



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Mortalité et événements cardiovasculaires chez les patients
coronariens stables de plus de 85 ans : Suivi à 10 ans d'un sous-
groupe du registre CORONOR**

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2020 à 18h
au Pôle Formation
par **Abou-Bakr ABBADI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Monsieur le Docteur Benoit SEGRESTIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACS	Acute Coronary Syndrome
ARA II	Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CAD	Coronary Artery Disease
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
FEVG	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
HbA1c	Hémoglobine Glycquée
HF	Heart Failure
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Insuffisance Cardiaque
IC₉₅	Intervalle De Confiance à 95%
IDM	Infarctus Du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR	Interquartile Range
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MI	Myocardial Infarction
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction
PA	Pression Artérielle
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction

Table des matières

Résumé.....	11
Introduction.....	13
I. Généralités sur la coronaropathie.....	13
II. La coronaropathie dans la population globale.....	13
III. La coronaropathie chez les sujets âgés.....	14
IV. Impact de l'âge dans la coronaropathie stable.....	15
V. Objectifs de l'étude.....	15
Article.....	17
Abstract.....	18
Introduction.....	19
Methods.....	19
Population.....	19
Study design.....	20
Data collection and definitions.....	20
Statistical analysis.....	21
Results.....	22
Discussion.....	24
Clinical implications.....	25
Study limitations.....	26
Conclusions.....	26
References.....	27

Figure legends.....	30
Tables and Figures.....	31
Discussion.....	37
I. Originalité de l'étude.....	37
a. Stabilité de la coronaropathie.....	37
b. Population très âgée.....	38
c. Suivi long.....	40
II. Profil des patients.....	40
a. L'obésité.....	41
b. Le diabète.....	42
c. L'hypercholestérolémie.....	44
d. Le tabagisme.....	46
e. L'insuffisance rénale chronique.....	47
f. L'hypertension artérielle.....	48
g. Les thérapeutiques.....	49
h. Profil cardiovasculaire global.....	51
III. Place de la prévention secondaire.....	52
a. Pronostic et incidence des évènements cardiovasculaires.....	52
b. Objectifs de prise en charge.....	52
i. Le diabète.....	52
ii. L'hypercholestérolémie.....	53
iii. L'hypertension artérielle.....	54
IV. Mortalité.....	54
a. La mortalité globale.....	54
b. Les causes de décès.....	55

V. Insuffisance cardiaque.....	56
a. Insuffisance cardiaque et mortalité.....	56
i. Insuffisance cardiaque hospitalisée.....	56
ii. Insuffisance cardiaque ambulatoire.....	57
b. Insuffisance cardiaque et prise en charge.....	58
 Conclusion.....	59
 Références.....	61

Résumé

Contexte : La coronaropathie stable du sujet très âgé a peu été étudiée malgré sa forte prévalence et la part grandissante des ≥ 85 ans dans la population globale. L'objectif de notre étude était donc d'évaluer les événements cardiovasculaires et la mortalité au long cours des patients ≥ 85 ans suivis pour une coronaropathie stable dans le registre CORONOR.

Méthode : Entre février 2010 et avril 2011, les patients ≥ 85 ans suivis par 50 cardiologues de la région Nord-Pas-de-Calais ont été inclus dans notre étude. 198 patients avec une coronaropathie stable, sans infarctus du myocarde ni de revascularisation coronaire dans l'année avant l'inclusion, étaient sélectionnés. L'âge médian était de 87 ans avec 19,7% de diabétiques et un LDLc moyen à 0,88g/l. Un traitement anti thrombotique et une statine étaient prescrits chez 99,5% et 81,8% des patients respectivement. Au terme d'un long suivi de 10 années, les événements cardiovasculaires (Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et la mortalité étaient recueillis. Chaque événement était validé par un comité d'adjudication.

Résultats : Le suivi médian était de 4,7 ans (IQR 2,4-7,3) pour l'ensemble de la population et de 9,4 ans (IQR 9,2-9,7) pour les 33 patients sans événements. 164 décès ont été rapportés dont 74 (45%) d'étiologies non cardiovasculaires. A 10 ans, le risque cumulé de décès était de 85,5% (IC₉₅ 79,7-90,4). L'insuffisance cardiaque congestive était la première cause de décès cardiovasculaire (56%). L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était l'événement le plus fréquent avec une incidence

cumulée de 27,8% (IC₉₅ 21,7-34,3). Il y avait peu d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux avec une incidence cumulée respective de 6.6% (IC₉₅ 3.7-10.7) et 7.7% (IC₉₅ 4.5-11.9). Seuls le sexe masculin, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale étaient associés à la mortalité avec respectivement HR 1,73 ((IC₉₅ 1,22-2,46) ; p=0,002), HR 2,09 ((IC₉₅ 1,42-3,09) ; p<0,001) et HR 1,73 ((IC₉₅ 1,23-2,43) ; p=0,002). Le diabète et le LDLc $\geq 0,7$ g/l n'étaient pas associés à la mortalité.

Conclusion : La mortalité à 10 ans des patients ≥ 85 ans suivis pour une coronaropathie stable est très élevée. En revanche, les événements ischémiques apparaissent rares. L'insuffisance cardiaque représente l'événement le plus fréquent et est la principale cause de décès cardiovasculaire. La prévention et la prise en charge doit donc se centrer sur l'insuffisance cardiaque chez cette population très âgée de coronariens stables.

Introduction

I. Généralités sur la coronaropathie

La coronaropathie est définie comme un processus pathologique caractérisé par l'accumulation de plaques d'athérome dans les artères coronaires épocardiques (1).

Les manifestations cliniques se présentent sous deux formes : aiguë et chronique. La forme aiguë est secondaire à l'occlusion brutale d'une des artères résultant d'une rupture de plaque d'athérome et donne lieu à un infarctus du myocarde (IDM). La seconde forme est chronique et est secondaire au comblement progressif de la lumière artérielle par la plaque d'athérome. Elle donne lieu à une souffrance myocardique à l'effort principalement. La figure 1 illustre ces formes évolutives.

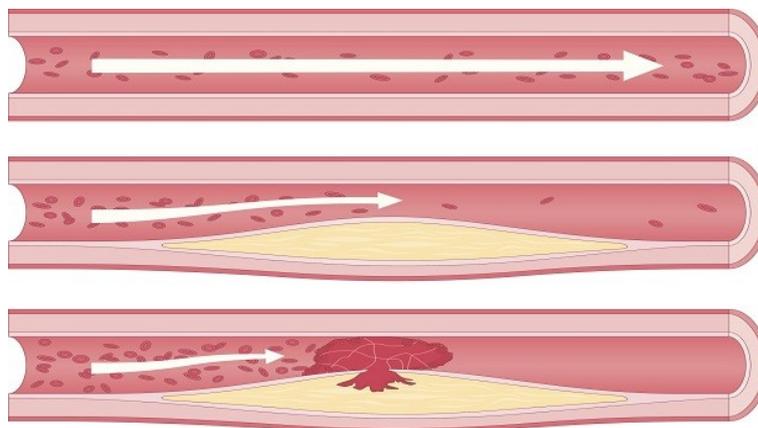


Figure 1 – Illustration, du haut vers le bas : coronaire saine, plaque d'athérome stable et plaque d'athérome rompue.

Référence : <https://www.coeuretavc.ca/coeur/problemes-de-sante/atherosclerose>

II. La coronaropathie dans la population globale

La coronaropathie et ses complications aiguës et chroniques demeurent un problème de santé publique majeur et international (2,3). En France, l'incidence

annuelle de la coronaropathie dans la population globale est restée stable sur les dernières années, oscillant entre 0,29 et 0,33% par an. En parallèle, l'amélioration des prises en charge aiguës et de la prévention secondaire ont permis une stabilisation de la pathologie. Cette stabilisation associée à l'allongement de l'espérance de vie explique une augmentation de la prévalence de cette pathologie passant de 3,1% en 2010 à 4,2% en 2016 (3). Bien qu'en décroissance, la mortalité globale des coronariens stables reste toutefois significative entre 1 et 5% par an (4–7).

III. La coronaropathie chez les sujets âgés

L'incidence et la prévalence de la coronaropathie sont particulièrement élevées chez les patients les plus âgés. En effet, les données épidémiologiques américaines montrent une prévalence supérieure à 30% chez les plus de 85 ans. La figure 2 illustre cette prévalence selon l'âge à partir des données des cohortes de la Framingham Heart Study (FHS) et de la Cardiovascular Health Study (CHS) (8). A titre comparatif, la prévalence dans la population globale française est également représentée dans cette figure. Cette prévalence est probablement sous-estimée par les coronaropathies asymptomatiques non diagnostiquées dans cette sous-population particulière. En effet, une série nécropsiques de patients âgés de plus de 80 ans retrouve une atteinte coronaire chez 61% des patients (9). Dans la cohorte CHS, 25% des décès étaient attribués à la cardiopathie ischémique chez les plus de 80 ans (10).

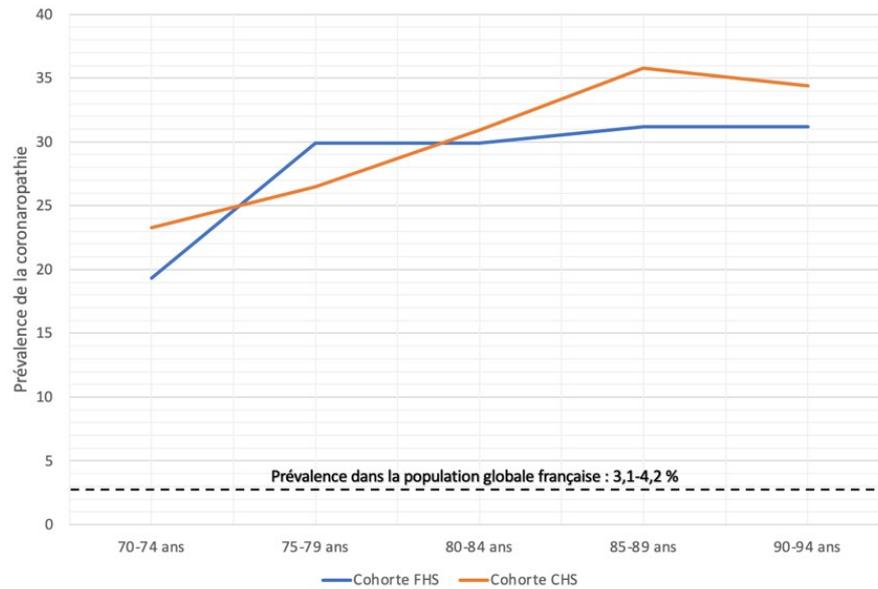


Figure 2 - Prévalence de la coronaropathie selon l'âge

FHS = Framingham Heart Study ; CHS = Cardiovascular Health Study

IV. Impact de l'âge dans la coronaropathie stable

L'âge avancé est l'un des principaux facteurs associés à la mortalité globale dans la coronaropathie stable (8,11,12). En parallèle, la population globale est vieillissante avec une part grandissante de personnes très âgées. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé prévoit un quadruplement des plus de 80 ans entre 2000 et 2050 (13). Malgré ce constat, les patients les plus âgés sont sous-représentés dans les principales études cardiologiques. En effet parmi les 25 études cardiologiques les plus citées, près d'un tiers imposaient un critère d'exclusion basé sur l'âge avancé (14). Ce manque de données dans la littérature est particulièrement marqué pour la coronaropathie stable du sujet âgé (8,15).

V. Objectifs de l'étude

Notre thèse décrit donc les résultats d'une cohorte de 198 patients de 85 ans et plus suivis pour une coronaropathie stable dans le cadre du registre CORONOR.

L'objectif était de préciser l'histoire naturelle de la coronaropathie et le pronostic au terme d'un long suivi de 10 années au travers des événements cardiovasculaires et de la mortalité chez cette population particulière.

Notre travail est présenté sous la forme d'un article, destiné à être soumis pour publication, suivi d'une discussion détaillée.

Article

Very long-term outcomes of older adults with stable coronary artery disease (from the CORONOR study)

Abstract

Background: There are limited data on stable coronary artery disease (CAD) in the very elderly. The present study aimed to investigate incident cardiovascular events and mortality in older adults (≥ 85 years) included in a multicenter registry on stable CAD.

Methods: A long-term follow-up was performed in 198 patients ≥ 85 years with stable CAD, free from myocardial infarction (MI) or coronary revascularization within the year. The median age was 87 years. Clinical events during the follow-up period (death, MI, ischemic stroke, coronary revascularization and hospitalization for heart failure (HF)) were centrally adjudicated.

Results: There were 164 deaths during follow-up. The cumulative risk of all-cause death was 9.1% at 1 year, 53.9% at 5 years and 85.5% at 10 years. The cause of death was adjudicated as cardiovascular in 64 patients with death from HF in 36 patients. Male gender, previous hospitalization for HF and an estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m² were independently associated with all-cause death. Ten-year cumulative incidences of MI, ischemic stroke and coronary revascularization were low (6.6%, 7.7% and 6.6%, respectively). By contrast, the 10-year cumulative incidence of hospitalization for HF was high (27.8%).

Conclusion: The 10-year mortality of elderly patients with stable CAD is very high. While ischemic events are relatively unfrequent, HF events are frequent and represent the most common cause of cardiovascular death in this population.

Prevention and management of HF are important goals for physicians in charge of older adults with stable CAD.

Introduction

Coronary artery disease (CAD) is a major public health issue with high prevalence and morbi-mortality in the global population [1]. Aging is associated with the development of CAD and an older age is one of the strongest predictors of mortality in patients with established CAD [2-4]. While the proportion of older adults in the population is constantly growing, elderly individuals have been shown to be underrepresented in randomized controlled trials on CAD management [5]. Likewise, observational data on elderly CAD patients are sparse and mostly limited to the acute manifestations of CAD [3,6,7]. There has been recent emphasis on these knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population [2,8].

In the present study, we describe management and outcomes of older adults with stable CAD. We focused on 198 very elderly patients (≥ 85 years) included in a multicenter registry on stable CAD [9]. A 10-year clinical follow-up was performed to provide information on long-term risks of cardiovascular events and mortality in this particular population.

Methods

Population

The CORONOR (Suivi d'une cohorte de patients COROnariens stables en région NORd-Pas-de-Calais) study is a multicenter registry that enrolled 4,184 consecutive outpatients with stable CAD between February 2010 and April 2011 [9]. Patients were included by 50 cardiologists from the French Region of Nord-Pas-de-Calais during outpatient visits. Patients were eligible if they had evidence of CAD,

defined by at least 1 of the following criteria: previous MI (>1 year ago), previous coronary revascularization (>1 year ago), or obstruction of $\geq 50\%$ of the luminal diameter of at least 1 native vessel on coronary angiography. The sole exclusion criterion was hospitalization for MI or coronary revascularization within the year. To present the real-life spectrum of stable CAD, patients with other cardiovascular or non-cardiovascular illnesses or comorbidities were not excluded. The CORONOR study was approved by the French medical data protection authority and authorized by the Commission nationale de l'informatique et des libertés for the treatment of personal health data. All patients consented to the study after being informed in writing of its objectives and the treatment of their data, together with their right to object, rights of access, and mechanisms for redress.

Two-year and five-year follow-ups of the CORONOR population were performed at outpatient cardiology visits. In the case of missing information, a research technician contacted general practitioners and/or patients. Data on mortality and incident events in the overall CORONOR registry have been published previously [9-13].

Study design

For the purpose of the present work, the dataset was restricted to the 198 patients who were ≥ 85 years of age at inclusion into the registry ($n = 198$). An extended follow-up of these 198 patients was scheduled 10 years after inclusion and was performed between February 2020 and May 2020 by contacting cardiologists, general practitioners and/or patients.

Data collection and definitions

A case record form, which contained information regarding demographic and clinical details of the patients including usual cardiovascular risk factors and treatments, was prospectively completed at inclusion by the cardiologists. Standardized case record forms for reporting clinical events were used at follow-up. The identification of patients with events for adjudication was based on interviews with patients/relatives during outpatient visits, on discharge summaries for hospitalization during follow-up that were sent to treating cardiologists, and on information obtained by the research technician. The events reported by the patients were systematically confirmed from the medical reports. All clinical events were adjudicated by two investigators blinded to each other. A third investigator joined the adjudication in case of disagreement according to pre-specified definitions. A consensus was then reached. We collected follow-up data on death, MI, ischemic stroke, coronary revascularization and hospitalization for decompensated HF. The cause of death was determined after a detailed review of the circumstances of death and classified as cardiovascular or non-cardiovascular. The definitions for adjudication of the causes of death were published previously [14]. MI was defined according to the universal definition [15]. Ischemic stroke was defined as a sudden onset of focal neurological symptoms with the presence of cerebral infarction in the appropriate territory on brain imaging [11]. Hospitalization for decompensated HF was defined as a hospitalization for symptoms of dyspnea or edema, associated with bilateral rales, elevated venous pressure, interstitial or alveolar edema on a chest X-ray, or the addition of intravenous diuretics or inotropic medications [13].

Statistical analysis

Continuous variables were described as the median with interquartile range (IQR). Categorical variables were presented as absolute numbers and percentages. All-cause mortality was estimated using the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards analyses were performed to calculate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). The proportional hazard assumption was tested visually and by including an interaction time-dependent term in the Cox regression analysis. Multivariable analysis was performed using a stepwise approach with backward selection and a *P*-value of 0.05 for remaining in the model. Incidences of MI, ischemic stroke, coronary revascularization and hospitalization for HF were estimated using the cumulative incidence function with death as the competing event [16,17]. All statistical analyses were performed using the STATA 14.2 software (STATA Corporation, College Station, Texas, USA). Statistical significance was assumed at a *P*-value <0.05.

Results

The baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. The median age was 87 years (IQR 85 to 88) with a proportion of women of 43.4%. Few patients (9.6%) were symptomatic (angina) at inclusion. More than two-thirds (68.7%) of the patients had a history of hypertension while 19.7% had diabetes mellitus. Most patients (67.7%) had multivessel CAD and a high proportion (85.4%) had previous coronary revascularization. A previous hospitalization for HF was documented in 20.2% of the cases and the median LVEF was 60% (IQR 50 to 65).

Cardiovascular treatments at inclusion are detailed in Table 2. There was a wide use of secondary prevention medications. Almost all patients (99.5%) received an antithrombotic. Statins (81.8%), inhibitor of the renin-angiotensin system (79.8%)

and betablockers (73.2%) were also largely used. About half of the patients received a diuretic.

Risk factor control at inclusion is summarized in Table 3. Almost no patients were current smokers. A blood pressure measurement $\geq 140/90$ mmHg was reported in 41.8% of the cases. The proportion of patients with LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL was 79.4%. In diabetic patients, the proportion of patients with HbA1c $\geq 7\%$ was 69.7%.

Clinical follow-up data were obtained for 197 patients (99.5%). There were 164 deaths. The median follow-up was 4.7 years (IQR 2.4 to 7.3). The median follow-up of the 33 event-free patients was 9.4 years (IQR 9.2 to 9.7). The cumulative risk of all-cause death was 9.1% (95% CI 5.9 to 14.1) at 1 year, 53.9% (95% CI 47.1 to 60.9) at 5 years and 85.5% (95% CI 79.7 to 90.4) at 10 years. Figure 1A shows a Kaplan-Meier curve for all-cause mortality.

Table 4 shows associations between baseline variables and all-cause mortality during long-term follow-up. In multivariable analysis, 3 variables emerged as independently associated with all-cause death: male gender, a previous hospitalization for HF and an estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m². Of note, diabetic status and the level of LDL cholesterol were not associated with outcome.

The causes of death are detailed in Figure 1B. A specific cause of death was adjudicated for 138 of the 164 deaths; in 26 (16%) cases, the cause of death was unknown. Most deaths were noncardiovascular (n = 74, 45%). Cardiovascular deaths were less frequent (n = 64, 39%), with death from congestive HF (n = 36) as the largest subgroup. The numbers of deaths related to MI (n = 6) or ischemic stroke (n = 5) were relatively limited.

During the follow-up period, 13 patients had an incident MI (STEMI = 5; NSTEMI = 8), 15 had an ischemic stroke, 13 underwent coronary revascularization (PCI = 13) and 54 were hospitalized for decompensated HF. Cumulative incidences with death as the competing event are shown in Figure 2. Ten-year cumulative incidences of MI, ischemic stroke and coronary revascularization were low (6.6% (95% CI 3.7 to 10.7), 7.7% (95% CI 4.5 to 11.9) and 6.6% (95% CI 3.7 to 10.7), respectively). By contrast, the 10-year cumulative incidence of hospitalization for HF was much higher (27.8% (95% CI 21.7 to 34.3)).

Discussion

Characteristics and outcomes of patients with stable CAD have been well characterized in large studies/registries [9,18-21]. However, the patients in these studies were relatively young (mean age: 60 to 67 years) and there are limited data in the current literature regarding specificities of stable CAD in elderly populations [22,23]. In the present study, we focused on older adults (≥ 85 years) who had evidence of CAD but no MI or coronary revascularization within last year. An unusually long follow-up time in a context of very elderly patients allowed to figure out event rates in this population.

In the modern era of secondary medical prevention, all-cause mortality rates in stable CAD populations are in the 1% to 4% per year range [9,18-21,24]. There are however very few studies providing information on the prognosis of older adults in this situation. Indeed, while there has been documentation of high mortality rates in elderly patients with acute manifestations of CAD [3,6] or recent coronary revascularization [25], follow-up data in elderly patients enrolled in a stable CAD setting are lacking. In the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients

with chronic angina (TIME) [22], the mortality rate in 148 patients ≥ 75 years (mean age: 80 years) with medical strategy was 6.6% per year, while in a cohort by Ruiz Ortiz et al. [23], the mortality rate in 391 patients ≥ 75 years (median age: 78 years) was 5.5% per year. Patients were included in these studies in 1996-2000 [22] and 2000-2007 [23], when the use of evidence-based medications for stable CAD was not as high as in the more recent period. The present study focused on much older patients (median age: 87 years), included in 2010-2011. Our data show that the risk of death in this population is high and approximates 10% per year. Although most of the deaths were classified as noncardiovascular, the number of patients with cardiovascular death was substantial.

Commonly feared incident cardiovascular events in stable CAD populations as a whole are ischemic events [10,11,26]. Our study demonstrates that, in older adults widely treated by secondary prevention medications, the risks of MI, ischemic stroke and coronary revascularization are relatively low. As it could be expected in a context of high annual mortality, the curves appeared to plateau after several years of follow-up. This result is concordant with our observation of limited contributions of MI and ischemic stroke to the modes of death of elderly patients. In contrast, our data emphasizes the importance of HF in this specific population. Previous studies in stable CAD populations have reported rates of hospitalization for HF in the 0.5% to 1% per year range [13,27]. This event, which is rarely related to interim MI, is a strong predictor of subsequent mortality [13,27]. In the present study, hospitalization for decompensated HF was extremely frequent and reported in almost one-third of elderly CAD patients. And even this figure is probably an underestimate of the true burden of HF in this population, as incident HF may develop in stable CAD patients treated on an ambulatory basis and not requiring hospitalization [28]. Our findings

that (i) death from terminal HF is the most important contributor to cardiovascular death and that (ii) a history of HF at inclusion is independently associated with long-term mortality further support the concept that HF is a major threat for elderly patients with stable CAD.

Clinical implications

Improving as much as possible the outcome of older adults with stable CAD should be a major aim for physicians in charge of these patients. Our results suggest that further intensifying secondary prevention of ischemic events may not have a major effect in this particular population. In contrast, targeting the risk and/or consequences of HF could have a greater impact. Regular follow-up visits by general practitioners or cardiologists, or nurse-directed multidisciplinary interventions may help to reinforce the patient's education, ensure compliance with medications and diet, and identify HF symptoms amenable to treatment on an outpatient basis. Finally, offering full comprehensive care across specialties appears also as an important objective for this category of patients, given the high number of deaths that were related to noncardiovascular causes.

Study limitations

It should first be emphasized that the present results were obtained in patients included at cardiology outvisits. The characteristics and outcome of these patients may differ from that of elderly CAD patients without cardiology follow-up. Second, we acknowledge the lack of longitudinal data on medications and risk factor control. Third, we agree that the total number of patients - although in line with previous studies on the same topic - was relatively limited. Finally, we recognize that an assessment of frailty would have improved our data and possibly refined risk prediction in this elderly population [29].

Conclusions

Older adults (≥ 85 years) with stable CAD have a high mortality rate. Ischemic events are relatively unfrequent in this population. By contrast, HF events are frequent and represent the most common cause of cardiovascular death. Prevention and management of HF are important goals for physicians in charge of older adults with stable CAD.

References

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
2. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2015-40.
3. 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.
4. Ford I, Robertson M, Greenlaw N et al. Simple risk models to predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020.
5. Nguyen QD, Peters E, Wassef A, Desmarais P, Remillard-Labrosse D, Tremblay-Gravel M. Evolution of Age and Female Representation in the Most-Cited Randomized Controlled Trials of Cardiology of the Last 20 Years. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004713.
6. 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;27:789-95.
7. Gransbo K, Melander O, Wallentin L et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362-9.
8. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2419-40.
9. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol* 2014;113:1142-5.
10. Lemesle G, Tricot O, Meurice T et al. Incident Myocardial Infarction and Very Late Stent Thrombosis in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2149-56.
11. Cordonnier C, Lemesle G, Casolla B et al. Incidence and determinants of cerebrovascular events in outpatients with stable coronary artery disease. *Eur Stroke J* 2018;3:272-80.
12. Hamon M, Lemesle G, Meurice T, Tricot O, Lamblin N, Bauters C. Elective Coronary Revascularization Procedures in Patients With Stable Coronary

- Artery Disease: Incidence, Determinants, and Outcome (From the CORONOR Study). *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:868-75.
13. Lamblin N, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lemesle G, Bauters C. First Hospitalization for Heart Failure in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Determinants, Role of Incident Myocardial Infarction, and Prognosis. *J Card Fail* 2018;24:815-22.
 14. Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis* 2017;28:636-41.
 15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618-e51.
 16. Wolbers M, Koller MT, Stel VS et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J* 2014;35:2936-41.
 17. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation* 2016;133:601-9.
 18. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
 19. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
 20. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
 21. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-40.
 22. Pfisterer M, Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients I. 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;110:1213-8.
 23. Ruiz Ortiz M, Ogayar C, Romo E et al. Long-term survival in elderly patients with stable coronary disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43:774-82.
 24. Lamblin N, Ninni S, Tricot O, Meurice T, Lemesle G, Bauters C. Secondary prevention and outcomes in outpatients with coronary artery disease, atrial fibrillation or heart failure: a focus on disease overlap. *Open Heart* 2020;7:e001165.

25. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002;105:2378-84.
26. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2020;41:347-56.
27. Lewis EF, Solomon SD, Jablonski KA et al. Predictors of heart failure in patients with stable coronary artery disease: a PEACE study. *Circ Heart Fail* 2009;2:209-16.
28. Parma Z, Jasilek A, Greenlaw N et al. Incident heart failure in outpatients with chronic coronary syndrome: results from the international prospective CLARIFY registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:804-12.
29. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1726-31.

Figure legends

Figure 1. Mortality during follow-up.

A. Kaplan Meier curve for all-cause mortality. Failure function with 95% confidence intervals is shown. B. Causes of death. Total number of deaths = 164; MI = myocardial infarction.

Figure 2. Incident events during follow-up.

Cumulative incidence functions (death as the competing event) are shown. Unadjusted 10-year cumulative incidences are indicated.

Tables and Figures

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n=198)

Age, years [IQR]	87 [85-88]
Men	112 (56.6%)
Time since CAD diagnosis, years [IQR]	7 [4-14]
Persistent angina at inclusion	19 (9.6%)
History of hypertension	136 (68.7%)
Diabetes mellitus	39 (19.7%)
Familial history of CAD	29 (14.7%)
Previous myocardial infarction	111 (56.1%)
Previous coronary angiography	192 (97.0%)
Multivessel CAD	134 (67.7%)
Previous coronary revascularization	169 (85.4%)
Previous bare metal stent	94 (47.5%)
Previous drug-eluting stent	38 (19.2%)
Previous coronary bypass	56 (28.3%)
Previous stroke	22 (11.1%)
Previous aortic or peripheral intervention	10 (5.1%)
Previous hospitalization for heart failure	40 (20.2%)
Atrial fibrillation at inclusion	46 (23.2%)
Left ventricular ejection fraction, % [IQR]	60 [50-65]
Left ventricular ejection fraction <40%	18 (9.3%)
eGFR, ml/min/1.73 m ² [IQR]	61 [47-76]
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	87 (48.1%)

IQR = interquartile range; CAD = coronary artery disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate. Data are median [IQR] or number of patients (percentage).

Table 2. Cardiovascular medications at inclusion (n=198)

Aspirin	137 (69.2%)
Clopidogrel	71 (35.9%)
Aspirin or clopidogrel	178 (89.9%)
Aspirin and clopidogrel	30 (15.2%)
Vitamin K antagonists	38 (19.2%)
At least 1 antithrombotic	197 (99.5%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	106 (53.5%)
Angiotensin II receptor blockers	52 (26.3%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers	158 (79.8%)
Aldosterone antagonists	8 (4.0%)
Beta-blockers	145 (73.2%)
Statins	162 (81.8%)
Calcium antagonists	58 (29.3%)
Diuretics	101 (51.0%)

Data are number of patients (percentage).

Table 3. Risk factor control at inclusion (n=198)

Current smoker	3 (1.5%)
Body mass index, Kg/m ² [IQR]	26 [23-28]
Body mass index ≥ 30 Kg/m ²	28 (14.4%)
Systolic blood pressure, mmHg [IQR]	130 [120-140]
Diastolic blood pressure, mmHg [IQR]	70 [70-80]
Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg	82 (41.8%)
LDL cholesterol, mg/dL [IQR]	88 [74-106] *
LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL, %	53 (30.3%)
LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL, %	139 (79.4%)
HbA1c in diabetic patients, % [IQR]	8 [7-8] **
HbA1c in diabetic patients $\geq 7\%$	23 (69.7%)

Data are median [IQR] or n (percentage).

LDL indicates low-density lipoprotein; SD, standard deviation.

* LDL cholesterol at inclusion available in 175 patients.

** HbA1c at inclusion available in 33 diabetic patients.

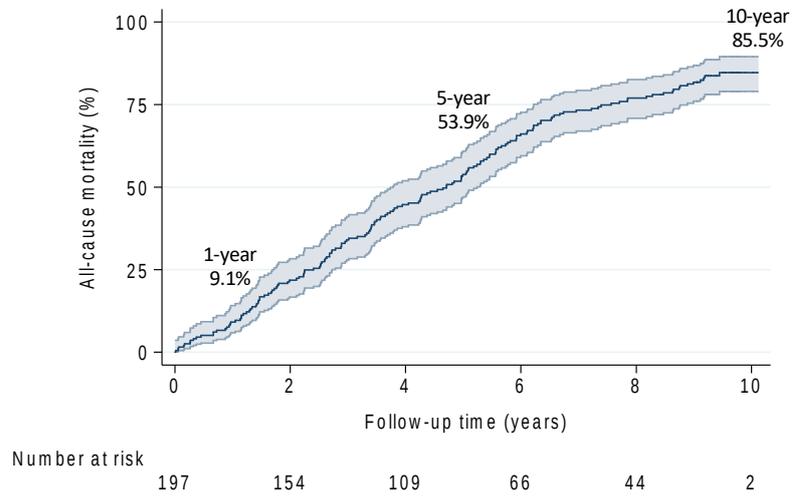
Table 4. Baseline variables associated with all-cause death during long-term follow-up

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
Age >87 years	1.24 [0.90 – 1.70]	0.192	-	
Men	1.73 [1.26 – 2.38]	0.001	1.73 [1.22 – 2.46]	0.002
Persistent angina	0.93 [0.55 – 1.56]	0.777	-	
Hypertension	0.82 [0.60 – 1.15]	0.271	-	
Diabetes mellitus	1.07 [0.73 – 1.57]	0.727	-	
Body mass index ≥ 30 Kg/m ²	1.04 [0.67 – 1.62]	0.850	-	
Previous MI	1.17 [0.86 – 1.59]	0.333	-	
Multivessel CAD	1.23 [0.87 – 1.72]	0.247	-	
Previous coronary revascularization	0.97 [0.63 – 1.50]	0.902	-	
Previous stroke	1.22 [0.75 – 1.96]	0.421	-	
Previous aortic or peripheral intervention	1.85 [0.94 – 3.63]	0.075	-	
Previous hospitalization for HF	2.05 [1.42 – 2.96]	<0.001	2.09 [1.42 – 3.09]	<0.001
LVEF <40%	1.75 [1.07 – 2.87]	0.026	-	
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	1.47 [1.07 – 2.03]	0.017	1.73 [1.23 – 2.43]	0.002
LDL cholesterol ≥ 70 mg/dl	0.87 [0.59 – 1.30]	0.504	-	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

Figure 1

A



B

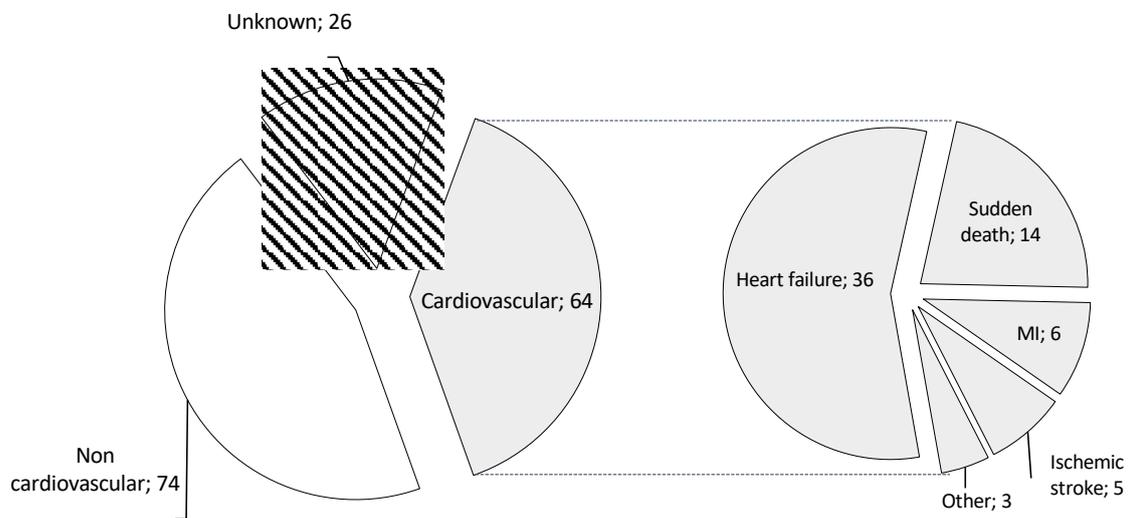
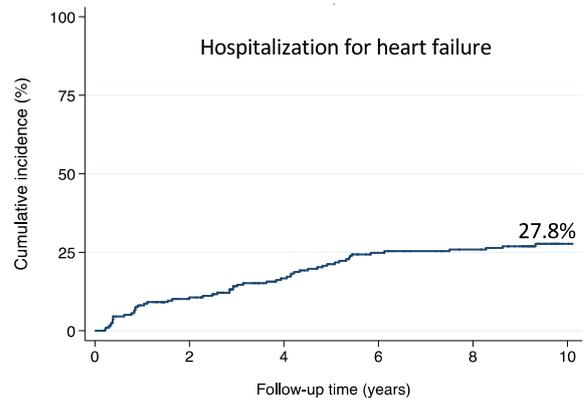
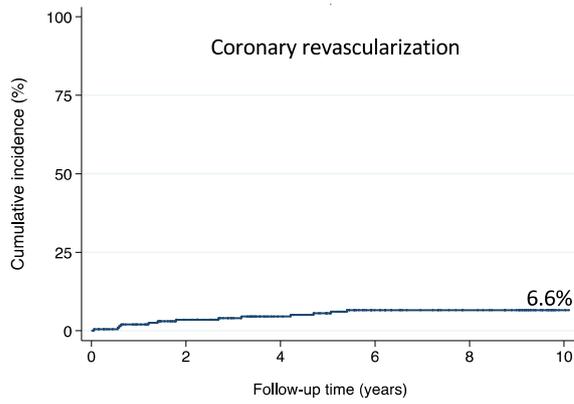
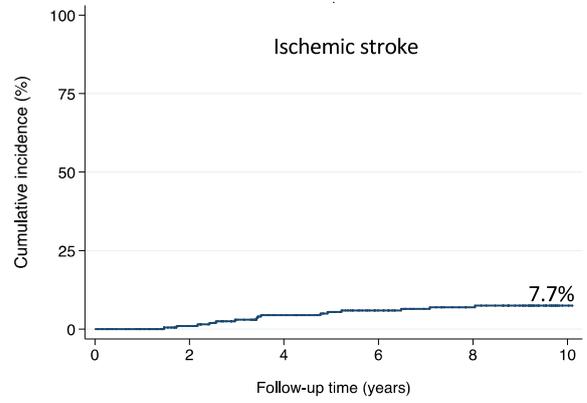
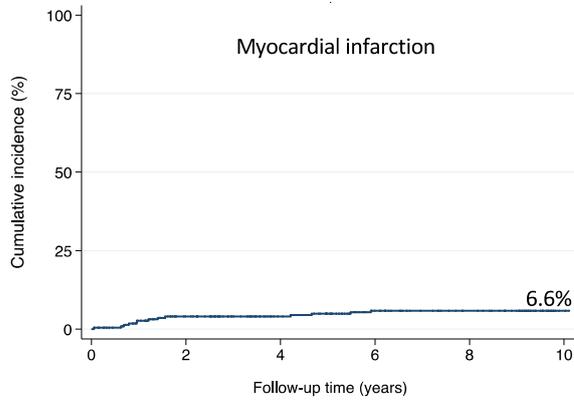


Figure 2



Discussion

I. Originalité de l'étude

a. Stabilité de la coronaropathie

La stabilité de la coronaropathie a été rigoureusement définie au travers des critères d'inclusion du registre CORONOR (16). En effet, il était exigé un délai minimal d'une année entre l'inclusion et le dernier IDM ou la dernière revascularisation. A titre comparatif, le tableau 1 présente les critères d'inclusion et d'exclusion en lien avec la définition de la coronaropathie des principales cohortes de coronariens stables par ordre chronologique (7,16–20). Les critères d'inclusion de la plupart de ces études exigent entre 3 et 6 mois d'absence d'évènements cardiovasculaires. Les critères d'inclusion du registre CORONOR sont donc les plus exigeants en termes de période de stabilité. Ce délai d'une année sans évènements est cohérent avec les standards de prise en charge actuels de l'infarctus du myocarde. Au-delà d'un an, la coronaropathie est assurément considérée comme stabilisée et permet un allègement des thérapeutiques anti-thrombotiques (21).

Ainsi la pathologie étudiée est clairement identifiée et consolide l'interprétation des résultats de l'étude.

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion en lien avec la définition de la coronaropathie des principales cohortes.

Publications	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<i>REACH ; Ohman et al. 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Angor stable - Antécédent d'angor instable, d'IDM ou de revascularisation 	
<i>Euro Heart Survey of stable angina; Daly et al. 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Angor stable 	<ul style="list-style-type: none"> - Angor instable - Hospitalisation dans les 24 heures - IDM dans l'année - Revascularisation coronaire - Cause d'angor non coronarienne
<i>CORONOR ; Bauters et al.; 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> - IDM ou revascularisation >1 an avant l'étude - Sténose coronarienne > 50%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation pour IDM ou revascularisation dans l'année.
<i>Heart and Soul Study; Wang et al. 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> - IDM - Sténose coronaire > 50% - Test d'ischémie positif - Revascularisation 	<ul style="list-style-type: none"> - IDM dans les 6 mois
<i>CLARIFY; Sorbets et al. 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> - IDM ou revascularisation >3 mois avant l'étude - Sténose coronarienne > 50% - Test d'ischémie positif 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation pour atteinte cardiovasculaire dans les 3 mois - Revascularisation programmée - Cardiopathie avancée - Chirurgie valvulaire
<i>CICCOR; Sanchez-Fernandez et al. 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de SCA ou de revascularisation >3 mois avant - Test d'ischémie positif - Sténose coronaire > 70% sans valvulopathie 	

b. Population très âgée

Une des spécificités de notre étude est l'âge très avancé de la population. A l'inclusion, les patients avaient 85 ans ou plus avec un âge médian de 87 ans. A ce jour, la littérature s'est particulièrement intéressée au bénéfice de la revascularisation chez cette sous population très âgée. L'étude TIME est historiquement la principale étude traitant cette problématique. Publiée en 2001, sa population était âgée de 75 ans et plus avec un âge moyen de 80 ans (22). S'en est suivi plusieurs études dans la même thématique avec une population relativement plus âgée (12,23–29). L'âge seuil à l'inclusion et l'âge moyen de ces études sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Âges et durées de suivi des principales études traitant de la coronaropathie chez le sujet âgé.

Âge et suivi en années ; ND = Donnée non disponible

Publication	Âge à l'inclusion	Âge moyen	Suivi
Cohortes de coronaropathies stables			
<i>Aronow et al. 1996</i>	ND	81,4	1,9 (Moyen)
<i>Ruiz Ortiz et al. 2013</i>	≥ 75	78	11
<i>Notre étude</i>	≥ 85	87,1	10
Cohortes de coronaropathies instables			
<i>APPROACH registry; Graham et al. 2002</i>	Sous-groupe ≥ 80	81,8	4
<i>GRACE; Avezum A, et al. 2005</i>	Sous-groupe ≥ 85	87,8	ND
<i>Euroheart ACS survey; Rosengren et al. 2006</i>	Sous-groupe ≥ 85	ND	ND
<i>SHINANO Registry; Miura 2017</i>	≥ 80	84	1
<i>Nishihira et al. 2020</i>	≥ 90	92	1
Études randomisées de revascularisation			
<i>TIME; Pfisterer et al. 2004</i>	≥ 75	80	4
<i>After Eighty study; Tegn et al. 2016</i>	≥ 80	84	1,5 (Median)
<i>SENIOR; Lafont et al. 2020</i>	≥ 75	81,4	2

A notre connaissance, notre population représente la cohorte de coronariens stables la plus âgée dans la littérature. Une publication d'Aronow et al. en 1996 traite d'une cohorte composée de 664 hommes et 1488 femmes avec un âge moyen respectif de 80 et 82 ans (30). Les caractéristiques, dont l'âge, des patients composant cette cohorte se rapprochent de celles de notre population. Cependant, les auteurs n'ont pas rapporté les données de mortalité au cours du suivi et les standards de prise en charge ont beaucoup évolués depuis 1996. Les résultats de cette étude ne reflètent plus le pronostic actuel de cette sous population. Les résultats du suivi de la cohorte la plus comparable à notre population ont été publiés en 2013 par Ruiz Ortiz et al. Les patients étaient atteints d'une coronaropathie stable et âgés de 75 ans et plus (31). Soixante-quinze pourcents de la population étaient âgés de moins de 81 ans, ce qui est en deçà du critère de 85 ans à l'inclusion de

notre étude. Cette différence d'âge est significative et peut donc définir deux sous populations distinctes.

Notre étude se focalise donc sur une sous population très âgée et dont l'épidémiologie dans le cadre de la coronaropathie stable a été très peu étudiée alors que la tranche d'âge des plus de 85 ans représente une proportion grandissante de la population globale (13).

c. Suivi long

Le recueil de données a été effectué à 10 ans et a permis d'obtenir un suivi médian de 4,7 ans pour l'ensemble de la population et de 9,4 ans pour les 33 patients sans événements. La longueur de ce suivi est une des forces de notre étude. En effet, à 10 ans, moins de 15% de la population était encore vivante et les courbes des événements cardiovasculaires s'aplatissaient. La raréfaction de ces événements laisse entendre qu'un suivi plus long n'aurait probablement pas été informatif. La cohorte de Ruiz Ortiz et al. présente un suivi médian de 4 ans mais avec un taux de mortalité bien moindre de 23% au terme des 11 ans de suivi. Cette différence souligne la valeur pronostique de l'âge comparativement à notre population. Les durées de suivi des autres études sur le sujet sont présentées dans le tableau 2.

II. Profil des patients

Afin de bien identifier le profil cardiovasculaire de notre population, il est nécessaire de la comparer à la population globale de coronariens stables au travers des grandes cohortes observationnelles traitant le sujet. Les populations des études thérapeutiques randomisées étant très sélectionnées et souvent moins à risque, le

parti a été pris de ne pas les intégrer à notre analyse. En parallèle, notre population a été comparée aux principales études de coronariens âgés post SCA ou post revascularisation (Tableau 2).

a. L'obésité

i. Dans les cohortes de coronariens stables

La prévalence de l'obésité n'est disponible que dans le registre REACH à 28,4% contre 14,4% dans notre étude (6). Ces données sont cohérentes avec l'IMC moyen qui est inférieur comparativement aux cohortes de coronariens stables pour lesquelles cette donnée est disponible. La figure 3 illustre cette tendance (16,18,19).

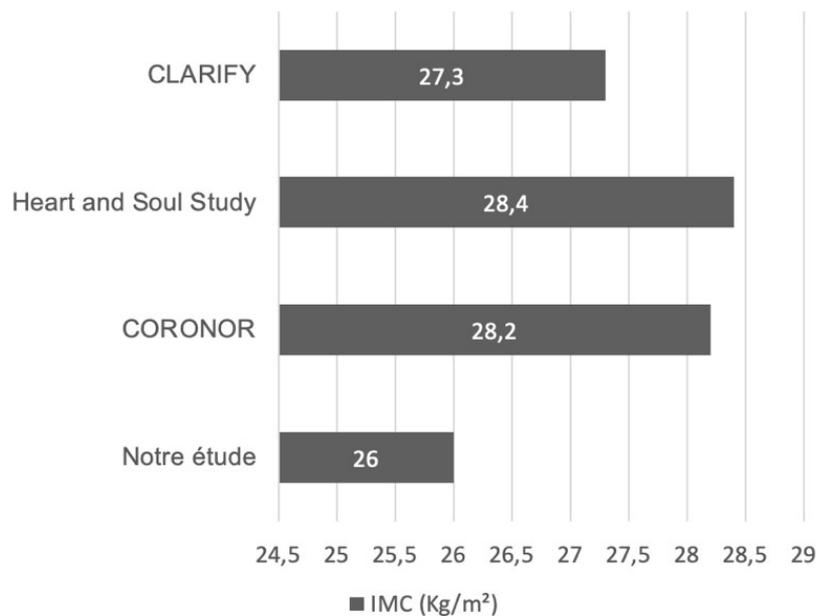


Figure 3 - IMC moyen dans les principales cohortes de coronariens stables

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

La proportion de patients obèses dans notre population est sensiblement similaire aux plus de 85 ans du registre EuroHeart ACS survey avec respectivement 14,4% et 15,7% (24). On note cependant un IMC moyen à 26 dans notre population

versus 22,7 et 21,1 dans le registre SHINANO et la cohorte de Nishihira et al. (25,26). Ces données sont cohérentes avec la très faible prévalence de l'obésité au Japon (32). Les données sur l'obésité ne sont pas disponibles pour les autres études sélectionnées.

b. Le diabète

i. Dans les cohortes de coronariens stables

La figure 4 présente le taux de diabétiques dans les principales cohortes de coronariens stables (6,7,16–19,31). Cette figure met en évidence une proportion de diabétiques dans notre étude relativement faible. A titre d'exemple, le registre CORONOR, dont fait partie notre sous-population, rapporte près d'un tiers de diabétiques contre 19,7% dans notre étude (4). Le diabète étant reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur, sa faible prévalence explique en partie la faible incidence d'événements cardiovasculaires. Les données de la Heart and Soul Study soutiennent cette tendance avec une proportion de diabétiques significativement plus faible dans le groupe des survivants (18).

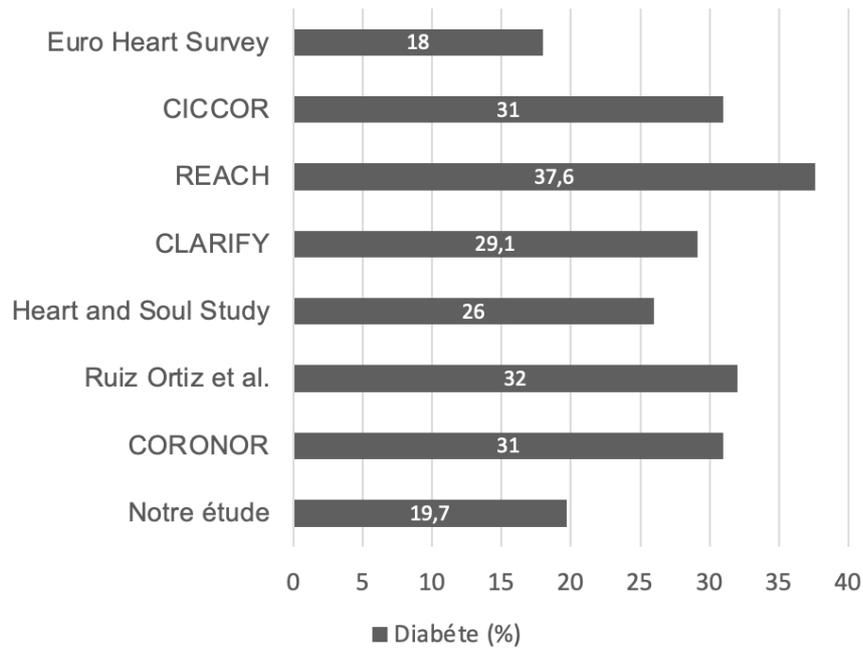


Figure 4- Proportion de diabétiques des principales cohortes sur la coronaropathie stable

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

La figure 5 présente la proportion de diabétiques dans les études sur les coronariens âgés (12,23–29). Les études sont classées par ordre chronologique de période d'enrôlement (Années mises entre parenthèses). Le nombre de diabétiques est homogène entre les études exceptées dans le registre SHINANO (26). Il n'est pas retrouvé de rationnel évident à cette surreprésentation de diabétiques. Cependant et à l'instar des résultats de notre étude, le diabète n'y est pas associé à la mortalité.

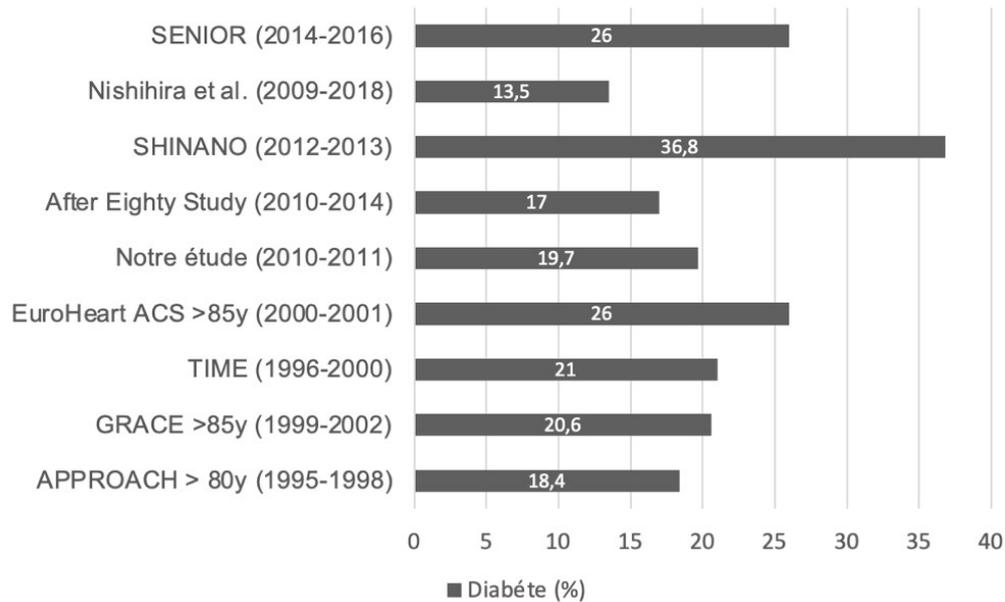


Figure 5 - Proportion de diabétiques dans les principales études sur la coronaropathie instable du sujet âgé

c. L'hypercholestérolémie

i. Dans les cohortes de coronariens stables

Le taux moyen de LDLc de nos patients était de 0,88 g/l, ce qui traduit un bon contrôle de ce facteur de risque malgré l'âge avancé. La figure 6 présente les cohortes de coronariens stables pour lesquelles le LDLc était disponible et compare la proportion de patients sous statines (6,7,16–19,31). Le taux de LDLc de notre population est proche de celui des cohortes les plus récentes, CORONOR et CLARIFY, pour lesquelles nous observons une forte proportion de patients sous statines avec un taux légèrement supérieur à celui de notre population.

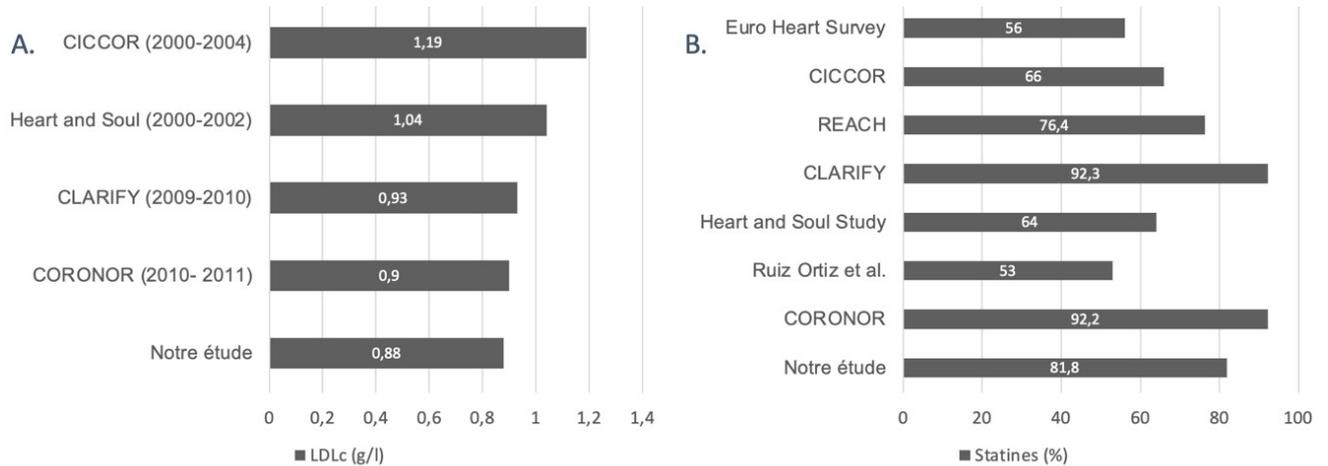


Figure 6 - LDLc sanguin (A) et prescription de statines (B) dans les principales cohortes de coronariens stables

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

Les données sur le LDLc sanguin ne sont fournies dans aucune des études sélectionnées. Les quelques études dont la prescription de statines à l'admission est rapportée sont présentées dans la figure 7 (24,26–28). Les plus récentes font état d'une majorité de prescriptions de statines. Dans le registre Euro Heart ACS Survey, dont la période d'enrôlement s'étend de 2000 à 2001, seuls 6,8% des patients de plus de 85 ans étaient sous statines (24).

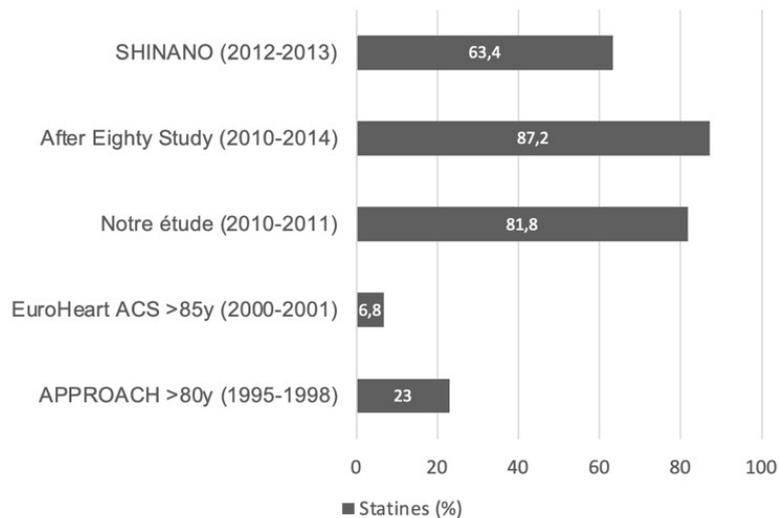


Figure 7 - Prescription de statines dans les principales études sur les coronariens âgés

d. Le tabagisme

i. Dans les cohortes de coronariens stables

Avec seulement 1,5% de fumeurs actifs, le tabagisme peut être considéré comme négligeable dans notre population. La figure 8 compare la proportion de fumeurs composant les populations des principales cohortes (6,7,16–19,31). Ce taux est sensiblement plus faible dans notre étude et dans la cohorte de Ruiz Ortiz et al., qui est également sélectionnée sur l'âge, comparativement aux autres études.

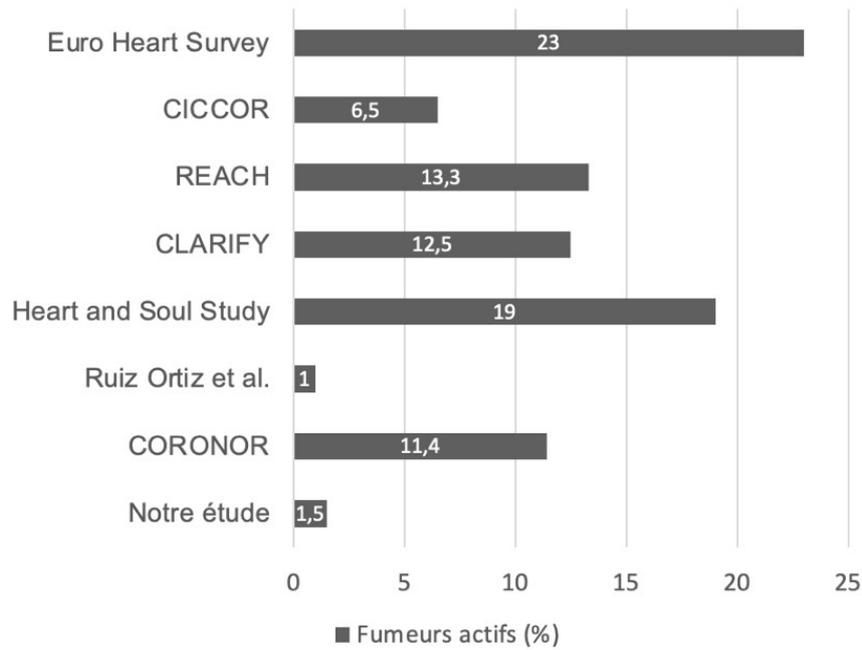


Figure 8 - Proportion de fumeurs actifs dans les principales études sur la coronaropathie stable

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

Le pourcentage de fumeurs dans les études dédiées aux coronariens âgés est présenté dans la figure 9 (12,22,24–27,29). La proportion de fumeurs actifs est sensiblement moins importante dans notre étude. Notons que dans les études TIME et GRACE, près d'un tiers des patients âgés étaient fumeurs. Les inclusions pour ces études avaient débuté avant l'an 2000.

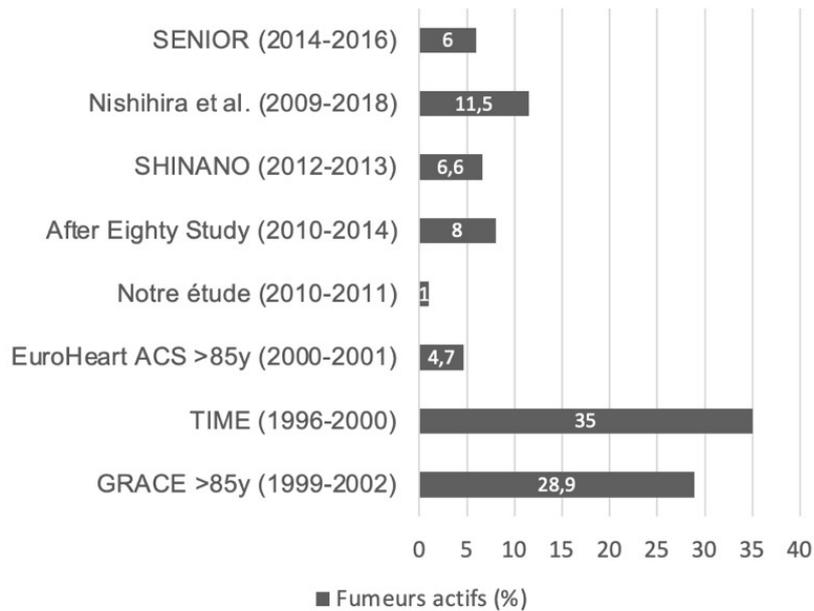


Figure 9 - Proportion de fumeur dans les principales études sur les coronariens âgés

e. L'insuffisance rénale chronique

i. Dans les cohortes de coronariens stables

L'insuffisance rénale était définie par un DFG < 60 ml/min et concernait 48,1% de la population. Dans le registre CORONOR, seuls 20% des patients étaient atteints d'insuffisance rénale (16). L'insuffisance rénale était associée à la mortalité globale dans notre étude et représente donc un facteur de mauvais pronostic. Les données sur l'insuffisance rénale dans les autres cohortes ne sont pas disponibles.

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

A l'instar des cohortes stables, les données sur l'insuffisance rénale sont absentes ou traitées d'une manière différente de notre étude. Une comparaison interprétable n'est donc pas réalisable.

f. L'hypertension artérielle

i. Dans les cohortes de coronariens stables

Soixante-huit pourcents des patients étaient hypertendus. La population globale du registre CORONOR comptait 60,2% d'HTA (16). La figure 10 présente une répartition homogène d'HTA dans les principales cohortes de coronariens stables (6,7,16–19,31).

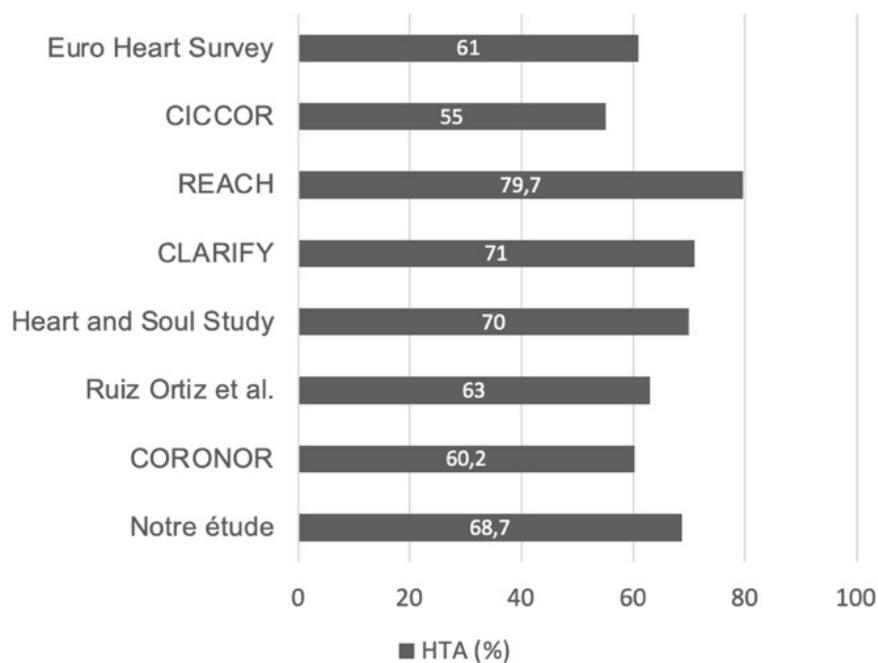


Figure 10 - Proportion d'hypertendus dans cohortes de coronariens stables

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

La figure 11 illustre la proportion de patients hypertendus dans les principales études sur les coronariens âgés (12,22,24–29). On observe des valeurs homogènes autour de 60% avec une tendance à l'augmentation du nombre d'hypertendus dans les études les plus récentes.

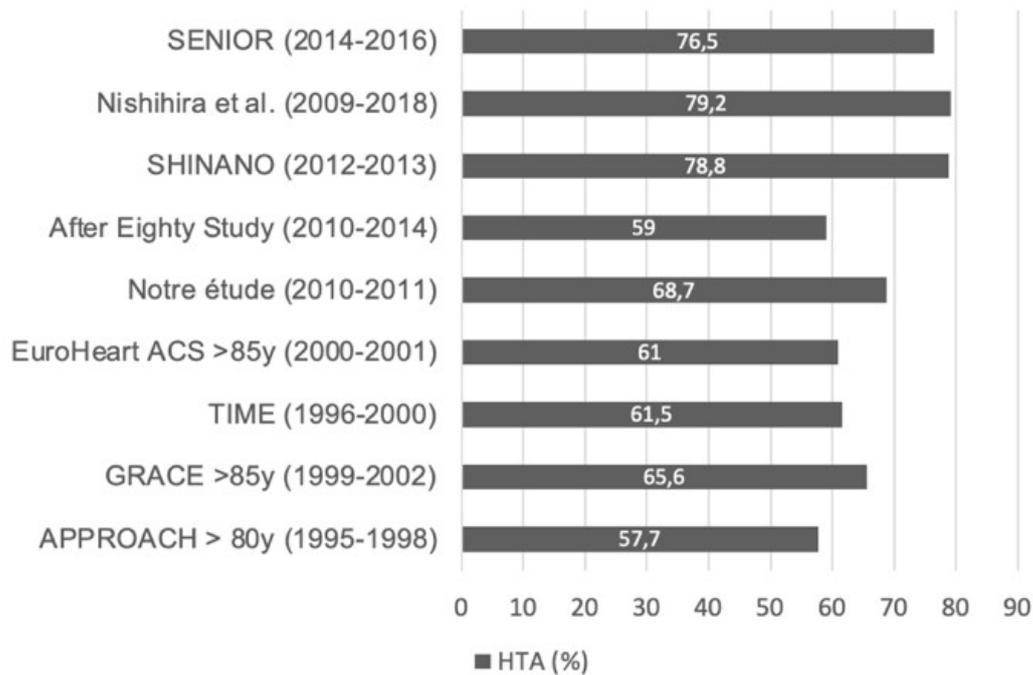


Figure 11 - Proportion d'hypertendus dans les principales études sur les coronariens âgés

g. Les thérapeutiques

i. Dans les cohortes de coronariens stables

La figure 12 présente les principales thérapeutiques cardiovasculaires à l'inclusion de notre étude en comparaison aux cohortes s'intéressant à la coronaropathie stable (5–7,16–18,31). A l'image du registre CORONOR global, les patients de notre sous-population sont particulièrement bien traités avec une ordonnance contenant un bêtabloquant, un IEC ou un ARA II et un anti thrombotique. L'inclusion effectuée uniquement par des cardiologues explique probablement la prescription quasi systématique de ces classes médicamenteuses. Les études étant classées par ordre chronologique de périodes d'inclusion, une tendance à une meilleure prise en charge thérapeutique semble se dessiner dans les études les plus récentes.

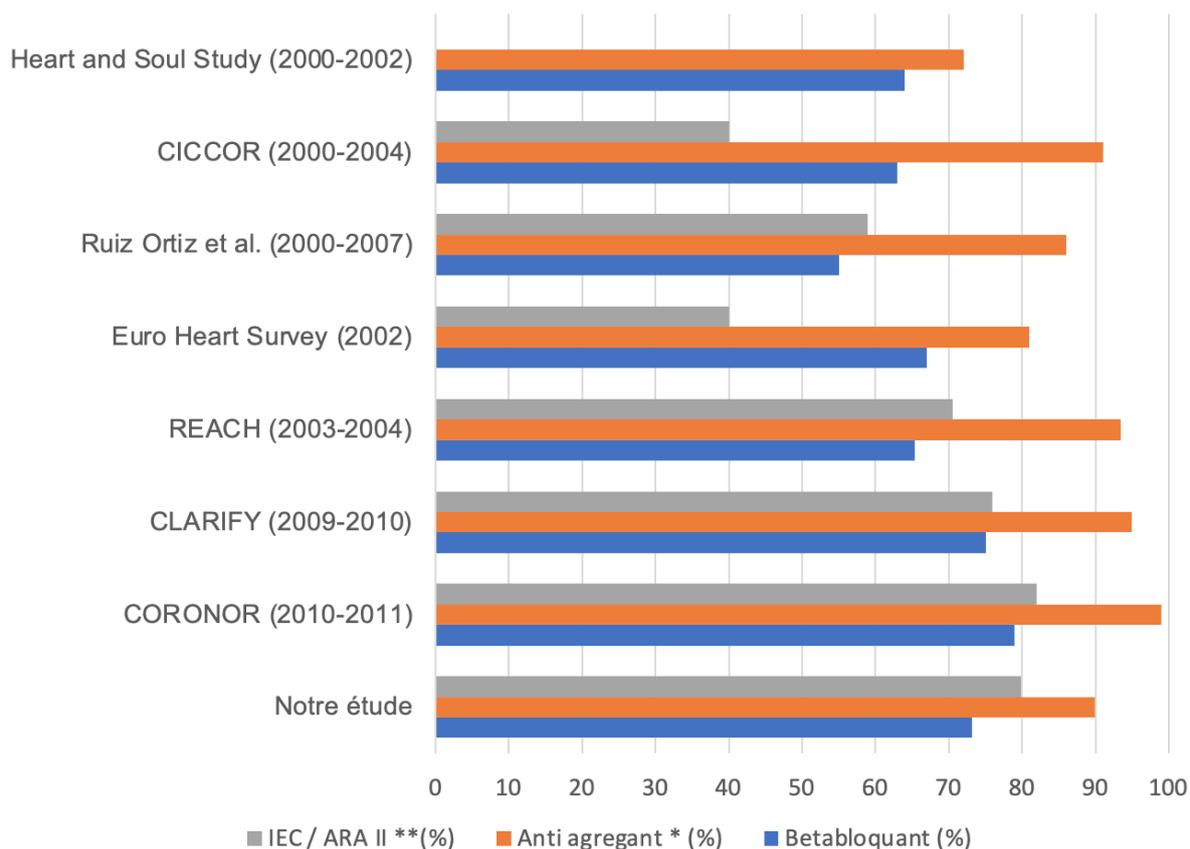


Figure 12 - Traitements à l'inclusion des cohortes de patients coronariens stables

L'année d'inclusion des patients est notée pour chaque étude.

* Pour les registres CORONOR et REACH : Les données correspondent aux patients prenant au moins un traitement anti thrombotique (dont des anti coagulants).

** Pour le registre Euro Heart Survey, les données correspondent aux patients sous IEC uniquement. Données non disponibles pour la Heart and Soul Study.

ii. Dans les études dédiées aux coronariens âgés

La figure 13 présente les principales thérapeutiques cardiovasculaires à l'inclusion des études sur les coronariens âgés dont les données sont disponibles (22,24,29). On observe que les anti agregants plaquettaires et les bêtabloquants sont largement prescrits sauf dans le registre EuroHeart ACS survey. Bien que la fréquence d'HTA soit similaire entre les populations des études sélectionnées, un IEC ou un ARAII était prescrit dans notre population bien plus fréquemment que dans les autres études.

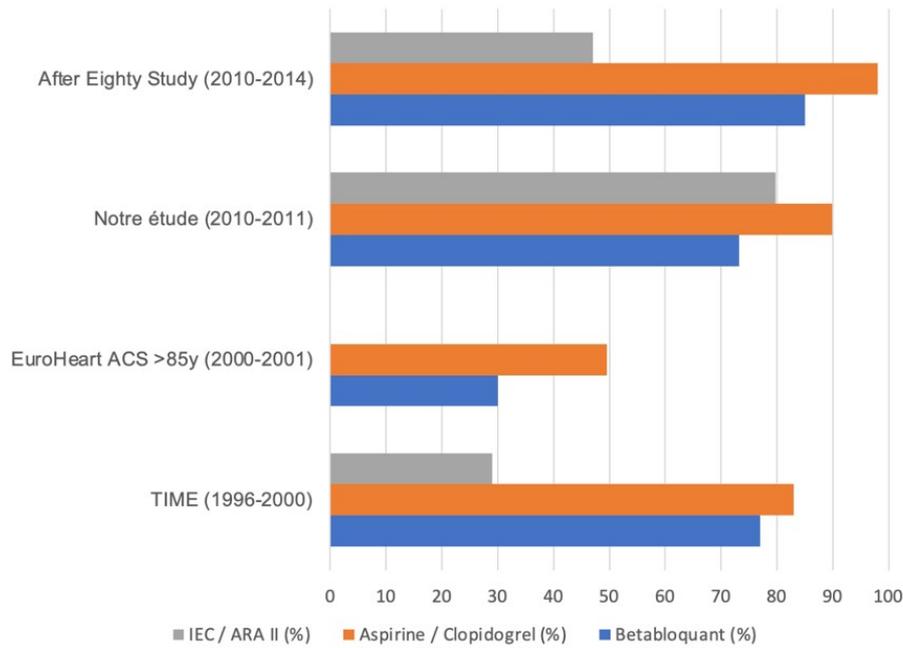


Figure 13 - Traitements à l'inclusion dans les principales études sur les coronariens âgés

h. Profil cardiovasculaire global

A l'image du diabète et du tabagisme, l'ensemble de ces données permet de définir un profil cardiovasculaire pour notre population moins à risque que les populations de coronariens stables tout âges confondus. Ce constat s'explique premièrement par un effet de sélection de notre population. En effet, les patients de la population globale les plus à risque sont nombreux à décéder avant 85 ans. Ce relatif faible risque cardiovasculaire rapporté à l'âge explique la longévité de ces patients et la faible incidence d'événements cardiovasculaires au cours de leur suivi. Excepté pour le sexe masculin et l'insuffisance rénale chronique, il n'est pas retrouvé d'association statistique significative entre les facteurs de risques cardiovasculaires classiques et la mortalité globale. Ces résultats sont cohérents avec la relative faible mortalité cardiovasculaire par rapport aux causes non cardiovasculaires.

La comparaison avec les populations de coronariens âgés instables met en avant un profil de risque cardiovasculaire superposable mais avec une proportion de

fumeurs actifs moins importante et une meilleure prise en charge thérapeutique, notamment concernant les IEC.

III. Place de la prévention secondaire

a. Pronostic et incidence des évènements cardiovasculaires

Dans notre étude, les incidences d'IDM, d'AVC et de revascularisation coronaire étaient très faibles avec respectivement 6,6%, 7,7% et 6,6% en cumulé au terme des 10 ans de suivi. De plus, les facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier le diabète et la dyslipidémie, n'étaient pas associés à la mortalité contrairement aux données sur la population globale de coronariens des registres CLARIFY et CORONOR (Pour le diabète insulino requérant) (4,5). Ces résultats concordent avec le peu de décès secondaires aux IDM et aux AVC avec respectivement 3,7% et 3% des décès totaux.

Dans la population globale de coronariens stables, les évènements cardiovasculaires sont particulièrement redoutés et justifient l'accent mis sur le contrôle des facteurs de risque (5,33,34). Nos données suggèrent que ces facteurs de risque et les évènements cardiovasculaires impactent peu le pronostic de notre population. Chez ces patients déjà bien traités, un contrôle plus strict des facteurs de risque n'aurait probablement pas un impact très important sur leur pronostic.

b. Objectifs de prise en charge

i. Le diabète

Les recommandations actuelles proposent des objectifs thérapeutiques moins stricts pour la prise en charge du diabète dans le contexte de la prévention secondaire du sujet âgé. En effet, d'après les guidelines européennes, il est toléré

une HbA1c inférieure à 8% en priorisant l'absence d'hypoglycémies alors que pour les patients plus jeunes, l'objectif est inférieur à 7% voire 6,5% (35). Cet objectif thérapeutique ne repose pas sur des études dédiées évaluant le pronostic au long cours (36). Pour cette population fragile à l'espérance de vie limitée, les recommandations varient selon les sociétés savantes, allant même jusqu'à n'imposer aucun objectif d'HbA1c pour certaines (37). Dans notre étude, l'HbA1c moyenne était à 8%. Nos données ne sont pas en faveur d'une intensification de la prise en charge du diabète. Des études dédiées sont nécessaires afin de définir des objectifs consensuels.

ii. L'hypercholestérolémie

En prévention secondaire, les objectifs thérapeutiques de prise en charge de la dyslipidémie chez la personne âgée ne diffèrent pas de la population globale dans les recommandations actuelles (38). Il est même suggéré d'introduire une statine en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans. En témoignent les données de la figure 6, il persiste une réticence quant au maintien ou l'introduction de statines chez les sujets âgés. Cette méfiance naît probablement d'une crainte de iatrogénie. L'efficacité des statines en prévention secondaire chez les patients très âgés est documentée dans la littérature. En 2010, Gransbo et al. a montré une réduction de la mortalité en post IDM chez les patients de plus de 80 ans (39). Publiés en 2020, les résultats du suivi de la cohorte ASPREE ne retrouvent pas de surmortalité ni de surrisque de démence chez la population globale de plus de 70 ans traitée par statines (40). Bien qu'il n'y ait pas d'études randomisées dédiées, les données actuelles n'apportent pas d'arguments pour l'arrêt des statines chez les sujets très âgés.

Dans notre étude, la majorité des patients étaient sous statines avec un LDLc moyen satisfaisant de 0,88g/l. L'intérêt d'une intensification du traitement hypolipémiant, notamment avec les nouveaux antiPCSK9, ne semble pas pertinent au vu de nos résultats.

iii. L'hypertension artérielle

La prise en charge de l'HTA chez le sujet âgé est bien documentée dans la littérature et souffre moins de polémiques que le diabète ou l'hypercholestérolémie (41). Notre population était bien traitée avec une PA moyenne à 130/70 mmHg. Nos données ne suggèrent pas la nécessité d'intensifier le contrôle tensionnel.

IV. Mortalité

a. La mortalité globale

Dans notre étude, la mortalité annuelle était particulièrement élevée à 10% par an. La figure 14 compare la mortalité annuelle avec les principales cohortes de coronariens stables (4–7,17,18,31). On observe une mortalité annuelle nettement plus importante dans notre étude. L'âge très avancé de nos patients explique ces résultats.

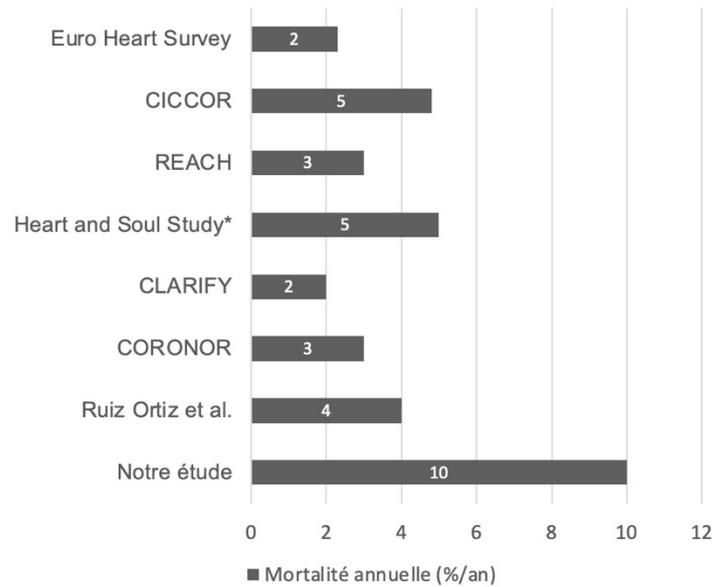


Figure 14 - Mortalité annuelle dans les cohortes de coronariens stables.

* Donnée pour mortalité globale ou IDM

b. Les causes de décès

Outre la forte mortalité, notre étude démontre que celle-ci est dominée par les causes non-CV (cardiovasculaires) à raison de 45% des décès. Trente-neuf pourcents des décès étaient d'origine cardiovasculaire dont seulement 9% et 8% étaient respectivement secondaire à un IDM ou un AVC. La figure 15 illustre la mortalité CV et non CV des cohortes de coronariens stables pour lesquelles les données sont disponibles (4,5,7,18,31). A l'instar de notre étude, la mortalité est dominée par les décès non-CV dans l'ensemble des cohortes sélectionnées excepté le registre CLARIFY. A noter que la proportion de causes de décès inconnues n'est pas négligeable, en particulier chez les patients les plus âgés, ce qui apporte une incertitude quant à l'interprétation de ces données.

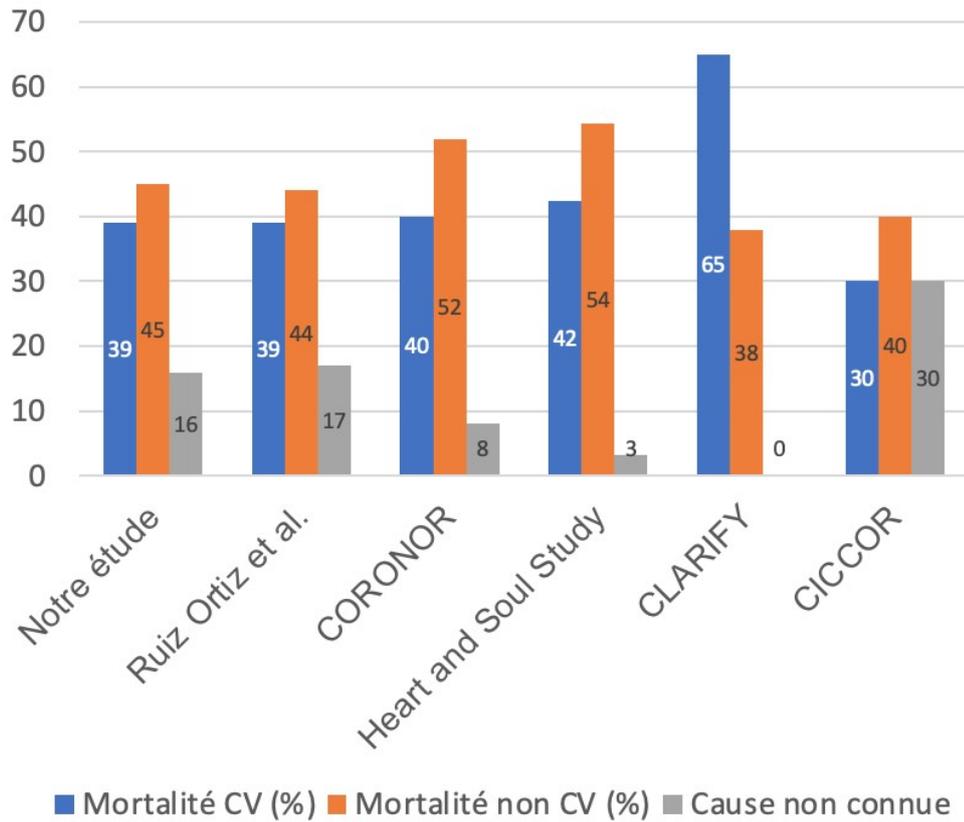


Figure 15 - Mortalité CV et non CV dans les cohortes de coronariens stables

La particularité des sous-populations âgées, dont celle de notre étude, réside dans l'importante mortalité due à l'insuffisance cardiaque comme l'illustre la figure 16 (4,5,18,31). Une tendance se dessine avec 56% et 43% des décès dus à l'insuffisance cardiaque respectivement dans notre population de ≥ 85 ans et dans la population de ≥ 75 ans de Ruiz Ortiz et al.

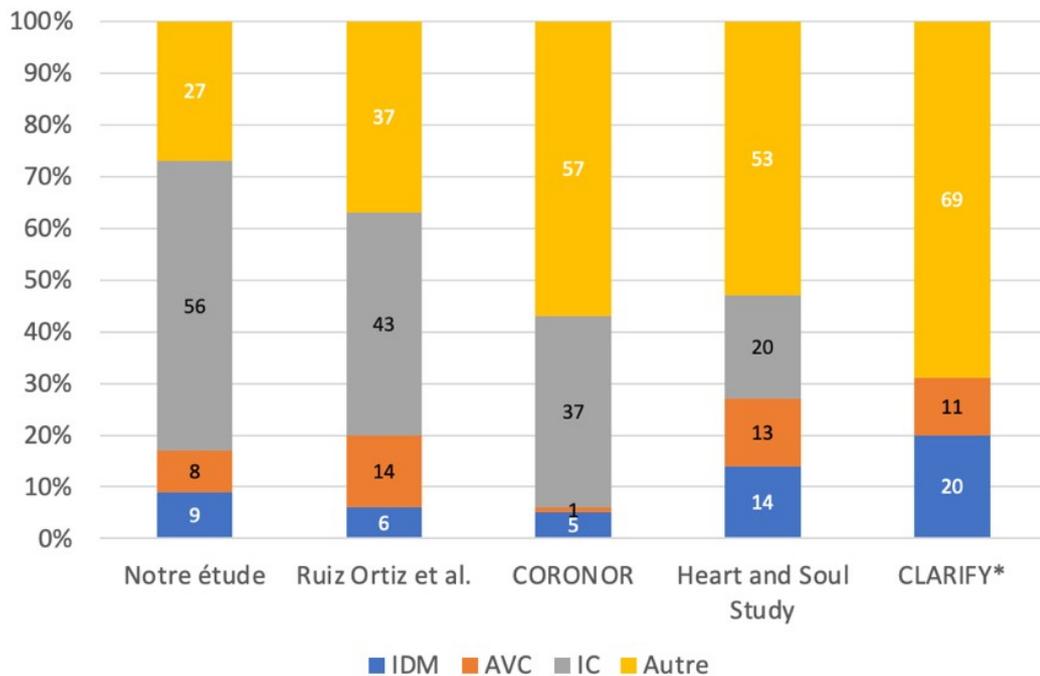


Figure 16 - Causes de décès CV dans les cohortes de coronariens stables

CV = Cardiovasculaire ; IDM = Infarctus du myocarde ; AVC = Accident Vasculaire Cérébral ; IC = Insuffisance cardiaque. *Données sur l'insuffisance cardiaque non disponible.

V. Insuffisance cardiaque

a. Insuffisance cardiaque et mortalité

i. Insuffisance cardiaque hospitalisée

L'évènement CV le plus fréquent dans notre étude était l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) avec une incidence chez près d'un tiers des patients. Cet évènement était également le facteur le plus fortement associé à la mortalité globale. Ces résultats sont cohérents avec les études sur les populations de coronariens âgés. Dans la cohorte de Ruiz et al., l'insuffisance cardiaque était également la principale cause de décès CV (31). L'étude TIME, traitant de la revascularisation chez les coronariens stables de ≥ 75 ans, retrouve également une association significative entre l'IC et la mortalité (23). Chez la population globale de coronariens stables du registre CORONOR, l'incidence de l'hospitalisation pour IC est moins

importante mais reste significativement associée à la mortalité. Dans le sous-groupe des patients ayant été hospitalisés pour IC, la mortalité à 1 an était de 28% (42). Les données du registre CLARIFY amènent aux mêmes conclusions (5). Une récente publication de Lamblin et al. comparait le pronostic de la cohorte CARDIONOR composée de plus de 10 000 patients suivis pour une coronaropathie stable, une fibrillation atriale et/ou une insuffisance cardiaque. A 3 ans de suivi, il est retrouvé une mortalité plus de 3 fois plus importante dans le groupe coronaropathie et IC vs coronaropathie seule (43).

ii. Insuffisance cardiaque ambulatoire

L'association entre IC et mortalité est probablement sous-estimée dans notre étude. En effet, nous avons considéré l'événement « Hospitalisation pour IC » qui ne tient donc pas des épisodes d'IC traités en ambulatoire. A l'inclusion, seuls 20% des patients avaient déjà été hospitalisés pour IC alors que la moitié était sous diurétique. Bien que les indications de ce traitement ne soient pas précisées, cela suggère un nombre non négligeable de patients traités pour de l'IC sans hospitalisation. Cette hypothèse est supportée par les données du registre CICCOR qui retrouvent une forte association statistique indépendante entre le traitement diurétique et la mortalité (7). Dans le registre CORONOR, il est rapporté une incidence cumulée d'hospitalisation pour IC de seulement 5,7% alors que, dans le registre CLARIFY, il est décrit une incidence de signes d'IC inauguraux, avec ou sans hospitalisation, au cours du suivi de 14% (42,44). D'après les auteurs, ce critère est principalement influencé par l'IC non hospitalisée. Ces données suggèrent donc un impact pronostic réel de l'insuffisance cardiaque plus important que ce que l'on observe dans notre étude.

b. Insuffisance cardiaque et prise en charge

L'insuffisance cardiaque est donc le principal évènement pronostique chez les sujets coronariens très âgés. Ce constat doit amener à redéfinir les priorités thérapeutiques en plaçant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque au premier plan.

La problématique n'est probablement pas de définir une thérapeutique révolutionnaire pour traiter l'insuffisance cardiaque des sujets très âgés. Il s'agit davantage de se focaliser sur le dépistage des signes d'insuffisance cardiaque et sur le suivi rapproché de ces patients déjà très fragiles. Un des moyens à notre disposition est le renforcement des filières de prise en charge en impliquant les médecins traitants, les gériatres et surtout les cardiologues. A l'instar de ce qui se fait pour l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, des programmes de suivi rapproché par le personnel paramédical pourraient être mis en place. L'âge avancé et l'importante prévalence de démences ne doivent pas être un frein à la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique. Des études démontrent l'efficacité de ce type d'actions même chez les populations âgées (45). Enfin, la télémédecine pourrait avoir une place de choix dans la prise en charge de cette population particulière.

Conclusion

Les patients, âgés de 85 ans ou plus, suivis pour une coronaropathie stable ont un taux de mortalité très élevé. Cette mortalité est dominée par les causes non cardiovasculaires. L'insuffisance cardiaque est la cause de décès cardiovasculaire la plus fréquente.

Les événements cardiovasculaires ischémiques sont peu fréquents dans cette population. En revanche, la survenue d'insuffisance cardiaque est l'événement le plus fréquent dans l'histoire de la maladie et représente le principal facteur prédicteur de mortalité. Les facteurs de risques cardiovasculaires classiques n'ont pas d'impact détectable dans le pronostic de cette population bien traitée.

Une intensification du contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires n'aurait probablement que peu d'impact pronostique. La prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque doivent donc occuper une place centrale dans les préoccupations des médecins prenant en charge ces patients. L'accent doit être mis sur l'optimisation des filières de prise en charge de ces patients et la mise en place de programmes de suivi rapprochés chez cette population âgée et fragile.

Références

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 14 janv 2020;41(3):407-77.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 3 mars 2020;141(9):e139-596.
3. Guedeney P, Aboyans V, Dalon F, Oksen D, Belhassen M, Nolin M, et al. Epidemiology, treatment patterns and outcomes in patients with coronary or lower extremity artery disease in France. *Arch Cardiovasc Dis*. nov 2019;112(11):670-9.
4. Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, CORONOR Investigators. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis*. déc 2017;28(8):636-41.
5. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 14 janv 2020;41(3):347-56.
6. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *J Am Heart Assoc*. 28 2016;5(10).
7. Sánchez Fernández JJ, Ruiz Ortiz M, Ogayar Luque C, Cantón Gálvez JM, Romo Peñas E, Mesa Rubio D, et al. Long-term Survival in a Spanish Population With Stable Ischemic Heart Disease. The CICCOR Registry. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. oct 2019;72(10):827-34.
8. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol*. 8 mai 2018;71(18):2015-40.
9. Roberts WC, Shirani J. Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *Am J Cardiol*. 1 sept 1998;82(5):627-31.
10. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, Rosano C, Edmundowicz D, Becker JT, et al. Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years. *J Am Coll Cardiol*. 8 mars 2016;67(9):1013-22.
11. Ford I, Robertson M, Greenlaw N, Bauters C, Lemesle G, Sorbets E, et al. Simple risk models to predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 10 janv 2020;
12. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, 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*. janv 2005;149(1):67-73.
13. WHO | Facts about ageing [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>
14. Nguyen Quoc Dinh, Peters Eric, Wassef Andreanne, Desmarais Philippe, Rémillard-Labrosse Delphine, Tremblay-Gravel Maxime. Evolution of Age and Female Representation in the Most-Cited Randomized Controlled Trials of Cardiology of the Last 20 Years. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 1 juin 2018;11(6):e004713.

15. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol.* 24 mai 2016;67(20):2419-40.
16. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Prognosis of Patients With Stable Coronary Artery Disease (from the CORONOR Study). *Am J Cardiol.* 1 avr 2014;113(7):1142-5.
17. Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J.* juin 2006;27(11):1298-304.
18. Wang EY, Dixson J, Schiller NB, Whooley MA. Causes and Predictors of Death in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 1 janv 2017;119(1):27-34.
19. Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J-C, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol.* oct 2017;40(10):797-806.
20. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J.* avr 2006;151(4):786.e1-10.
21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 01 2018;53(1):34-78.
22. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 22 sept 2001;358(9286):951-7.
23. Pfisterer M, Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. 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.* 7 sept 2004;110(10):1213-8.
24. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* avr 2006;27(7):789-95.
25. Nishihira K, Watanabe N, Kuriyama N, Shibata Y. Clinical outcomes of nonagenarians with acute myocardial infarction who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 23 avr 2020;2048872620921596.
26. Miura T, Miyashita Y, Motoki H, Kobayashi H, Kobayashi M, Nakajima H, et al. Efficacy and Safety of Percutaneous Coronary Intervention for Elderly Patients in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era: The SHINANO Registry. *Angiology.* sept 2017;68(8):688-97.
27. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 mars 2016;387(10023):1057-65.
28. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation.* 21 mai 2002;105(20):2378-84.
29. Lafont A, Sinnaeve PR, Cuisset T, Cook S, Sideris G, Kedev S, et al. Two-year outcomes after

percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents or bare-metal stents in elderly patients with coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 6 août 2020;

30. Aronow WS, Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 15 avr 1996;77(10):864-6.

31. Ruiz Ortiz M, Ogayar C, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, et al. Long-term survival in elderly patients with stable coronary disease. *Eur J Clin Invest.* août 2013;43(8):774-82.

32. Obesity Update - OECD [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>

33. Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Lallemand R, Delomez M, Equine O, et al. Incident Myocardial Infarction and Very Late Stent Thrombosis in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2 mai 2017;69(17):2149-56.

34. Cordonnier C, Lemesle G, Casolla B, Bic M, Caparros F, Lamblin N, et al. Incidence and determinants of cerebrovascular events in outpatients with stable coronary artery disease. *Eur Stroke J.* sept 2018;3(3):272-80.

35. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J.* 14 oct 2019;40(39):3215-7.

36. Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes.* 15 juin 2017;8(6):278-85.

37. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Front Endocrinol.* 2019;10:45.

38. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.

39. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenestrand U, Carlsson J, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol.* 30 mars 2010;55(13):1362-9.

40. Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, Breslin M, Wolfe R, McNeil JJ, et al. Association of Statin Use With Disability-Free Survival and Cardiovascular Disease Among Healthy Older Adults. *J Am Coll Cardiol.* 7 juill 2020;76(1):17-27.

41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1 sept 2018;39(33):3021-104.

42. Lamblin N, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lemesle G, Bauters C. First Hospitalization for Heart Failure in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Determinants, Role of Incident Myocardial Infarction, and Prognosis. *J Card Fail.* déc 2018;24(12):815-22.

43. Lamblin N, Ninni S, Tricot O, Meurice T, Lemesle G, Bauters C. Secondary prevention and outcomes in outpatients with coronary artery disease, atrial fibrillation or heart failure: a focus on disease overlap. *Open Heart.* 2020;7(1):e001165.

44. Parma Z, Jasilek A, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. Incident heart failure in outpatients with chronic coronary syndrome: results from the international prospective CLARIFY registry. *Eur J Heart Fail.* mai 2020;22(5):804-12.

45. Jepma P, Jorstad HT, Snaterse M, Riet G ter, Kragten H, Lachman S, et al. Lifestyle modification in older versus younger patients with coronary artery disease. *Heart* [Internet]. 16 mars

AUTEUR : Nom : ABBADI**Prénom : Abou-Bakr****Date de soutenance : 21/09/2020****Titre de la thèse : Mortalité et événements cardiovasculaires chez les patients coronariens stables de plus de 85 ans : Suivi à 10 ans d'un sous-groupe du registre CORONOR****Thèse - Médecine - Lille 2020****Cadre de classement : Cardiologie****DES + spécialité : Cardiologie et maladies vasculaires****Mots-clés : Coronaropathie stable ; Adultes très âgés ; 85 ans ; Pronostic ; Long terme**

Résumé : Contexte : La coronaropathie stable du sujet très âgé a peu été étudiée malgré sa forte prévalence et la part grandissante des ≥ 85 ans dans la population globale. L'objectif de notre étude était donc d'évaluer les événements cardiovasculaires et la mortalité au long cours des patients ≥ 85 ans suivis pour une coronaropathie stable dans le registre CORONOR.

Méthode : Entre février 2010 et avril 2011, les patients ≥ 85 ans suivis par 50 cardiologues de la région Nord-Pas-de-Calais ont été inclus dans notre étude. 198 patients avec une coronaropathie stable, sans infarctus du myocarde ni de revascularisation coronaire dans l'année avant l'inclusion, étaient sélectionnés. L'âge médian était de 87 ans avec 19,7% de diabétiques et un LDLc moyen à 0,88g/l. Un traitement anti thrombotique et une statine étaient prescrits chez 99,5% et 81,8% des patients respectivement. Au terme d'un long suivi de 10 années, les événements cardiovasculaires (Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et la mortalité étaient recueillis. Chaque événement était validé par un comité d'adjudication.

Résultats : Le suivi médian était de 4,7 ans (IQR 2,4-7,3) pour l'ensemble de la population et de 9,4 ans (IQR 9,2-9,7) pour les 33 patients sans événements. 164 décès ont été rapportés dont 74 (45%) d'étiologies non cardiovasculaires. A 10 ans, le risque cumulé de décès était de 85,5% (IC95 79,7-90,4). L'insuffisance cardiaque congestive était la première cause de décès cardiovasculaire (56%). L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était l'événement le plus fréquent avec une incidence cumulée de 27,8% (IC95 21,7-34,3). Il y avait peu d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux avec une incidence cumulée respective de 6.6% (IC95 3.7-10.7) et 7.7% (IC95 4.5-11.9). Seuls le sexe masculin, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale étaient associés à la mortalité avec respectivement HR 1,73 ((IC95 1,22-2,46) ; $p=0,002$), HR 2,09 ((IC95 1,42-3,09) ; $p<0,001$) et HR 1,73 ((IC95 1,23-2,43) ; $p=0,002$). Le diabète et le LDLc $\geq 0,7$ g/l n'étaient pas associés à la mortalité.

Conclusion : La mortalité à 10 ans des patients ≥ 85 ans suivis pour une coronaropathie stable est très élevée. En revanche, les événements ischémiques apparaissent rares. L'insuffisance cardiaque représente l'événement le plus fréquent et est la principale cause de décès cardiovasculaire. La prévention et la prise en charge doit donc se centrer sur l'insuffisance cardiaque chez cette population très âgée de coronariens stables.

Composition du Jury :**Président : Pr Christophe BAUTERS****Assesseurs : Pr Nicolas LAMBLIN ; Pr Gilles LEMESLE ; Pr François PUISIEUX ; Dr Benoit SEGRESTIN.****Directeur de thèse : Pr Christophe BAUTERS**

