

# UFR Lyon Est – CSCT- Session du 15 décembre 2010

## DOSSIER 1

Mr TAD R., est âgé de 78 ans (P: 87 kg T: 176 cm)

Il présente une fibrillation auriculaire (FA) permanente connue depuis 3 ans. Elle était considérée à l'époque comme idiopathique: la fonction ventriculaire était normale en échographie cardiaque transthoracique, l'OG n'était pas dilatée. Cependant sa réduction avait été impossible. Le patient avait donc été mis sous AVK (Préviscan). En plus des AVK, le patient prend 1 cp d'hémigoxine/j.

Le patient est diabétique type II sous ADO (metformine 850 mg 3 fois/j) et hypertendu (amlodipine 10 mg/j le matin). Il a pour ATCD un épisode banal de gastrite érosive bien réversible sous traitement il y a 4 ans.

Il est actuellement hospitalisé pour un angor stable apparu il y a 4 mois. La coronarographie confirme un aspect bitronculaire avec lésion serrée sur la coronaire droite et l'artère circonflexe, l'artère interventriculaire antérieure est simplement athéroscléreuse. La fraction d'éjection est toujours normale.

La décision de revascularisation a été prise. Elle ne sera pas chirurgicale car l'IVA n'est pas lésée. Une double angioplastie est réalisée avec implantation sur les deux sites de stents non pharmaco-actifs. La revascularisation est optimale et complète.

NB : Clairance créatinine à 79 ml/min

## QUESTIONS

### Question 1

Comment argumenter l'intérêt de la mise sous AVK dans le cadre de la FA chez ce patient?

### Question 2

Quel est alors l'INR cible et comment prescrivez-vous les prises de sang nécessaires?

### Question 3

Comment modifiez-vous les traitements avant la réalisation de la coronarographie ?

### Question 4

Comment modifiez-vous les traitements avant la réalisation de l'angioplastie coronaire (réalisée 3 jours plus tard)?

### Question 5

Quel sera le traitement complet après l'angioplastie coronaire en précisant la durée exacte de chaque composant?

### Question 6

Quatre mois après l'angioplastie coronaire, le patient présente quelques rares selles hémorragiques de sang rouge peu abondant. L'hémoglobine reste dans les limites de la normale. Comment gérez vous cette situation au complet de manière très pratique (examen complémentaire et modifications thérapeutiques) ?

# UFR Lyon Est - CSCT - session du 15 Décembre 2010

## DOSSIER 2

Monsieur X, 65 ans, est hospitalisé en urgence pour une anurie depuis 24 heures. Dans ses antécédents, on note essentiellement un tabagisme évalué à 40 paquets/année sevré depuis 5 ans, une hypertension artérielle traitée par Ramipril 5 mg et Amlodipine 10 mg depuis 15 ans, une hypercholestérolémie traitée par Atorvastatine 20 mg et un diabète de type 2 connu depuis 10 ans et traité par Metformine 500 un cp matin, midi et soir. Récemment, en raison d'une claudication, un doppler avait mis en évidence une sténose significative de l'artère fémorale gauche.

Il y a trois jours, une artériographie des membres inférieurs avait été réalisée pour effectuer une angioplastie de l'artère fémorale gauche. La veille de l'angioplastie, la créatininémie était à 85  $\mu\text{mol/l}$ , la natrémie à 140 mmol/l, la kaliémie à 4.8 mmol/l et l'hémoglobine glyquée à 8.1 %.

Aux urgences, la pression artérielle est à 185/110 mmHg et le patient est apyrétique. Il existe une dyspnée de repos. L'auscultation cardiaque retrouve une tachycardie régulière à 106 bat/min. L'auscultation pulmonaire retrouve de discrets crépitants aux bases. Il existe des oedèmes modérés et symétriques des membres inférieurs ne dépassant pas la moitié des mollets. Le patient pèse 95 kg pour 1,75 m. L'examen clinique ne met pas en évidence de globe vésical.

La radiographie du thorax montre un index cardio-thoracique supérieur à 0,5, des hiles distendus et des opacités floconneuses diffuses bilatérales. L'échographie rénale met en évidence deux reins de tailles normales sans dilatation des cavités pyélocalicielles. La vessie est vide.

Les examens biologiques sont les suivants : hémoglobine 120 g/dl, leucocytes 8200/mm<sup>3</sup>, plaquettes 250 000/mm<sup>3</sup>, CRP 4 mg/l, glycémie 1,8 g/l, créatininémie 380  $\mu\text{mol/l}$ , urée 19 mmol/l, sodium 137 mmol/l, potassium 6,5 mmol/l, chlore 88 mmol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12 mmol/l, Glycémie 8.0 mmol/l, pH artériel 7,28.

### **Question 1 :**

Quelle est la nature de l'insuffisance rénale ? Quel est le débit de filtration glomérulaire du patient ? Justifier votre réponse.

### **Question 2 :**

Quelle est l'hypothèse étiologique la plus probable de cette insuffisance rénale ?

### **Question 3 :**

Quel est l'état d'hydratation du patient ? Justifier votre réponse.

### **Question 4 :**

Décrivez les troubles acido-basiques du patient ? et quelle est votre hypothèse étiologique ? Justifier votre réponse.

### **Question 5 :**

Quelles sont les variations attendues de la PO<sub>2</sub> et de la PCO<sub>2</sub> du patient dans les gaz du sang artériel ? Justifier votre réponse.

### **Question 6 :**

Donner les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique que vous proposez pour les 24 premières heures avec la surveillance.

## Réponses sur 100

### Question 1 :

Quelle est la nature de l'insuffisance rénale ? Quel est le débit de filtration glomérulaire du patient ? Justifier votre réponse.

Insuffisance rénale aigue anurique organique

Le débit de filtration glomérulaire est à zéro chez tout patient anurique. Il n'est pas possible d'utiliser les formules d'évaluation de la filtration glomérulaire dans l'insuffisance rénale aigue.

Justification.

Aigue car fonction rénale récemment normale (créatininémie était à 85  $\mu\text{mol/l}$ ) et reins de taille normale

Organique car absence de dilatation des voies urinaires et pas de déshydratation.

### Question 2 : 15 points

Quelle est l'hypothèse étiologique la plus probable de cette insuffisance rénale ?

Nécrose tubulaire aigue secondaire à l'injection de produits de contraste iodés chez un patient diabétique.

Attention, la metformine n'est pas néphrotoxique en tant que telle.

### Question 3 :

Quel est l'état d'hydratation du patient ? Justifier votre réponse.

Hyperhydratation extra cellulaire pure (sans modification de l'hydratation intra cellulaire)

Justification

Oedèmes des MI

Oedème pulmonaire

Natrémie et osmolalité normales

### Question 4 :

Décrivez les troubles acido-basiques du patient ? et quelle est votre hypothèse étiologique ? Justifier votre réponse.

Acidose métabolique par insuffisance rénale aigue

Acidose lactique par accumulation de biguanide (metformine) en insuffisance rénale.

Acidose respiratoire liée à l'OAP

Justification

Augmentation du trou anionique  $137 - (88 + 12) = 37$  ou  $137 + 6.8 - (88 + 12) = 43.8$

Ph abaissé  $< 7.38$

### Question 5 :

Quelles sont les variations attendues de la  $\text{PO}_2$  et de la  $\text{PCO}_2$  du patient dans les gaz du sang artériel ? Justifier votre réponse.

Acidose métabolique prédominante:  $\text{PCO}_2$  diminué (baisse des bicarbonates)

Acidose respiratoire modeste due à une diminution de la ventilation dans l'OAP, hypoxie, hypocapnie dans l'atteinte légère (une hypercapnie dans atteinte plus grave).

**Question 6 :**

Donner les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique que vous proposez pour les 24 premières heures avec la surveillance.

Une oxygénothérapie pour une saturation en oxygène (SaO<sub>2</sub>) supérieure à 90% (à adapter aux gaz du sang) : selon le degré de gravité, cela peut aller de la simple mise sous oxygène par lunettes à la ventilation non invasive

L'utilisation de vasodilatateurs veineux (dérivés nitrés) et artériels par voie intraveineuse

En raison de l'hyperkaliémie

- Résine échangeuse de potassium (kayexalate) par voie orale ou intra rectale
- Insuline plus glucose
- Discuter l'hémodialyse en fonction de la kaliémie à 2 heures

Diurétiques de l'anse par voie veineuse,

Un traitement anticoagulant à dose préventive. Calciparine en raison de l'Insuffisance rénale

Attention pas de bicarbonates IV ou oral (-4 points)

Surveillance

Scope, PA toutes les 30 min puis toutes les heures en fonction de l'évolution.

Diurèse horaire, Gaz du sang à 2 heures, 6 heures puis en fonction de l'évolution.

Ionogramme créatininémie (Kaliémie ++ ) à 2 heures, 6 heures puis en fonction de l'évolution.

# **EFFICACITE DU LOSARTAN SUR LA REDUCTION DE LA MORBI-MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE DANS L'HTA : UNE ETUDE RANDOMISEE VERSUS ATENOLOL**

**1. Rédiger un résumé de l'article en 250 mots sur la grille fournie**

**2. Répondre aux questions suivantes :**

**Question 1 :**

Quelle est l'hypothèse clinique testée par les auteurs lors de la rédaction du protocole d'étude.

**Question 2 :**

Quelles sont les modalités de sélection des sujets, critères d'inclusion et critères d'exclusion.

**Question 3 :**

Analysez le schéma thérapeutique à partir de la figure 1.

**Question 4 :**

Analysez la présentation et l'utilité de la figure 2.

**Question 5 :**

Discuter la signification statistique des résultats sur le critère principal.

**Question 6 :**

Discuter la signification clinique des résultats

**Question 7 :**

Indiquer le niveau de preuve de l'étude (grille de la HAS).

**Question 8 :**

Discuter la ou les décisions médicales auxquelles peuvent conduire les résultats et la conclusion de l'article.

## Articles

## Efficacité du losartan sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans l'HTA (LIFE : Losartan Intervention For Endpoint In Hypertension Study) : une étude randomisée versus aténolol

Björn Dahlöf, Richard B Devereux, Sverre E Kjeldsen, Stevo Julius, Gareth Beevers, Ulf de Faire, Frej Fyhrquist, Hans Ibsen, Krister Kristiansson, Ole Lederballe-Pedersen, Lars H Lindholm, Markku S Nieminen, Per Omvik, Suzanne Oparil, Hans Wedel, pour le groupe d'étude LIFE\*

Lancet 2002; 359: 995-1003

Voir commentaire page 990

### Introduction

Les bénéfices du traitement médicamenteux de l'HTA sur la diminution de la pression artérielle sont bien établis, particulièrement chez les sujets à haut risque.<sup>1</sup> Cependant, les patients traités pour hypertension ont encore une fréquence de complications cardio-vasculaires liées à l'hypertension bien plus élevée que les patients normotendus. Cette anomalie peut s'expliquer par l'incapacité d'atteindre une pression artérielle normale, par une lésion résiduelle d'un organe cible, telle que l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), ou par les deux.

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint)<sup>2</sup> a été conçue au début des années 1990 en prenant en compte plusieurs facteurs : les bêta-bloquants et les diurétiques ne font pas revenir à la normale le taux de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires chez les patients hypertendus. L'hypertrophie ventriculaire gauche est une manifestation clé de la maladie cardio-vasculaire préclinique et un facteur de risque indépendant de toutes les complications cardio-vasculaires de l'HTA, la régression de l'HVG a des bénéfices pronostiques potentiels qui sont indépendants de la pression artérielle.<sup>3</sup> L'angiotensine II est associée au développement de l'HVG,<sup>4</sup> et le blocage de l'angiotensine II peut être spécialement efficace pour faire régresser l'HVG.<sup>5,6</sup> Les données expérimentales<sup>7</sup> et cliniques<sup>8</sup> suggèrent que le blocage de l'action de l'angiotensine II peut avoir un effet protecteur au-delà de la diminution de la pression artérielle. Jusqu'à ce jour, aucun médicament antihypertenseur n'a prévenu la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires au-delà de la réduction de la pression artérielle obtenue avec des bêta-bloquants et des diurétiques.<sup>1,8</sup>

Le losartan a été le premier antagoniste des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II disponible<sup>9</sup> et l'aténolol a été choisi comme médicament approprié pour être comparé avec le losartan parce qu'il est reconnu dans le monde entier comme un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'hypertension avec une efficacité antihypertensive semblable à celle du losartan<sup>10</sup>. Il offre des bénéfices dans le traitement de l'hypertension et dans la protection cardio-vasculaire secondaire.<sup>11-13</sup> L'hydrochlorothiazide peut être ajouté aux deux médicaments si la réduction de pression artérielle est insuffisante. L'hypothèse principale de l'étude LIFE était que le blocage sélectif des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II avec le losartan serait plus efficace que le blocage des récepteurs  $\beta$  avec l'aténolol pour réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les patients avec une HTA essentielle et des signes d'HVG. LIFE est une étude faite à l'initiative des investigateurs, en double aveugle, double placebo, randomisée, comparant les effets à long terme du losartan et ceux de l'aténolol

Sahlgrenska University Hospital/Östra, Gothenburg, Suède (Prof B Dahlöf MD); Cornell Medical Center, New York, NY, États-Unis (Prof R B Devereux MD); Ullevaal University Hospital, Oslo, Norvège (S E Kjeldsen MD); University of Michigan, Ann Arbor, MI, États-Unis (Prof S Julius MD); City Hospital, Birmingham, Royaume-Uni (Prof G Beevers MD); Karolinska University Hospital, Stockholm, Suède (Prof U de Faire MD); Helsinki University Central Hospital, Finlande (Prof F Fyhrquist MD); Glostrup University Hospital, Denmark (H Ibsen MD); Merck Research Laboratories Scandinavia, Stockholm (K Kristiansson PhD); Viborg Hospital, Danemark (O Lederballe-Pedersen MD); Umeå University, Suède (Prof L H Lindholm MD); Helsinki University Central Hospital, Finlande (Prof M S Nieminen MD); Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège (Prof P Omvik MD); University of Alabama, Birmingham, Alabama, AL, États-Unis (Prof S Oparil MD); and The Nordic School of Public Health, Gothenburg (Prof H Wedel PhD)

Correspondance à : Prof Björn Dahlöf, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Östra, SE-416 85 Gothenburg, Suède (e-mail: bdahlöf@scandinaviancri.se)

chez les patients avec HTA et HVG. Le critère principal d'évaluation est la morbi/mortalité cardio-vasculaire, critère composite associant les décès cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde et les AVC. Les autres objectifs sont la mortalité totale, l'angor ou l'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation, les procédures de revascularisation coronaire ou périphérique, les arrêts cardiaques réanimés et l'apparition de nouveaux cas de diabète.

## Méthodes

### Patients

Le protocole complet de l'étude avec la méthodologie, l'organisation, les mesures cliniques, les définitions des critères d'évaluation, le rationnel du choix du comparateur, les calculs de puissance statistique, les détails du recrutement, les caractéristiques à l'inclusion et les résultats d'un an de suivi de la population de patients LIFE ont été publiés.<sup>2,14,15</sup>

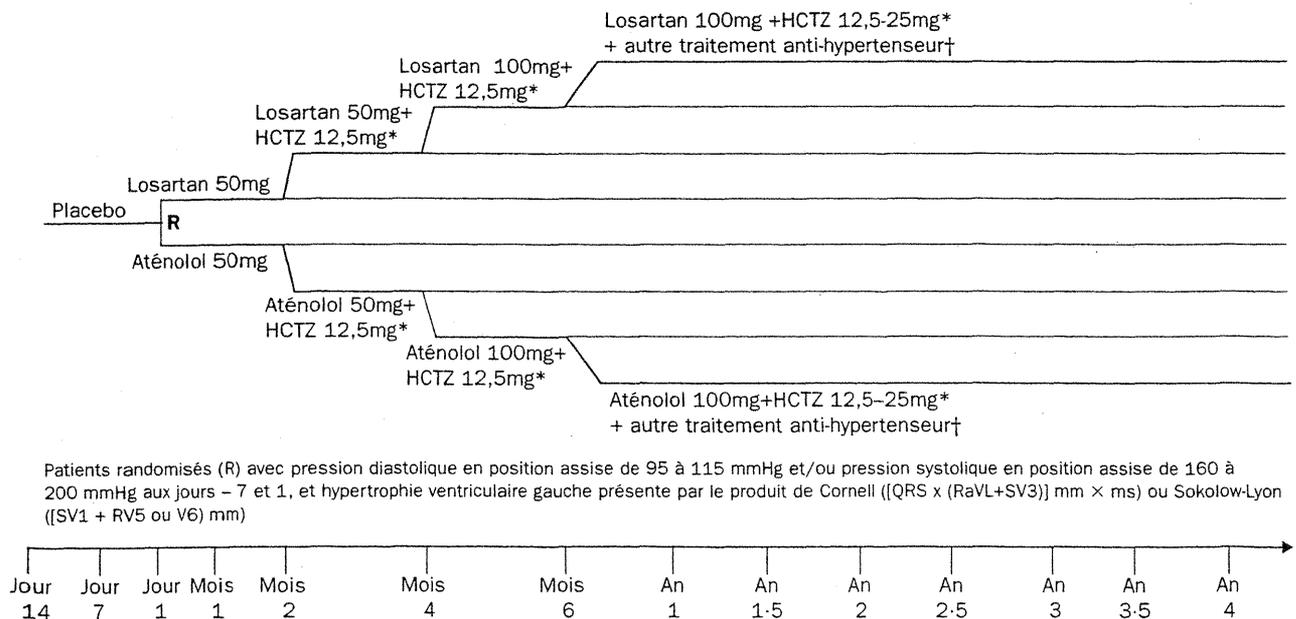
Nous avons inclus des patients âgés de 55 à 80 ans, avec une HTA préalablement traitée ou non, et des signes électrocardiographiques d'HVG ; Nous avons exclu les patients ayant une hypertension secondaire ; un infarctus du myocarde ou un AVC au cours des 6 derniers mois ; les patients avec angor nécessitant un traitement avec des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques ; les patients avec insuffisance cardiaque ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 %, ou des anomalies qui, selon l'avis du médecin traitant, exigeaient un traitement avec le losartan, ou un autre antagoniste des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II, l'aténolol ou un autre bêta-bloquant, l'hydrochlorothiazide ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Nous avons réparti les patients par tirage au sort pour recevoir un traitement à base soit de losartan soit d'aténolol après 1 ou 2 semaines de placebo si la pression artérielle résiduelle (vallée) en position assise était de 160 à 200 mmHg pour la systolique, 95-115 mmHg pour la diastolique ou les deux. Le protocole de l'étude a été approuvé par tous les comités d'éthique locaux et réalisé conformément à la déclaration d'Helsinki. L'étude a été supervisée par un comité indépendant de surveillance des données et de sécurité.<sup>2</sup> Tous les patients ont donné leur consentement éclairé.

### Procédure

Nous avons suivi les patients pendant au moins 4 ans avec des visites régulières et avons augmenté les doses de médicaments pour atteindre une pression artérielle cible inférieure à 140/90 mmHg (figure 1). Tous les électrocardiogrammes de dépistage, d'inclusion, périodiques, annuels et définissant les critères d'évaluation ont été examinés par un laboratoire central pour l'évaluation des signes d'HVG et le codage Minnesota. Pour diagnostiquer l'HVG, nous avons utilisé le produit de la durée QRS et de l'indice de Cornell (avec un ajustement de 8 mm chez les femmes<sup>18</sup> et une valeur seuil de 2440 mm × ms), parce que l'étude combinée du voltage et de la durée du complexe QRS augmente la sensibilité pour la détection d'HVG avec un niveau acceptable de spécificité.<sup>16,17</sup> Pour les patients recrutés après le 30 avril 1996 (n=7708), nous avons réduit l'ajustement de l'index de Cornell à 6 mm chez les femmes et avons accepté un indice de Sokolow-Lyon supérieur à 38 mm comme critère alternatif d'HVG.<sup>2,19,20</sup> Au cours d'une étude pilote de LIFE, presque 25 % des patients traités pour hypertension âgés de 55 à 80 ans avaient des signes d'HVG selon nos critères ECG.<sup>2</sup> Ces critères composites ECG ont une spécificité d'environ 95 % chez les sujets sains et une sensibilité de 50 % chez les patients avec HVG confirmée à l'autopsie ou à l'échocardiographie. Sur la base de ces données, nous avons estimé (et plus tard confirmé)<sup>21</sup> qu'au moins 70 % des patients qui étaient conformes à nos critères ECG d'électrocardiogramme de dépistage avaient une HVG anatomique.

Un comité de classification des critères d'évaluation comprenant deux cliniciens maintenus en insu, a examiné les dossiers cliniques de tous les événements cardio-vasculaires reportés par les centres investigateurs pour déterminer s'ils satisfaisaient aux critères définis. Le comité a utilisé les résultats du codage Minnesota des électrocardiogrammes par le laboratoire central pour étudier la présence et l'évolution des signes d'infarctus du myocarde et d'autres anomalies. Les désaccords sur la classification des critères ont été résolus par des révisions faites par plusieurs personnes. Les décès ont été reportés séparément et directement au comité indépendant de surveillance des données et des mesures de sécurité pour validation.

Nous avons également mesuré dans deux laboratoires centraux, les concentrations sériques et plasmatiques d'hémoglobine, de



\*Évaluation augmentée si la pression diastolique en position assise  $\geq 90$  mmHg ou pression systolique en position assise  $\geq 140$  mmHg.

†Évaluation encouragée si la pression diastolique en position assise  $\geq 90$  mmHg ou la pression systolique en position assise  $\geq 140$  mmHg mais obligatoire si la tension artérielle en position assise est  $\geq 160/95$  mmHg. Addition interdite d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagoniste des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II ou de bêta-bloqueurs.

Figure 1: schéma posologique et critères d'électrocardiographie  
HCTZ=hydrochlorothiazide.

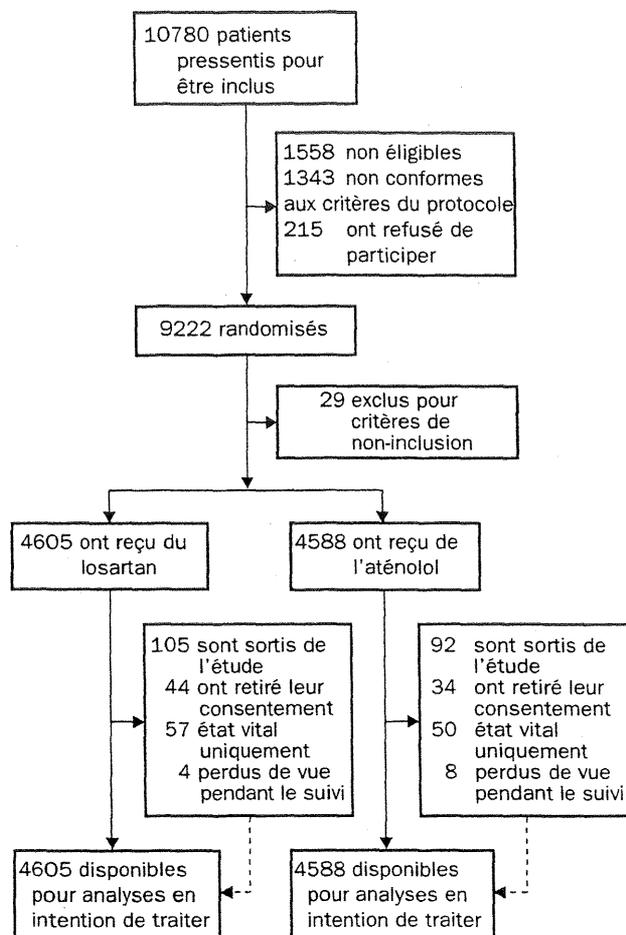


Figure 2: Méthodologie de l'étude

créatinine, d'alanine aminotransférase, de glucose, d'acide urique, de sodium, de potassium, de cholestérol total et HDL et les concentrations urinaires d'albumine et de créatinine. Le centre d'ECG a également évalué les infarctus du myocarde silencieux et

non reconnus (données non présentées) et la régression d'HVG. Les nouveaux cas de diabète, définis selon les critères OMS de 1985,<sup>22</sup> ont été évalués par un sous-comité du comité de pilotage. La pression artérielle en position assise a été mesurée à la vallée (c'est-à-dire 24 heures après la prise du médicament, entre 22 et 26 heures). Les événements indésirables, classés comme liés ou non aux médicaments et graves ou non graves ont été surveillés tout au long de l'étude.

Le suivi des critères de l'étude a été interrompu lorsqu'il a été projeté qu'un nombre de critères principaux suffisant pour la validité de l'étude surviendrait (16 sept. 2001, à 24 h, heure locale). Après la date de fin de l'étude, les patients ont eu une visite clinique de suivi ou au moins à un examen des fonctions vitales dans les 6 semaines. Toutes les données cliniques ont été vérifiées à partir des documents sources avant d'être saisies sur place par des moniteurs de l'étude dans un système de saisie de données à distance sur ordinateur portable. Elles ont ensuite été transférées par voie électronique à une base de données centrale.

### Méthodes statistiques

Pour détecter une différence relative entre les groupes de traitement d'au moins 15 % avec une puissance de 80 % et plus ou moins 5 % de significativité, l'étude a été poursuivie jusqu'à ce qu'au moins 1040 patients présentent un événement principal mais au moins 4 ans après le recrutement du dernier patient). La taille de l'échantillon prévue de 8300 patients était basée sur la projection d'un nombre d'événements de 15 % au cours de 5 ans dans le groupe aténolol (12,75 % dans le groupe losartan) et était conçue pour inclure 1040 événements principaux dans les 4 ans suivant l'inclusion du dernier patient.

Des numéros de randomisation ont été alloués aux groupes de traitement en utilisant un programme de randomisation généré par ordinateur ; les patients ont été classés comme étant assignés à un groupe en fonction du numéro de randomisation. Tous les patients ont reçu en aveugle du losartan et de l'aténolol, sous forme d'un comprimé de traitement actif et un comprimé de placebo.

L'analyse de tous les critères d'évaluation cardio-vasculaires a été faite en intention de traiter ; tous les patients randomisés ont été inclus dans leur groupe de traitement et toutes les données de suivi disponibles ont été analysées de la randomisation jusqu'à la fin de l'étude. L'analyse du critère principal composite a été validée par une méthode « per protocole » qui excluait les résultats des patients 14 jours après que ceux-ci aient arrêté le médicament de l'étude. Nous avons exclu les critères d'évaluation non confirmés par l'ECG. Les

	Losartan (n=4605)	Aténolol (n=4588)	population de l'étude (n=9193)
<b>Caractéristiques démographiques et cliniques</b>			
Âge (ans)*	66,9 (7,0)	66,9 (7,0)	66,9 (7,0)
Femmes	2487 (54%)	2476 (54%)	4963 (54%)
Origine ethnique			
Blanc	4258 (92%)	4245 (93%)	8503 (92%)
Noir	270 (6%)	263 (6%)	533 (6%)
Hispanique	47 (1%)	53 (1%)	100 (1%)
Asiatique	25 (0,5%)	18 (0,4%)	43 (0,5%)
Autre	5 (0,1%)	9 (0,2%)	14 (0,2%)
Pression artérielle (mmHg)*			
Systolique	174,3 (14,2)	174,5 (14,4)	174,4 (14,3)
Diastolique	97,9 (8,8)	97,7 (9,0)	97,8 (8,9)
Fréquence cardiaque (bpm)*	73,9 (11,0)	73,7 (11,2)	73,8 (11,1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	28,0 (4,8)	28,0 (4,8)	28,0 (4,8)
Indice de Cornell (mm × ms)*	2834,4 (1065,4)	2824,1 (1033,3)	2828,8 (1049,5)
Sokolow-Lyon (mm)*	30,0 (10,6)	30,1 (10,4)	30,0 (10,5)
Score de risque de Framingham*	0,223 (0,095)	0,225 (0,096)	0,224 (0,096)
Fumeurs	729 (16%)	770 (17%)	1499 (16%)
<b>Antécédents médicaux</b>			
Maladie vasculaire	1203 (26%)	1104 (24%)	2307 (25%)
Maladie coronarienne	771 (17%)	698 (15%)	1469 (16%)
Maladie cérébrovasculaire	369 (8%)	359 (8%)	728 (8%)
Maladie vasculaire périphérique	276 (6%)	244 (5%)	520 (6%)
Fibrillation auriculaire	150 (3%)	174 (4%)	324 (4%)
Hypertension systolique isolée†	660 (14%)	666 (15%)	1326 (14%)
Diabète	586 (13%)	609 (13%)	1195 (13%)

Bpm=batttements par minute. IMC =Indice de masse corporelle Les données sont indiquées en chiffre (%) sauf indication contraire.

\*Les données sont indiquées en moyenne (É.-T.) †Définition  $\geq 160/<90$  mmHg.

Tableau 1 : Caractéristiques de base

	Losartan	Aténolol
<b>Doses des médicaments</b>		
50 mg uniquement	434 (9%)	436 (10%)
50 mg + autres médicaments*	844 (18%)	930 (20%)
100 mg avec ou sans médicaments supplémentaires*	2284 (50%)	1979 (43%)
Seul	95 (2%)	78 (2%)
Avec HCTZ uniquement	829 (18%)	713 (16%)
Avec d'autres médicaments uniquement	162 (4%)	172 (4%)
Avec HCTZ et d'autres médicaments	1198 (26%)	1016 (22%)
Médicaments hors traitements de l'étude	1043 (23%)	1243 (27%)

\*Y compris l'hydrochlorothiazide (HCTZ).

Tableau 2 : Nombre de patients traités par le médicament de l'étude ayant eu un événement principal ou à la fin du suivi.

patients qui ont eu plus d'un événement du critère principal ont été comptabilisés comme ayant eu un événement dans toutes les analyses des critères pertinents ; cependant, seul le premier événement dans une catégorie spécifique a été comptabilisé dans les analyses individuelles. Les analyses de la tolérance ont inclus tous les patients à partir de la date de randomisation jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à la date à laquelle le médicament de l'étude a été abandonné de façon définitive quel que soit le premier des deux.

La différence entre les groupes de traitement par rapport aux événements cliniques a été évaluée selon un modèle de régression de Cox avec le degré d'HVG (mesuré comme variable continue) et l'évaluation du score de risque de Framingham<sup>23</sup> définie par les caractéristiques à l'inclusion comme covariables. Nous avons choisi cette analyse ajustée avant le début de l'étude pour prendre en compte des différences dans les facteurs de risque à l'inclusion. Nous avons fait une analyse secondaire non ajustée pour valider les résultats ajustés. Les effets du traitement ont été mesurés par les rapports de risques (risques relatifs) et 95 % d'IC par les modèles de régression de Cox. La réduction du risque avec le losartan par rapport à l'aténolol a été calculée comme  $100 \times (1 - \text{risque relatif})$ . Les taux d'événements en fonction du temps sont présentés sous forme de courbes de Kaplan-Meier. L'ajustement en fonction de la pression artérielle a été calculé à partir des modèles de régression de Cox en prenant les pressions artérielles au cours de l'étude comme covariables temps-dépendantes. Les résultats de l'analyse du critère principal ont été validés indépendamment par le statisticien du comité de pilotage de l'étude. Les différences inter-groupes des variations d'HVG mesurées par l'ECG ont été analysées avec le test de Wilcoxon et la fréquence des effets indésirables avec la méthode exacte de Fisher.

Le comité indépendant de données et de sécurité a monitoré les résultats intermédiaires de l'étude. Pour tenir compte des deux analyses intermédiaires d'efficacité (après la survenue d'un tiers et de deux tiers des événements principaux), l'analyse finale de la variable critère principal a été testée à un niveau de significativité de plus ou moins 4,6 %. Tous les autres tests ont été effectués à des niveaux de significativité de plus ou moins 5 %.

Objectifs	Losartan (n=4605)		Aténolol (n=4588)		Risque ajusté rapport (95% IC)†	p	Risque non ajusté rapport (95% IC)	p
	n	Taux*	n	Taux				
Critère composite primaire‡	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	0,87 (0,77-0,98)	0,021	0,85 (0,76-0,96)	0,009
Mortalité cardiovasculaire	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	0,89 (0,73-1,07)	0,206	0,87 (0,72-1,05)	0,136
AVC	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	0,75 (0,63-0,89)	0,001	0,74 (0,63-0,88)	0,0006
Infarctus du myocarde	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	1,07 (0,88-1,31)	0,491	1,05 (0,86-1,28)	0,628
Autres objectifs définis								
Mortalité totale	383 (8%)	17,3	431 (9%)	19,6	0,90 (0,78-1,03)	0,128	0,88 (0,77-1,01)	0,077
Hospitalisation pour :								
Angor	160 (3%)	7,4	141 (3%)	6,6	1,16 (0,92-1,45)	0,212	1,13 (0,90-1,42)	0,284
Insuffisance cardiaque	153 (3%)	7,1	161 (4%)	7,5	0,97 (0,78-1,21)	0,765	0,95 (0,76-1,18)	0,622
Revascularisation	261 (6%)	12,2	284 (6%)	13,3	0,94 (0,79-1,11)	0,441	0,91 (0,77-1,08)	0,292
Réanimation après arrêt cardiaque	9 (0,2%)	0,4	5 (0,1%)	0,2	1,91 (0,64-5,72)	0,250	1,80 (0,60-5,36)	0,294
Nouveau cas d'apparition de diabète	241 (6%)	13,0	319 (8%)	17,4	0,75 (0,63-0,88)	0,001	0,75 (0,63-0,88)	0,001

\*Par 1000 années-patient de suivi. † En fonction du degré d'hypertrophie ventriculaire gauche et du score de risque de Framingham lors de la randomisation. ‡Mortalité cardiovasculaire, AVC et infarctus du myocarde (nombre de patients avec premier événement principal). §Chez les patients sans diabète lors de la randomisation (losartan, n=4019 ; aténolol, n=3979).

Tableau 3 : Objectifs

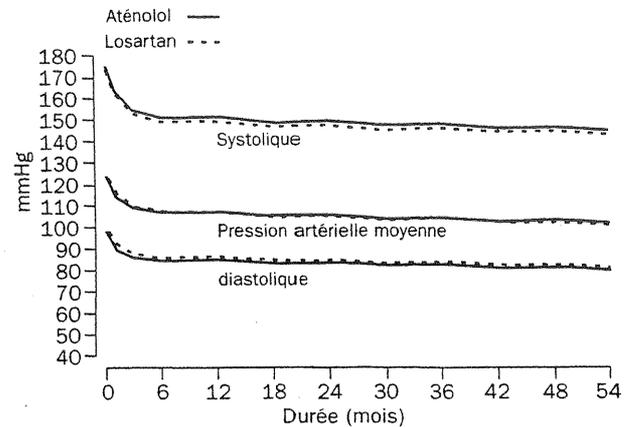


Figure 3: Pression artérielle pendant le suivi

#### Rôle du sponsor

Les données de l'étude sont conservées dans une base de données Merck. Merck a assuré au comité de pilotage de l'étude un accès libre à toutes les données. Le comité de pilotage a été libre d'interpréter les données et d'écrire l'article. Le résultat a été validé indépendamment par le statisticien du comité de pilotage de l'étude.

#### Résultats

9222 patients ont été répartis par tirage au sort dans un des groupes de traitement. Les données de 9193 patients ont été disponibles pour l'analyse finale (figure 2). Ce chiffre est indiqué comme 9194 dans la référence 15, mais un patient avait été compté par erreur comme randomisé bien qu'il n'ait pas reçu les médicaments de l'étude. Nous avons inclus les patients de juin 1995 jusqu'au 2 mai 1997, dans 945 centres au Danemark (1391), en Finlande (1485), en Islande (133), en Norvège (1415), en Suède (2245), au Royaume-Uni (817) et aux États-Unis (1707). Le critère principal d'évaluation est survenu chez 1096 patients au cours de 44119 années-patient de suivi. Le tableau 1 indique que les groupes étaient homogènes en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, la sévérité de l'hypertension, la prévalence de maladies cardio-vasculaires associées, l'évaluation du score de risque de Framingham et les critères d'HVG à l'ECG.

Le suivi moyen (de la randomisation au décès, à la perte de vue, ou à la fin de l'étude) a été de 4,8 ans (DS 0,9). Les patients des groupes losartan et aténolol sont restés sous traitement pendant respectivement 84 % et 80 % de la période de suivi. Le tableau 2 indique la distribution des médicaments de l'étude à la fin de la période de suivi ou à la survenue du premier événement principal, si celui-ci a eu lieu plus tôt. La répartition des médicaments ajoutés aux médicaments de l'étude et à l'hydrochlorothiazide n'était pas différente dans les 2 groupes. Les doses moyennes de losartan et d'aténolol chez les patients qui ont continué les médicaments jusqu'à la fin de l'étude ont été respectivement de 82 (24) et 79mg (26). La figure 3 indique que les pressions artérielles ont été réduites de

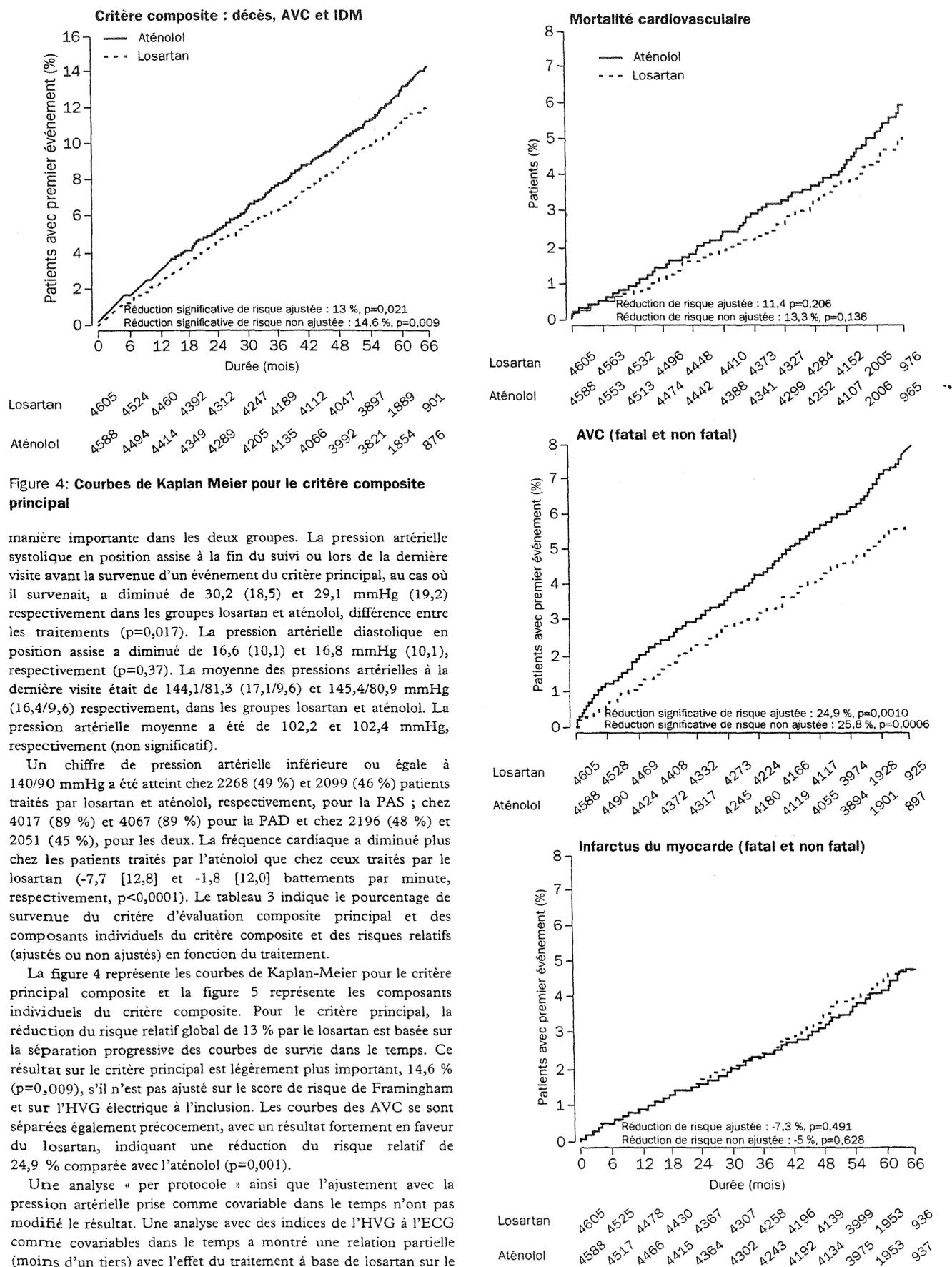


Figure 4: Courbes de Kaplan Meier pour le critère composite principal

manière importante dans les deux groupes. La pression artérielle systolique en position assise à la fin du suivi ou lors de la dernière visite avant la survenue d'un événement du critère principal, au cas où il survenait, a diminué de 30,2 (18,5) et 29,1 mmHg (19,2) respectivement dans les groupes losartan et atémolol, différence entre les traitements ( $p=0,017$ ). La pression artérielle diastolique en position assise a diminué de 16,6 (10,1) et 16,8 mmHg (10,1), respectivement ( $p=0,37$ ). La moyenne des pressions artérielles à la dernière visite était de 144,1/81,3 (17,1/9,6) et 145,4/80,9 mmHg (16,4/9,6) respectivement, dans les groupes losartan et atémolol. La pression artérielle moyenne a été de 102,2 et 102,4 mmHg, respectivement (non significatif).

Un chiffre de pression artérielle inférieure ou égale à 140/90 mmHg a été atteint chez 2268 (49 %) et 2099 (46 %) patients traités par losartan et atémolol, respectivement, pour la PAS ; chez 4017 (89 %) et 4067 (89 %) pour la PAD et chez 2196 (48 %) et 2051 (45 %), pour les deux. La fréquence cardiaque a diminué plus chez les patients traités par l'atémolol que chez ceux traités par le losartan (-7,7 [12,8] et -1,8 [12,0] battements par minute, respectivement,  $p<0,0001$ ). Le tableau 3 indique le pourcentage de survenue du critère d'évaluation composite principal et des composants individuels du critère composite et des risques relatifs (ajustés ou non ajustés) en fonction du traitement.

La figure 4 représente les courbes de Kaplan-Meier pour le critère principal composite et la figure 5 représente les composants individuels du critère composite. Pour le critère principal, la réduction du risque relatif global de 13 % par le losartan est basée sur la séparation progressive des courbes de survie dans le temps. Ce résultat sur le critère principal est légèrement plus important, 14,6 % ( $p=0,009$ ), s'il n'est pas ajusté sur le score de risque de Framingham et sur l'HVG électrique à l'inclusion. Les courbes des AVC se sont séparées également précocement, avec un résultat fortement en faveur du losartan, indiquant une réduction du risque relatif de 24,9 % comparée avec l'atémolol ( $p=0,001$ ).

Une analyse « per protocole » ainsi que l'ajustement avec la pression artérielle prise comme covariable dans le temps n'ont pas modifié le résultat. Une analyse avec des indices de l'HVG à l'ECG comme covariables dans le temps a montré une relation partielle (moins d'un tiers) avec l'effet du traitement à base de losartan sur le résultat principal. Pour les patients appartenant à la catégorie à moindre risque, sans maladie vasculaire ni diabète, les nombres d'événements principaux ont été de 232/3022 (8 %) avec losartan et

Figure 5: Courbes de Kaplan-Meier pour les critères séparés

	Losartan	Aténolol	p
<b>Événements indésirables spécifiés à l'avance</b>			
Œdème angio-neurotique	6 (0,1%)	11 (0,2%)	0,237
Bradycardie	66 (1%)	391 (9%)	<0,0001
Cancer	356 (8%)	315 (7%)	0,118
Extrémités froides	178 (4%)	269 (6%)	<0,0001
Toux	133 (3%)	113 (2%)	0,220
Étourdissements	771 (17%)	727 (16%)	0,247
Hypotension	121 (3%)	75 (2%)	0,001
Dysfonction sexuelle	164 (4%)	214 (5%)	0,009
Troubles du sommeil	30 (0,7%)	38 (0,8%)	0,333
<b>Autres événements* indésirables communs</b>			
Albuminurie	213 (5%)	293 (6%)	0,0002
Hyperglycémie	239 (5%)	300 (7%)	0,007
Asthénie/fatigue	691 (15%)	802 (17%)	0,001
Dorsalgie	568 (12%)	477 (10%)	0,004
Douleur thoracique	519 (11%)	463 (10%)	0,068
Dyspnée	457 (10%)	648 (14%)	<0,0001
Œdème des membres inférieurs	539 (12%)	637 (14%)	0,002
Pneumonie	218 (5%)	269 (6%)	0,018

\*fréquence >5 % dans un des groupes de traitement et différence entre les groupes de traitement >1 %.

Tableau 4: Événements indésirables

288/3089 (9 %) avec l'aténolol (risque relatif 0,82,  $p=0,029$ ).

Parmi les autres critères préspecifiés (tableau 3), il y a eu une incidence plus faible (25 %) d'apparition de nouveaux cas de diabète dans le groupe losartan par rapport au groupe aténolol. Il y a eu également une tendance à une mortalité totale plus faible avec le losartan (tableau 3). La tendance à une mortalité non cardiovasculaire a été aussi plus faible dans le groupe losartan. Aucune cause particulière de décès n'a été observée de manière prédominante.

Le tableau 4 indique les événements indésirables spécifiés à l'avance et les événements indésirables survenus avec une fréquence supérieure à 5 % dans au moins un groupe de traitement avec une différence d'au moins 1 % entre les groupes. L'abandon de l'étude à la suite de tout événement indésirable, d'événements indésirables liés aux médicaments, des événements indésirables graves et des événements indésirables graves et liés aux médicaments ont été moins fréquents chez les patients traités par le losartan que chez les patients traités par l'aténolol (figure 6). Le tableau 5 indique les modifications des paramètres biologiques à la fin de l'étude.

À la fin de l'étude, le produit de Cornell moyen a été réduit de 290 (753) et de 124 mm × ms (807), respectivement, dans les groupes losartan et aténolol; et l'indice de Sokolow-Lyon a été réduit de 4,6 (6,7) et 2,7 mm (6,9), respectivement. La figure 7 indique le pourcentage de réduction de chaque critère ECG à la fin de l'étude.

## Discussion

Nos résultats indiquent que le losartan, un antagoniste des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II, a été supérieur à l'aténolol pour réduire la fréquence du critère principal composite associant les décès cardiovasculaires, les AVC et les infarctus du myocarde. La réduction du critère principal composite de morbi/mortalité cardio-vasculaire était significative à la fois avant (14,6 %,  $p=0,009$ ) et après (13,0 %,  $p=0,021$ ) l'ajustement en fonction du score de risque de Framingham

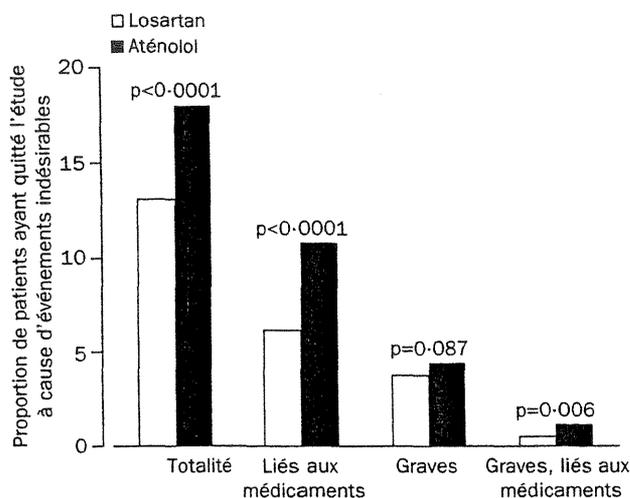


Figure 6: Événements indésirables (EI)

p représente la différence entre les groupes.

et du degré d'HVG-ECG à l'inclusion. Une réduction importante de la pression artérielle a été observée avec les deux médicaments, avec une légère différence entre les groupes sur la pression artérielle systolique et diastolique mais pas sur la pression artérielle moyenne. Un autre ajustement du résultat principal en fonction des variations des pressions systoliques, diastoliques et moyennes n'a pas apporté de changement notable sur la réduction de l'objectif principal. De plus, nos résultats contrastent avec ceux provenant d'autres études comparant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs calciques et les alpha-bloquants aux bêta-bloquants, aux diurétiques, ou à l'association des deux, dans lesquelles il n'y avait pas de différence sur le résultat principal entre les groupes de traitement.<sup>18</sup> Nos résultats indiquent que le losartan réduit la morbi/mortalité cardio-vasculaire de façon plus importante qu'un antihypertenseur de référence (aténolol).

Le losartan a réduit plus fortement le nombre d'AVC fatals et non fatals que les autres médicaments.<sup>1</sup> Une réduction supplémentaire de 25 % du nombre d'AVC avec le losartan est un résultat important, l'AVC étant l'une des causes majeures de décès et d'incapacité; les AVC ont été plus fréquents que l'infarctus du myocarde dans cette étude et dans les autres études réalisées aux cours des dix dernières années.<sup>24</sup> Le fait que le losartan peut avoir un effet important sur l'AVC au-delà de la diminution de la pression artérielle conforte les résultats de l'étude HOPE vs placebo,<sup>7</sup> qui suggèrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine offrent une protection contre l'AVC au-delà de la diminution de la pression artérielle. De plus, l'HVG (confirmée à la fois par ECG et par échocardiographie) est un marqueur du risque d'événements cérébrovasculaires indépendant de la pression artérielle.<sup>25</sup>

Le pourcentage plus faible d'apparition de nouveaux cas de diabète (différence de 25 %) avec le losartan confirme les études conduites avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,<sup>13a</sup> et

	Losartan (n=4605)			Aténolol (n=4588)		
	Valeurs de base	Année 4	Variations	Valeurs de base	Année 4	Variations
Hémoglobine (g/l)	142,5 (11,8)	138,8 (13,8)	-3,7 (10,8)	142,8 (11,6)	141,5 (13,6)	-1,3 (10,8)
Sodium (mmol/l)	140,3 (2,5)	139,9 (3,1)	-0,5 (3,3)	140,3 (2,5)	140,0 (3,1)	-0,3 (3,4)
Potassium (mmol/l)	4,2 (0,4)	4,1 (0,4)	0,0 (0,4)	4,2 (0,4)	4,1 (0,4)	-0,1 (0,5)
Alanine aminotransférase (UI/l)	28,2 (25,7)	27,0 (18,7)	1,2 (25,5)	28,4 (19,0)	27,6 (17,8)	0,8 (18,7)
Glycémie (mmol/l)	6,0 (2,0)	6,2 (2,3)	0,3 (2,2)	6,0 (2,1)	6,3 (2,2)	0,4 (2,2)
Cholestérol total (mmol/l)	6,0 (1,1)	5,7 (1,1)	-0,3 (1,0)	6,1 (1,1)	5,8 (1,1)	-0,3 (1,0)
HDL (mmol/l)	1,50 (0,43)	1,47 (0,38)	-0,03 (0,27)	1,50 (0,44)	1,41 (0,36)	-0,09 (0,27)
Acide urique (mmol/l)	328,2 (76,9)	347,7 (90,0)	19,5 (72,2)	328,8 (77,1)	375,9 (93,1)	47,2 (76,8)
Créatinine (mmol/l)	85,9 (19,2)	97,0 (25,2)	11,2 (20,4)	85,2 (19,4)	96,2 (24,4)	11,0 (19,7)

Les données sont indiquées en moyenne (É.-T. (écart-type)).

Tableau 5: Valeurs biologiques

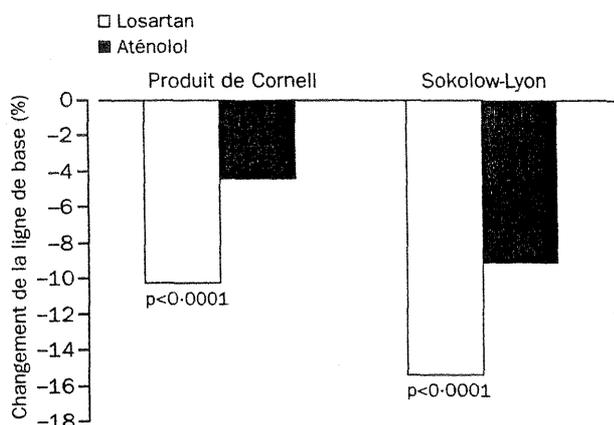


Figure 7: Variations de l'indice de Cornell et Sokolow-Lyon  
p représente la différence entre les groupes.

pourrait être dû à un effet différent sur de l'insulinorésistance. L'incidence de l'infarctus du myocarde n'a pas différé entre les groupes losartan et aténolol. Ce résultat est encourageant alors que la réduction de la fréquence cardiaque, et par conséquent de la demande en oxygène du myocarde, est généralement supposée contribuer aux propriétés cardioprotectrices des bêta-bloquants<sup>12,13</sup> et aurait pu supplanter les effets vasculaires coronaires bénéfiques du losartan.<sup>37</sup>

Le traitement antihypertenseur est souvent limité par le fait que les doses plus élevées des médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle augmentent les effets secondaires et, par conséquent diminuent, la compliance des patients. Le taux plus faible d'événements indésirables avec le losartan a permis d'obtenir une tolérance meilleure que celle de l'aténolol. Il en résulte que plus de patients du groupe losartan que du groupe aténolol ont continué à prendre leur traitement jusqu'à la fin de l'étude, ce qui pourrait avoir des conséquences immédiates dans la pratique clinique.

L'une des raisons principales qui nous a fait choisir l'aténolol comme comparateur a été que le blocage des récepteurs  $\beta$  seul ou en association aux diurétiques, s'est révélé supérieur au placebo dans les études des médicaments antihypertenseurs et dans les études de prévention secondaire chez les patients ayant survécu à un infarctus du myocarde.<sup>1,8,11-13</sup> Dans l'étude STOP,<sup>28</sup> au cours de laquelle les bêta-bloquants (y compris l'aténolol) et les diurétiques ont été comparés au placebo, une réduction de 40 % du critère principal composite de morbi/mortalité a été constaté, avec un nombre d'événements semblables à celui du groupe aténolol de cette étude. Dans d'autres études de prévention primaire et secondaire contrôlées par placebo, le blocage des récepteurs  $\beta$  ou les traitements à base de bêta-bloquants ont réduit le taux d'événements cardio-vasculaires de 15 à 45 %. Ainsi, la réduction supplémentaire de 13 % du critère principal par le losartan dans notre étude devrait être considérée comme un bénéfice supplémentaire par rapport aux effets établis des bêta-bloquants.

Plusieurs constatations méritent discussion. Tout d'abord, en dépit de l'importance majeure de la pression artérielle dans les complications liées à l'hypertension, d'autres ajustements du résultat principal pour de faibles différences dans les PAS et PAD ont eu peu d'effet sur l'estimation des bénéfices liés au losartan. Deuxièmement, les résultats sont la suite logique d'études précédentes à court terme en montrant, après plus de 4 ans de traitement, une plus grande réduction d'HVG, chez les patients traités par le losartan que chez les patients traités par l'aténolol.<sup>6,29</sup>

Finalement, il est possible que l'augmentation de l'effet protecteur du losartan comparé à celui de l'aténolol soit due à des bénéfices au delà de la diminution de la pression artérielle et de la régression de l'HVG. Ces bénéfices pourraient provenir d'une plus grande protection contre les effets délétères de l'angiotensine II ou d'effets spécifiques au losartan.

Certaines limites de l'étude doivent aussi être mentionnées. La population de l'étude était surtout constituée par des patients de race blanche. De plus, les patients étaient issus d'une population de patients hypertendus à haut risque et le résultat doit être interprété dans ce contexte.

Le losartan est déjà reconnu comme un médicament efficace en une prise quotidienne pour faire baisser la pression artérielle avec une excellente tolérance, un blocage efficace des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II, et des propriétés protectrices dans la néphropathie diabétique.<sup>30</sup> Le bénéfice clinique plus important chez les patients à haut risque et la tolérance supérieure du losartan par rapport à l'aténolol laissent à penser qu'une application plus étendue améliorera les résultats chez les patients hypertendus. Nos résultats sont directement applicables en pratique clinique et devraient avoir une influence sur les recommandations futures.

#### Collaborateurs

Les auteurs font partie du comité de pilotage de LIFE. Tous les auteurs ont collaboré à la rédaction de cet article.

#### Membres du Comité de LIFE

Comité des critères d'évaluation — Daniel Levy (États-Unis), Kristian Thygesen (Danemark).

Comité de sécurité et de surveillance des données — John Kjekshus (Norvège), Lewis Kuller (États-Unis), Pierre Larochelle (Canada), Giuseppe Mancía (Italie), Joël Ménard (France), Stuart Pocock (Royaume-Uni), John Reid (Royaume-Uni), Michael Weber (États-Unis).  
Laboratoire central de lecture des ECG (Laboratoire de recherche expérimentale clinique, Département de médecine, Hôpital universitaire de Sahlgrenska/Östra, Gothenburg, Suède) — Sverker Jern, Eva Thydén, Agneta Frazer, Annika Johansson, Hannele Korhonen, Margareta Leijon, Christina Linnér.

#### Gestion des données cliniques.

George Klinger, Sheila Rowan (Horsham, PA, États-Unis), Katherine Harris (Blue Bell, PA, États-Unis), Gro Karlsen, Nina L Fjerdingsstad (Norvège), Lotta Jonsson (Suède).

#### Analyse des données

Steve Snapinn (Merck research laboratories, West Point, PA, États-Unis).

#### Bureau de monitoring

Sigrud Helle Berg, Gro Renstrøm Moen (Norvège), Peter Aurup, Jonathan Edelman (États-Unis). Michael Busch-Sorensen (Danemark/Islande), Pekka Koskinen (Finlande), Andreas Moan, Bård Rogstad (Norvège), Jonas Lindgren, Gunbrit Lagerbäck (Suède), Carol Parish (UK), Asma Ghannam, Robert K Zeldin, Polly Lyle (États-Unis).

#### Moniteurs terrain

Danemark — Philippa Collins, Finn Bjørn Johansson, Helle Søndergaard, Yannick le Cozannet, Charlotte Lind, Christina Eriksen, Susanne Mosegaard, Rikke Elkjær, Trine Rasborg, Pia Sjölin.  
Finlande — Leena Huoponen, Kaisa Hölttä, Tuula Häikiö, Jussi Kalsta, Vesa Kujala, Tuula Peltonen, Satu Suonpää, Anneli Vuorinen.  
Norvège — Erik Aaserrud, Mette Høyem Takle, Vessa Larsen, Svein Burvald, Kjersti Ekornrud, Susanne Kjær, Espen Kristiansen, Anita Sæther, Morten Winness, Karin Fossum.  
Suède — Anette Sjögren, Anneli Jernhall, Margareta Gozzi, Nille Kamra, Mari Westin, Johan Kristianson, Karin Arnesson, Åsa Jansson, Annette Eriksson, Rickard Oskarsson.

Royaume-Uni — Clare Hughes, Yasmin Kotubi, Tracey Vine, Andy Burr.  
États-Unis — Angela Allen, Beth Bacon, Lois Ann Cummings, Jennifer Ann Dillon, Amy Edwards, Theresa Fedunak, Lorraine Gephart, Janice Gilligan, Sydney C Johnson, Cayla Swan, Jan Potts, Kelly Ragins, Douglas Swain, Florence Wilkins, Kimberley Bakken, Beth Corbett, Roxanne Davis, Leanne Logan, Lew J Pawluk, Adele Eberhart, Dan Norton, Claudia Piccinini, Mary Wesley, Nina Wood, Dale Rose, Peggy Panyne.

#### Investigateurs de LIFE

Danemark — I Aagaard-Hansen, S Abildstrøm, R W Ackersmann, J A Z Adriansen, E Agner, I Ali, J R Andersen, I Andresen, S Andersen, L Bang, S Beeken, J Bendsen, K Bildstrup, E Bjerre, J Blaaberg, P Bladt, C Bolsing, N Borrild, M Brahm, O Brassøe, L Breuning, K Brockelmann, T Buur, F Børsting-Larsen, E Christiansen, J Dahl, N Dall, M Dahlmark, U Davidsen, O Dietrichson, D Dinesen, U Dixon, B Dorff, P Duedal, M Dupont, J Edlund, K Ege Rasmussen, R Eichhorst, P Eilsborg Nielsen, E W Eriksen, A Evers, L Frederiksen, E Friis, K Gedebjerg, N Gerdes, G Gislarsen, F Gustafsson, K Grønberg, T Hannibal, H S Hansen, M Gilså Hansen, O B Hansen, V Hansen, M Hecht Olsen, M Heitmann, P Hildebrandt, J A Hejlesen, H Hoby Andersen, J Holm-Pedersen, H Horst, S Husted, J J Hygum, M Højgaard, J Ingerslev, V Jacobsen Juul, B Jastrup, B Jensen, F Jensen, L Jensen, N Jensen, T Jensen, A Johannessen, J Johansen, PE Jørgensen, U Jørgensen, P Kaiser-Nielsen, J Kanters, B Kilde, C Kjellerup, E Kjølner, E Klarholt, A K Knudsen, A Krasilnikoff, M Krøjer, K Kolendorf, K Kristiansen, V Lade, C Lange,

**MODULE HANDICAP - VIEILLISSEMENT**

Professeur P. Krolak-Salmon

**CAS CLINIQUE**

**DUREE 1 H**

**NOTE SUR 100**

---

Monsieur V, 82 ans, vient consulter pour renouveler son ordonnance car il n'a pas vu de médecin depuis 1 an. Il présente comme antécédents principaux une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, une coronaropathie modérée, un accident cérébral ischémique transitoire en 2005, une prothèse totale de hanche gauche sur arthrose en 2007, une chute avec traumatisme crânien sans perte de connaissance il y a 3 mois.

Il vit seul car il est veuf sans enfant, bénéficie d'une aide ménagère. Il est ancien maçon. Son traitement comporte : aspirine 160 mg/j, atorvastatine 40 mg/j, amlodipine 5mg/j, du paracétamol avec codéine « à la demande ».

A l'interrogatoire et à l'examen, le patient se montre peu communicant, son visage est fermé, mais il n'allègue pas de plainte thymique spontanée. Ses propos sont cohérents mais ses réponses sont parfois peu appropriées et approximatives. La marche est précautionneuse et hésitante. Le patient mesure 1m81 pour un poids de 64kg. La tension artérielle est à 165/100 mmHg en position couchée et 128/75 mmHg debout. La fréquence cardiaque est à 62 bpm. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Il n'y a pas de point d'appel clinique particulier.

**Question 1 :** Quels grands systèmes allez-vous réévaluer systématiquement chez ce patient ?

**Question 2 :** Quels tests et explorations peut-on prévoir pour évaluer chacun de ces systèmes ?

**Question 3 :** Quel syndrome gériatrique peut-on suspecter chez ce patient ? Pourquoi ?

**Question 4 :** Quels facteurs pourraient participer aux difficultés de marche chez ce patient ?

**Question 5 :** En général, quels autres syndromes cliniques faut-il rechercher face à des troubles de la marche ?

Un mois après votre évaluation, le patient est hospitalisé pour une pneumopathie. Le service de médecine interne vous contacte car le patient présente un syndrome confuso-onirique, et désire enquêter sur le statut cognitif préalable du patient.

**Question 6 :** Quel modèle relatif au vieillissement peut expliquer une telle décompensation ? Expliquer

**Question 7 :** Quelles mesures pourraient-on envisager au plan médico-social chez ce patient ?