



**OBSERVATOIRE NATIONAL
DES PRESCRIPTIONS ET CONSOMMATIONS
DES MEDICAMENTS**

**ETUDE DE LA PRESCRIPTION
ET DE LA CONSOMMATION DES
VASODILATATEURS EN AMBULATOIRE**

Septembre 1999

**COMITE D'ORIENTATION
DE L'OBSERVATOIRE**

Professeur Gilles Bouvenot, Président
Docteur Evelyne Eschwège, Vice-Président
Docteur Bernard Avouac
Professeur Claude Béraud
Françoise Cabane
Dominique Costagliola
Docteur Benoît Crochet
Professeur Michel Detilleux
Docteur Janine Goujard
Professeur Jean-Louis Imbs
Professeur Patrice Jaillon
Dominique Lagarde
Jean Lamarche
Michèle Larreur
Professeur Emile Lévy
Professeur François Locher
Christian Marty
Docteur Gilles Mignot
Professeur Jean-Louis Montastruc
Jean-Pierre Moreau
Docteur Denis Pouchain
Professeur Patrice Queneau
André Renaudin
Catherine Sermet
Professeur Pierre Simon
Docteur Marcel Vinot
Professeur Denis Vital-Durand
Professeur Edouard Zarifian

**DIRECTION DES ETUDES
MEDICO-ECONOMIQUES ET DE
L'INFORMATION SCIENTIFIQUE**

Docteur Frédéric Fleurette, Directeur
Docteur Alain Rauss, Chef du Département
Philippe Cavalié, Adjoint au chef du Département
Karine Rozet, Chef d'unité
Olivier Davy
Stéphanie Leclerc
Philippe Maugendre
Docteur Jean-Michel Nguyen
Docteur Pascale Zagury

Rédacteurs du rapport :

Philippe Cavalié
Philippe Maugendre
Karine Rozet
Docteur Pascale Zagury

**GROUPE D'EXPERTS SOLLICITES PAR
LA DEMEIS POUR LA REALISATION
DU RAPPORT DE L'OBSERVATOIRE**

Professeur Jean-Louis Imbs, Président
Docteur Pierre Ambrosi
Docteur François Becker
Professeur Patrick Carpentier
Professeur Joseph Emmerich
Professeur Didier Leys
Docteur Jean-Marie Vetel

Nous remercions le Professeur Claudine Blum-Boisgard (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes) et le Professeur Patrick Choutet (Mutualité Sociale Agricole) d'avoir permis la réalisation de l'étude CANAM-MSA-DEMEIS. Nous tenons également à remercier le Docteur Benoît Crochet (MSA), le Docteur Jean Deligne (CANAM) et le Docteur Isabelle Castano (DEMEIS) pour la coordination et la réalisation de cette étude.

Nous sommes reconnaissants à Annie Fourrier et au Professeur Florence Pasquier d'avoir contribué à ce rapport en fournissant des données spécifiques pour ce rapport.

Enfin, nous remercions au sein de la Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique Agnès Cudennec et le Docteur Catherine Denis pour leur contribution à ce rapport.

PREAMBULE

□ La terminologie employée concernant les vasodilatateurs centraux et périphériques nécessite quelques précisions.

En effet, l'ensemble des sources utilisées dans ce rapport n'utilise pas toujours le vocable vasodilatateur, certaines sources employant le terme vasoactif et d'autres celui d'anti-ischémique.

Dans ce rapport, seule la dénomination vasodilatateur a été utilisée (y compris à la place du terme vasoactif), bien que ce terme puisse apparaître quelque peu inapproprié pour caractériser ces produits. Dans ces conditions, il a été décidé de mettre le terme vasodilatateur entre guillemets dans tout le rapport.

□ Ce rapport présente l'analyse des vasodilatateurs centraux et périphériques qui sont présentés comme ayant une action vasoactive. Il est noté qu'il existe d'autres spécialités avec un mécanisme d'action différent, mais qui partagent néanmoins certaines indications des « vasodilatateurs » :

- Les anti-angoreux anti-ischémiques (du type trimétazidine), pour les indications marginales « traitement d'appoint des vertiges et des acouphènes » et « traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ».

- Certains psychostimulants (du type piracétam), pour les indications « DIPSА », « vertiges » et « les suites d'accidents vasculaires cérébraux ».

□ L'intitulé du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSА) a été modifié en 1997, par la Commission d'AMM, et remplacé par déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé. Néanmoins, il a été décidé de garder l'intitulé « DIPSА » dans ce rapport car il est connu de la très grande majorité des cliniciens.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	7
2. SOURCES D'INFORMATION	7
2.1. ANALYSE DE LA LITTERATURE	7
2.1.1. Recherche documentaire	7
2.1.2. Classification des articles	8
2.2. ETUDES DE PRATIQUE MEDICALE.....	9
2.2.1. Etude réalisée par deux régimes d'assurance maladie (CANAM, MSA) en collaboration avec la DEMEIS de l'AFSSAPS [A]	9
2.2.2. Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (IMS-Panel Doréma) [B]	10
2.2.3. Cohorte PAQUID [C]	11
2.2.4. Autre étude non publiée [D].....	11
2.3. ANALYSE DES VENTES.....	11
2.4. DONNEES FOURNIES PAR LES FIRMES.....	11
3. DESCRIPTION GENERALE DES PATHOLOGIES ET DE L'UTILISATION DES VASODILATATEURS 12	
3.1. DESCRIPTION DES PATHOLOGIES CONCERNEES PAR LES « VASODILATATEURS ».....	12
3.2. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA CONSOMMATION DES « VASODILATATEURS » EN FRANCE.....	17
3.2.1. Analyse en quantités.....	17
3.2.2. Analyse en nombre de journées de traitement.....	18
3.2.3. Analyse en valeur.....	19
3.2.4. Evolution indiciaire des ventes de « vasodilatateurs ».....	20
3.3. CONDITIONS D'UTILISATION DES « VASODILATATEURS »	21
3.3.1. Utilisateurs de « vasodilatateurs »	21
3.3.2. Prescripteurs de « vasodilatateurs ».....	21
3.3.3. Prescriptions des « vasodilatateurs »	22
3.3.3.1. Répartition et évolution.....	22
3.3.3.2. Respect de l'AMM.....	24
3.3.4. Co-prescriptions.....	25
3.3.5. Durée de prescription et durée de traitement.....	27
4. ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS ET SYNDROME DE RAYNAUD	28
4.1. ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS (AOMI)	28
4.1.1. Classification	28
4.1.2. Fréquence de l'Artériopathie chronique Oblitérante des Membres Inférieurs.....	30
4.1.2.1. Etudes sur la fréquence de l'AOMI ne précisant pas son stade.....	30
4.1.2.2. Fréquence de la claudication intermittente (Stade II de Leriche et Fontaine).....	32
4.1.2.3. Complications de l'AOMI.....	34
4.1.3. Stratégie thérapeutique et recommandations professionnelles concernant l'AOMI.....	34
4.1.3.1. Facteurs de risque	34
4.1.3.2. Recommandations aux professionnels.....	35
4.1.3.3. Essais cliniques des « vasodilatateurs » à l'appui des recommandations.....	38
4.1.3.4. Angioplastie.....	41
4.1.4. Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans l'AOMI.....	41
4.1.4.1. Place des « vasodilatateurs » dans la prise en charge médicale.....	41
4.1.4.2. Prescriptions des « vasodilatateurs ».....	42
4.1.4.3. Co-prescriptions.....	43
4.2. SYNDROME DE RAYNAUD	43
4.2.1. Estimation de la fréquence.....	43
4.2.2. Stratégie thérapeutique et recommandations professionnelles.....	43
4.2.3. Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans le syndrome de Raynaud.....	44
4.3. CONCLUSIONS.....	45

5. ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES (AVCI)	46
5.1. ESTIMATION DE LA FREQUENCE DES AVCI	46
5.2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES DANS LES AVCI.....	50
5.2.1. <i>Stratégie thérapeutique</i>	50
5.2.1.1. Facteurs de risque des AVCI.....	50
5.2.1.2. Essais cliniques des « vasodilatateurs » dans les AVCI.....	50
5.2.1.3. Conduite thérapeutique en cas d'AVCI.....	50
5.2.2. <i>Recommandations aux professionnels</i>	53
5.2.2.1. Recommandations Françaises.....	53
5.2.2.2. Recommandations à l'étranger et européennes.....	54
5.3. ANALYSE DES CONDITIONS D'UTILISATION DES « VASODILATATEURS » DANS LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES (AVCI)	55
5.4. CONCLUSIONS	55
6. DEFICIT INTELLECTUEL PATHOLOGIQUE DU SUJET AGE, TROUBLES NEUROSENSORIELS ET AUTRES PATHOLOGIES.....	56
6.1. DEFICIT INTELLECTUEL PATHOLOGIQUE DU SUJET AGE (DIPSA)	56
6.1.1. <i>Estimation de la fréquence</i>	57
6.1.2. <i>Stratégie thérapeutique et recommandations professionnelles</i>	57
6.1.2.1. Stratégie thérapeutique.....	57
6.1.2.2. Recommandations aux professionnels.....	58
6.1.3. <i>Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans le DIPSA</i>	58
6.2. TROUBLES NEUROSENSORIELS.....	60
6.2.1. <i>Généralités</i>	60
6.2.2. <i>Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans les troubles neurosensoriels</i>	60
6.3. AUTRES PATHOLOGIES.....	61
6.4. CONCLUSIONS	61
7. COMPARAISONS INTERNATIONALES	62
8. CONCLUSIONS.....	64
9. REFERENCES NON PUBLIEES.....	66
10. BIBLIOGRAPHIE.....	67
11. ANNEXES	81

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AOMI : Artérite chronique Oblitérante des Membres Inférieurs
- AVCI : Accidents Vasculaires Cérébraux Ischémiques
- CANAM : Caisse Nationale d'Assurance-Maladie des Professions Indépendantes
- CI : Claudication Intermittente
- CIP : Club Inter-Pharmaceutique (code identifiant les présentations de médicaments)
- DEMEIS : Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
- DIPSA : Déficit Intellectuel Pathologique du Sujet Agé
- EPPM : Enquête Permanente sur la Prescription Médicale
- IDM : Infarctus du Myocarde
- IMS : Société Informations Médicales et Statistiques
- MSA : Mutualité Sociale Agricole
- PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes
- RMO : Références Médicales Opposables

1. INTRODUCTION

Les « vasodilatateurs » représentent 2,6 % des ventes en quantités des spécialités remboursables et 3,6 milliards de francs en 1998 (Prix public TTC). Le coût estimé pour les caisses d'assurance maladie est de l'ordre de 2,7 milliards de francs.

Les indications thérapeutiques de l'AMM dont bénéficient les « vasodilatateurs » centraux et périphériques concernent différentes sphères médicales (neuro-psychiatrie, angiologie, médecine interne) et des pathologies très diverses, tant sur le plan de leur fréquence que de leur gravité. Ainsi, le rapport présente dans différents chapitres : l'artérite chronique oblitérante des membres inférieurs, le syndrome de Raynaud, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les autres indications (DIPSA, troubles neurosensoriels, ...).

L'objectif de ce rapport est d'analyser les facteurs d'ordre médical conduisant à la prescription de « vasodilatateurs » dans chacune de ces pathologies ainsi que le contexte et les caractéristiques de prescription de ces produits.

Dans cette perspective, il a été étudié :

- La fréquence de ces pathologies,
- Les caractéristiques des prescriptions de « vasodilatateurs »,
- La conformité de ces prescriptions aux recommandations actuelles.

Une comparaison internationale des ventes des « vasodilatateurs » a été effectuée. Cette comparaison est globale et ne peut pas être individualisée par pathologie.

2. SOURCES D'INFORMATION

2.1. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

2.1.1. Recherche documentaire

La revue de la littérature a été conduite sur quatre bases de données (Current Contents®, Embase®, Medline®, Pascal®).

Les mots-clés étaient les suivants : *epidemiology, incidence, prevalence, consumption, drug, cure, treatment, prescription, therapy, drug utilization cerebral ischemia, brain ischemia, transient ischemia, transient ischemic attack, cerebrovascular accident, stroke, cerebrovascular disorder, cerebrovascular disease, head injury, sequela arterial disease of the extremities, arteritis, claudication, Raynaud's disease, retinal ischemia, memory disorder, amnesia, consciousness disorder, learning disorder, cognition disorder, cognitive defect, mental fatigue, social behavior disorder, attention deficit disorder, geriatric disorder, vasodilator, cost.*

Les recherches ont été effectuées sur la période janvier 1995 - août 1998 pour les bases Medline®, Embase® et Pascal® et sur la période juillet 1997 - juillet 1998 pour la base Current Contents®.

Toutes recherches confondues (redondances exclues), 656 références ont été obtenues à partir de ces interrogations.

Parmi ces 656 références, les articles de langue anglo-saxonne ou française ont été retenus. De même, ont été sélectionnés uniquement les articles dont le sujet annoncé dans le titre était en relation avec les thèmes présentés dans le cadre du rapport. Ainsi, 102 articles ont été commandés.

La lecture des articles et de leurs références a amené à compléter la recherche initiale. Cette recherche a été en outre enrichie par les articles recommandés par le groupe d'experts auprès de la DEMEIS. Ainsi, 167 articles ont été commandés.

Au final, 269 articles ont été étudiés et classés selon la procédure présentée ci-dessous.

2.1.2. Classification des articles

Chaque article a été classé selon son contenu et/ou selon la méthode de l'étude. Cette classification a été inspirée de celle sur l'efficacité d'une intervention médicale en terme de niveau de preuve (tableau 1).

Ainsi, pour une étude donnée, trois niveaux sont possibles selon la méthode choisie, sachant que les niveaux I et II comportent plusieurs sous-catégories. Le niveau IV permet de regrouper les articles dont le contenu est fondé sur une opinion d'expert.

Tableau 1 : Classification des articles selon la méthode de l'étude ou le contenu

Ia	- Méta-analyse d'essais contrôlés et randomisés
Ib	- Essais contrôlés et randomisés
IIa	- Essais bien menés contrôlés non randomisés
IIb	- Etudes quasi-expérimentales bien menées
III	- Etudes bien menées descriptives non expérimentales telles que des études comparatives, des études de corrélation, des études cas-témoins, des études de cohorte, des études de cas
IV	- Comité d'experts ou opinions d'experts et/ou rapports d'expertise clinique

Adapté de : US Department of Health and Human Services, Clinical Practice Guideline N°1. AHCPR Publication, 1993.

L'objectif de ce classement n'était pas de considérer seulement les articles concernant des études aux méthodes les plus rigoureuses, mais d'évaluer le crédit et le poids à donner à chaque article au sein du rapport.

Ainsi, 46 articles avaient un niveau I, 15 un niveau II, 109 un niveau III et 99 un niveau IV.

Comme le montre la répartition selon le niveau de preuve, une part importante des articles disponibles sur le sujet étudié n'a pas bénéficié d'une méthodologie permettant d'obtenir des résultats indiscutables. Par conséquent, dans la suite du rapport, certains résultats devront être relativisés.

2.2. ETUDES DE PRATIQUE MEDICALE

Les données de pratique thérapeutique utilisées dans ce rapport sont issues de différentes études ou enquêtes : une étude réalisée par les services d'Assurance Maladie de la CANAM et de la MSA en collaboration avec la DEMEIS de l'AFSSAPS, l'enquête permanente sur la prescription médicale EPPM (IMS - panel Doréma) et une étude effectuée sur la cohorte de population PAQUID. Ces données n'ont pas été publiées. Elles sont indexées dans le texte par une lettre majuscule. L'ensemble de ces références est regroupé à la fin du rapport.

2.2.1. Etude réalisée par deux régimes d'assurance maladie (CANAM, MSA) en collaboration avec la DEMEIS de l'AFSSAPS [A]

Dans le cadre de ce rapport et compte tenu de la diversité des circonstances pathologiques incluses dans les AMM concernant les « vasodilatateurs », la Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique (DEMEIS) a initié une étude sur les prescriptions des médicaments de cette classe. Cette étude a été réalisée auprès de 1 000 médecins sélectionnés aléatoirement à partir des ordonnances traitées par deux régimes d'assurance maladie, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes (CANAM) et la Mutualité Sociale Agricole (MSA).

L'objectif principal de cette étude était de décrire les situations cliniques entraînant la prescription d'un « vasodilatateur » et le contexte dans lequel il était prescrit.

En second lieu, cette étude devait permettre d'apporter des éléments de réponse sur le profil démographique des patients prenant un « vasodilatateur », le contexte de la prescription et les éventuelles co-prescriptions. Enfin, un travail sur le respect des indications de l'AMM était prévu.

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective un jour donné (19 octobre 1998). Elle a été conduite à partir de l'ensemble des ordonnances (télétransmises par les pharmaciens et envoyées par les patients) gérées par les deux régimes et sélectionnées à partir du code CIP du médicament. Le nombre d'ordonnances de chacune de ces deux sources était proportionnel à ce qu'elles représentaient au niveau de chaque caisse. Lorsque la télétransmission constituait plus de 80 % des ordonnances traitées, seule cette source a été retenue.

Les ordonnances retenues pour cette étude devaient comprendre l'une des 10 présentations de « vasodilatateurs »¹ parmi les plus vendus en unités au cours de l'année 1997 (ces 10 présentations représentant 70 % des ventes). Les ordonnances retenues devaient être également traitées par l'une des 13 unités géographiques participantes (Alpes, Ardennes, Calvados, Doubs, Gard, Haute-Saône, Meurthe et Moselle, Midi-Pyrénées, Moselle, Nord, Pas de Calais, Provence, Vosges).

Lorsque plusieurs « vasodilatateurs », parmi les 10 sélectionnés, étaient inscrits sur la même ordonnance, le premier code CIP sorti de la requête informatique ou le premier « vasodilatateur » cité sur l'ordonnance papier était celui motivant l'envoi du questionnaire au prescripteur.

Les informations recueillies provenaient du volet de facturation de l'ordonnance d'une part (âge, sexe du patient, spécialité du prescripteur) et d'un questionnaire postal, anonyme, adressé au médecin prescripteur d'autre part : contexte de la prescription (notion de renouvellement, profil de l'initiateur, demande

¹ CERVOXAN 60 mg (gélules B/15), FONZYLANE 300 mg (comprimés B/20), PRAXILENE 200 mg (comprimés B/20), SERMION 10 mg (gélules B/30), TANAKAN 40 mg (comprimés B/30 et B/90), TANAKAN solution buvable (30 ml), TORENTAL LP 400 mg (comprimés B/20), TRIVASTAL LP 50 mg (comprimés B/30), VASOBRAL 1mg/ml (gouttes 50 ml).

spécifique du patient), situation clinique (indication du « vasodilatateur » avec possibilité de cocher plusieurs indications en les hiérarchisant, notion de manifestations fonctionnelles dans l'indication au moment de la prescription, correspondance entre le motif de la consultation et l'indication principale du « vasodilatateur »), contexte du traitement « vasodilatateur » (ancienneté, autres traitements associés dans l'indication principale). (Annexe 1)

L'enquête sur le terrain a été menée par les médecins conseils de chacun des deux régimes d'assurance maladie (extraction des ordonnances selon les critères pré-définis, envoi des questionnaires, recueil des données et jugement de leur cohérence, relance en cas de non réponse, constitution d'un fichier de non-répondants, transmission des données au niveau national). La saisie et l'analyse des données ont été effectuées au niveau national à partir des données recueillies au niveau régional ou départemental par chacun des deux régimes.

Au total, 1 267 questionnaires ont été envoyés aux médecins prescripteurs, 1 030 sont revenus complets, soit un taux de réponse de 81,3 %.

2.2.2. Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (IMS-Panel Doréma) [B]

Chaque trimestre, 835 médecins français sont interrogés pendant sept jours consécutifs. Il s'agit de praticiens exerçant en pratique libérale en France métropolitaine. L'échantillonnage des médecins (50 % de généralistes, 50 % de spécialistes) est réalisé après stratification sur la région et le niveau d'activité pour les généralistes et sur le type d'environnement (typologie des communes) pour les spécialistes. Un contrôle est effectué sur l'âge et le sexe des médecins ainsi que sur la taille de l'agglomération où ils exercent. Cet échantillon de médecins est partiellement renouvelé trimestriellement. Ainsi, l'EPPM porte sur les ordonnances d'environ 3 200 semaines-médecin, soit 0,6 ‰ de l'activité de l'ensemble des médecins français. Elle enregistre entre autres le(s) diagnostic(s) lié(s) à une prescription médicamenteuse et les différents médicaments prescrits.

Les indicateurs utilisés sont les suivants :

- *Nombre de diagnostics sur une période d'un an* : il s'agit en réalité du nombre de consultations réalisées, par an, pour le diagnostic concerné. Ce nombre ne correspond pas à celui des patients atteints par la maladie car un même patient peut consulter plusieurs fois pour la même situation clinique.
- *Nombre de prescriptions pour un diagnostic (c'est-à-dire une pathologie donnée)* : il s'agit du nombre de lignes d'ordonnances prescrites annuellement pour le diagnostic concerné (ou la consultation).

Différents résultats ont été retenus :

- La répartition des prescriptions de « vasodilatateurs » en 1994 et en 1998.
- Le pourcentage des diagnostics qui aboutissent à une prescription de « vasodilatateurs ».
- La part de « vasodilatateurs » dans l'ensemble des traitements médicamenteux, pour un diagnostic donné. Pour ce type de résultats, les pourcentages peuvent être surestimés du fait d'une co-prescription éventuelle d'un autre « vasodilatateur ».
- Les co-prescriptions de « vasodilatateurs ».

Les données utilisées sont un relevé des médicaments présents sur l'ordonnance, qu'ils soient prescrits ou non en rapport avec la pathologie. Elles correspondent donc à une approximation grossière de la co-prescription dans une pathologie.

Le mode de sélection des médecins et la fraction de sondage sont inconnus, ce qui limite la portée des résultats.

2.2.3. Cohorte PAQUID [C]

Cette cohorte concernait (à l'inclusion) environ 3 800 personnes de plus de 65 ans vivant à domicile et ayant accepté de participer à l'enquête après un tirage au sort sur les listes électorales. Cette enquête prospective a débuté en Gironde et en Dordogne en 1988. Le nombre des personnes suivies en 1997 était de 1 600.

Cette étude porte sur le vieillissement et ses effets, en particulier cérébraux (démence, perte d'autonomie ...). Par ailleurs, les traitements médicamenteux de ces personnes sont documentés, et c'est donc à partir de ces données que les résultats concernant la classe des « vasodilatateurs » ont été extraits.

2.2.4. Autre étude non publiée [D]

Une étude auprès de 380 sujets atteints d'AOMI au minimum de stade II (Leriche et Fontaine) a été menée fin 1997 afin de conduire un audit de pratique auprès des médecins généralistes français. Chaque médecin devait remplir un questionnaire sur les deux premiers malades consultant à partir de la date de début de l'étude.

2.3. ANALYSE DES VENTES

L'approche descriptive des prescriptions et des consommations a été réalisée par l'analyse des ventes en unités et en chiffre d'affaires. Les données sont issues des déclarations relatives aux ventes de spécialités pharmaceutiques adressées à l'Agence du Médicament par les laboratoires pharmaceutiques de 1991 à 1997. La sélection des « vasodilatateurs » a été réalisée à partir des codes CIP des spécialités. Les données de 1998 ne sont pas encore disponibles.

A partir de la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), il a été possible d'individualiser les classes C04A et N06BX19 correspondant aux médicaments agissant sur les vaisseaux, généralement pris comme référence pour les médicaments « vasodilatateurs ».

Le nombre d'unités correspond au nombre de conditionnements (nombre de boîtes) vendus et les chiffres d'affaires sont exprimés en « prix fabricant hors taxe ».

2.4. DONNEES FOURNIES PAR LES FIRMES

Les firmes pharmaceutiques commercialisant des « vasodilatateurs » ont été contactées afin de savoir si elles disposaient d'études sur les modalités de prescription et/ou de consommation de ces médicaments. Les laboratoires ayant transmis des données sont : Beaufour Ipsen, Lafon, Lipha Santé, Menarini France, Rhône-Poulenc Rorer, Thérabel Lucien Pharma.

3. DESCRIPTION GENERALE DES PATHOLOGIES ET DE L'UTILISATION DES « VASODILATATEURS »

3.1. DESCRIPTION DES PATHOLOGIES CONCERNEES PAR LES « VASODILATATEURS »

Il est important de faire le point sur la terminologie employée pour qualifier les indications thérapeutiques des « vasodilatateurs », qui varie selon les sources, d'autant qu'une actualisation des libellés des indications de l'AMM a été effectuée ces dernières années ; la dernière date de 1997.

Ceci peut expliquer que la terminologie utilisée par certaines sources pour qualifier ces pathologies, notamment les recommandations de l'ANDEM de 1996 [1] et les Références Médicales Opposables de 1997 actualisées en 1998², diffère des libellés actuels de l'AMM. Ces sources utilisent encore par exemple l'ancien terme d'« insuffisance circulatoire cérébrale aiguë ou chronique ».

Les indications de l'AMM sont présentées dans le tableau 2 avec leur niveau d'indication et leur actualisation. Elles peuvent être multiples et différer d'un « vasodilatateur » à l'autre.

Les niveaux d'indication des médicaments sont définis par la Commission d'AMM de la façon suivante :

- Le niveau 1, indication pleine et entière, correspond à une efficacité dans l'indication établie par des essais cliniques randomisés.
- Le niveau 2, type « amélioration de » est utilisé lorsque des essais cliniques contrôlés permettent de présumer une activité thérapeutique.
- Le niveau 3, type « utilisé dans » désigne les indications traduisant une pratique d'utilisation et en l'absence d'essais cliniques contrôlés.

En ce qui concerne les « vasodilatateurs » (quelles que soient leurs indications), la Commission d'AMM a décidé, exceptionnellement, que le niveau 1 repose sur des études qui ne sont pas obligatoirement randomisées (comme cela est précisé dans le tableau 2).

² Arrêté du 13 novembre 1998 (JO 14 novembre 1998) et Arrêté du 4 décembre 1998 (JO du 5 décembre 1998)

Tableau 2 : Indications des « vasodilatateurs » définies par l'AMM

Pathologie	Ancien Libellé	Niveau d'indication	Nouveau Libellé	
Artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	Voie orale	Traitement de l'AOMI, avec des libellés différents selon les produits	1 ³ Traitement symptomatique de l'AOMI (stade 2).	
			2 ⁴ Traitement d'appoint de l'AOMI (stade 2).	
	Voie injectable	Traitement de l'AOMI avec des libellés différents selon les produits	1	Traitement des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique dans l'attente d'un traitement chirurgical ou en cas d'impossibilité de celui-ci.
			2	Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique dans l'attente d'un traitement chirurgical ou en cas d'impossibilité de celui-ci
Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSA)	Déficit Intellectuel Pathologique du Sujet Agé	1 ⁵	Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la démence et de la maladie d'Alzheimer).	
		2 ⁶	Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la démence et de la maladie d'Alzheimer).	

³ Cette indication repose sur des essais cliniques en double-aveugle par rapport à un placebo qui montrent une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50 % chez 50 à 60 % des malades traités contre 20 à 40 % des malades suivant uniquement des règles hygiéno-diététiques.

⁴ Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

⁵ Cette indication repose sur une activité objectivée sur certains paramètres du déficit intellectuel.

⁶ Activité probable.

Pathologie	Ancien Libellé	Niveau d'indication	Nouveau Libellé
Accidents vasculaires cérébraux	Certaines spécialités possédaient l'intitulé « utilisé dans l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë ». D'autres spécialités possédaient l'intitulé « utilisé dans les accidents vasculaires cérébraux constitués ».	1 ⁷	Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (pour les formes injectables : lorsque la voie orale est impossible).
		2 ⁸	Proposé dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (pour les formes injectables : lorsque la voie orale est impossible). L'indication « utilisé dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux constitués est supprimée.
Autres troubles neurosensoriels	Traitement du déficit circulatoire rétinien	NP	Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
	Traitement du déficit circulatoire de l'oreille interne	NP	Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes d'origine vasculaire.
	Utilisé dans les sensations d'étourdissement du sujet âgé.		<i>Cette indication n'existe plus. Elle a été intégrée dans l'indication : Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé</i>

⁷ Cette indication repose en particulier sur une étude contrôlée sur un an, en faveur d'une amélioration des séquelles fonctionnelles avec diminution de la durée d'hospitalisation.

⁸ Cette indication repose sur une étude clinique contrôlée pendant 30 jours faisant état d'une amélioration de certains items psychocomportementaux.

Pathologie	Ancien Libellé	Niveau d'indication	Nouveau Libellé
Traumatismes crâniens	Syndrome subjectif consécutif aux traumatismes crâniens. ou Proposé dans la phase aiguë des traumatismes crâniens avec troubles de la vigilance.	NP	Ces indications vont être revues par la commission d'AMM.
Syndrome de Raynaud	Amélioration du syndrome de Raynaud ou Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.	NP	Amélioration du syndrome de Raynaud ou Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

NP: Non Précisé

Note : Une seule spécialité possède l'indication maladie de Parkinson, du fait de son action dopaminergique.

Syndrome de Raynaud: Terme repris par l'AMM, correspondant au Raynaud idiopathique (Maladie de Raynaud) et au Raynaud secondaire (Phénomène de Raynaud secondaire)

Un commentaire peut être fait concernant l'actualisation des indications des « vasodilatateurs » de l'AMM de 1997 :

En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI), le libellé actuel de l'AMM ne précise pas si le terme « suites » correspond à :

- un traitement débuté en phase aiguë de l'AVCI,
- un traitement débuté dans les suites immédiates de celui-ci,
- un traitement des séquelles déjà constituées ou de séquelles en voie de constitution (par exemple à deux mois de l'AVCI).

3.2. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA CONSOMMATION DES « VASODILATATEURS » EN FRANCE

Ce chapitre présente les évolutions respectives des unités de ventes (analyse en quantités), du nombre de journées de traitement des « vasodilatateurs » remboursables ainsi que les chiffres d'affaires (analyse en valeur) entre 1991 et 1998. Afin de faciliter les comparaisons, ces évolutions sont également présentées sous forme indiciaire sur un même graphique.

Les ventes destinées au marché officinal, qui s'élevaient en 1998 à 2,5 milliards de francs (en PFHT) correspondent, compte tenu des marges des grossistes et des pharmaciens, et de la TVA, à 3,6 milliards de francs (prix public TTC). Seules les ventes destinées au marché officinal ont été retenues, en effet, les ventes de « vasodilatateurs » aux hôpitaux ne représentent que 0,3 % de la consommation (en valeur) de médicaments à l'hôpital et seulement 1,5 % des ventes en France de « vasodilatateurs ».

Le coût pour les régimes d'assurance-maladie peut être estimé à environ 2,7 milliard de francs, en 1998, sur la base des taux de remboursement effectifs à 65 % et à 35 % par le régime général.

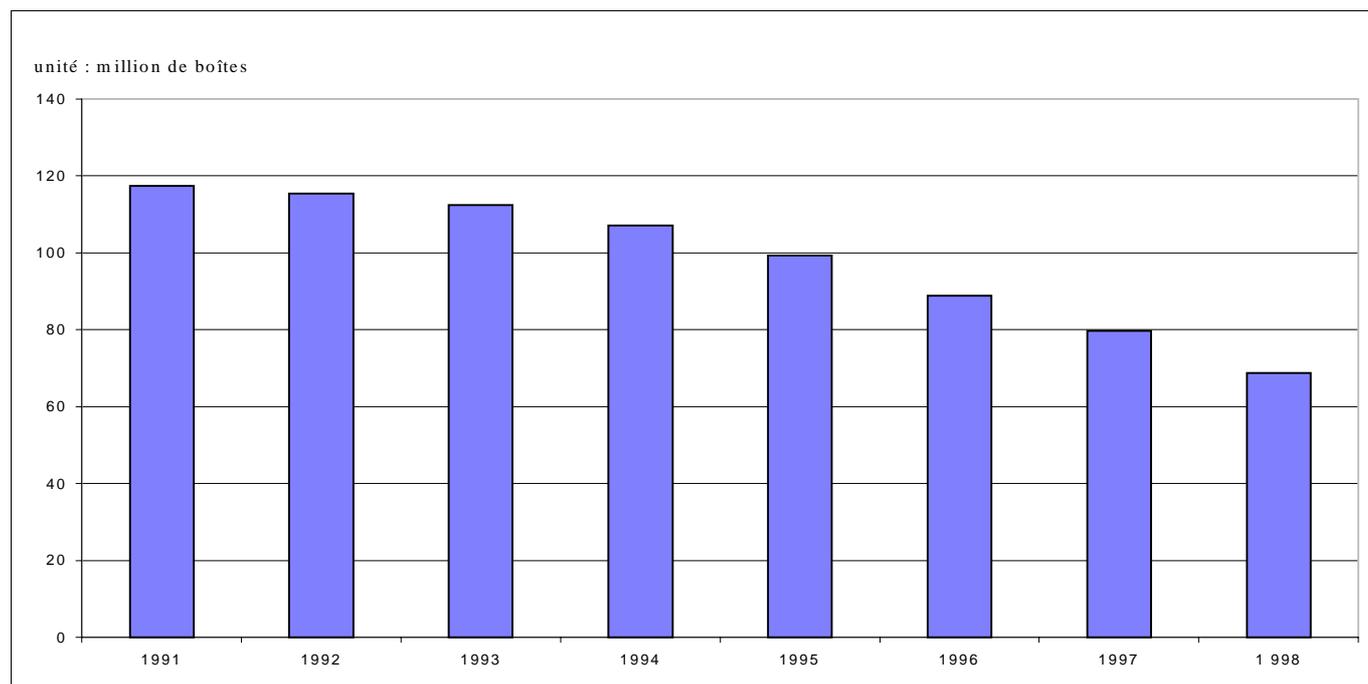
Environ 60 spécialités sont commercialisées, ce qui correspond à environ 25 principes actifs.

3.2.1. Analyse en quantités

Quatre « vasodilatateurs » figurent parmi les cinquante produits les plus vendus (en quantités) en 1997, respectivement classés aux 10^{ème}, 24^{ème}, 38^{ème} et 42^{ème} rangs.

Le nombre d'unités vendues en officine (figure 1) a globalement diminué au cours de la période étudiée de 41,4 %, soit de 7,4 % en moyenne annuelle. Si cette baisse a été continue entre 1991 et 1998, il faut cependant noter qu'elle s'est fortement accentuée à partir de 1995 et qu'elle a dépassé 10 % en 1996, en 1997 et en 1998. Le nombre d'unités vendues a baissé dès 1992, alors que le chiffre d'affaires n'a commencé à diminuer qu'à partir de 1994. Ce décalage est simplement dû à un « effet de structure » qui, en se concrétisant par une augmentation du prix moyen d'une boîte vendue, explique une - très légère - augmentation du chiffre d'affaires alors que le nombre d'unités vendues diminuait et que les prix de ventes individuels des « vasodilatateurs » restaient stables. Au cours de la période étudiée, la part des « vasodilatateurs » parmi les spécialités remboursables vendues est passé de 4,9 % à 2,6 %.

Figure 1 : Evolution du nombre de boîtes de « vasodilatateurs » vendues en officines entre 1991 et 1998

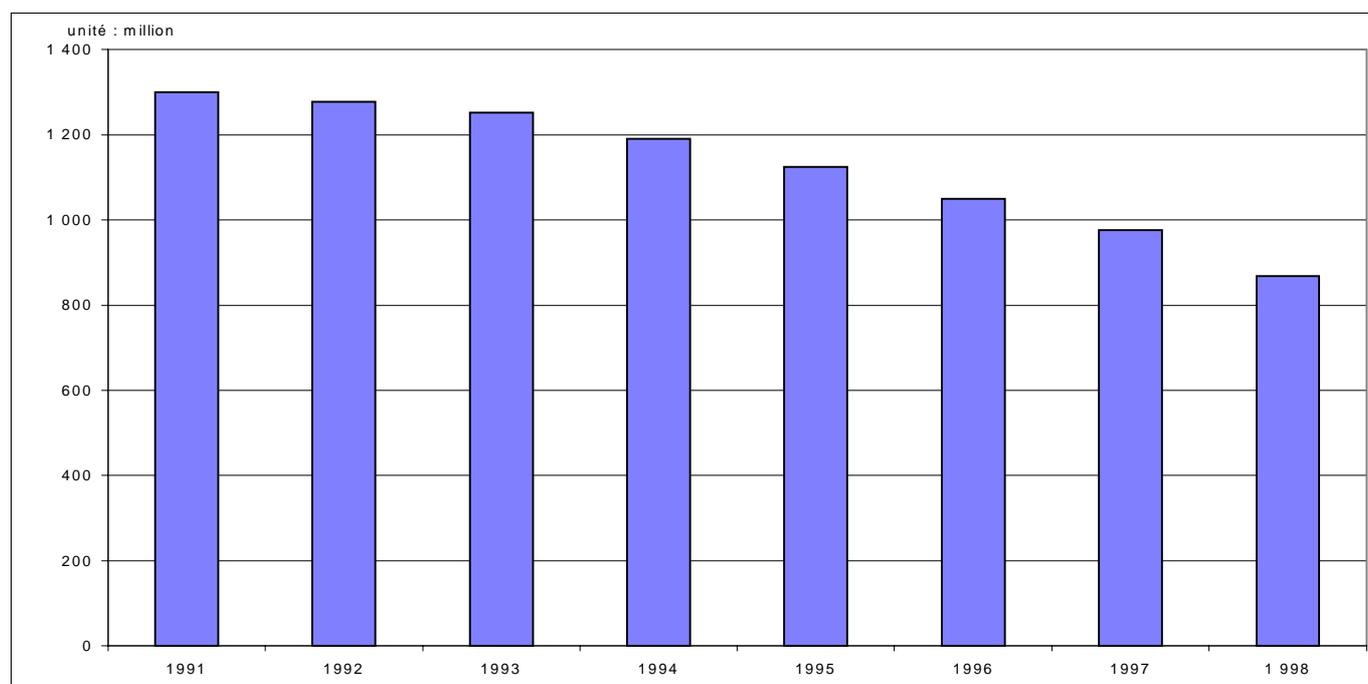


Source : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

3.2.2. Analyse en nombre de journées de traitement

Le nombre de journées de traitement est obtenu en multipliant le nombre de boîtes vendues par leur contenance puis en divisant le produit obtenu par la posologie moyenne de l'AMM.

Figure 2 : Evolution du nombre de journées de traitement des « vasodilatateurs » vendus en officines entre 1991 et 1998



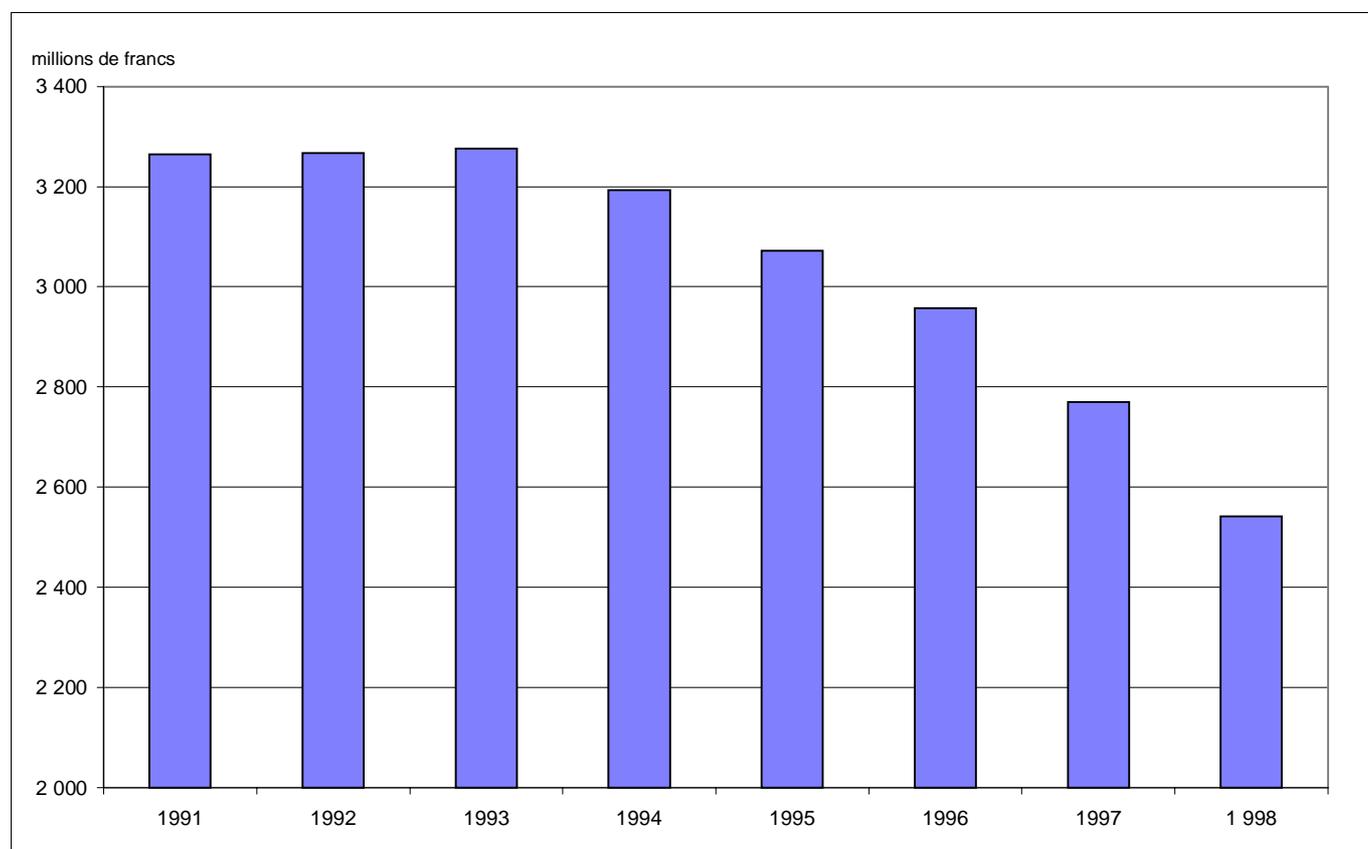
Source : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

L'analyse en nombre de journées de traitement confirme celle qui a été faite à propos de l'évolution du nombre d'unités vendues. Dans les deux cas, la baisse a été continue durant toute la période observée, soit 5,3 % en moyenne annuelle pour le nombre de journées de traitement. Il sera cependant noté que la baisse plus importante en unité qu'en nombre de journées de traitement est due à la mise sur le marché de présentations plus fortement dosées ou avec une taille de conditionnement plus importante

3.2.3. Analyse en valeur

Trois « vasodilatateurs » figurent parmi les cinquante produits les plus vendus (en valeur) en 1997, respectivement classés aux 5ème, 36ème et 37ème rangs.

Figure 3 : Evolution du chiffre d'affaires des « vasodilatateurs » vendus en officine entre 1991 et 1998



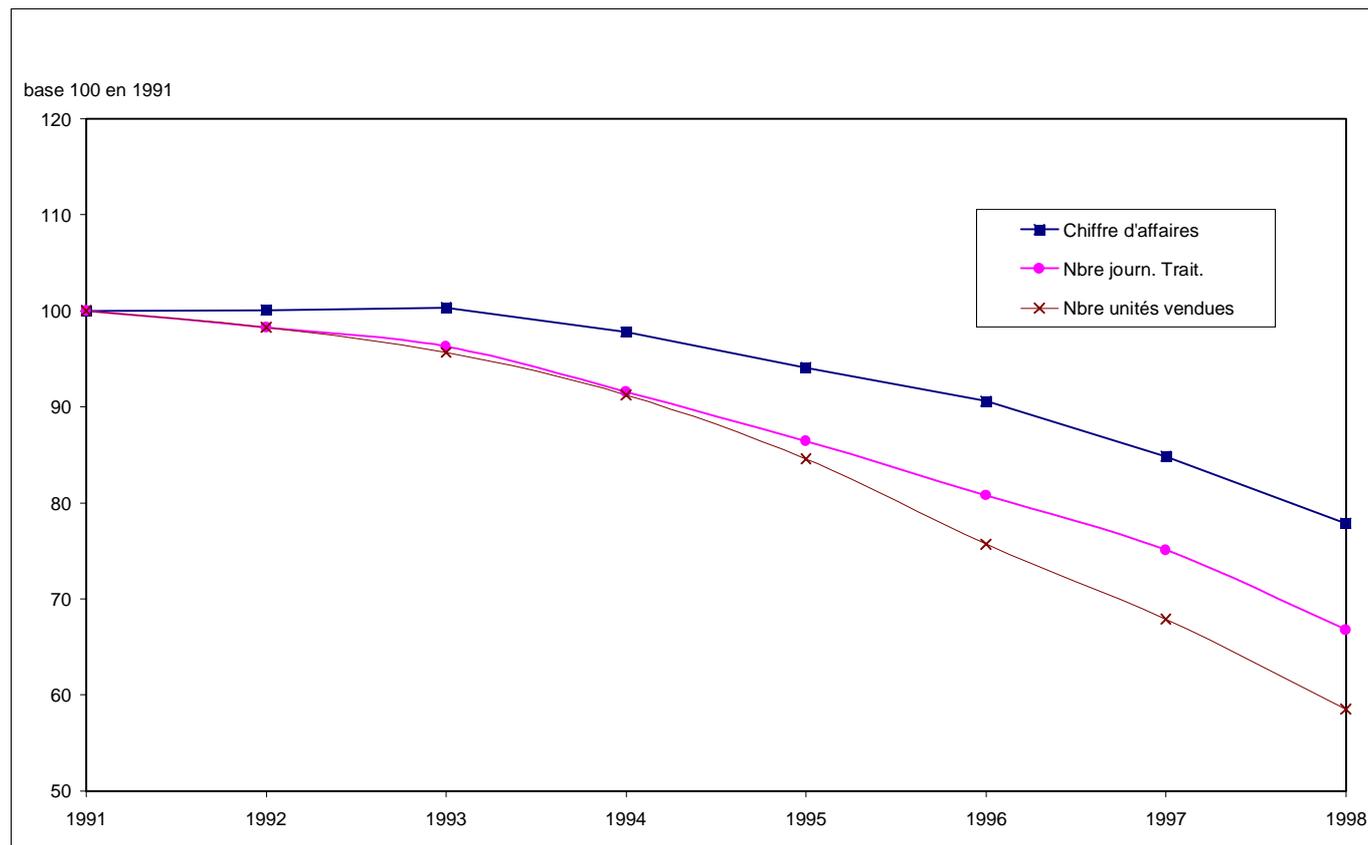
Source : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Les ventes, après avoir stagné entre 1991 et 1993 (+ 0,4 %), ont régressé entre 1994 et 1998 de près de 21,2 %. Sur l'ensemble de la période, elles ont en moyenne baissé de 3,7 % par an. Ces baisses successives, alors que les ventes des autres spécialités remboursables continuaient de progresser, ont eu pour conséquence d'amoinrir la part de marché détenue par les « vasodilatateurs ». En effet, les ventes de « vasodilatateurs » ont représenté 6,2 % des ventes de spécialités remboursables en 1991, mais 3,3 % en 1998.

3.2.4. Evolution indiciaire des ventes de « vasodilatateurs »

Au cours de la période 1991-1998, les ventes de « vasodilatateurs » ont diminué en France, que ce soit en chiffre d'affaires, en unités vendues ou en nombre de journées de traitement. Les courbes présentées sur la figure 4 montrent néanmoins que le chiffre d'affaires, parfaitement stable entre 1991 et 1993, n'a décliné qu'à partir de 1994, alors que le nombre d'unités vendues et le nombre de journées de traitement ont diminué tout au long de la période étudiée.

Figure 4 : Evolution en indice du chiffre d'affaires, du nombre de journées de traitement et du nombre de boîtes de « vasodilatateurs » vendues entre 1991 et 1998



Source : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Les prix des « vasodilatateurs » (PFHT) ont globalement progressé de 3 % entre 1991 et 1998. Il sera à ce sujet noté que les prix sont restés quasiment stables entre 1991 et 1994 et ont légèrement progressé à partir de 1995 : 1 % en 1995, 0,5 % en 1996, 0,8 % en 1997, mais 0 % en 1998. Toutefois ces mouvements de prix sont trop faibles pour qu'il soit utile de présenter ici l'évolution des ventes de « vasodilatateurs » à prix constants, c'est-à-dire en déflatant celle-ci par l'indice d'évolution des prix des « vasodilatateurs ».

3.3. CONDITIONS D'UTILISATION DES « VASODILATATEURS »

3.3.1. Utilisateurs de « vasodilatateurs »

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, les utilisateurs de « vasodilatateurs » en 1998 avaient 60 ans ou plus dans 92,4 % des cas. Le sexe ratio homme/femme était de 0,95 (tableau 3) [A].

Tableau 3 : Caractéristiques socio-démographiques des patients dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS

Caractéristiques		Effectifs	Pourcentage
SEXE :	Femme	528	51,3
	Homme	502	48,7
AGE :	Moins de 39 ans	3	0,3
	De 40 à 49 ans	14	1,3
	De 50 à 59 ans	61	5,9
	De 60 à 69 ans	183	17,8
	De 70 à 79 ans	391	38,0
	80 ans et plus	378	36,7

Source : CANAM, MSA, DEMEIS - Juin 1999.

Les données de la cohorte PAQUID (population de plus de 65 ans) montrent que 31,4 % des hommes et 39,4 % des femmes sont traités par un ou plusieurs « vasodilatateurs ». La prévalence du traitement par « vasodilatateur » augmente avec l'âge (tableau 4) [C].

Tableau 4 : Pourcentage d'utilisateurs de « vasodilatateurs » dans la cohorte PAQUID par classe d'âge

Classes d'âge (ans)	Effectifs dans la cohorte*	Pourcentage d'utilisateurs de « vasodilatateurs » *
70-75	224	28,1
76-80	529	29,7
81-85	406	43,8
86-90	260	46,1
91-95	89	39,3
> 95	26	36,0

* Années 1996-1997

3.3.2. Prescripteurs de « vasodilatateurs »

D'après l'EPPM, le nombre de prescripteurs est passé d'environ 64 000 à 59 000 entre 1994 et 1998, soit une baisse de 8 %. Le nombre moyen de prescriptions par médecin a lui aussi tendance à diminuer, puisque ce nombre est passé de 295 en 1994 à 234 en 1998. En 1998, 92 % des prescriptions ont été effectuées par des médecins généralistes, 2,2 % par des ORL, 2,1 % par des cardiologues, 1,6 % par des ophtalmologistes et 1,1 % par des neuropsychiatres [B].

Les prescripteurs qui ont rédigé les ordonnances de « vasodilatateurs » dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS étaient des médecins généralistes dans 93,5 % des cas.

Les spécialistes étaient principalement des ophtalmologistes (3,7 %) et des cardiologues (1 %). Dans cette étude, le médecin qui a rédigé l'ordonnance était l'initiateur du traitement dans 62,4 % des cas.

La combinaison de la notion d'initiateur de traitement et de la spécialité du médecin montre que les médecins généralistes représentaient près de 70 % des initiateurs du traitement « vasodilatateur » [A].

3.3.3. Prescriptions des « vasodilatateurs »

D'après l'EPPM, environ 14 millions de prescriptions de « vasodilatateurs » ont été effectuées, en 1998, soit une baisse de 26 % par rapport à 1994. [B]

En 1998, 78 % des prescriptions de « vasodilatateurs » concernent des personnes de plus de 65 ans et dans 46 % des cas, des personnes de plus de 75 ans.

Soixante-et-un pour cent des prescriptions de « vasodilatateurs » ont été destinées à des femmes.

Cette répartition des prescriptions selon l'âge et le sexe est restée identique entre 1994 et 1998 [B].

3.3.3.1. Répartition et évolution

Selon l'EPPM, les principales pathologies pour lesquelles il est retrouvé une prescription de « vasodilatateurs » sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Répartition des prescriptions de « vasodilatateurs » en 1994 et 1998

Principales Maladies*	Répartition des Prescriptions	
	1994 **	1998 ***
Maladies des artères, artérioles et capillaires	25,8 %	29,2 %
Maladies vasculaires cérébrales	20,1 %	18,7 %
Symptômes (étourdissements + vertiges + troubles de la mémoire)	9,2 %	13,7 %
Sénilité	1,1 %	1,1 %
Maladie des oreilles (dont <i>acouphènes</i>)	3,9 %	4,6 %
Maladies de l'oeil (rétine)	1,9 %	1,7 %
Maladie hypertensive	10 %	5,6 %
Maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques	7,7 %	9,1 %
Cardiopathies ischémiques	3,1 %	1,2 %
Diabète sucré	1,8 %	1,1 %
Maladie de Parkinson	1,6 %	1,5 %
Autres	13,8 %	12,5 %
	38,0 %	31,0 %

* Les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM

Source EPPM - IMS-Panel DOREMA ** Automne 94 *** Automne 98

Deux pathologies principales ressortent du tableau 5 : les maladies des artères, des artérioles et capillaires et les maladies vasculaires cérébrales, ces deux groupes de maladies représentant, en 1998, environ 48 % des prescriptions de « vasodilatateurs ». Les étourdissements, les vertiges et les troubles de la mémoire représentent 13,7 %. La part de ces pathologies dans les prescriptions de « vasodilatateurs » a augmenté entre 1994 et 1998.

Par ailleurs, d'autres pathologies ont représenté une part des prescriptions moins importante (maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques, cardiopathies ischémiques, diabète sucré, hypertension artérielle,...). Enfin 13,8 % des prescriptions en 1994 et 12,5 % en 1998 correspondent à des pathologies peu détaillées par l'EPPM (troubles cardiaques, psychiatriques, du système nerveux central ou d'autres maladies). Compte tenu du mode de recueil des données issues de l'EPPM, il faut rester prudent quant à une éventuelle interprétation de ces résultats [B].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, la situation clinique principale a pu être déterminée pour 959 questionnaires (sur les 1030) ; la répartition est présentée dans le tableau 6.

Les troubles neurosensoriels ont été la première situation clinique ayant motivé la prescription de « vasodilatateurs ». Dans cette étude, les prescriptions pour AVC sont moins nombreuses [A].

Tableau 6 : Répartition des situations cliniques principales motivant la prescription d'un « vasodilatateur » dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS

Situations cliniques*	Effectifs	Pourcentages
Troubles neurosensoriels : vertiges, acouphènes, troubles visuels	341	35,6
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	246	25,7
Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSA)	136	14,2
Accident vasculaire cérébral	79	8,2
Maladie de Parkinson	27	2,8
Atteintes veineuses ou lymphatiques	23	2,4
Syndrome de Raynaud	21	2,2
Diabète	19	2,0
Cardiopathies	14	1,4
Hypertension artérielle	13	1,3
Syndrome subjectif suite à un traumatisme crânien	1	0,1
Autres	39	4,1
Total	959	100

* Les noms des situations cliniques correspondent aux intitulés des items du questionnaire de l'étude.

Source : CANAM, MSA, DEMEIS - Juin 1999.

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, plusieurs pathologies ont motivé, selon le prescripteur, le traitement par « vasodilatateurs » dans 39 % des cas.

Parmi les nombreuses combinaisons, il est relevé DIPSA + troubles neurosensoriels dans 14 % des cas, AOMI + troubles neurosensoriels dans 7 %, troubles neurosensoriels + hypertension artérielle dans 7 % et AOMI + diabète dans 3,5 %.

Par ailleurs, dans 89 % des cas, cette situation clinique s'est accompagnée de manifestations fonctionnelles au moment de la prescription.

Enfin, la situation clinique a été le motif principal de la consultation dans 47 % des cas.

Les prescriptions de « vasodilatateurs » ont été des renouvellements de prescription dans près de 90 % des cas.

Pour 14 % des prescriptions, le « vasodilatateur » prescrit par le médecin a été expressément demandé par le patient lui-même. Les femmes ont demandé spécifiquement un « vasodilatateur » deux fois plus souvent que les hommes (OR = 1,8 ; IC_{à 95%} [1,2-2,6]) [A].

3.3.3.2. Respect de l'AMM

Parmi les pathologies citées dans les tableaux 5 et 6, certaines ne correspondent pas aux indications des AMM des « vasodilatateurs ». A titre d'exemple, les maladies des veines et vaisseaux lymphatiques, la maladie hypertensive et les cardiopathies ischémiques ne font pas partie des indications des AMM des « vasodilatateurs ».

La répartition des prescriptions de « vasodilatateurs » en conformité avec l'AMM est présentée dans le tableau 7. Le calcul du pourcentage de conformité avec l'AMM est basé sur l'analyse individuelle de chaque spécialité, en fonction de ses propres indications de l'AMM et d'après les données de l'EPPM. Le tableau 7 est réalisé à partir des 17 spécialités de « vasodilatateurs » les plus prescrites en 1998, qui ont représenté 97 % des prescriptions [B].

La comparaison des AMM des différents « vasodilatateurs » montre une hétérogénéité des indications autorisées pour chaque spécialité. Chaque « vasodilatateur » ne possédant pas l'ensemble des indications de la classe, il en résulte un taux de prescriptions hors AMM très important pour chaque spécialité. Ainsi, sur les 17 « vasodilatateurs » les plus prescrites en 1998, seuls 8 sont prescrites dans plus de 55 % des cas en conformité avec les indications de leur AMM. Les 9 autres ont eu un taux de prescriptions en accord avec leur AMM inférieur à 34 % [B].

Tableau 7 : Répartition des prescriptions et conformité avec les AMM pour les 17 spécialités de « vasodilatateurs » les plus prescrites en 1998

Pathologies	Part des prescriptions des 17 spécialités les plus prescrites	Pourcentage des prescriptions respectant l'indication de l'AMM
Maladies des artères et artérioles*	29,1 %	95,6 %
Maladies vasculaires cérébrales	18,3 %	12,3 %
Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé**	14,4 %	99,1 %
Troubles neurosensoriels	3,7 %	20,4 %
Autres	34,5 %	/

* Comprend les artériopathies et le syndrome de Raynaud ** Comprend les symptômes : troubles de la mémoire, étourdissement et vertiges,...

Source EPPM - IMS-Panel DOREMA Automne 1998

Pour l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, la répartition des prescriptions de « vasodilatateurs » qui sont en conformité avec l'AMM est présentée dans le tableau 8 [A].

Tableau 8 : Répartition des prescriptions et conformité avec l'AMM dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS

Pathologies	Part des prescriptions	Pourcentage des prescriptions respectant l'indication de l'AMM
Maladies des artères et artérioles*	27,9 %	97,0 %**
Maladies vasculaires cérébrales	8,2 %	16,5 %
Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé	14,2 %	97,8 %
Troubles neurosensoriels***	35,6 %	83,9 %
Autres	14,1 %	/

* Comprend les AOMI et le syndrome de Raynaud ** 97,1 % de respect dans l'AOMI et 95,2 % dans le syndrome de Raynaud

*** Comprend les symptômes : vertiges, acouphènes, troubles visuels

Source : CANAM, MSA, DEMEIS - Juin 1999.

3.3.4. Co-prescriptions

Selon l'EPPM, lorsqu'un « vasodilatateur » est prescrit, une co-prescription, quelle que soit la classe, est présente sur l'ordonnance dans 96 % des cas. Cependant, dans l'EPPM est considérée comme co-prescription, tout médicament présent sur l'ordonnance, qu'il soit ou non en rapport avec la pathologie étudiée. Les données ne sont donc qu'une approximation assez lâche de la co-prescription pour un diagnostic. Par ailleurs, la pathologie en liaison avec le traitement par « vasodilatateurs » n'est pas obligatoirement le motif principal de la co-prescription (tableau 9).

Tableau 9 : Médicaments co-prescrits avec les « vasodilatateurs »

Classes thérapeutiques et pharmacologiques*	Part des ordonnances comprenant un « vasodilatateur » et un autre médicament	
	1994	1998
Tranquillisants + hypnotiques	36,7 %	32,7 %
« Thérapie cardiaque »	32,7 %	30,3 %
Analgésiques **	29,6 %	29,0 %
Diurétiques	20,7 %	18,9 %
Veinotoniques	17,1 %	19,5 %
Inhibiteurs calciques	17,1 %	17,8 %
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	16,6 %	21,3 %
Hypolipidémiants	16,0 %	22,9 %
« Vasodilatateurs »	12,1 %	5,9 %
Antidiabétiques	10,7 %	13,4 %
Bêtabloquants	10,0 %	11,7 %
Suppléments minéraux	9,2 %	11,7 %
« Antithrombotiques »***	8,1 %	19,1 %

* Les noms des classes thérapeutiques et pharmacologiques correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM

** Y compris l'aspirine *** y compris les antiagrégants

Source EPPM - IMS-Panel DOREMA Automne 94 / Automne 98

Les co-prescriptions les plus retrouvées sont des analgésiques, des médicaments cardiovasculaires (hypolipémiants, IEC, antithrombotiques) et des médicaments psychotropes (tranquillisants et hypnotiques) [B]. Les co-prescriptions peuvent être en liaison avec les pathologies habituellement traitées par « vasodilatateurs », mais aussi avec les pathologies d'une population âgée, ce qui est le cas de la population utilisant les « vasodilatateurs ».

Par ailleurs, d'après les données de l'EPPM, la co-prescription d'un autre « vasodilatateur » est une pratique en diminution entre 1994 et 1998 : elle est passée de 12,1 % des prescriptions en 1994 à 5,9 % en 1998.

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, la co-prescription d'un autre médicament, pour une même indication principale, est observée dans 47 % des prescriptions. La classe la plus présente est celle des antiagrégants plaquettaires (21,6 %). Il est retrouvé également des antalgiques (6,0 %), des veinotoniques (5,2 %) et des anxiolytiques (5,1 %) (tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des traitements associés au traitement vasodilatateur pour une même indication dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS

Classes thérapeutiques et pharmacologiques*	Part des prescriptions de « vasodilatateurs » comportant un autre médicament
Antiagrégants plaquettaires**	21,6 %
Autres vasodilatateurs	6,5 %
Antalgiques**	6,0 %
Veinotoniques	5,2 %
Anxiolytiques	5,1 %
Antidépresseurs	3,4 %
Nootropes	3,2 %
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	1,8 %
Autres	19,6 %

* Les noms des classes thérapeutiques correspondent aux intitulés des items du questionnaire de l'étude.

**L'aspirine pouvant être citée par le médecin soit comme antalgique soit comme antiagrégant selon l'effet thérapeutique souhaité.

Source : CANAM, MSA, DEMEIS - Juin 1999.

Dans le cas particulier de l'existence d'une co-prescription de « vasodilatateurs » (association de deux « vasodilatateurs » ou plus), deux sources d'informations sont disponibles. La première est l'analyse par le médecin conseil de l'ordonnance sélectionnée. La deuxième est la réponse du médecin prescripteur à la question sur les traitements associés.

Sur l'ensemble des prescriptions, les médecins conseils ont relevé 8,5 % des prescriptions comportant deux « vasodilatateurs » ou plus. Les médecins prescripteurs ont déclaré dans 6,5 % des cas une co-prescription d'au moins deux « vasodilatateurs ».

Les données fournies par l'analyse de la cohorte PAQUID sont différentes. En effet, si le taux de co-prescriptions de « vasodilatateurs » a diminué entre 1988 et 1997, il reste néanmoins beaucoup plus élevé que celui de l'EPPM. En effet, 14,6 % des traitements ont une co-prescription de « vasodilatateurs » en 1997 contre 22,5 % en 1988 [C].

La différence entre ces résultats illustre l'hétérogénéité du recueil de données. Dans le cas de la cohorte PAQUID, les données sont issues d'une déclaration des patients, vérifiée par un enquêteur. Dans le cas de l'EPPM, les données proviennent des ordonnances des médecins traitants. Enfin, dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, les données sont issues des déclarations des médecins traitants (questionnaire) et des médecins-conseils (ordonnance).

L'âge ne peut être un facteur expliquant les différences observées entre la cohorte PAQUID et l'étude CANAM-MSA-DEMEIS du fait d'un âge moyen comparable entre les deux études. Quant aux différences entre l'EPPM et l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, elles ne peuvent s'expliquer par la représentativité des « vasodilatateurs » sélectionnés dans l'étude car même si l'étude CANAM-MSA-DEMEIS n'a pas porté pas sur l'ensemble des produits, elle a couvert plus de 70% des ventes.

3.3.5. Durée de prescription et durée de traitement

La durée de prescription est la durée mentionnée sur l'ordonnance. La durée réelle de traitement correspond à la durée durant laquelle le patient reçoit un traitement, elle peut donc résulter de prescriptions successives.

Sur la durée du traitement, l'étude de la cohorte PAQUID (1988-1997) donne quelques informations :

Parmi les patients qui utilisaient des « vasodilatateurs » avant leur inclusion dans la cohorte, 58 % des personnes ont déclaré utiliser un « vasodilatateur » à trois évaluations consécutives (3 ans, 5 ans, 8 ans) et 17,9 % à seulement deux évaluations consécutives.

Parmi les patients qui ont utilisé des « vasodilatateurs » après leur inclusion dans la cohorte, 20,9 % des personnes ont déclaré utiliser un « vasodilatateur » à trois évaluations consécutives (3 ans, 5 ans, 8 ans) et 26,4 % à deux évaluations consécutives.

Dans cette population de personnes âgées de plus de 65 ans, l'ancienneté du traitement est assez importante, même si la continuité du traitement ne peut pas être vérifiée entre chaque évaluation. Cependant, il semble que les traitements de longue durée sont moins fréquents lorsque celui-ci a été instauré après l'inclusion dans la cohorte [C].

Les durées de traitement par « vasodilatateurs » dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS sont importantes. Le traitement était pris par le patient depuis au moins 3 ans dans 42 % des cas et 1 à 3 ans dans 26 % des cas [A].

Les traitements par « vasodilatateurs » sont donc instaurés pour longtemps, bien souvent pour plusieurs années.

4. ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS ET SYNDROME DE RAYNAUD

4.1. ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS (AOMI)

Bien que focalisée, l'AOMI n'est qu'une expression d'une maladie artérielle générale, l'athérosclérose, touchant notamment les artères coronaires, cérébrales, rénales et digestives ainsi que l'aorte.

Les lésions occlusives (ou oblitérantes) des artères des membres inférieurs évoluent de façon aiguë (ischémie aiguë) ou chronique (AOMI).

Les lésions artérielles sont responsables d'une insuffisance tissulaire dont le symptôme initial, se manifestant à l'effort musculaire, est la claudication intermittente (CI).

Puis l'évolution de l'ischémie tissulaire conduit à une douleur des membres inférieurs au repos.

L'ischémie aiguë est due à une embolie artérielle ou à une thrombose locale aiguë. L'ischémie tissulaire au stade ultime (aiguë ou chronique) conduit à la nécrose et à la gangrène.

Il est à noter que les patients peuvent bénéficier d'une inscription en Affection de Longue Durée (ALD) dès le stade de claudication. Leur prise en charge par les caisses d'assurance maladie est alors de 100 %.

4.1.1. Classification

Plusieurs classifications de l'AOMI sont utilisées.

- La classification de Leriche et Fontaine, fondée sur la symptomatologie clinique est fréquemment utilisée en Europe. Elle comprend 4 stades :
 - **Stade I** : L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs est asymptomatique et ne peut être cliniquement suspectée que par un examen systématique.
 - **Stade II (claudication intermittente)** : L'ischémie artérielle d'effort est responsable d'une claudication intermittente d'effort variable dans ses formes cliniques.
 - **Stade III (douleurs de décubitus)** : L'ischémie artérielle permanente est responsable de douleurs de décubitus.
 - **Stade IV (gangrène distale)** : L'AOMI se traduit par des troubles trophiques distaux avec présence d'ulcérations et/ou de nécroses tissulaires.

Si cette classification reste utile en première approximation, elle semble mal adaptée aux études scientifiques et aux évaluations thérapeutiques [2-6].

Il faut remarquer que les stades III et IV sont souvent difficiles à définir sur des bases uniquement cliniques. Ainsi, un certain nombre de patients étiquetés stade IV sont en fait de faux stades IV, c'est-à-dire des patients présentant un trouble trophique sur un membre présentant une AOMI mais ne validant pas les critères d'une AOMI au stade IV terminal.

- La classification de Rutherford est assez proche de celle de Leriche et Fontaine, (les grades II et III correspondant aux stades III et IV de la classification de Leriche et Fontaine), mais présente, en plus, des critères objectifs correspondant à chaque stade (tableau 11) [2].

Tableau 11 : Clinical categories of chronic limb ischemia⁹ [2]

Grade	Category	Clinical description	Objective criteria
0	0	Asymptomatic-No-hemodynamically significant occlusive disease	Normal treadmill or reactive hyperemia test
	1	Mild claudication	Completes (treadmill) exercise ; AP after exercise > 50 mmHg but at least 20 mmHg lower than resting value
I	2	Moderate claudication	Between categories 1 and 3
	3	Severe claudication	Cannot complete standard treadmill exercise** and AP after exercise < 50 mmHg
II*	4	Ischemic rest pain	Resting AP < 40 mmHg, flat or barely pulsatile ankle or metatarsal PVR ; TP < 30 mmHg
III*	5	Minor tissue loss-nonhealing ulcer, focal gangrene with diffuse pedal ischemia	Resting AP < 60 mmHg, ankle or metatarsal PVR flat or barely pulsatile ; TP < 40 mmHg
	6	Major tissue loss-extending above TM level, functional foot no longer salvageable	Same as category 5

AP, Ankle pressure ; PVR, pulse volume recording ; TP, toe pressure ; TM, transmetatarsal.

* Grades II and III, categories 4, 5 and 6, are embraced by the term chronic critical ischemia.

** Five minutes at 2 mph on a 12 % incline.

- Une classification simple, tenant compte de la gêne fonctionnelle et des explorations angiologiques, est souvent recommandée [4] :

1 : Sujets asymptomatiques (latence clinique)

2 : Ischémie d'effort

3 : Ischémie permanente (ou critique)

⁹ Il a été décidé de ne pas traduire cette classification, pour éviter les confusions ou les erreurs.

□ Une classification de l'ischémie aiguë a été développée, permettant de détailler trois niveaux de sévérité [2].

Tableau 12 : Clinical categories of acute limb ischemia¹⁰ [2]

Category	Description/Prognosis	Findings		Doppler signals	
		Sensory loss	Muscle weakness	Arterial	Venous
I. Viable	Not immediately threatened	None	None	Audible	Audible
II. Threatened	Salvageable if promptly treated	Minimal (toes) or none	None	Inaudible	Audible
a. Marginally					
b. Immediately	Salvageable with immediate revascularization	More than toes, associated with rest pain	Mild, moderate	Inaudible	Audible
III. Irreversible	Major tissue loss or permanent nerve damage inevitables	Profound, anesthetic	Profound, paralysis (rigor)	Inaudible	Inaudible

□ Le terme ischémie critique, désormais bien défini [6], est souvent mal utilisé dans la pratique. Dans la littérature, l'ischémie critique peut être définie par une douleur sévère au repos nécessitant la prise régulière d'analgésiques ou par une ulcération ou par une gangrène ; la pression artérielle systolique de la cheville étant basse. L'ischémie critique ne recouvre que les formes les plus sévères des stades III et IV de la classification de Leriche et Fontaine. Elle survient en général sur une AOMI, l'origine cardiaque par embolie étant devenue rare [2, 6-10].

4.1.2. Fréquence de l'Artériopathie chronique Oblitérante des Membres Inférieurs

De nombreuses études épidémiologiques ont eu pour objet d'estimer la prévalence de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs dans sa forme symptomatique (notamment la claudication intermittente), ainsi que dans sa forme asymptomatique.

Au cours de ces quinze dernières années, la connaissance de l'AOMI (et de ses classifications) a évolué en grande partie grâce aux techniques non invasives d'exploration (le doppler puis l'écho-doppler, mais aussi l'analyse de la microcirculation cutanée) ce qui a permis d'affiner son diagnostic.

4.1.2.1. Etudes sur la fréquence de l'AOMI ne précisant pas son stade

La prévalence de l'AOMI varie selon les études de 6 % à 35 % (tableau 13).

Elle semble augmenter avec l'âge. Quant aux différences selon le sexe, le peu de données disponibles ne permet pas de se prononcer sur ce point.

Très peu de données concernent l'évolution de cette fréquence.

¹⁰ Il a été décidé de ne pas traduire cette classification, pour éviter les confusions ou les erreurs.

Tableau 13 : Prévalence de l'AOMI selon différentes études

Lieu (année de l'étude)	Auteurs (année) ^{réf.}	N	Echantillon	Définition (mode de recueil de l'information)	Prévalence (%)		
					Total	Homme	Femme
Veteran Medical Center de Yale Connecticut (USA) (date : NP)	Haskell (1997) ¹¹	50	Patients de l'hôpital universitaire 45-80 ans	Asymptomatique + Symptomatique	12	NP	NP
American Heart Association (consensus)	Mosca (1997) ¹²	NP	Population générale	Index (cheville - bras) ¹¹ < 0,90 ou claudication intermittente ou anomalies au Doppler ou pouls absent	6 à 20	NP	NP
Danemark (1964)	Schroll (1981) ¹³	360 H 306 F	60 ans	Index (cheville - bras) < 0,9	14	16	13
Italie du Sud (date : NP)	Gallota (1997) ¹⁴	440	Liste électorale en milieu rural > 65 ans	Index (cheville - bras) < 0,90	10	NP	NP
Revue de la littérature	Vogt (1992) ¹⁵	NP	Population générale	Index (cheville - bras) ≤ 0,9	< 60 ans : 3 % > 75 ans : 20 %	NP	NP
Pittsburg (USA) (date : NP)	Vogt (1993) ¹⁶	1 491 65-69 ans : 830 70-74 ans : 415 75-79 ans : 188 ≥ 80 ans : 58	Population générale Femmes	Index (cheville - bras) < 0,9	NP	NP	5,5 65-69 ans : 2,9 70-74 ans : 6,3 75-79 ans : 12,2 ≥ 80 ans : 15,5
Etude LRC (Lipid Research Clinics) (USA) Californie (date : NP)	Criqui (1985) ¹⁷	275 H 338 F	Population générale 38-88 ans	Index (cheville - bras) ≤ 0,8	11,7 < 60 ans : 3 ≥ 65 ans : > 10 dont > 75 ans : 20	11,7	11,7
Rotterdam (date : NP)	Meijer (1998) ¹⁸	10 275	Population générale > 55 ans	Index (cheville - bras) < 0,90	19,1 (18,1 ; 20)	16,9 (15,4 ; 18,3)	20,5 (19,2 ; 21,8)
Opinion d'experts	Golledge(1997) ⁷	NP	> de 50 ans	Asymptomatique	Jusqu'à 25	NP	NP
Edimburg (1987-1988) (date : NP)	Fowkes (1991) ¹⁹	1 592	Consultants en médecine générale 55-74 ans	Index (cheville - bras) ≤ 0,90	17	17	17
Naples (Italie) (date : NP)	Postiglione (1992) ²⁰	124	Personnes âgées en institution 60-98 ans	Index (cheville - bras) < 0,9	35	NP	NP
American Heart Association (date : NP)	Newman (1991) ²¹	187	Consultants d'un programme sur l'HTA du sujet ≥ 60 ans	Index (cheville - bras) < 0,9	26,7	26	28
American Heart Association (1989-1990)	Newman (1993) ²²	5 201	Consultants de Medicare ≥ 65 ans	Index (cheville - bras) < 0,9	12,4	13,8	11,4

¹¹ Index (cheville - bras) de pression systolique artérielle au doppler.

Enfin, la fréquence de l'AOMI dans sa forme « douleur de repos » n'a pratiquement pas été étudiée.

Quant à la l'incidence annuelle de l'ischémie critique, il est retrouvé des valeurs allant de 0,5 à 1 ‰ par an [6-8].

4.1.2.2. Fréquence de la claudication intermittente (Stade II de Leriche et Fontaine)

La liaison Claudication intermittente-AOMI a été très peu étudiée de façon rigoureuse.

Les quelques données disponibles [7, 18, 23-25] montreraient qu'environ 30 % des sujets atteints d'AOMI souffrent de CI (19 à 37 % selon les études sauf 6,3 % pour l'étude de Meijer) [18].

Il semblerait, d'autre part, qu'une majorité des patients ayant une CI présente une AOMI [18,23].

Les études sur la fréquence de la CI sont majoritairement des études de prévalence.

Selon les études de prévalence, entre moins de 1 et 7 % de la population générale souffrirait de claudication intermittente (tableau 14).

La fréquence de la claudication intermittente augmente avec l'âge [4,7,19,25-30], mais semble baisser au delà de 80 ans [16,27,28]. Toutefois cette donnée doit être relativisée par le fait qu'à cet âge, la mobilité des patients est réduite, ne permettant pas toujours aux symptômes de se manifester.

Une prédominance masculine est retrouvée par plusieurs études [4,7,11-21,27,28,31-33].

Tableau 14 : Prévalence de la claudication intermittente selon différentes études (Stade II de Leriche et Fontaine)

Lieu (année de l'étude)	Auteurs (année) ^{Ref}	N	Echantillon	Définition (mode de recueil de l'information)	Prévalence (%)		
					Total	Homme	Femme
Etude LRC sur 10 populations (USA) (1979)	Pomrehn (1986) ³¹	8 326	Population générale	Questionnaire de Rose ¹²	0,44	NP	NP
Moscou Berlin (Date : NP)	Bothig (1976) ³⁴	860 552	Population générale Hommes : 50-54 ans	Questionnaire de Rose	Moscou : Berlin :	6,9 3,4	- -
Framingham (USA) (1948-1986)	Murabito (1997) ²⁶	2 336 H 2 873 F	Cohorte population générale Sujets de 28 à 62 ans suivi :38 ans	Questionnaire de Rose	Sur le suivi : 7,3	9	5,7
Londres (Date : NP)	Rose (1977) puis Davey (1990) ^{35/36}	18 403	Population générale Hommes : 40-64 ans	Questionnaire de Rose	-	40-49 ans : 0,6 50-59 ans : 0,8 60-64 ans : 1,4	NP
9 populations Finlande (1966-1968)	Reunanen (1982) ³⁷	5 738 H 5 224 F	Population générale 30-59 ans	Questionnaire de Rose	2 30-39 ans : 40-49 ans : 50-59 ans :	2,1 0,6 1,9 4,6	1,8 1,1 1,6 2,8
France (1993)	Vray (1995) ³³	476 patients	476 médecins généralistes	Questionnaire de Rose	1,8 (1,6 ; 2)	NP	NP
Etude prospective Paris (1967-77)	Ducimetière (1981) ³⁸	7 746	Grande administration Hommes 43-53 ans	Questionnaire de Rose	-	0,7	-
Opinion d'experts	Kayanakis (1995) ³⁹	NP	NP	NP	< 50 ans : 1 70 ans : 6	NP	NP
Revue - USA	Mosca (1997) ¹²	NP	Population générale	NP	2 à 3	NP	NP
Revue - USA	Ridker (1998) ⁴⁰	NP	Population générale > 50 ans	NP	2 à 5	NP	NP
Rotterdam (date : NP)	Meijer (1998) ¹⁸	10 275 3 052 H 4 663 F	Population générale > 55 ans (dont 10 % en maison de retraite)	Questionnaire de Rose	1,60 (1,3 à 1,9)	2,2 (1,7 ; 2,8)	1,2 (0,9 ; 1,5)
Opinion d'experts	Golledge(1997) ⁷ Fowkes(1988) ⁴¹	NP	Population générale de 55 à 75 ans	NP	1 à 7	NP	NP
American Heart Association (1989-1990)	Newman (1993) ²²	5 201	Consultants de Medicare ≥ 65 ans	Questionnaire de Rose	2	NP	NP
Revue	Dormandy (1989) ²³	NP	Population générale	NP	< 50 ans : 1,5 ≥ 50 ans : 5	NP	NP
Etude LRC Californie (USA) (Date : NP)	Criqui (1985) ¹⁷	275 H 338 F	Population générale 38-82 ans	Questionnaire de Rose	2 < 60 ans : 0 60-69 ans : 2,4 ≥ 70 ans : 2,7	2,2	1,7
Edimbourg (1987-1992)	Leng (1996) ⁴²	1 592	Consultants/médecine générale 55-74 ans	Questionnaire de Rose	7,1 (5 ans)	NP	NP
Pittsburg (USA) (Date : NP)	Vogt (1993) ¹⁶	1 491 65-69 ans : 830 70-74 ans : 415 75-79 ans : 188 ≥ 80 ans : 58	Population générale Femmes	Index (cheville - bras) < 0,9	-	- 65-69 ans 70-74 ans 75-79 ans ≥ 80 ans	7,4 6,5 7,9 10,6 5,2
Epernon (France) (1991)	Bruckert (1994) ⁴³	961	Population générale 20-65 ans	Antécédent d'artérite	NP	1,2	0,7

¹² Questionnaire de Rose de l'Institut d'Hygiène de Londres adapté secondairement par l'OMS.

4.1.2.3. Complications de l'AOMI

L'AOMI est une expression de l'athérosclérose qui est une maladie plus généralisée. Elle en partage le même risque de complications. Le risque vasculaire que présente un patient atteint d'AOMI est reconnu comme étant important, notamment le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'AVCI. Il a en effet été démontré que l'AOMI, symptomatique ou non, (c'est-à-dire diagnostiquée par l'indice de pression systolique à la cheville) est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire [4].

Une étude importante incluant un suivi de patients atteints d'AOMI n'a pas été prise en considération car il s'agit d'un essai clinique portant sur deux groupes traités médicalement. Ainsi, cette étude ne permet pas d'obtenir des données représentatives de la population générale [181].

Mortalité

L'espérance de vie des patients atteints de CI est réduite d'environ 20 % (et de 40 % en cas d'ischémie sévère) [4,44]. Dans une étude, seuls 28 % des sujets atteints d'ischémie critique non amputés survivent à 1 an [7].

Le taux de létalité de l'AOMI (mortalité parmi les sujets atteints d'AOMI) varie de 2 % à 5 % par an [4,6,7,25,27,36,37,39,41,45].

La mortalité est principalement consécutive à la survenue d'un événement cardiovasculaire [23,33,42,46,47].

Evolution de l'AOMI et amputation

L'évolution, en cas de claudication intermittente, peut se faire vers une stabilisation des symptômes observée dans au moins 70 % des cas [4,6,23,44,48], ou vers une ischémie critique (25 % des cas)[7,18].

Selon les études, 3 % à 22 % des sujets consultant pour CI nécessiteront un recours à la chirurgie [6,23]. Après un an de suivi, une amputation majeure (jambe ou cuisse) est nécessaire dans 1 à 2 % des cas d'AOMI [4,6,23,49,50].

Après avoir été en augmentation régulière pendant 40 ans, le taux d'amputations dans la population est stable depuis les années 90. Il est selon les pays de 1,3 à 30 pour 100 000 habitants [24,51-55].

4.1.3. Stratégie thérapeutique et recommandations professionnelles concernant l'AOMI

4.1.3.1. Facteurs de risque

Le profil de risque d'AOMI est celui de l'athérosclérose, mais avec la particularité de reconnaître deux facteurs prédominants, le tabagisme et le diabète, avec un risque relatif respectivement de 1,5-3,5 et 2-5. Les autres facteurs de risque retrouvés dans la littérature sont l'hypertension artérielle, l'hyperviscosité sanguine et la lipoprotéine (a) élevée [4,22,28,33,56].

L'ensemble des auteurs considèrent que la prise en charge des facteurs de risque par des mesures d'hygiène et de diététique est indispensable (exercice physique, arrêt du tabac, régime, ...).

L'étude de la prise en charge médicale de la claudication intermittente en France montre que l'entraînement à la marche est le conseil hygiéno-diététique le plus recommandé par les praticiens, avant le sevrage tabagique, et le régime alimentaire [33].

La poursuite du tabagisme est en soi un facteur de mauvais pronostic, il aggrave l'AOMI [4,28,33,56].

L'exercice physique améliore la distance de marche absolue de 25 à 442 % et la distance, sans douleur, sur tapis roulant de 44 à 300 % [57].

4.1.3.2.Recommandations aux professionnels

4.1.3.2.1.Recommandations françaises

- **Recommandations de l'ANDEM**

L'ANDEM a fait des recommandations en 1995, dont l'intitulé était : « Prescription des vasoactifs dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs » [58].

La revue de la littérature a permis à l'ANDEM de dégager les points suivants :

La prise en charge thérapeutique du malade atteint d'AOMI doit tenir compte du stade évolutif, de la gêne et du handicap dûs à l'AOMI et rechercher d'autres localisations majeures de l'athérosclérose, ainsi que des facteurs de risque qu'il importe de traiter de façon concomitante.

Au stade d'ischémie d'effort :

L'ANDEM a remarqué les difficultés qu'il y avait à juger les essais thérapeutiques chez les patients atteints de CI. En effet, le critère de jugement principal utilisé dans ces essais, distance initiale et globale de marche sur tapis roulant (méthode de référence jusqu'à présent recommandée (Journal Officiel des Communautés Européenne du 16 mars 1987), est d'une pertinence indéterminée.

Malgré ces difficultés, l'ANDEM a estimé que « les vasoactifs ayant obtenu l'AMM pour le traitement symptomatique de la claudication avaient démontré une efficacité sur la symptomatologie fonctionnelle des patients atteints de CI, jugée sur tapis roulant. Ils ont donc leur place au sein du traitement de l'AOMI au stade II».

Enfin, selon l'ANDEM, « le nombre d'essais portant sur l'efficacité comparée des vasoactifs et leurs résultats sont actuellement insuffisants pour permettre de conclure à la supériorité de l'un d'entre eux » (voir § 4.1.3.3).

Au stade d'ischémie permanente :

L'ANDEM a constaté tout d'abord que « les vasoactifs n'avaient pas été évalués chez tous les malades atteints d'une AOMI au stade III et IV, mais seulement chez les malades sévèrement atteints, inopérables ou en cas d'échec de la chirurgie » et qu'il s'agissait de situations de difficulté majeure pour montrer l'efficacité des produits vasoactifs.

L'ANDEM a conclu que:

L'indication des vasoactifs dans l'ischémie permanente restait limitée à l'obtention :

- d'un effet symptomatique antalgique pour les vasoactifs injectables autres que l'iloprost.
- d'un effet symptomatique antalgique et d'une aide à la cicatrisation de l'ulcère pour l'iloprost (seul prostanoloïde reconnu efficace).

En aucun cas, leur emploi ne doit retarder le recours à une revascularisation par la chirurgie ou par angioplastie percutanée, voire un geste d'amputation lorsque celle-ci paraît urgente.

L'ANDEM a préconisé de poursuivre les essais cliniques des vasoactifs au stade d'ischémie permanente afin d'obtenir un niveau plus important de preuves.

L'ANDEM a estimé par ailleurs qu'il y avait insuffisamment de données et qu'il serait bon d'étudier l'effet de l'ensemble des vasoactifs sur :

- la diminution du risque d'amputation et de mortalité.
- le cas particulier de l'artérite diabétique.

Enfin, l'ANDEM a considéré que « le nombre d'essais comparatifs des vasoactifs entre eux est insuffisant ».

Association de plusieurs vasoactifs :

Au sein de l'ANDEM, un accord professionnel a permis de conclure qu'il n'existe aucun intérêt démontré à associer deux vasoactifs (ou plus) dans la seule indication de l'AOMI.

Dans des indications différentes, l'ANDEM ne peut se prononcer formellement. Cependant, elle ne voit pas la nécessité de changer une prescription antérieure comportant un vasoactif prescrit dans une autre indication que l'AOMI, lorsque le prescripteur décide d'instaurer un traitement vasoactif pour AOMI.

L'ANDEM insiste sur le fait que le type des malades vasculaires, souvent âgés, polymédicamentés, concernés par la prescription des vasoactifs doit inciter le praticien au plus grand discernement dans ses prescriptions.

- Références Médicales Opposables

Un thème des Références Médicales Opposables (RMO) datant de mars 1997 est en rapport avec l'utilisation des « vasodilatateurs » dans l'AOMI, les RMO.

Thème 22 : Prescription des vasoactifs dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

1/ Il n'y a pas lieu de prescrire un vasodilatateur ou un anti-ischémique dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, en l'absence de signes fonctionnels

2/ Il n'y pas lieu d'associer deux « vasodilatateurs » et anti-ischémiques ou plus, dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique.

Une actualisation récente des RMO¹³ a été publiée au Journal Officiel du 5 décembre 1998 a eu lieu. Dans le cadre de la dernière convention avec les médecins généralistes, la référence 1 du thème 22 a été supprimée. Cette suppression ne concerne que les médecins généralistes signataires de cette convention. Cette référence est toujours d'actualité pour les autres médecins généralistes et les médecins spécialistes. Cette suppression n'entraîne pas dans le cadre d'une évaluation des données scientifiques.

Ces RMO annoncées dès le début de l'année 1995 entrent dans le cadre d'une maîtrise médicalisée des dépenses de santé, leur non-respect peut entraîner des sanctions financières pour les prescripteurs.

4.1.3.2.2. *Recommandations de certains pays européens et consensus européen*

- Les recommandations du « Scottish Intercollegiate Network [59], publiées en juillet 1997, concernent la prise en charge de la claudication intermittente. Ce groupe propose :
 - Des mesures hygiéno-diététiques (exercice physique, arrêt du tabac, régime, ...) qui sont indispensables.
 - L'utilisation des antiagrégants plaquettaires chez les patients présentant une claudication intermittente, à long terme en tant que traitement prophylactique de la survenue d'un événement cardiovasculaire, ainsi que chez les patients ayant subi une angioplastie ou un pontage artériel en prévention d'une resténose ou une occlusion de pontage, sauf contre-indication spécifique.
 - L'utilisation des « vasodilatateurs » pour améliorer les symptômes des patients souffrant de claudication intermittente modérée (périmètre de marche < 500 m).

Mais il a été précisé que :

- aucune donnée ne permet de déterminer l'effet des « vasodilatateurs » sur l'évolution de la maladie.
- une évaluation de l'intérêt de ce traitement à 3-6 mois est nécessaire.
- aucune étude n'ayant duré plus de 6 mois, aucune recommandation ne peut être faite concernant la durée de traitement au-delà de cette durée
- aucune étude n'ayant porté sur le rôle des « vasodilatateurs » en cas d'ischémie critique, aucune recommandation ne peut être faite concernant leur utilisation dans cette indication.

¹³ Arrêté du 13 novembre 1998 (JO 14 novembre 1998) et Arrêté du 4 décembre 1998 (JO du 5 décembre 1998)

On peut s'interroger sur les conditions de réalisation de ces recommandations. En effet, elles préconisent l'utilisation d'un principe actif particulier, alors que l'ANDEM insistait sur le fait que les études ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un d'entre eux.

- Le consensus européen dont les recommandations ont été publiées en 1991 [6] n'a concerné que l'ischémie chronique critique des membres inférieurs. Ainsi, certains « vasodilatateurs » du type prostanoïde sont recommandés pour le traitement de l'ischémie critique des membres inférieurs, parce qu'ils réduiraient la douleur et la taille de l'ulcère (versus placebo) à court terme et à un mois.

4.1.3.2.3.Recommandations de l'American Heart Association

L'American Heart Association (AHA) a réalisé une revue des essais cliniques contrôlés lors de l'élaboration de ses recommandations. Elle n'a pu mettre en évidence qu'un bénéfice très modeste et discutable du traitement par « vasodilatateurs » tant sur le flux sanguin artériel que sur les symptômes (CI), ce qui l'a autorisé à ne pas recommander l'utilisation des « vasodilatateurs » en cas de CI, en dehors des rares cas de patients non répondeurs au programme d'exercice physique ou inaptes à l'exercice physique [47].

4.1.3.3.Essais cliniques des « vasodilatateurs » à l'appui des recommandations

Les essais cliniques menés sur les « vasodilatateurs » dans la claudication intermittente modérée (périmètre < 500 m) sont présentés dans le tableau 15. Ils mettent en évidence leur supériorité par rapport au placebo en terme d'amélioration du périmètre de marche sans douleur à l'épreuve sur tapis roulant.

Cette amélioration par rapport au placebo est variable d'une étude à l'autre (de 14 à 103 mètres). Quelques rares essais ont été réalisés sur des patients ayant des douleurs de repos (sur de faibles effectifs) et ne permettent pas de conclure à l'efficacité des « vasodilatateurs » pour ce stade [56].

Il faut interpréter les résultats du tableau 15 avec précaution, d'autant que les effectifs des groupes comparés lors de ces essais sont faibles, que le périmètre de marche à l'inclusion a varié selon les produits testés et que la durée d'observation n'a pas dépassé six mois. Il n'est pas possible de conclure à l'efficacité des traitements par « vasodilatateur » à plus long terme. Ce constat de la difficulté à conclure sur l'efficacité des produits, à partir des essais cliniques, est partagée par plusieurs auteurs ayant fait des revues des essais cliniques [7,24,59-63].

Tableau 15 : Synthèse des résultats et caractéristiques des essais thérapeutiques (versus placebo) dans la claudication intermittente modérée (< 500 m) Stade II de Leriche et Fontaine.

Auteurs (Année) ^{Réf.}	Nombre de patients par produit	Durée d'étude (mois)	Tapis roulant		Périmètre de marche sans douleur (m)		Différence (m)	Significativité
			Km/H	Inclinaison	Avant	Après		
Adhoute et al (1986) ⁶⁴	P 64 N 54	6	3,0	10 %	P 215 N 215	313 416	P 98 N 201	p=0,02
Kriesmann et al Neiss (1988) ⁶⁵	P 65 N 71	3	5,0	7 %	P 121 N 117	163 208	P 42 N 91	p < 0,05
Trübestein et al (1984) ⁶⁶	P 54 N 50	3	5,0	10 %	P 135 N 137	171 230	P 36 N 93	p=0,02
Adhoute et al (1990) ⁶⁷	P 42 N 52	6	3,0	10 %	P 214 N 227	287 351	P 73 N 124	p < 0,05
Becker et al (1979) ⁶⁸	P 104 N 106	0,5 (i.v.)	3,0	12,5 %	P 73 N 69	133 195	P 60 N 126	p=0,001
Karnik et al (1987) ⁶⁹	P 35 N cross-over	1	3,2	12 °	P 71 N 71	78 92	P 7 N 21	p=0,02
Moody et al (1994) ⁷⁰	P 95 N 85	6	3,0	10 %	P 61 N 60	NP NP	NP NP	NS
Pohle et al (1979) ⁷¹	P 50 N cross-over	3	120 pas/min	A plat	P 195 N 194	214 314	P 40 N 120	p < 0,05
Clyne et al (1980) ⁷²	P 65 N 63	6	2,0	A plat	P 123 N 115	164 170	P 41 N 55	NS
Porter et al (1982) ⁷³	P 61 O 67	6	1,5 à 2	7 °	P 117 O 111	180 195	63 84	p=0,111
Perhoniemi et al (1984) ⁷⁴	P 31 O NP	3	3,6	A plat	P 90 O 90	140 155	50 65	p < 0,01
Gallus et al (1985) ⁷⁵	P 19 O 19	2	4	10 °	P 28 O 28	51 50	23 22	NS
Reich et al (1987) ⁷⁶	P 17 O 21	6	1,5-2	7 °	P 51 O 48	57 81	6 33	p=0,012
Chopra et al (1988) ⁷⁷	P 15 O 20	2	3	10 °	P 115 O 109	131 164	64 55	NS
Lindgärde et al (1989) ⁷⁸	P 74 O 76	6	3,2	7 °	P 79 O 77	60 82	- 19 5	NS
Dettori et al (1989) ⁷⁹	P 37 O 37	12	3	10 °	P 144 O 112	349 324	205 212	NS
Ernst et al (1992) ⁸⁰	P 20 O 20	2 mois	NP	NP	P 151 O 144	250 303	99 159	p < 0,05
Fonseca et al (1988) ⁸¹	P 14 B 14	3	5 km/h	2,5 %	NP	NP	P + 10 % B + 97 %	NS
Trübestein et al (1981) ⁸²	P 54 B 50	3	5 km/h	10 %	P 103 B 115	142 229	39 114	p < 0,001
Thomson (1990) ⁸³	P 17 G 20	6	4	10 %	P 101 G 81	134 119	33 38	NS

P = Placebo; B = Buflomédil ; G = Ginkgo biloba ; O = Oxpentifylline ; N = Naftidrofuryl ; NS = Non significatif ; NP = Non précisé.
i.v. : en perfusion intraveineuse ; m : mètres

A noter que huit études [8,84-90] sans précision statistique dans le cadre de la comparaison au placebo et/ou avec une durée d'étude ne dépassant pas 1 mois, n'ont pas été intégrées dans le tableau 15. Les méta-analyses n'ont pas été prises en considération du fait de la non comparabilité des protocoles d'étude concernant le tapis roulant [63,91,92].

Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés ayant porté sur des patients atteints d'AOMI aux stades III et IV de Leriche et Fontaine et une synthèse réalisée lors du consensus européen sur l'ischémie critique montrent que l'iloprost a une efficacité supérieure au placebo sur la douleur de repos et sur la cicatrisation de l'ulcère. Ces résultats ne sont pas retrouvés avec d'autres prostanoides. Par contre, aucun autre « vasodilatateur » n'a été démontré comme efficace, quel que soit le critère de jugement étudié [6,93] (Tableau 16).

Tableau 16 : Synthèse des essais cliniques (iloprost)* randomisés en double-aveugle (versus placebo) dans l'AOMI sévère Stade III ou IV de Leriche et Fontaine.

Auteurs (année) ^{Ref.}	Nombre de patients (% de diabétiques)	Traitements	Suivi	Critères de jugement	Résultat	Significativité
Balzer et al (1991) ⁹⁴	112 (34 %)	Iloprost vs. placebo (i.v.)	Fin de perfusion	Consommation d'analgésique	Réduction	p < 0,05
Diehm et al (1989) ⁹⁵	99 (NP)	Iloprost vs. placebo (i.v.)	Fin de perfusion	Taille de l'ulcère	Réduction	p < 0,05
Norgren et al (1990) ⁹⁶	103 (32 %)	Iloprost vs. placebo (i.v.)	Fin de perfusion	Taille de l'ulcère	Réduction	NS
Brock et al (1990) ⁹⁷	109 (100 %)	Iloprost vs. placebo (i.v.)	Fin de perfusion	Douleur de repos Taille de l'ulcère	Réduction Réduction	p < 0,05
Bliss (1991) ⁹⁸	151 (NP)	Iloprost vs. placebo (i.v.)	III : 2 semaines IV : 1 mois	Douleur Taille de l'ulcère	Réduction Réduction	p < 0,05 p < 0,05
Guilmot (1991) ⁹⁹	128 (NP)	Iloprost vs. placebo (i.v.)	3 semaines	Douleur Taille de l'ulcère	Réduction Réduction	p < 0,05 p < 0,05

* traitement de seconde intention après échec ou contre-indication à la revascularisation par chirurgie ou angioplastie.

i.v. : en perfusion intraveineuse NP : Non Précisé NS : Non significatif

Comme précisé précédemment, la revue des essais cliniques contrôlés de l'American Heart Association (AHA) n'a mis en évidence qu'un bénéfice très modeste et discutable du traitement par « vasodilatateurs » tant sur le flux sanguin artériel que sur les symptômes (CI) [47].

De nombreux experts cliniciens insistent sur le fait que la méthodologie des essais de « vasodilatateurs » est critiquable sur les points suivants :

- La classification de Leriche et Fontaine n'est pas adaptée à ces évaluations thérapeutiques.
- La claudication intermittente est un symptôme mal évalué et les questionnaires de type ROSE ou WHO sont peu sensibles [100,101].
- Les essais ont été réalisés sur des séries faibles.
- Le test de marche sur tapis roulant est peu reproductible et sa correspondance avec l'état clinique est aussi discutée.

L'analyse de la littérature à propos des épreuves sur tapis roulant ouvre un débat sur les résultats obtenus et les conditions de réalisation sans vraiment remettre en question l'utilisation de l'examen dans le cadre des essais cliniques. Néanmoins, la pertinence du tapis roulant comme critère de jugement le plus approprié dans les études sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'AOMI fait l'objet actuellement d'une interrogation [57,100,102-114].

Enfin, d'après de nombreux experts cliniciens, les « vasodilatateurs » périphériques ont une place dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente (à condition que leurs indications soient respectées). Ce traitement doit être associé à un programme d'entraînement physique à domicile et à la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire.

4.1.3.4. Angioplastie

L'angioplastie s'est beaucoup développée depuis une vingtaine d'années dans le traitement des AOMI. Ce développement semble excessif à certains auteurs, qui toutefois ne contestent pas l'intérêt de ces techniques endovasculaires. Ils soulignent le fait que les essais testant l'angioplastie dans la claudication intermittente n'ont pas été randomisés [115,116].

D'autres auteurs insistent sur la nécessité, lors de ces essais, de prendre en compte certains des critères de jugement habituellement utilisés pour tester les techniques chirurgicales, tels que la perméabilité et le taux de réinterventions [117,118]. En effet :

- plus du tiers des interventions en cas d'AOMI sont des réinterventions selon « The Swedish Society - 1997 » [119].
- une étude réalisée dans le Maryland montre que de 1979 à 1989, le taux d'angioplastie est passé de 1 à 24/100 000 habitants / an [53]. Le taux annuel de reconstruction chirurgicale n'a pas diminué mais doublé (32 à 65/ 100 000 pour les by-pass) sur cette même période. Ces évolutions sont confirmées par une étude réalisée à San Diego [120].

Néanmoins, pour une évaluation fiable, il conviendrait de mettre en parallèle des données sur l'évolution de la mortalité des patients atteints d'AOMI avec des données sur l'évolution des amputations à structure constante de la population.

Enfin, tout ceci devrait être comparé entre les pays possédant des « vasodilatateurs » et ceux n'en possédant pas ou peu. Il faut rappeler que le taux d'amputation semble stable depuis 1990 alors que la population âgée et l'espérance de vie augmentent et que les facteurs de risque de l'athérosclérose ne diminuent pas.

4.1.4. Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans l'AOMI

4.1.4.1. Place des « vasodilatateurs » dans la prise en charge médicale

Une enquête téléphonique auprès de 1 000 médecins généralistes français s'est déroulée de mai à juin 1993 et avait pour but d'étudier les caractéristiques et la prise en charge des patients atteints d'AOMI au stade de la claudication intermittente. Les réponses de 476 médecins ont pu être étudiées. Les patients étaient des hommes dans 86 % des cas. L'âge moyen était de 64 ans (+/- 10 ans) pour les hommes et 73 ans (+/- 8 ans) pour les femmes. Soixante-deux pour cent des patients avaient un périmètre de marche de 100 à 500 mètres. L'ancienneté de l'AOMI était en moyenne de 4,4 ans (+/- 4,1 ans). La prise en charge des patients comportait des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux. Parmi ces règles hygiéno-diététiques, il a été retrouvé : la marche à pied (78 % des médecins), l'arrêt du tabagisme (62 %), un régime alimentaire (48 %). Les traitements médicamenteux étaient les « vasodilatateurs » dans 91 % des cas, des antiagrégants plaquettaires (59 %) et des anti-coagulants (8 %) [33].

Une étude ayant porté sur 50 patients traités par pentoxifylline depuis plus de 8 mois a montré que la majorité d'entre eux avaient bien toléré l'arrêt du traitement. Les auteurs de ce travail suggèrent que pour identifier le sous-groupe de sujets susceptibles de bénéficier subjectivement ou objectivement d'un traitement à long terme, il serait nécessaire d'entreprendre des essais de « désescalade » (de retrait du traitement par pentoxifylline). Ils précisent que la détérioration asymptomatique aux épreuves de tapis roulant ne doit pas constituer un motif de reprise du traitement [121].

Une étude auprès de 380 sujets atteints d'AOMI au minimum de stade II (Leriche et Fontaine) a été menée fin 1997 afin de conduire un audit de pratique auprès des médecins généralistes français. Chaque médecin devait remplir un questionnaire sur les deux premiers malades consultant à partir de la date de début de l'étude. Les patients étaient des hommes dans 73 % des cas. L'âge moyen était de 68,7 ans (extrêmes : 34 et 72 ans) et 23 % avaient moins de 60 ans. Quarante-cinq pour cent des patients avaient un périmètre de marche inférieur à 500 mètres. L'ancienneté de l'AOMI était en moyenne de 6,3 ans (extrêmes : 0 et 41 ans) et pour 22 % des patients, celle-ci était supérieure à 11 ans. La prise en charge des patients était médicale pour 48,7 % des patients, en attente d'une chirurgie imminente pour 3,7 % des cas. Quarante-huit pour cent des patients avaient déjà subi un traitement chirurgical. Les traitements médicamenteux étaient les « vasodilatateurs » dans 82,3 % des cas, des antiagrégants plaquettaires (72,4 %) et des antalgiques (15 à 18 %) [D].

4.1.4.2. Prescriptions des « vasodilatateurs »

Dans l'EPPM, les prescriptions de « vasodilatateurs » utilisés pour le traitement des maladies des artères et capillaires ont représenté 25,8 % de l'ensemble des prescriptions de « vasodilatateurs » en 1994. Cette part a été de 29,2 % en 1998.

Le tableau 17 montre que les « vasodilatateurs » sont très souvent présents dans les traitements des maladies des artères, des artérioles et des capillaires, puisque 72 % des diagnostics donnent lieu à une prescription d'au moins un « vasodilatateur » et qu'il est retrouvé un taux de 84 % dans le cas des artérites.

Dans le traitement des maladies des artères, les « vasodilatateurs » représentent un peu plus de 50 % des traitements médicamenteux. Dans le cas de l'artérite, cette part est de 61 % [B].

Tableau 17 : Diagnostics et part des « vasodilatateurs » dans le traitement des artérites¹⁴

Maladies *	Proportion des diagnostics donnant lieu à la prescription de « vasodilatateurs »	Part des « vasodilatateurs » parmi les traitements médicamenteux
Maladies artères, artérioles et capillaires**	72,40%	54%
<i>Artérite</i>	84,6%	61,20%
<i>Athérosclérose</i>	51,90%	37%

* Les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM ** Ycompris le syndrome de Raynaud
Source EPPM - IMS-Panel DOREMA - Automne 98

¹⁴ Pour l'ensemble des pathologies, voir les tableaux en annexe 2.

Il est à noter que 22 % des diagnostics d'artérite donnent lieu à une prescription d'antiagrégants plaquettaires qui représentent 16 % des traitements médicamenteux [B].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, l'AOMI a été le motif principal dans 25,7 % des prescriptions. La prescription de « vasodilatateurs » dans l'AOMI a davantage concerné les hommes que de les femmes, avec un sexe ratio (homme/femme) de 2,1.

Enfin, une demande spécifique du « vasodilatateur » par le patient a été retrouvée dans 8,7 % des prescriptions pour l'AOMI [A].

4.1.4.3. Co-prescriptions

La prescription de plusieurs « vasodilatateurs » sur une même ordonnance concernait un quart des ordonnances pour AOMI en 1992 et 1993. Ce pourcentage a commencé à décroître dès l'annonce des RMO en janvier 1994. L'entrée en vigueur de la référence n°2 thème 22 a eu un effet encore plus important, puisque le pourcentage de double prescription est passé à 13 % en 1995 et 8 % sur les 6 premiers mois de 1996 [182].

Dans une autre étude, ce taux de co-prescription dans l'AOMI a été de 10,5 % en 1997 [D].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, la co-prescription d'un ou plusieurs « vasodilatateurs » était présente dans 8,5 % des prescriptions. Par ailleurs, 39 % des patients présentant une AOMI et traités par « vasodilatateurs » recevaient également un antiagrégant plaquettaire [A].

Ces résultats montrent un assez bon respect de la RMO n°2 thème 22.

4.2. SYNDROME DE RAYNAUD

4.2.1. Estimation de la fréquence

Les données de prévalence du syndrome de Raynaud en France sont assez convergentes, montrant une prévalence de 10 % avec une prédominance féminine (prévalence de 15 %) [122-128].

Elle est toutefois variable selon les pays (3 à 25 %) [122-124].

4.2.2. Stratégie thérapeutique et recommandations professionnelles

Stratégie thérapeutique

L'analyse de la littérature rapporte essentiellement des opinions d'experts faisant ressortir, à côté des mesures générales (protection contre le froid ...), l'intérêt d'un traitement en première intention par les inhibiteurs calciques. Les « vasodilatateurs » (et notamment l'iloprost) sont mentionnés comme pouvant contribuer à la prise en charge symptomatique des patients [59,123,127-132].

Recommandations professionnelles

Les recommandations du « Scottish Intercollegiale Network - 1997 » [59] concernant la prise en charge du syndrome de Raynaud sont les suivantes :

- la prise en charge du syndrome de Raynaud repose avant tout sur des mesures générales (arrêt du tabac, suppression des traitements susceptibles d'induire un syndrome de Raynaud, adaptation du poste de travail, gants et chaussettes chauffantes par exemple).
- la contraception doit être arrêtée si le lien avec le développement de la maladie est évident.
- l'hormonothérapie de substitution n'est pas contre-indiquée.

Il est admis que certains médicaments vasoactifs soulagent les symptômes de la maladie et doivent être proposés aux patients atteints de formes sévères et gênés dans leur vie quotidienne :

- La nifédipine est le traitement médicamenteux recommandé en première intention (lors de la réalisation de ces recommandations, les autres inhibiteurs calciques n'ont pas été évalués).
- Le naftidrofuryl peut aussi contribuer à la prise en charge symptomatique des patients.
- Les recommandations citent l'effet bénéfique de l'iloprost sur les symptômes. En revanche, les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des autres « vasodilatateurs ».

4.2.3. Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans le syndrome de Raynaud

Prescriptions des « vasodilatateurs »

Les prescriptions de « vasodilatateurs » représentent une part importante des traitements des maladies des artères, des artérioles et des capillaires. Cependant, l'EPPM ne fait pas apparaître la part qui concerne spécifiquement le syndrome de Raynaud (< 1,5 %).

Dans le syndrome de Raynaud :

- un peu plus des 2/3 des diagnostics (69 %) aboutissent à un traitement par « vasodilatateur »,
- dans l'ensemble des traitements médicamenteux, les « vasodilatateurs » représentent 71 % des prescriptions et les inhibiteurs calciques 12 % [B].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, le syndrome de Raynaud a été le motif principal dans 2,2 % des prescriptions. La prescription de « vasodilatateurs » dans le syndrome de Raynaud a davantage concerné les femmes que les hommes avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,5.

Enfin, la demande spécifique des « vasodilatateurs » par le patient a été retrouvée dans 14,8 % des prescriptions [A].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, Il n'a pas été retrouvé de co-prescription d'un ou plusieurs « vasodilatateurs » [A].

4.3. CONCLUSIONS

- Artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs

L'AOMI est une localisation de l'athérosclérose, associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire propre élevée.

L'ensemble des recommandations thérapeutiques dans l'AOMI préconise une indispensable prise en charge des facteurs de risque de l'athérosclérose, associée à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires.

En ce qui concerne l'utilisation des « vasodilatateurs » dans l'AOMI, les essais cliniques montrant une certaine efficacité de ces médicaments sur le périmètre de marche sans douleur présentent cependant un certain nombre de limites (effectif faible, critère de jugement discutable, durée de traitement courte ...). Par ailleurs, la pertinence clinique de l'augmentation du périmètre de marche relevée dans ces études (de 14 à 103 mètres) peut être discutée.

Enfin, aucune étude n'a montré l'impact des « vasodilatateurs » sur une diminution des amputations ou de la mortalité.

Ainsi, l'utilisation des « vasodilatateurs » dans l'AOMI semble limitée à l'amélioration des symptômes (augmentation du périmètre de marche) au début de la maladie. Certaines recommandations ne les envisagent qu'en cas de non réponse (ou inaptitude) au programme d'exercice physique.

La prise en charge des stades avancés de l'AOMI relève, chaque fois que possible, de la chirurgie et/ou de l'angioplastie, les « vasodilatateurs » n'étant pas indiqués à ces stades.

Les données sur les conditions actuelles d'utilisation des « vasodilatateurs » font ressortir une place prédominante de ceux-ci dans la prise en charge thérapeutique, ce qui semble injustifié au regard de leur action uniquement symptomatique et des recommandations thérapeutiques de l'AOMI qui viennent d'être rappelées.

Il convient toutefois de signaler l'absence, en France, de programme systématique d'entraînement physique qui apparaît, avec l'arrêt du tabagisme, comme un des éléments clés de la prise en charge des patients atteints d'AOMI.

- Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est une pathologie répandue en France mais sans caractère habituel de gravité. La prise en charge repose sur des mesures générales comportementales.

Le traitement médicamenteux, éventuel, repose essentiellement sur l'utilisation des inhibiteurs calciques (médicaments reconnus pour leur action vasodilatatrice). Les « vasodilatateurs » ont donc une place très marginale dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome de Raynaud.

L'analyse des conditions actuelles d'utilisation des « vasodilatateurs », dans cette pathologie, montre qu'ils sont largement présents, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux de première intention actuellement recommandé.

5. ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES (AVCI)

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un problème important de santé publique puisqu'ils sont une des premières causes de mortalité (après les cancers et les autres maladies cardiovasculaires), et la première cause de handicaps physique et mental. Les accidents vasculaires cérébraux sont de deux types : ischémiques (AVCI) dans 85 % des cas et hémorragiques (AVCH) [133-143].

Dans l'ensemble de ce chapitre, il sera noté « AVC » lorsque le type n'est pas précisé.

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques comprennent les infarctus cérébraux et les accidents ischémiques transitoires (AIT) [144,145].

Sont exclus de cette définition les syncopes d'origine cardiaque ou autre, qui ne comportent pas de symptômes cérébraux focaux, et l'hémorragie sous-arachnoïdienne non compliquée.

5.1. ESTIMATION DE LA FREQUENCE DES AVCI

Les études consacrées à l'estimation de l'incidence annuelle des accidents vasculaires cérébraux sont nombreuses. Les résultats tirés de l'analyse de la littérature sont présentés dans le tableau 18. La distinction entre accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et accidents vasculaires cérébraux ischémiques n'est pas toujours effectuée.

Les données du tableau 18 montrent que le taux d'incidence des AVC (incluant les AVCH) est compris dans un intervalle allant de 100 à 700 pour 100 000 habitants selon les pays, le taux français étant un des plus bas d'Europe.

Les différentes données du tableau 18 montrent que l'incidence des accidents vasculaires cérébraux augmente nettement avec l'âge, 75 % des AVC concernant des sujets de plus de 65 ans [146].

Le sexe ratio (homme/femme) serait de 2 à 3 entre 55 et 65 ans, cette différence s'atténuant avec l'âge par la suite [12,147-149].

D'autre part, avant 45 ans, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est comparable à celle des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, alors que globalement, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont au moins cinq fois plus fréquents [134,147].

Tableau 18 : Incidences des Accidents Vasculaires Cérébraux selon différentes études.

Lieu (année)	Auteur (année) ^{Ref.}	Effectif	Echantillon	Définition (mode de recueil de l'information)	Incidence annuelle (pour 100 000)		
					Total	Homme	Femme
Dijon (France) (1985-1995)	Giroud (1989, 1994, 1996) ^{134/136/137}	150 000	Population générale Ville de Dijon dont 25 % ont plus de 50 ans	AVC (I ou H) de première survenue (avec ou sans séquelles)	AVC : 145 dont * 20 pour AVCI (dont 25 pour AIT) * 25 pour AVCH	170	135
Revue de 9 études	Malmgrem (1987) ¹⁴⁶	NP	Population générale	AVC	NP 55-64 ans : 170 à 360 65-74 ans : 490 à 890 > 75 ans : 135 à 1 790 dont > 85 ans : 1 000 à 3 700	NP	NP
Stockholm (Suède) (1973-1977)	Mettinger (1984) ¹⁵⁰	2103	Population générale. Ville de Stockholm	AVC de première survenue < 55 ans	AVC hors AIT : 34 < 25 ans : 6 25-34 ans : 15 35-44 ans : 44 44-54 ans : 129 AIT : 4	39	28
Revue internationale 23 études	Mettinger (1984) ¹⁵⁰	NP	NP	AVC de première survenue Tout âge confondu	11 études : 100 à 380	12 études : 50 à 290	12 études : 30 à 230
Shangai (Chine)(1986)	Li (1998) ¹⁵¹	86 000	Population générale	AVC	116	NP	NP
Besançon (France) (1987-1994)	Moulin (1997) ¹⁴³	200 000	Registre AVC du CHU de Besançon	AVC	Cas incidents : 2 500	1 425	1 075
Basse- Normandie (1989)	Mane (1992) ¹⁵²	1,39 million	Population générale de Basse- Normandie	AVC avec hémiplegie (AIT exclus) : - hospitalisés - en médecine générale - en maison de retraite	128	NP	NP
Opinion d'experts sur étude Framingham	Mane (1992) d'après Kannel (1965) ^{152/153}	NP	Population générale	AVC	150	NP	NP
USA (4 villes)	Manolio (1996) ¹⁵⁴	5 201	Population générale ≥ 65 ans	AVC	NP	1 340	982
Revue de la littérature	Blecic (1995) ¹⁵⁵	NP	NP	AVC	170 5 % des plus de 65 ans auront un AVC	NP	NP
Revue : Données générales du projet Monica	Bonita (1992, 1995) ^{156/157}	NP	Population générale	AVC 35-64 ans	NP	Selon les pays 101 à 285 47 à 198	
	Thorvaldsen (1995) ¹⁴⁸	NP	Population générale	AVC 35-64 ans	NP	121 à 359	58 à 294
Revue Internationale	Dunbabin (1992) d'après Malmgrem (1987) ^{138/146}	NP	NP	AVC	200 à 700 selon les pays 75 % des AVC surviennent chez les sujets de plus de 65 ans	NP	NP

Lieu (année)	Auteur (année)	Effectif	Echantillon	Définition (mode de recueil de l'information)	Incidence annuelle (pour 100 000)		
					Total	Homme	Femme
Danemark Copenhague (1976-1988)	Lindenström (1992) ¹⁴⁹	19 698	Population générale	AVC (I ou H) première survenue	NP	NP	NP
					35-64 ans	300	100 à 200
					> 65 ans	1 200	600
Italie (Ombrie) (1986)	Ricci (1989) ¹³⁹	49 000	Population générale	AVC (I ou H) première survenue	taux brut : 220	NP	NP
					[181-266]		
					0-54 ans : 28	42	13
					55-64 ans : 194	287	107
					65-74 ans : 506	625	409
					75-84 ans : 1 227	1 210	1 237
					> 85ans : 2 378	1 869	2 595
	taux standardisé sur la population européenne : 136	NP	NP				
Suède (Malmö) (1989)	Jerntorp (1992) ¹⁵⁸	232 000	Population générale	AVC (I ou H)	AVC première survenue :		
					225	221	229
					<44 ans : 10	14	6
					45-54 ans : 74	113	37
					55-64 ans : 183	207	162
					65-74 ans : 546	768	378
					75-84 ans : 1 100	1 279	1 001
> 85 ans : 1 719	1 575	1 762					
	Tout AVC : 300	333	365				
Minnesota (Rochester) (1935-1954)	Homer (1987) ¹⁴⁰	NP	Mayo Clinic	AVC (I ou H) première survenue	1935-1944 :	188	179
					< 35 ans :	3	6
					35-44 ans :	12	32
					45-54 ans :	94	100
					55-64 ans :	429	430
					65-74 ans :	1 044	956
					> 75 ans :	2 110	1 778
	1945-1954 :	200	178				

Evolution clinique :

- Taux de mortalité

Le taux de mortalité varie entre 27 / 100 000 et 200 / 100 000 suivant les pays. La France possède un des taux les plus bas (33,5 / 100 000) [150,151,156,159,160].

- Taux de létalité

Tableau 19 : Taux de létalité par AVC

Lieu (Auteur) ^{Réf}	Type d'AVC	Taux de létalité	Délai de survenue
Registre dijonnais (Giroud 1996) ¹³⁷	AVC	15,4 % en 1992	NP
	AIT	4 % en 1991	1 an
Basse-normandie (Mane 1992) ¹⁵²	AVC + hémiplégie	17 %	NP
Italie (Ricci 1989) ¹³⁹	AVC	21 %	1 mois
Europe MONICA 97 (Bonita 1995) ¹⁵⁷	AVC	15 à 57 % selon les pays	1 mois
MALMO Suède (Jernhorp 1992) ¹⁵⁸	AVCH	37 % en 1989	
	AVCI	10 %	
Oxford Community Stroke Project (Bamford 1990) ¹⁴¹ (Dennis 1990) ¹⁶¹	AVC (H+I)	19 %	1 mois
	AVCH	50 %	1 mois
	AVCI	10 %	1 mois
	AVCI	23 %	1 an
	AIT	6,3 %	1 an
Registre Lauzanne (Bogousslavsky 1988) ¹⁶²	AVCH	20 %	1 mois
	AVCI	5,9 %	

- Récidive

Les revues de la littérature montrent qu'un AIT est suivi d'un AVC dans 15 à 30 % des cas [12,137,161,163,164].

Le risque de récurrence d'AVCI varie selon les sources. Il serait de 4 à 8 % à 1 an [133,165-169].

- Niveau de handicap

Une amélioration clinique à 48 heures est constatée dans 49 % des cas d'infarctus cérébral. Une aggravation survient dans 12 % des cas, 37 % des cas restant stables [143].

Le pourcentage de patients autonomes serait de l'ordre de 23 % dans les suites immédiates de l'AVC.

Parmi les patients non autonomes, 81 % le resteront encore à 2,5 mois [167].

Selon certains auteurs, 40 à 70 % des patients survivants à un AVC sont fonctionnellement indépendants (3 à 11 % sont totalement dépendants) [138,139,141,162].

En résumé, selon certaines sources, un an après l'AVC, 30 à 40 % des sujets sont décédés, 10 à 20 % sont institutionnalisés et seulement 40 % vivent encore à leur domicile [138,156].

5.2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES DANS LES AVCI

5.2.1. Stratégie thérapeutique

5.2.1.1. Facteurs de risque des AVCI

Les facteurs de risque des AVCI sont ceux de l'athérosclérose et ceux des pathologies cardiaques emboligènes. Ces facteurs de risque sont multiples et leurs effets se potentialisent. Le tableau 20 présente les principaux facteurs de risque des AVCI et leur risque relatif.

Tableau 20 : Principaux facteurs de risque des AVCI

Facteurs de risque	Risque Relatif
Insuffisance cardiaque	9
Hypertension artérielle	7
Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire	5
Angor	3
Tabac, alcool, obésité, diabète, hypercholestérolémie, hyperhémoglobulinémie, contraceptifs oraux, Anticorps antiphospholipides	2 à 3 pour chaque facteur

Sources : [12,133,138,153,170]

5.2.1.2. Essais cliniques des « vasodilatateurs » dans les AVCI

Il n'existe pas de données suffisantes pour individualiser un paragraphe sur les essais cliniques des « vasodilatateurs » dans l'AVCI.

Les données issues de quelques essais disponibles sont présentées dans la partie 5.2.1.3.1.

5.2.1.3. Conduite thérapeutique en cas d'AVCI

5.2.1.3.1. Traitement des AVCI en phase aiguë, des suites immédiates et des séquelles

Les objectifs du traitement d'un AVCI à la phase aiguë sont avant tout de minimiser les lésions cérébrales, de prévenir les récives, et de mettre les patients dans les meilleures conditions de récupération.

Les traitements des AVCI au stade de séquelles ont pour but de limiter celles-ci, afin de favoriser la récupération.

- Prise en charge globale

La moitié des patients hospitalisés pour AVCI a des complications générales qui grèvent le pronostic vital et aggravent les lésions cérébrales ischémiques [155,171]. La prévention de ces complications est donc très importante. Elle consiste à prendre en charge les anomalies des paramètres hémodynamiques, hydro-électrolytiques, cardio-respiratoires (en particulier respect de l'élévation de la tension artérielle) et l'oedème cérébral [133,155,171].

Quelques essais montrent que les « vasodilatateurs » pourraient avoir un rôle antihypertenseur potentiel au même titre que les autres vasoactifs antihypertenseurs classiques [172]. Les auteurs de ces essais considèrent qu'il est nécessaire de réaliser une méta-analyse afin de déterminer clairement si le traitement antihypertenseur (de façon générale) en cas d'AVCI est bénéfique ou s'il risque d'aggraver l'ischémie cérébrale. D'autant qu'il est habituellement admis que le fait de faire baisser la tension artérielle de façon importante en phase aiguë d'AVCI peut être extrêmement nocif [155,163,171,173].

- Les thrombolytiques

Ils ne bénéficient pas de l'indication de l'AMM en France et sont même contre-indiqués du fait du risque hémorragique qu'ils font courir [133,138,171,174].

Toutefois, certains thrombolytiques (tout au moins le rt-PA, activateur du plasminogène) ont l'AMM aux Etats-Unis, et plusieurs essais ont mis en évidence un bénéfice du rt-PA (en termes de réduction de mortalité et de handicap) pour les patients ayant une ischémie cérébrale datant de moins de trois heures avec un scanner cérébral normal. Une AMM européenne est actuellement en cours d'instruction.

- Les neuroprotecteurs

Certains auteurs [169,173] se sont intéressés à l'effet potentiel sur la sévérité des séquelles neurologiques de ces médicaments (et notamment du piracétam), lorsqu'ils sont prescrits en bolus dans les toutes premières heures de l'AVCI (avant la 12ème heure selon Dyker) [169]. La durée de ce traitement, au moins 6 jours selon certains auteurs, reste à préciser. Ce traitement doit être prescrit parallèlement à la prise en charge des troubles des paramètres hémodynamiques et cardio-respiratoires. Toutefois, il semble nécessaire que cet effet soit confirmé par des essais réalisés à plus grande échelle.

- Les « vasodilatateurs »

Le consensus européen ne cite pas les « vasodilatateurs », ce qui laisse à penser qu'ils ne semblent pas être considérés comme neuroprotecteurs.

En revanche, d'autres auteurs [138,174,175] soulignent que les « vasodilatateurs » font partie des traitements neuroprotecteurs et visent à limiter les séquelles neurologiques (par amélioration de la perfusion cérébrale). L'analyse des quelques essais thérapeutiques montre que l'amélioration constatée n'est que de quelques jours, rendant impossible une quelconque conclusion quant à leur efficacité [175]. De plus, ces essais ont porté sur des effectifs de petite taille [138,174].

Il est constaté qu'il n'y a pas d'étude randomisée en double-aveugle contre placebo ayant mis en évidence une réduction de la mortalité ni du handicap par les « vasodilatateurs ». Il n'y a dans la littérature que des opinions d'auteurs ou des essais mettant en évidence une réduction de la durée d'hospitalisation pour un médicament, mais la réduction de durée d'hospitalisation ne peut être considérée comme un critère de jugement pertinent.

En tout état de cause, la place des « vasodilatateurs » dans la prise en charge des AVCI est marginale dans la stratégie thérapeutique en phase aiguë, dans les suites immédiates et au stade de séquelles (très souvent ils ne sont même pas cités dans la littérature). Par ailleurs, aucun de ces produits n'était recommandé en 1995 par l'European Study Stroke, ni par l'ANDEM en 1996 [1,160].

De plus, le fait que les « vasodilatateurs » puissent avoir un effet antihypertenseur potentiel est, en l'état actuel des connaissances sur le risque de la régulation d'une hypertension en cas d'AVCI, une raison supplémentaire pour ne pas recommander l'utilisation de « vasodilatateurs » en phase aiguë ou lors des suites immédiates de l'ischémie cérébrale, et même pour recommander leur non-utilisation.

- La rééducation

La rééducation précoce est un élément thérapeutique majeur des AVCI [155,160].

L'amélioration du pronostic des AVCI est la conséquence de la qualité de la prise en charge globale et non d'un traitement particulier, aucun traitement efficace spécifique de l'AVCI (quelle que soit la phase) n'étant à ce jour disponible.

5.2.1.3.2. Prévention des AVCI

Prévention primaire

- La prise en charge des facteurs de risque reste indispensable. Elle doit être multifactorielle, notamment la prise en charge de l'hypertension artérielle et du sevrage tabagique [12,133,138,142,153,163,176]. Selon Bruno[142], la prise en charge de l'hypertension artérielle réduirait de 35 % le risque d'AVC. L'hygiène de vie (exercice physique, hygiène alimentaire) est un facteur protecteur.

- De plus, en l'absence à ce jour de traitement efficace contre l'athérosclérose elle-même, la prévention doit faire appel aux antiagrégants plaquettaires [12,133,138,163,176]

Prévention secondaire en cas de symptômes transitoires ou régressifs

- La prise en charge des facteurs de risque reste indispensable.

- La prévention fait appel aux substances capables d'empêcher les syndromes thromboemboliques que sont les antiagrégants plaquettaires [12,133,163,171,174,177]. Concernant les anticoagulants, l'utilisation de l'héparine, uniquement en prévention secondaire, dans les AVCI (AIT ou AVC constitués mineurs) n'est recommandée qu'en cas d'AIT à haut risque d'infarctus cérébral. Le traitement est en général de durée brève, le relais étant pris par un antiagrégant plaquettaire au bout de quelques jours. En cas d'AVCI d'origine embolique, les anticoagulants oraux sont indiqués. D'autre part, les anticoagulants oraux (en dehors du cas précédent) ne sont plus prescrits par les neurologues en prévention secondaire des AVCI, mais seulement en cas d'AIT répétitifs même en cas de traitement antiagrégant plaquettaire [133,163,174].

- La chirurgie artérielle (carotidienne, vertébrobasilaire ...) est complémentaire et n'est indiquée qu'en cas de patients porteurs d'une sténose à haut risque d'infarctus cérébral et accessible à la chirurgie [12,133,163].

- Les « vasodilatateurs » n'ont pas de place dans la prévention secondaire des AVCI.

5.2.2. Recommandations aux professionnels

5.2.2.1. Recommandations Françaises

- Recommandations de l'ANDEM

L'ANDEM a fait des recommandations publiées dans un rapport en 1996 [1]. L'ANDEM ne s'est intéressée pour ce rapport qu'à l'indication insuffisance circulatoire cérébrale. D'autre part, elle n'a pris en compte que les spécialités figurant dans les classes « vasodilatateurs et anti-ischémiques » et « vasculo-protecteurs » du dictionnaire Vidal de 1995.

D'autre part, dans ces mêmes recommandations, le terme « insuffisance circulatoire cérébrale aiguë », recouvrait les infarctus cérébraux et les accidents ischémiques transitoires.

L'ANDEM a essayé de répondre à la question suivante :

Les « vasodilatateurs », « anti-ischémiques » et « vasculo-protecteurs » ont-ils une place dans le traitement de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë ?

L'ANDEM a rappelé que l'indication insuffisance circulatoire cérébrale aiguë regroupait en fait trois types de traitements :

- Prévention d'un accident vasculaire cérébral chez les sujets à risque,
- Traitement de la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral,
- Traitement de la phase de récupération des séquelles.

Parmi les documents de synthèse retenus (conférences de consensus, recommandations pour la pratique clinique ou avis d'experts) sur le traitement curatif et/ou préventif des accidents vasculaires cérébraux répondant aux exigences méthodologiques actuelles, aucun ne recommande une ou des spécialités appartenant à la classe « vasodilatateurs » et « anti-ischémiques » dans l'indication « ischémie cérébrale aiguë ». La plupart de ces documents ne mentionnent même pas cette classe thérapeutique. Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé déconseille explicitement leur utilisation [144,145].

En conclusion, l'ANDEM a estimé que les « vasodilatateurs » et « anti-ischémiques » n'avaient pas fait la preuve de leur efficacité réelle dans le traitement préventif ou curatif de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë. Ils ne devraient donc pas être prescrits dans ce cadre, en l'absence actuelle d'essais cliniques probants, méthodologiquement bien conduits.

- Références Médicales Opposables

Un thème des Références Médicales Opposables (RMO) datant de mars 1997 en rapport avec l'utilisation des « vasodilatateurs », concerne l'insuffisance circulatoire cérébrale. Il a été actualisé en 1998¹⁵.

Thème 45 : « Vasodilatateurs », anti-ischémiques et vasculo-protecteurs, veinotoniques¹⁶, dans la symptomatologie d'une insuffisance circulatoire cérébrale.

L'insuffisance circulatoire cérébrale recouvre les accidents¹⁷ circulatoires aigus - infarctus cérébraux, accidents ischémiques transitoires - et certaines manifestations centrales et sensorielles réputées ischémiques, dénommées traditionnellement insuffisance circulatoire cérébrale chronique. Cependant, les données physiopathologiques indiquent que les situations d'insuffisance circulatoire cérébrale chronique sont exceptionnelles.

Sont exclus du champ de ce thème, la pathologie du vieillissement cérébral autre que vasculaire, les troubles sensoriels isolés, les vertiges isolés¹⁸ et les manifestations ophtalmologiques du vieillissement.

1/ Il n'y a pas lieu de prescrire de médicaments appartenant à la famille des « vasodilatateurs et anti-ischémiques » dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, ou dans leur traitement à la phase aiguë ou de récupération des séquelles.

2/ Il n'y a pas lieu de prescrire plus d'un médicament appartenant à la famille des « vasodilatateurs et anti-ischémiques »¹⁹.

3/ *Ne concerne pas les « vasodilatateurs » et les anti-ischémiques.*

4/ *Ne concerne pas les « vasodilatateurs » et les anti-ischémiques.*

Ces RMO annoncées dès le début de l'année 1995 entrent dans le cadre d'une maîtrise médicalisée des dépenses de santé, leur non-respect peut entraîner des sanctions financières pour les prescripteurs.

5.2.2.2. Recommandations à l'étranger et européennes

Trois recommandations sur la prise en charge de l'AVC en phase aiguë, dans les suites immédiates ou sa prévention sont retrouvées dans la littérature. Aucune d'entre elles ne mentionne l'utilisation des « vasodilatateurs » dans cette prise en charge [163,173,176].

¹⁵ Arrêté du 13 novembre 1998 (JO 14 novembre 1998) et Arrêté du 4 décembre 1998 (JO du 5 décembre 1998)

¹⁶ Il s'agit des spécialités regroupées sous les vocables, d'une part « vasodilatateurs et anti-ischémiques », d'autre part « vasculo-protecteurs et veinotoniques », dans les familles pharmaco-thérapeutiques citées dans le Vidal.

¹⁷ Accidents : Terme actualisé le 5/12/98, en remplacement du mot « troubles ».

¹⁸ Isolés : Terme ajouté lors de l'actualisation du 5/12/98.

¹⁹ Le bénéfice de leur association n'étant pas établi et compte tenu du risque d'effet indésirable.

5.3. ANALYSE DES CONDITIONS D'UTILISATION DES «VASODILATATEURS» DANS LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES (AVCI)

D'après l'EPPM, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont compris dans les maladies vasculaires cérébrales. Parmi celles-ci, 47 % sont traitées par un ou plusieurs « vasodilatateurs », ceux-ci représentant environ 59 % des traitements médicamenteux [B].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, les AVCI ont été le motif principal dans 8,2 % des prescriptions. La prescription de « vasodilatateurs » dans l'AVCI a concerné davantage les hommes que les femmes, avec un sexe ratio (homme/femme) de 1,3.

Par ailleurs, une demande spécifique du « vasodilatateur » par le patient a été retrouvée dans 8,8 % des prescriptions [A].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, 48 % des patients, présentant un AVCI et traités par « vasodilatateurs », recevaient également un antiagrégant plaquettaire.

La co-prescription d'un ou plusieurs « vasodilatateurs » était présente dans 6,3 % des prescriptions [A].

5.4. CONCLUSIONS

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un problème important de santé publique puisqu'ils sont une des premières causes de mortalité (après les cancers et les autres maladies cardiovasculaires), et la première cause de handicaps physique et mental.

Dans ce contexte, la stratégie thérapeutique, quel que soit le stade de l'accident vasculaire cérébral ischémique, repose sur une prise en charge globale (correction des anomalies des paramètres hémodynamiques, hydro-électrolytiques, cardio-respiratoires en particulier respect de l'élévation de la tension artérielle, prise en charge de l'oedème cérébral) et l'instauration d'une rééducation précoce.

Les recommandations issues de la revue de la littérature ne préconisent pas de place, même limitée, pour les « vasodilatateurs » dans la stratégie thérapeutique de l'AVCI en phase aiguë, dans les suites immédiates et dans le traitement des séquelles. Très souvent les « vasodilatateurs » ne sont même pas cités dans la littérature.

La prévention des AVCI, qu'elle soit primaire ou secondaire, repose sur la prise en charge des facteurs de risque de l'athérosclérose et/ou sur le traitement d'une cause emboligène, mais pas sur l'utilisation des « vasodilatateurs ».

L'analyse des conditions actuelles d'utilisation des « vasodilatateurs » montre qu'ils occupent une place importante dans le traitement des AVCI, ce qui est en contradiction avec les recommandations existantes.

6. DEFICIT INTELLECTUEL PATHOLOGIQUE DU SUJET AGE, TROUBLES NEUROSENSORIELS ET AUTRES PATHOLOGIES

6.1. DEFICIT INTELLECTUEL PATHOLOGIQUE DU SUJET AGE (DIPSA)

Il existe une ambiguïté majeure sur le terme de DIPSA.

D'après l'indication de l'AMM (actuelle ou ancienne), sont exclues non seulement la maladie d'Alzheimer mais aussi les autres démences (quelle que soit leur cause).

Pourtant, il existe deux courants de pensée : le premier considère que le DIPSA est une démence ; le deuxième considère que démence et DIPSA sont deux pathologies différentes, le DIPSA étant une entité pathologique spécifique.

L'ANDEM a limité sa réflexion sur « l'insuffisance circulatoire cérébrale chronique » aux « manifestations centrales et neurosensorielles chroniques réputées ischémiques ou mal définies » ; les deux autres pathologies comprises dans le syndrome d'« insuffisance circulatoire cérébrale chronique », à savoir d'une part la « pathologie du vieillissement (autre que vasculaire), d'autre part la maladie d'Alzheimer » et « les troubles sensoriels isolés » devant aux yeux de ces experts faire l'objet d'une conférence de consensus spécifique. Ainsi, l'ANDEM [1] limiterait le DIPSA aux « manifestations centrales et neurosensorielles réputées ischémiques ou mal définies » en excluant dans la définition de ce déficit la « pathologie du vieillissement » (autre que vasculaire) et les « troubles neurosensoriels isolés » [1].

Toutefois, il convient de distinguer les trois entités suivantes :

- La démence :

Selon la classification DSM-IV²⁰, ce diagnostic repose sur l'existence, à la fois :

- d'une altération de la mémoire (confirmée par des tests neuropsychologiques).
- d'une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives.

Ces déficits étant à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel : ils représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur (soit une perturbation de la vie quotidienne depuis au moins 6 mois selon les experts).

D'autre part, concernant les démences, il n'existe pas de réel consensus sur la définition et la physiopathologie de la démence vasculaire. Le concept étiologique le plus souvent retenu, quoique controversé, est la survenue d'infarctus multiples. Mais la notion d'ischémie cérébrale chronique (hypoperfusion progressive) est aussi évoquée comme cause de la démence vasculaire.

- Le DIPSA ou Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé :

Quand le DIPSA est reconnu, il correspondrait, soit à un trouble isolé de la mémoire lié à l'âge (> 65 ans), soit à un trouble cognitif léger (une aphasie minime isolée par exemple) ; ces troubles peuvent être rapprochés respectivement des termes anglais : « Age Memory Impairment », « Age Consistent Memory Impairment » et « Mild Cognitif Impairment », « Aging Associated Cognitive Decline ». Le DIPSA recouvre donc des troubles cliniquement très hétérogènes.

²⁰ DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux - Version IV.

Ces troubles cognitifs isolés figurent dans la classification DSM-IV sous les items « autres troubles cognitifs » (classe Fo6x ou Fo7x de la CIM 10²¹) et « déclin cognitif lié à l'âge » (classe R41-8 de la CIM 10).

En conséquence, selon les experts, un trouble de mémoire isolé sans retentissement est un DIPSa, à condition qu'il soit confirmé par les tests neuropsychologiques.

- Le trouble isolé de la mémoire simplement déclaré par le patient (plainte) :

La pratique des tests neuropsychologiques permettrait de montrer que nombre de ces troubles ne sont en fait pas des troubles de la mémoire, mais seulement des troubles de concentration (troubles de l'attention) banals liés à un état anxieux, sans aucun trouble de mémoire retrouvé aux tests.

6.1.1. Estimation de la fréquence

L'ancienne terminologie de l'AMM « Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé », de même que la terminologie actuelle de l'AMM « Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé », avant tout françaises, sont rarement retrouvées dans la revue de la littérature.

Des articles reprenant les termes anglais pouvant se rapprocher du DIPSa et les articles utilisant les termes de « démence vasculaire » et « démence artériopathique » sont souvent présents dans la littérature.

Dans ce contexte, il est difficile d'obtenir des données permettant d'estimer la fréquence du DIPSa.

Toutefois, certaines études dans littérature ont tenté d'approcher cette fréquence par la quantification des troubles de la mémoire objectivés par des tests neuropsychologiques [178,179]. Mais dans le cadre de l'hétérogénéité des troubles du DIPSa, cette démarche ne permet pas de conclure à une estimation de sa fréquence.

6.1.2. Stratégie thérapeutique et recommandations professionnelles

6.1.2.1. Stratégie thérapeutique

Si la littérature sur la prise en charge thérapeutique de la démence est importante, les articles publiés sur celle du DIPSa sont rares (que la recherche ait été effectuée à partir de la terminologie française ou en utilisant les termes anglais s'en approchant).

Dans l'état actuel des essais thérapeutiques, peu de données spécifiques au DIPSa sont disponibles pour déterminer une stratégie thérapeutique, la recherche bibliographique n'a fourni que quelques données éparses sur les essais cliniques concernant l'utilisation des « vasodilatateurs » dans le DIPSa.

Dans ces conditions, il est possible de reprendre l'avis de la Commission de la Transparence du 18 novembre 1998 qui faisait le point sur les essais cliniques, fournis par les firmes pharmaceutiques, relatifs à l'utilisation des « vasodilatateurs » dans le DIPSa :

« Seuls les essais en double aveugle versus placebo ont été retenus. Les résultats peuvent être synthétisés comme suit :

- La majorité des études sont menées sur de très petits échantillons.

²¹ CIM 10 : Classification Internationale des Maladies - 10 ème version. de l'Organisation Mondiale de la Santé.

- Les critères d'inclusion sont imprécis, reposant sur des plaintes, ce qui rend impossible l'appréciation de la gravité.
- Un test objectif est exceptionnellement mis en oeuvre pour l'inclusion (Il s'agit principalement du MMS²²). Dans ces cas les seuils retenus (21 à 27 ou > 25) correspondent soit à un mélange de population (21 à 27), soit à des patients avec une atteinte cognitive infime non reconnue comme pathologique (>25). En effet, on considère qu'un score entre 10 et 26 s'observe dans une démence légère à modérée et qu'au delà d'un MMS de 24, les fonctions cognitives sont intactes.
- Une durée de traitement en générale très courte (< 3 mois) pour des traitements destinés au long cours. »

De plus, selon les experts, la sous-utilisation des tests psychométriques entraîne une prescription des « vasodilatateurs » chez un nombre non négligeable de patients qui seraient atteints de démence. Actuellement, seules 10 % des démences sont diagnostiquées et de ce fait, à un stade avéré trop tardif pour pouvoir bénéficier d'autres traitements.

6.1.2.2.Recommandations aux professionnels

Il n'existe pas de recommandations sur la prise en charge du DIPSА.

L'ANDEM [1] a constaté que la situation était confuse et qu'aucun document de synthèse méthodologiquement correct ne lui avait permis de trouver des arguments pour établir la place des « vasodilatateurs » dans le traitement des manifestations centrales et sensorielles chroniques réputées ischémiques ou mal définies.

6.1.3. Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans le DIPSА

Prescriptions de « vasodilatateurs » et diagnostics donnant lieu à une prescription

Si l'on considère le premier courant de pensée (tout DIPSА est une démence), dans l'état actuel des données, les « vasodilatateurs » n'ont pas leur place dans le traitement du DIPSА, alors toutes les prescriptions dans ce cadre sont hors AMM.

Si l'on considère le second courant de pensée (un DIPSА n'est pas une démence) alors les données suivantes peuvent être présentées.

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, le médecin a précisé, dans 86 % des prescriptions, les manifestations déclarées qui, pour lui, définissaient cette atteinte. Les résultats sont résumés dans le tableau 21. La principale manifestation est le trouble de la mémoire, le deuxième motif représente les troubles de l'orientation temporo-spatiale [A].

²² Score Mini-Mental Status

Tableau 21 : Manifestations fonctionnelles déclarées à rapprocher du Déficit Intellectuel Pathologique du Sujet Agé selon les prescripteurs, dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS.

Manifestations déclarées	Effectifs	Pourcentages
Troubles de la mémoire	146	74,9
Troubles de l'orientation temporelle	46	23,6
Troubles de l'orientation spatiale	35	17,9
Troubles de l'humeur ou de la personnalité	21	10,8
Troubles de l'attention	16	8,2
Troubles du raisonnement	15	7,7
Autres	58	29,7

Source : CANAM, MSA, DEMEIS - Juin 1999.

Dans l'EPPM, le déficit intellectuel pathologique des sujets âgés (DIPSA) n'est pas défini, car le panel utilise la classification internationale des maladies 9ème révision (CIM 9).

Les troubles de la mémoire, la sensation d'étourdissement ou de vertiges et la sénilité peuvent en faire partie. Les prescriptions de « vasodilatateurs » pour le traitement de ces troubles cliniques ont représenté 9,2 % de l'ensemble des prescriptions de « vasodilatateurs » en 1994. Cette part a été de 13,7 % en 1998 [B].

Le tableau 22 correspond à la proportion de diagnostics ayant donné lieu à la prescription de « vasodilatateurs » et à la part de ceux-ci dans le traitement médicamenteux de chaque pathologie.

Tableau 22 : Diagnostics et part des « vasodilatateurs » dans le traitement du DIPSA

Maladies	Proportion des diagnostics donnant lieu à la prescription de « vasodilatateurs »	Part des « vasodilatateurs » parmi les traitements médicamenteux
Symptômes DIPSA		
<i>Troubles mémoire*</i>	66,10 %	65,2 %
<i>Etourdissements + vertiges*</i>	23,80 %	23,4 %
Sénilité	36,90 %	33,6 %

* Les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM

Source EPPM - IMS-Panel DOREMA - Automne 98

Il est noté que les 2/3 des troubles de la mémoire et plus du tiers des cas dits de « sénilité » sont traités par « vasodilatateurs ». Ces médicaments représentent 65 % des traitements médicamenteux des troubles de la mémoire et 33,6 % des traitements médicamenteux des cas de « sénilité ».

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, le DIPSA a été le motif principal dans 14,2 % des prescriptions [A].

La prescription de « vasodilatateurs » dans le DIPSA a davantage concerné les femmes que les hommes, avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,7.

Une demande spécifique du « vasodilatateur » par le patient a été retrouvée dans 21,1 % des prescriptions [A].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, une co-prescription d'un ou plusieurs « vasodilatateurs » a été observée dans 0,4 % des prescriptions concernant un DIPSA [A].

6.2. TROUBLES NEUROSENSORIELS

Ce terme générique regroupe l'ensemble des nouveaux libellés de l'AMM présentés en page 15.

6.2.1. Généralités

- Il n'est pas trouvé dans la littérature de données permettant d'identifier et de quantifier les troubles neurosensoriels.
- Aucune donnée n'a été trouvée concernant la stratégie thérapeutique dans cette indication.
- Il n'a pas été trouvé de recommandations propres aux troubles neurosensoriels.

Seules les recommandations de l'ANDEM [1] sur l'insuffisance circulatoire cérébrale chronique ont abordé le thème des troubles neurosensoriels (voir paragraphe 6.1.2.2 sur le DIPSA).

6.2.2. Analyse des conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » dans les troubles neurosensoriels

Prescriptions de « vasodilatateurs »

Dans l'EPPM, les troubles neurosensoriels ne sont pas référencés, mais ils peuvent être représentés par certains troubles de la vision et certains troubles auditifs. Les prescriptions de « vasodilatateurs » utilisés pour le traitement de ces troubles ont représenté 5,8 % de l'ensemble des prescriptions de « vasodilatateurs » en 1994. Cette part a été de 5,3 % en 1998 [B].

Dans le tableau 23 sont notés les diagnostics qui entraînent la prescription de « vasodilatateurs » ainsi que la part de ceux-ci dans le traitement médicamenteux [B].

Tableau 23 : Diagnostics et part des « vasodilatateurs » dans le traitement des troubles neurosensoriels

Maladies *	Proportion des diagnostics donnant lieu à la prescription de « vasodilatateurs »	Part des « vasodilatateurs » parmi les traitements médicamenteux
Maladies de l'oreille		
Syndrome labyrinthe + troubles vestibulaires	21,40 %	16,9 %
Autres affections de l'oreille	27,50 %	25,7 %
Maladies de l'oeil		
Baisse acuité visuelle + troubles du champs visuel	2,40 %	6,5 %
Autres troubles de la rétine	23,50 %	28,5 %

* Les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM
Source EPPM - IMS-Panel DOREMA - Automne 98

Il est noté que ces pathologies neurosensorielles sont dans moins de 30 % des cas traitées par des « vasodilatateurs ». Ces médicaments ne représentent qu'une part limitée dans le traitement médicamenteux global [B].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, les troubles neurosensoriels ont été le motif principal chez 35,6 % des prescriptions représentant le premier motif de prescription des « vasodilatateurs » dans cette étude.

La prescription de « vasodilatateurs » dans les troubles neurosensoriels a davantage concerné les femmes que les hommes, avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,6.

Une demande spécifique du « vasodilatateur » par le patient a été retrouvée dans 20 % des prescriptions [A].

Dans l'étude CANAM-MSA-DEMEIS, la co-prescription d'un ou plusieurs « vasodilatateurs » a été observée dans 6,1 % des prescriptions concernant les troubles neurosensoriels.

6.3. AUTRES PATHOLOGIES

Il s'agit des traumatismes crâniens. Trop peu de données en lien avec l'utilisation des « vasodilatateurs » sont disponibles pour qu'une attention particulière y soit apportée dans ce rapport.

Par ailleurs, une seule spécialité possède l'indication maladie de Parkinson, du fait de son action dopaminergique.

6.4. CONCLUSIONS

La définition et la caractérisation du DIPSa et des troubles neurosensoriels sont difficiles et ne font pas à l'heure actuelle l'objet d'un consensus.

L'origine vasculaire de ces troubles est encore plus difficile à démontrer.

Dans le cadre de la prise en charge de ces patients, aucune recommandation n'existe quant à la place des « vasodilatateurs » pour ces patients. Or, l'analyse des conditions actuelles d'utilisation des « vasodilatateurs » montre que ceux-ci sont fréquemment utilisés dans le traitement du DIPSa et des troubles neurosensoriels.

7. COMPARAISONS INTERNATIONALES

Les « vasodilatateurs » sont présents dans plusieurs pays étrangers. Ils sont spécifiques de l'Europe du sud (Italie, Espagne, France), de l'Allemagne et du Japon. Ils sont peu présents au Royaume-Uni, en Belgique et aux Pays-Bas. Enfin, les Etats-Unis ne commercialisent qu'un seul « vasodilatateur ».

Les données relatives aux ventes de « vasodilatateurs » dans ces différents pays font ressortir un net recul du chiffre d'affaires entre 1994 et 1997, sauf en Italie et en Espagne (tableau 24). Il convient toutefois d'interpréter avec prudence ces données. En effet, elles sont exprimées en millions de dollars (sur la base du taux de change du deuxième trimestre 1998) et n'apportent pas d'informations sur les mouvements de prix qui ont pu se produire dans ces pays. Or, les variations du prix des produits se répercutent directement sur le chiffre d'affaires de la classe exprimé en dollars, quelle que soit par ailleurs, l'évolution du nombre de journées de traitements prescrites.

Sous réserve de contrôles ultérieurs sur les mouvements de prix, il apparaît que les ventes de « vasodilatateurs » décroissent dans l'ensemble des pays étudiés (à l'exception de l'Italie et de l'Espagne). Ces baisses varient, entre 1994 et 1997, de - 15 % pour la France à - 33 % pour le Royaume-Uni.

L'étude de la place des « vasodilatateurs » dans différents pays (France, Japon, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) montre que l'ensemble des ventes annuelles représentent 1 520 millions de dollars (en 1997) dont 30 % sont réalisées par le marché français.

Tableau 24 : Chiffre d'affaires des « vasodilatateurs » (en millions de dollars)

Pays	1994	1995	1996	1997
France	541	517	479	457
Japon	577	569	518	444
Allemagne	421	400	387	331
Espagne	132	137	138	134
Italie	117	129	138	138
Royaume Uni	27	24	21	18
Total	1815	1776	1680	1523

Source : Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer

Il existe de très grands écarts, selon les pays, sur le nombre des « vasodilatateurs » commercialisés, qu'il s'agisse de ceux disponibles ou de ceux faisant un chiffre d'affaires de plus de 1 million de dollars (tableau 25). Le Japon et l'Allemagne apparaissent comme les deux pays où l'offre est la plus importante, l'Italie arrivant au troisième rang et la France au cinquième.

Tableau 25 : Comparaison de la place des « vasodilatateurs » dans différents pays

Pays	Nombre de spécialités de « vasodilatateurs »		CA des « vasodilatateurs » par habitant et par an en 1997 (en \$)	
	disponibles	CA > 1M\$	Population totale	Population > 65 ans
Japon	268	23	3,6	18,9
Allemagne	198	47	4,1	32,4
Italie	90	20	2,4	26,1
Espagne	66	15	3,4	62,0
France	59	17	7,7	86,1
Royaume Uni	16	4	0,3	3,8

CA : Chiffre d'affaires M\$: millions de dollars

Source : Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer

A l'inverse, l'étude du chiffre d'affaires des « vasodilatateurs » par habitant et par an montre qu'en 1997 la France est le pays où la consommation est la plus importante, aussi bien pour la population totale que pour les plus de 65 ans (tableau 25). Les différences entre les résultats du chiffre d'affaires par habitant et par an calculé à partir de la population totale par rapport à celui calculé à partir de la population âgée de plus de 65 ans, s'explique par une grande différence du pourcentage des plus de 65 ans dans chaque pays, de 5,4 % en Espagne à 18,8 % au Japon.

En ce qui concerne les conditions d'utilisation à l'étranger, il existe très peu d'études.

Une étude espagnole descriptive transversale a été menée en 1992 auprès de l'ensemble des patients de 4 caisses médicales du centre de l'Espagne (région de Saragosse). Le but de cette étude était de connaître l'utilisation des médicaments suivants : « vasodilatateurs », piracétam, quelques inhibiteurs calciques). L'étude concerne 204 patients qui ont plus de 60 ans dans 88 % des cas et qui sont à 63 % des femmes. La prescription a été effectuée par un généraliste dans 59 % des cas.

Les indications principales ont été essentiellement les étourdissements (39,2 %), la perte de mémoire (9,3 %), les problèmes « d'irrigation sanguine » (9,3 %), les AVC (7,8 %), la démence (5,9 %).

Les traitements les plus utilisés ont été les dérivés de l'ergot (50,5 %), les inhibiteurs calciques (27 %), le piracétam (21 %) et le ginkgo biloba (14,7 %). L'ancienneté du traitement a été supérieure à 2 ans dans 65,2 % des cas. La durée du traitement prescrit au moment de cette étude était « à vie » pour 38,7 % des patients. Sur cette durée de traitement, il n'y avait pas de différence entre médecins spécialistes et médecins généralistes.

Sur l'ensemble des patients, le traitement était ressenti comme inefficace dans 20,6 % des cas. Par ailleurs, 28,9 % des patients ne pouvaient pas dire si pour eux le traitement était efficace.

Enfin, 64,7 % des patients ont arrêté leur traitement après cette étude [180].

L'étude de la place des « vasodilatateurs » dans différents pays (France, Japon, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) montre que 30 % des ventes sont réalisées sur le marché français.

La France apparaît comme le pays où les « vasodilatateurs » réalisent le chiffre d'affaires le plus important. Ceci se vérifie que la comparaison soit faite en chiffre d'affaires total ou en chiffre d'affaires par habitant (rapporté soit à la population générale soit à la population âgée de plus de 65 ans).

8. CONCLUSIONS

Ce rapport présente l'analyse des prescriptions et consommations des « vasodilatateurs » périphériques et centraux. La dénomination « vasodilatateur » a été adoptée, parmi l'ensemble des termes utilisés dans les diverses sources de données, bien que ce terme puisse apparaître quelque peu inapproprié pour caractériser ces produits.

En 1998, les « vasodilatateurs » ont constitué 2,6 % des ventes (en quantités) des spécialités remboursables et 3,6 milliards de francs (prix public TTC). La prescription de ces médicaments a représenté un coût d'environ 2,7 milliards de francs pour l'ensemble des régimes d'assurance maladie.

Les « vasodilatateurs » sont présents dans plusieurs pays. Il existe une grande disparité du nombre de spécialités commercialisées selon les pays étudiés (Allemagne, Espagne, France, Italie, Japon et Royaume-Uni). Il est probable que les conditions d'utilisation des « vasodilatateurs » au sein de chacun de ces pays sont différentes (libellé des indications, remboursement, niveau de prix). Ces réserves étant faites, les données disponibles indiquent que la France réalise le chiffre d'affaires le plus important, que la comparaison soit faite en chiffre d'affaires total ou en chiffre d'affaires par habitant (rapporté soit à la population générale, soit à la population âgée de plus de 65 ans).

Les indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché dont bénéficient les « vasodilatateurs » concernent différentes sphères médicales. Les pathologies traitées sont très diverses, tant sur le plan de leur fréquence que de leur gravité : artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, syndrome de Raynaud, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et autres indications (déficit intellectuel pathologique du sujet âgé, troubles neurosensoriels, ...).

Au travers de l'ensemble des recommandations, le traitement de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) repose avant tout sur la prise en charge de la maladie athéromateuse, avec l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en association avec les indispensables règles hygiéno-diététiques : principalement arrêt du tabac et exercice physique. A côté de ce traitement de fond et des techniques de revascularisation (stades avancés de l'AOMI), la place des « vasodilatateurs » dans cette stratégie est limitée à celle d'un traitement purement symptomatique. Leur évaluation n'a porté que sur la quantité de leur effet sur le périmètre de marche, quantité dont la pertinence et la portée cliniques sont discutées.

Dans ces conditions, il est injustifié de privilégier, comme il est observé, la prescription des « vasodilatateurs » par rapport à l'indispensable prise en charge globale des patients. Un certain décalage entre les habitudes thérapeutiques et l'évolution des connaissances scientifiques, l'absence de mise en route systématique de programmes d'entraînement physique et les résultats insuffisants de la lutte contre le tabagisme pourraient expliquer la situation actuelle.

Dans le syndrome de Raynaud, pathologie sans caractère habituel de gravité, la prise en charge consiste avant tout en des mesures générales comportementales. Le traitement médicamenteux, éventuel, repose essentiellement sur l'utilisation des inhibiteurs calciques. La place des « vasodilatateurs dans les thérapies médicamenteuses du syndrome de Raynaud apparaît donc très marginale alors qu'en pratique ils sont largement prescrits, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux de première intention actuellement recommandé.

En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI), le déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSA) et les troubles neurosensoriels, les recommandations actuelles ne préconisent pas pour les « vasodilatateurs » de place, même limitée, dans la thérapeutique.

Dans le cas des AVCI, la prévention primaire ou secondaire repose sur la prise en charge des facteurs de risque de l'athérosclérose et/ou sur le traitement d'une cause emboligène. La stratégie thérapeutique curative, quel que soit le stade de l'AVCI, consiste en une prise en charge globale (correction des anomalies de différents paramètres vitaux) et en l'instauration d'une rééducation précoce.

En ce qui concerne le DIPSA et les troubles neurosensoriels, leur définition et leur caractérisation sont difficiles à cerner et ne font pas à l'heure actuelle l'objet d'un consensus. Leur origine vasculaire est encore plus difficile à affirmer.

Cependant, l'analyse des prescriptions des « vasodilatateurs » montre que leur utilisation est fréquente dans l'ensemble de ces pathologies.

9. REFERENCES NON PUBLIEES

[A]. Etude de la DEMEIS (AFSSAPS) et des caisses CANAM et MSA.

[B]. EPPM-IMS / Panel DOREMA (maladies et médicaments) d'automne 1994 et 1998.

[C]. Cohorte PAQUID. Annie Fourrier, Pharmacologie. CHU de Bordeaux 1988-1997.

[D] Liard, Wilmann, Bouyer. Rapport d'étude. Audit de pratique dans l'artérite des membres inférieurs. 1998.

10. BIBLIOGRAPHIE

1. ANDEM. Recommandations en 1996
Vasodilatateurs, anti-ischémiques et vasculo-protecteurs, dans la symptomatologie d'une insuffisance circulatoire cérébrale.
Concours Médical 1996 ; 42 : 30-40.
2. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al.
Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia : revised version.
J Vasc Surg 1997 ; 26 : 517-38.
3. Priollet P.
Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs d'origine athéromateuse.
La revue du Praticien 1997 ; 47 : 779-88.
4. Expertise Collective INSERM.
Artériopathie des membres inférieures.
Edition INSERM, 1995
5. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S.
The sensitivity, specificity and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease : results from noninvasive testing in a defined population.
Circulation 1985 ; 71 : 516-22.
6. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia.
Circulation 1991 ; 84 : 1-26.
7. Golledge J.
Lower-limb arterial disease.
Lancet 1997 ; 35 : 1459-65.
8. Colgan MP, Moore DJ, Shanik GD.
Pentoxifylline and critical leg ischemia.
J Cardiovasc Pharmacol 1995 ; 25 (suppl 2) : S58-S60
9. Verstraete M.
Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion - A consensus document (working party on thrombolysis in the management of limb ischemia).
Am J Cardiol 1998 ; 81 : 207-18.
10. de Vries SO, Kuipers WD, Hunink MGM.
Intermittent claudication-symptom severity versus health values.
J Vasc Surg 1998 ; 27 : 422-30.
11. Haskell SG, Fiebach NH.
Clinical epidemiology of nocturnal leg cramps in male veterans.
Am J Med Sci 1997 ; 313 : 210-14.
12. Mosca L, Chair, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, et al.
Cardiovascular disease in women - A statement for healthcare professionals from the American heart association.
Circulation 1997 ; 96 : 2468-82.
13. Schroll M, Munck O.
Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women.
J Chron Dis 1981 ; 34 : 261-69

14. Gallotta G, Iazzetta N, Milan G, Ruocco A, Napoli C, Postiglione A.
Prevalence of peripheral arterial disease in an elderly rural population of southern Italy.
Gerontology 1997 ; 43 : 289-95.
15. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH.
Lower extremity arterial disease and the aging process : a review.
J Clin Epidemiol 1992 ; 45 : 529-42.
16. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Hulley SB.
Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women.
Am J Epidemiol 1993 ; 137 : 559-68.
17. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D.
The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population.
Circulation 1985 ; 71 : 510-15.
18. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE.
Peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam Study.
Arteriosclerosis Thrombosis / Vascular Biology 1998 ; 18 : 185-92.
19. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley CV, Prescott RJ.
Edinburgh artery study : prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population.
Int J Epidemiol 1991 ; 2 : 384-92.
20. Postiglione A, Cicerano U, Gallotta G, Gnasso A, Lamenza F, Rubba P, et al.
Prevalence of peripheral arterial disease and related risk factors in elderly institutionalized subjects.
Gerontology 1992 ; 38 : 330-37.
21. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH.
Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension.
J Clin Epidemiol 1991 ; 44 : 15-20.
22. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al.
Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study.
Circulation 1993 ; 88 : 837-45.
23. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, et al.
Fate of the patient with chronic leg ischaemia.
J Cardiovasc Surg 1989 ; 30 : 50-57.
24. Haustein KO.
State of the art - Treatment of peripheral occlusive arterial disease (POAD) with drugs vs vascular reconstruction or amputation.
Int J Clin Pharm Ther 1997 ; 35 : 266-74.
25. Widmer LK, Biland L.
Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention.
Int Angiol 1985 ; 4 : 289-94.
26. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbeshatz H, Wilson PWF.
Intermittent claudication - A risk profile from the Framingham heart study.
Circulation 1997 ; 96 : 44-49.
27. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D.
Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study.
Circulation 1970 ; 41 : 875-83.

28. Kannel WB, McGee DL.
Update on some epidemiologic features of intermittent claudication : the Framingham Study.
J Am Geriatr 1985 ; 33 : 13-18.
29. Widmer LK, Da Silva A.
Historical perspectives and the Basle Study.
Epidemiology of Peripheral Vascular Disease 1991 : 69-83.
30. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ.
Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986 : the Quebec cardiovascular study.
Clin Invest Med 1991 ; 14 : 93-100.
31. Pomrehn P, Duncan B, Weissfeld L, Wallace RB, Barnes R, Heiss G, et al.
The association of dyslipoproteinemia with symptoms and signs of peripheral arterial disease.
Circulation 1986 ; 73 : 100-07.
32. Balkau B, Vray M, Eschwège E.
Epidemiology of peripheral arterial disease.
J Cardiovasc Pharmacol 1994 ; 23 : S8-S16.
33. Vray M, Chwalow J, Charansonney O, Vasmant D, Capron L, Boccalon H, et al.
National study of obliterative arterial disease of the lower limbs involving general practitioners in France : Artemio Study.
J Cardiovasc Pharmacol 1995 ; 25 : S51-S57.
34. Bothig S, Metelitsa VI, Barth W, Aleksandrov AA, Schneider I, Ostrovskaya TP, et al.
Prevalence of ischaemic heart disease, arterial hypertension and intermittent claudication, and distribution of risk factors among middle-aged men in Moscow and Berlin.
Cor Vasa 1976 ; 18 : 104-18.
35. Rose G, McCartney P, Reid DD.
Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication.
British Journal of Preventive and Social Medicine 1977 ; 31 : 42-48.
36. Davey-Smith G, Shipely MJ, Rose G.
Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The whitehall study.
Circulation 1990 ; 82 : 1925-31
37. Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A.
Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality.
Acta Med Scand 1982 ; 211 : 249-56.
38. Ducimetière P, Richard J, Claude JR, Warnet JM.
Les cardiopathies ischémiques.
Editions INSERM 1981.
39. Kayanakis JG.
Méthodes d'évaluation des médicaments dans l'artériopathie des membres inférieurs.
Thérapie 1995 ; 50 : 95-100.
40. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.
Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease.
Circulation 1998 ; 97 : 425-28.
41. Fowkes FGR.
Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs.
Eur J Vasc Surg 1988 ; 2 : 283-91.

42. Leng GC, Lee AJ, Fowkes GR, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV.
Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population.
Int J Epidemiol 1996 ; 25 : 1172-81.
43. Bruckert E, Emmerich J, Thomas D, Charpak Y, Bichon L, Clergeot A.
Influence d'une campagne d'information sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans une ville française (Epernon, ville d'étude). Méthodologie et résultats préliminaires : prévalence et niveau des facteurs de risque.
Rev Epidém et Santé Publ 1994 ; 42 : 128-37.
44. Lassila R, Lepäntalo M, Lindfors O.
Peripheral arterial disease. Natural outcome.
Acta Med Scand 1986 ; 220 : 295-301.
45. Smith FB, Rumley A, Lee AJ, Leng GC, Fowkes FGR, Lowe GDO.
Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants.
Br J Haemat 1998 ; 10 : 758-63.
46. Dormandy J.
Etude PACK de 1989.
Eur J Vasc Surg 1991 ; 5 : 131-133.
47. Weitz JI, Byrne J, Clagett P, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al.
Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities : a critical review.
Circulation 1996 ; 94 : 3026-49.
48. Walsh DB, Gilbertson JJ, Zwolak RM, Besso SS, Edelman GC, Schneider JR , et al.
The natural history of superficial femoral artery stenoses.
J Vasc Surg 1991 ; 14 : 299-304.
49. Dormandy J.
Epidémiologie et histoire naturelle des artériopathies des membres inférieurs.
La revue du Praticien 1995 ; 45 : 32-36.
50. McDaniel MD, Cronenwett JL.
Basic data related to the natural history of intermittent claudication.
Ann Vasc Surg 1989 ; 3 : 273-77.
51. Ebskov LB, Schroeder TVS, Holstein PE.
Epidemiology of leg amputation : the influence of vascular surgery.
Br J Surg 1994 ; 81 : 1600-03.
52. Lääperi T, Pohjolainen T, Alaranta H, Kärkkäinen M.
Lower-limb amputations.
Annl's Chir Gynaec 1993 ; 82 : 183-87.
53. Tunis SR, Bass EB, Steinberg EP.
The use of angioplasty, bypass surgery, and amputation in the management of peripheral vascular disease.
N Engl J Med 1991 ; 325 : 556-62.
54. Nagashima H.
Incidence and prognosis of dysvascular amputations on Okayama Prefecture (Japan).
Prosthet Orthot Int 1993 ; 17 : 9-13.
55. Pentti J.

Outcome of surgical treatment in acute upper limb ischemia.

Ann Chir Gynaecol 1995 ; 84 : 25-28.

56. Barradell LB, Brogden RN.

Oral naftidrofuryl. A review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease.

Drugs Aging 1996 ; 8 : 299-322.

57. Regensteiner JG.

Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease : status in 1997.

Vascular Medicine 1997 ; 2 : 147-55.

58. ANDEM.

Recommandations en 1995. Prescription des vasoactifs dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Chapitre 9.

59. Scottish Intercollegial Guidelines Network.

Drug therapy for peripheral vascular disease.

1998.

60. Bergovist D, Karacagil S.

Femoral artery disease.

Lancet 1994 ; 343 : 773-78.

61. Chalon S, Priollet P.

Traitement médicamenteux de la claudication intermittente : une analyse critique des essais cliniques contre placebo.

Sang Thrombose Vaisseaux 1993 ; 5 : 633-40.

62. Ernst E.

Pentoxifylline for intermittent claudication.

Angiology 1994 ; 45 : 339-45.

63. Girolami B, Bernardy E, Prins MH, Wouter ten cat I, et al.

Treatment of intermittent claudication with physical training smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl.

Arch Intern Med 1999 ; 159 : 337-45

64. Adhoute G, Bacourt F, Barral M, Cardon JM, Chevalier JM, Cuny A, et al.

Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200 mg.

Angiology 1986 ; 37 : 160-67.

65. Kriessmann A, Neiss A.

Clinical effectiveness of naftidrofuryl in intermittent claudication.

Vasa Suppl 1988 ; 24 : 27-32.

66. Trübestein G, Böhme H, Heidrich F, Hirche H, Maass U, Mörl H, et al.

Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of controlled multicenter study.

Angiology 1984 ; 35 : 701-08.

67. Adhoute G.

Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl : results after 6 months of a controlled, multicenter study.

J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 16 : S75-S80.

68. Becker HM, Elert O, Häring R, Maurer PC, Raithel D, Sperling M, et al.

Effectiveness of Dusodril-Pi in arterial occlusive diseases.

Med Welt 1979 ; 30 : 1602-06.

69. Karnik R, F.I.C.A..
Effects of naftidrofuryl in patients with intermittent claudication.
Angiology 1988 ; 234-40.
70. Moody AP, Al-Khaffaf HS, Lehert P, Harris PL, Charlesworth D.
An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with naftidrofuryl.
J Cardiovasc Pharmacol 1994 ; 23 : S44-S47.
71. Pohle W, Hirche H, Barmeyer J, Schümichen C, Hoffmann G.
Double-blind study of naftidrofuryl-hydroxygen oxalate in patients suffering from occlusive peripheral arterial disease.
Med Welt 1979 ; 30 : 269-72.
72. Clyne CA, Galland RB, Fox MJ, Gustave R, Jantet GH, Jamieson CW.
A controlled trial of naftidrofuryl (praxilene) in the treatment of intermittent claudication.
Br J Surg 1980 ; 67 : 347-48.
73. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, Reichle FA, Scogin JT, Strandness DE.
Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication : multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients.
Am Heart J 1982 ; 104 : 66-72.
74. Perhoniemi V, Salmenkivi K, Sundberg S, Johnson R, Gordin A.
Effects of flunarizine and pentoxifylline on walking distance and blood rheology in claudication.
Angiology 1984 ; 35 : 366-72.
75. Gallus AS, Gleadow F, Dupont P, Walsh J, Morley AA, Wenzel A, et al.
Intermittent claudication : a double-blind crossover trial of pentoxifylline.
Aust NZ J Med 1985 ; 15 : 402-09.
76. Reich T, Gillings D.
Effects of pentoxifylline on severe intermittent claudication.
Angiology 1987 ; 38 : 651-56.
77. Chopra HK, Chopra KL, Aggarwal KK, Parashar SK.
Pentoxifylline (trental). A new drug for the treatment of peripheral chronic occlusive disease.
J Med 1988 ; 19 : 89-107.
78. Lindgärde F, Jelnes R, Björkman H, Adielson G, Kjellström T, Palmquist I, et al.
Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease.
Circulation 1989 ; 80 : 1549-56.
79. Dettori AG, Pini M, Moratti A, Paolicelli M, Basevi P, Quintavalla R, et al.
Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study.
Angiology 1989 ; 40 : 237-48.
80. Ernst E, F.I.C.A., Kollar L, Resch KL.
Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercised claudicants ? A placebo controlled double-blind trial.
Angiology 1992 ; 43 : 121-25.
81. Fonseca V, Mikhailidis DP, Barradas MA, Jeremy JY, Gracey L, Dandona P.
Double-blind placebo-controlled trial of buflomedil in intermittent claudication.
Int J Clin Pharmacol Res 1998 ; 8(5) : 377-81.
82. Trübstein G, F.I.C.A., Trübstein R, Duong QD.
Comparative evaluation of the effectiveness of buflomedil, and pentoxifylline in patients with arterial occlusive disease.

Angiology 1981 ; 32 : 671-75.

83. Thomson GJ, Vohra RK, Carr MH, Walker MG.
Clinical trial of ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication.
Int Angiology 1990 ; 9 : 75-78.

84. The European Study Group.
Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia.
Eur J Vasc Endovasc Surg 1995 ; 9 : 426-36.

85. Maass U, Amberger HG, Böhme H, Diehm C, Dimroth H, Heidrich H, et al.
Wirksamkeitsnachweis von Dusodril-Pi bei arterieller Verschlusskrankheit.
Dtsch Med Wochenschr 1984 ; 109 : 745-50.

86. Rudofsky G, Haussler KF, Künkel HP, et al.
Intravenous treatment of chronic peripheral occlusive arterial disease : a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial of pentoxifylline.
Angiology 1989; 40 : 639-49

87. Meilhac B, Montestruc F, Aubin F, Djian F, Rouffy J.
Etude comparative randomisée en double-aveugle de la nicergoline et du naftidrofuryl sur la qualité de vie dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente.
Thérapie 1997 ; 52 : 619.

88. Rosas G, F.I.C.A., Cerdeyra C, Lucas MA, Parano JR, Villa JJ.
Comparison of safety and efficacy of buflomedil and naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication.
Angiology 1981 ; 32 : 291-97.

89. Kiesewetter H, Blume J, Jung F, Gerhards M, Leipzig G.
Gehtraining und medikamentöse therapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Randomisierte, prospektive, placebo-kontrollierte doppelblindstudie.
Dtsch Med Wochenschr 1987 ; 112 : 873-78.

90. Antignani PL, Todini AR, Saliceti F, Pacino G, Bartolo M.
Results of clinical, laboratory and haemorheological investigations of the use of pentoxifylline in high doses.
Pharmatherapeutica 1987 ; 5 : 50-56.

91. Radack K, Wyderski RJ.
Conservative management of intermittent claudication.
Ann Intern Med 1990 ; 113 : 135-46.

92. Walker GA, Hannaford JCM.
A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the effect of buflomedil on intermittent claudication.
Fundam Clin Pharmacol 1995 ; 9 : 387-94.

93. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA.
A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease.
Int Angiol 1994 ; 13 : 133-42.

94. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD, Diehm C, Heisig G, et al.
Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double-blind placebo controlled trial with iloprost.
International Angiology 1991 ; 10 : 229-32.

95. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Breddin HK, et al.

Iloprost, ein stabiles prostacyclinivat, bei artiieller Verschlusskrankheit im stadium IV.

Dtsch Med Wochenschr 1989 ; 114 : 783-88.

96. Norgren L, Alwark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R, et al.

A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A scandinavian-polish placebo

controlled, randomised multicentre study.

Eur J Vasc Surg 1990 ; 4 : 463-67.

97. Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Corovic D, et al.

Iloprost in der behandlung ischamischer gewelslasyonen bei diabetikern.

Schweiz Med Wschr 1990 ; 120 : 1477-82.

98. Bliss B.

Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost : a randomised double-blind placebo controlled study.

Eur J Vasc Surg 1991 ; 5 : 511-16.

99. Guilmot JL, Diot E.

Traitment of lower limb ischaemia due to atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients with iloprost, a stable analogue of prostacyclin : result of the french multicentre trial.

Drug Investigation 1991 ; 3 : 351-59.

100. Watson CJE, Phillips D, Hands L, Collin J.

Claudication distance is poorly estimated and inappropriately measured.

Br J Surg 1997 ; 84 : 1107-09.

101. Stoffers H, Rinkens P, Kester A, Kaiser V, Knottnerus J.

The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease.

Int J Epidemiol 1996 ; 25 : 282-90.

102. Cachovan M, Rogatti W, Woltering F, Creutzig A, Diehm C, Heidrich H, et al.

Randomized reliability study evaluating constant-load and graded-exercise treadmill test for intermittent claudication.

Angiology 1999 ; 50 : 193.

103. Watson CJE.

Estimates of distance by claudicants and vascular surgeons are inherently unreliable.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1998 ; 16 : 429-30.

104. Labs KH.

Reproducibility of fixed load treadmill testing.

Journal of Vascular Investigation 1998 ; 4 : 55-60.

105. Perakyla T, Tikkanen H, von Knorring J, Lepantalo M.

Poor reproducibility of exercise test in assessment of claudication.

Clinical Physiology 1998 ; 13 : 187-93.

106. Rober GG.

Exercise therapy for intermittent claudication : a review of the quality of randomised clinical trials and evaluation of predictive factors.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1998 ; 15 : 36-43.

107. Cameron AEP.

The stress'er ergometer as an alternative to treadmill testing in patients with claudication.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1997 ; 14 : 433-38.

108. Cachovan M.

Treadmill testing for evaluation of claudication : comparison of constant-load and graded-exercise tests.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1997 ; 14 : 238-43.

109. Chaudhry H.

Comparison of graded versus constant treadmill test protocols for quantifying intermittent claudication.

Vascular Medicine 1997 ; 2 : 93-97.

110. Amirhamzeh MM.

A comparative study of treadmill tests and heel raising exercise for peripheral arterial disease.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1997 ; 13 : 301-05.

111. Criqui MH.

The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing.

Vascular Medicine 1996 ; 1 : 65-71.

112. Hiatt WR.

Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points.

Circulation 1995 ; 92 : 614-21.

113. Gardner AW.

Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication.

Medicine and Science in Sports and Exercise 1990 ; 23 : 402.

114. Zicot M.

Valeur de l'épreuve d'effort sur tapis roulant comme moyen de surveillance à long terme d'une artériopathie des membres inférieurs.

Journal des Maladies Vasculaires 1985 ; 10 : 27-32.

115. Gaux JC.

Chirurgie endovasculaire ou radiologie interventionnelle ?

Le Journal Faxé de Pathologie Vasculaire 1998.

116. Ruckley.

Angioplasty for lower-limb ischaemia : time for randomised controlled trials.

Lancet 1996.

117. Coffman.

Intermittent claudication, be conservative.

N Engl J Med 1991.

118. Hertzner NR.

The natural history of peripheral vascular disease. Implications for its management.

Circulation 1991 ; 83 : 12-19.

119. The Swedish Society for Vascular Surgery.

Eur J Vasc Endovasc Surg 1997 ; 14 : 244-51

120. Nehler, Bernstein.

J Vasc Surg 1993 ; 18 : 618-26.

121. Johnson WC, Watkins MT, Hamilton J, Baldwin D, Walker N.

Pentoxifylline therapy for chronic claudication : are patients dependent on therapy ?

Surgery 1994 ; 115 : 735-39.

122. Kaminski M, Bourguine M, Zins M, Touranchet A, Verger C.

Risk factors for Raynaud's phenomenon among workers in poultry slaughterhouses and canning factories.

Int J Epidemiol 1997 ; 26 : 371-80.

123. Merritt WH.
Comprehensive management of Raynaud's syndrome.
Clinics in Plastic Surgery 1997 ; 24 : 133-60.
124. Carpentier Ph;
Définition et épidémiologie des acrosyndromes vasculaires. *La revue du praticien* 1998 ; 48 : 1641-46.
125. Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sörensson S.
Raynaud's phenomenon in a female population : prevalence and association with other conditions.
Angiology 1987 ; 38 : 871-77.
126. Maricq HR, Weinrich MC, Valter I, Palesch YY, Maricq JG.
Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud's phenomenon, or scleroderma spectrum disorders.
J Rheumatol 1996 ; 23 : 2068-78.
127. Hachulla E, Devulder B.
Antagonistes calciques et phénomène de Raynaud.
Thérapie 1993 ; 48 : 707-11.
128. Priollet P.
Phénomène de Raynaud.
Med Ther 1996 ; 2 : 62-69.
129. Belch JFF, Ho M.
Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon.
Drugs 1996 ; 52 : 682-95.
130. Stratton R, Black C.
Raynaud's phenomenon.
Critical Ischaemia 1997 ; 6 : 68-73.
131. Vayssariat M, The French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes.
Controlled multicenter double-blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon.
J Rheumatol 1996 ; 23 : 1917-20.
132. Priollet P.
Phénomènes de Raynaud : enquête diagnostique et traitement.
La revue du praticien 1998 ; 48 : 1659-64.
133. Bousser MG, Petitjean C.
Prévention des accidents vasculaires cérébraux.
Accidents Vasculaires Cérébraux.
134. Giroud M, Beuriat P, Vion P, D'Athis P, Dusserre L, Dumas R.
Les accidents vasculaires cérébraux dans la population dijonnaise.
Rev Neurol 1989 ; 145 : 221-27.
135. Giroud M, Milan C, Beuriat P, Gras P, Essayagh E, Arveux P, et al.
Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischaemic attacks : the stroke registry of Dijon : 1985-1989.
International Journal of Epidemiology 1991 ; 20 : 892-99.
136. Giroud M.
Incidence et mortalité des accidents vasculaires cérébraux en France.

Ann Cardiol Angéiol 1994 ; 43 : 214-18.

137. Giroud M, Lemesle M.

Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. Apport du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 1996 ; 44 (suppl 1) : S70-S77.

138. Dunbabin D.

Cost-effective intervention in stroke. *Pharmacoeconomics* 1992 ; 2 : 468-99.

139. Ricci S, Celani MG, Guercini G, Rucireta P, Vitali R, La Rosa F, et al.

First-year results of a community-based study of stroke incidence in Umbria, Italy. *Stroke* 1989 ; 20 : 853-57.

140. Homer D, Whisnant JP, Schoenberg BS.

Trends in the incidence rates of stroke in Rochester, Minnesota, since 1935. *Ann Neurol* 1987 ; 22 : 245-51.

141. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C.

A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community : the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 2 : incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990 ; 53 : 16-22.

142. Bruno A, Williams LS, Biller J.

Hypertension and cerebrovascular disease. *Cardiology* 1995 ; 3 : 314-23.

143. Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, Chavot D, Bergès S, Rumbach L.

The Besançon stroke registry : an acute stroke registry of 2 500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997 ; 38 : 10-20.

144. OMS.

Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des accidents vasculaires cérébraux. Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (première partie). *Sem Hop Paris* 1990 ; 66 : 1789.

145. OMS.

Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des accidents vasculaires cérébraux. Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (deuxième partie). *Sem Hop Paris* 1990 ; 66 : 1845.

146. Malmgren R, Bamford J, Warlow C, Sandercock P.

Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987 ; 1196-1200.

147. Zuber M, Mas JL.

Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux *Rev Neurol* 1992 ; 148 : 243-55

148. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M.

Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1995 ; 26 : 361-67.

149. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J, Appleyard M.

Stroke incidence in Copenhagen : 1976-1988.

Stroke 1992 ; 23 : 28-32.

150.Mettinger KL, Söderström CE, Allander E.
Epidemiology of acute cerebrovascular disease before the age of 55 in the Stockholm county 1973-77 .
I : Incidence and mortality rates.
Stroke 1984 ; 15 : 795-801.

151.Li SW.
Stroke and functional rehabilitation : the Chinese experience.
Eur Neurol 1998 ; 39 : 26-30.

152.Mane M, Mandon-Jokic C, Le Thiec F, Guincestre JY, Lecoutour X, Leroy F.
Hémiplégie vasculaire en Basse-Normandie. Données épidémiologiques. Etude de l'incidence et de la prise en charge.
Ann Réadaptation Méd Phys 1992 ; 35 : 229-34.

153.Kannel WB, Dawber TR, Cohen ME, McNamara PM.
The framingham study.
Am J Public Health 1965; 55 :1355-66.

154.Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR.
Short-term predictors of incident stroke in older adults.
Stroke 1996 ; 27 : 1479-86.

155.Blecic S, Bogousslavsky J.
General management of patients with ischaemic stroke : clinical features and epidemiology.
Current Opinion in Neurology 1995 ; 8 : 30-37.

156.Bonita R.
Epidemiology of stroke.
Lancet 1992 ; 339 : 342-47.

157.Bonita R, Beaglehole R.
Monitoring stroke. An international challenge.
Stroke 1995 ; 26 : 541-42.

158.Jerntorp P, Berglund G.
Stroke registry in Malmö, Sweden.
Stroke 1992 ; 23 : 357-61.

159.Bonita R, Stewart A, Beaglehole R.
International trends in stroke mortality : 1970-1985.
Stroke 1990 ; 21 : 989-92.

160.Wolfe C, Beech R, Ratcliffe M, Rudd AG.
Stroke care in Europe. Can we learn lessons from the different ways stroke is managed in different countries ?
J Roy Soc Health 1995 ; 115 : 143-44.

161.Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C.
Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project.
Stroke 1990 ; 21 : 848-53.

162.Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F.
The Lausanne Stroke Registry : analysis of 1 000 consecutive patients with first stroke.
Stroke 1988 ; 19 : 1083-92.

163.Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, Carter LR, et al.

Guidelines for the management of transient ischemic attacks.

Circulation 1994 ; 89 : 136-51.

164.Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP.

The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991 ; 54(9) : 793-802.

165.Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P, et al.

Aortic plaque morphology and vascular events : a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators.
French

study of aortic plaques in stroke.

Circulation 1997 ; 96 : 3838-41.

166.The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group.

Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke.

N Engl J Med 1996 ; 334 : 1216-21.

167.Murphy N, Kazek MP, van Vleymen B, Melac M, Souêtre E.

Economic evaluation of nootropil in the treatment of acute stroke in France.

Pharmacological Research 1997 ; 36 : 373-80.

168.Sacco RL, Hauser WA, Mohr JP, Foulkes MA.

One-year outcome after cerebral infarction in Whites, Blacks, and Hispanics.

Stroke 1991 ; 22 : 305-11.

169.Dyker AG, Lees KR. Duration of neuroprotective treatment for ischemic stroke.

Stroke 1998 ; 29 : 535-42.

170.Halperin JL.

Prevention of embolism in atrial fibrillation.

Vascular Medicine Review 1991 ; 2 : 111-19.

171.Arquizan C, Mas JL.

Prise en charge de l'infarctus cérébral aigu.

Accidents Vasculaires Cérébraux 1998 ; 4 : 473-81.

172.Bath FJ, Bath PMW.

What is the correct management of blood pressure in acute stroke ? The blood pressure in acute stroke collaboration.

Cerebrovasc Dis 1997 ; 7 : 205-13.

173.The European Ad Hoc Consensus Group.

Neuroprotection as initial therapy in acute stroke.

Cerebrovasc Dis 1998 ; 8 : 59-72.

174.Taylor D.

Issues in stroke.

Pharm J 1998 ; 260 : 489-91.

175.del Zoppo GJ, Wagner S, Tagaya M.

Trends and future developments in the pharmacological treatment of acute ischaemic stroke.

Drugs 1997 ; 54 : 9-38.

176.Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, et al.

Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association.

JAMA 1999 ; 281 : 1112-20.

177. Eccles M, Freemantle N, Mason J, The North of England Aspirin Guideline Development Group.
North of England evidence based guideline development project - Guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care.
Br Med J 1998 ; 31 : 1303-09.

178. Koivisto K, Reinikainen KS, Hanninen T.
Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland.
Neurology 1995 ; 45 : 741-47.

179. Dartigues JF, Fabrigoule C, Letenneur L, et al.
Epidémiologie de la plainte mnésique.
Thérapie 1997 ; 52 : 503-06.

180. Arto Serrano A, Royo Serrano M, Busquet Martinez J, Marin Ibanez A.
Characteristics of cerebral and peripheral vasodilators consumption in primary care.
Aten Primaria 1994 ; 13 : 419-24.

181. CAPRIE Steering Committee.
A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events.
Lancet 1996 ; 348 : 1329-39.

182. Le Pape A, Sermet C.
Les références médicales opposables sur le médicament : bilan de trois années d'application.
CREDES 1998 ; Série analyses 1237 : 136.

11. ANNEXES

ANNEXE 1 Questionnaire enquête vasodilatateurs

Numéro d'anonymat : □□□□□□

- **S'agit-il d'un renouvellement ?** **Oui** **Non**
- Si oui, qui était l'initiateur de la prescription ?
 Vous-même Autre généraliste Autre spécialiste Ne sait pas
- Si oui, dans quel type de structure exerce l'initiateur de la prescription ?
 Structure ambulatoire Structure d'hospitalisation Ne sait pas
- **Quelle est l'indication principale de la prescription de ce vasodilatateur ?** (COCHEZ UNE CASE ou, au besoin, plusieurs cases en indiquant les différentes situations par ordre de priorité 1, 2, ...)
- | | |
|---|--------------------------|
| 1 - Accident vasculaire cérébral | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Atteintes veineuses et/ou lymphatiques | <input type="checkbox"/> |
| 4 - Cardiopathies | <input type="checkbox"/> |
| 5 - Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSA) | <input type="checkbox"/> |
| 6 - Diabète | <input type="checkbox"/> |
| 7 - Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> |
| 8 - Maladie de Parkinson | <input type="checkbox"/> |
| 9 - Phase aiguë d'un traumatisme crânien | <input type="checkbox"/> |
| 10 - Syndrome subjectif consécutif à un traumatisme crânien | <input type="checkbox"/> |
| 11 - Syndrome de Raynaud | <input type="checkbox"/> |
| 12 - Troubles neuro-sensoriels : vertiges, acouphènes, troubles visuels | <input type="checkbox"/> |
| 13 - Autres | <input type="checkbox"/> |
- Au moment de la prescription, existait-il des manifestations fonctionnelles concernant l'atteinte principale ?
 Oui Non
- S'il s'agit d'un DIPSA : précisez les signes fonctionnels du patient ?

- **Cette atteinte principale a-t-elle été le motif principal de la consultation ?** **Oui** **Non**
- **Quelle est l'ancienneté de ce traitement vasodilatateur ?** □□□□ mois
- **Le patient vous-a-t-il demandé spécifiquement un médicament de cette classe ?** **Oui** **Non**
- **Le patient prend-il un ou plusieurs autre(s) traitement(s) médicamenteux pour cette atteinte principale ?** **Oui** **Non**
- Si oui, le(s) quel(s) ? (Cochez la ou les cases correspondantes)
- | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| AINS | <input type="checkbox"/> | Anxiolytiques | <input type="checkbox"/> |
| Antalgiques | <input type="checkbox"/> | Autres vasodilatateurs | <input type="checkbox"/> |
| Antidépresseurs | <input type="checkbox"/> | Nootropes | <input type="checkbox"/> |
| Antiagrégants plaquettaires | <input type="checkbox"/> | Veinotoniques | <input type="checkbox"/> |
| | | Autres | <input type="checkbox"/> |

ANNEXE 2**Tableau 26 : Proportion des diagnostics donnant lieu à la prescription de « vasodilatateurs »**

Maladies *	Part des diagnostics	
Maladies artères, artérioles et capillaires	72,40%	
<i>Artérite</i>		84,60%
<i>Artériopathie</i>		/
<i>Athérosclérose</i>		51,90%
<i>Syndrome de Raynaud</i>		69,30%
Maladies vasculaires cérébrales	47%	
Symptômes		
<i>Troubles mémoire</i>		66,10%
<i>Etourdissements + vertiges</i>		23,80%
Maladies des veines et vaisseaux lymphatiques	5,42%	
Maladies de l'oreille		
<i>Syndrome labyrinthe + troubles vestibulaires</i>		21,40%
<i>Autres affections de l'oreille</i>		27,50%
Maladies de l'oeil		
<i>Baisse acuité visuelle + troubles du champs visuel</i>		2,40%
<i>Autres troubles de la rétine</i>		23,50%
Cardiopathie ischémique	1,90%	
Maladie hypertensive	2,30%	
Sénilité	36,90%	
Maladie de Parkinson	11,4 %	
Diabète sucré	1,5 %	

* Les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM

Source EPPM - IMS-Panel DOREMA - Automne 98

Tableau 27 : Part des « vasodilatateurs » parmi les traitements médicamenteux pour un diagnostic donné

Maladies *	Part des prescriptions	
Maladies artères, artérioles et capillaires	54%	
<i>Artérite</i>		61,20%
<i>Artériopathie</i>		/
<i>Athérosclérose</i>		37%
<i>Syndrome de Raynaud</i>		71,30%
Maladies vasculaires cérébrales	58,70%	
Symptômes		
<i>Troubles mémoire</i>		65,20%
<i>Etourdissements + vertiges</i>		23,40%
Maladies des veines et vaisseaux lymphatiques	4,90%	
Maladies de l'oreille		
<i>Syndrome labyrinthe + troubles vestibulaires</i>		16,90%
<i>Autres affections de l'oreille</i>		25,70%
Maladies de l'oeil		
<i>Baisse acuité visuelle + troubles du champs visuel</i>		6,50%
<i>Autres troubles de la rétine</i>		28,50%
Cardiopathie ischémique	1,0 %	
Maladie hypertensive	1,60%	
Sénilité	33,60%	
Maladie de Parkinson	21,4 %	
Diabète sucré	2,2 %	

* Les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification utilisés par l'EPPM

Source EPPM - IMS-Panel DOREMA - Automne 98