

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°44

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Médecine Générale

par

Claire Pattier Milhem

née le 17/01/1978 au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 9/12/2008

Diffusion locale des recommandations de traitement
en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde :
impact sur les prescriptions à moyen terme.

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël Trochu

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sélim Abbey

Table des matières

I/ Introduction	6
II/ Hypothèse	7
III/ Infarctus du myocarde	8
<i>A/ Définition</i>	8
<i>B/ données épidémiologiques</i>	10
<i>C/ traitement</i>	12
<i>1/ revascularisation précoce</i>	12
<i>2/ traitement médical post-IDM</i>	14
1/ les antiagrégants plaquettaires	14
<i>a/ aspirine</i>	14
<i>b/ clopidogrel</i>	16
2/ bêta-bloquants	22
3/ inhibiteurs de l'enzyme de conversion	26
4/ statines	34
<i>3/ réadaptation cardiaque</i>	42
<i>4/ prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires</i>	46
1/ les facteurs de risque cardio-vasculaires	46
2/ le sevrage tabagique	47
3/ la diététique	49
4/ l'activité physique	51
<i>5/ action multifactorielle</i>	52
IV/ matériel et méthode	54
<i>A/ objectif de l'étude</i>	54

<i>B/ population</i>	54
1/ critères d'inclusion	54
2/ recrutement	54
 <i>C/ recueil des données</i>	55
1/ Phase hospitalière	55
2/ Phase ambulatoire	56
 <i>D/ exploitation des résultats</i>	57
VI Résultats	58
VII Discussion	65
<i>A/ Caractères de la population observée</i>	65
1/ Comparaison à la population française des infarctus du myocarde	65
a/ âge et sexe	66
b/ facteurs de risque cardio-vasculaires	66
c/ prise en charge hospitalière	66
d/ traitement de sortie	67
2/ comparaison des deux groupes de l'étude	68
<i>B/ objectif principal de l'étude</i>	69
<i>C/ Limites de l'étude</i>	78
VIII Conclusion	79
Annexes, liste des abréviations	80
Références bibliographiques	85

I/ Introduction

L'infarctus du myocarde est l'une des principales causes de morbi-mortalité en France. Son poids économique est important et sa prise en charge représente donc un véritable enjeu de santé publique.

Depuis la publication des grands essais cliniques consacrés à la prise en charge du post-infarctus, la dernière décennie a vu une augmentation sensible de la prescription du traitement médicamenteux chez les coronariens en prévention secondaire. Ce traitement est actuellement bien codifié et l'amélioration du pronostic à long terme est confirmée par des études épidémiologiques.

Quatre grandes classes thérapeutiques ont ainsi pu montrer leur efficacité : les antiagrégants plaquettaires, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les Statines.

Malgré tout, les données des registres publiés rapportent souvent un écart important entre les recommandations des sociétés savantes et les pratiques cliniques réelles. En effet, le taux de prescription s'avère en deçà des posologies des études. De plus, on observe une diminution des posologies à la sortie de l'hôpital au lieu de la progression des doses qui est recommandée.

Plusieurs causes pourraient expliquer cet état de fait.

Il pourrait s'agir d'un problème d'intolérance médicamenteuse. D'ores et déjà, cette hypothèse ne peut expliquer l'ensemble du phénomène, car les taux d'interruption de traitement pour effets indésirables dans les études cliniques sont bas.

Plus vraisemblablement, l'explication pourrait relever, à divers degrés, d'une connaissance imparfaite des recommandations ou d'un défaut de conviction quant aux bénéfices des traitements, dont l'augmentation des posologies nécessite une implication et une d'une motivation particulière de la part des médecins généralistes.

Notre étude a été réalisée dans le but d'améliorer la compréhension des phénomènes qui déterminent cette prescription.

I/ Hypothèse

Les recommandations concernant le traitement du post-infarctus du myocarde semblent difficilement applicables par les médecins traitants. Elles sont peut-être mal connues car le nombre de patients ayant présenté un infarctus du myocarde dans une patientelle est peu élevé. Il existe probablement une difficulté à manier les associations avec une crainte des effets secondaires et de l'inobservance des patients.

En partant du principe que les prescriptions réalisées dans les grands essais peuvent être généralisées à la population de nos patients, nous avons envisagé l'hypothèse que la diffusion de recommandations au médecin et au patient sur le traitement post-infarctus permettrait de mieux atteindre les objectifs thérapeutiques. En expliquant les principes et les bénéfices du traitement et de la lutte contre les facteurs de risque, ces informations devraient rassurer le médecin traitant sur les prescriptions réalisées, l'inciter à poursuivre la progression des posologies, et atteindre les objectifs de prévention secondaire.

III/ Infarctus du myocarde

A/ Définition

Le diagnostic de l'infarctus du myocarde a commencé à être standardisé au début des années 1980 avec des définitions telle que “ WHO MONICA, two out of three criteria for the diagnosis of myocardial infarction ” publiée en 1994 (ref n°1). Il était alors posé devant la présence d'au moins deux critères parmi la symptomatologie, les modifications électrocardiographiques et l'élévation des marqueurs biologiques disponibles.

En 2000, la société Européenne de cardiologie associée à l'American College de cardiologie a publié un consensus sur la définition de l'infarctus du myocarde (ref n°2).

Celui-ci est alors défini par la preuve d'une nécrose myocardique dans un contexte clinique d'ischémie myocardique.

En effet, il a été ainsi considéré que ni l'histoire clinique, ni les données de l'électrocardiogramme à elles seules n'étaient assez spécifiques et sensibles pour définir l'infarctus du myocarde.

Plus précisément, ces nouvelles recommandations internationales considèrent comme infarctus du myocarde tout syndrome coronaire aigu accompagné d'une augmentation de la troponine T ou I, ou de la fraction myocardique de la créatine-kinase (CPK-MB). L'élévation de ces enzymes cardiaques reflète en effet une nécrose cellulaire myocardique irréversible. La troponine est considérée comme le marqueur le plus sensible et le plus spécifique des enzymes cardiaques, son utilisation devant être favorisée.

Le syndrome coronaire aigu est quant à lui défini par la présence d'une douleur thoracique d'allure angineuse survenant *de novo*, de manière prolongée ou d'aggravation récente chez un patient avec ou sans antécédent coronarien. Cette douleur thoracique est quasi systématiquement associée à des anomalies de l'ECG.

On parle désormais d'infarctus du myocarde pour toute nécrose myocardique quelque soit l'aspect du segment ST sur l'ECG et quelque soit la présence ou non d'une onde Q.

Il existe ainsi deux types d'infarctus : l'infarctus rudimentaire (non-transmural) sans onde Q et sans sus-décalage du segment ST (SCA non-ST), et l'infarctus transmural avec onde Q et avec sus-décalage permanent du segment ST (SCA ST+).

Il est important de distinguer ces deux types d'infarctus car leur prise en charge est différente, essentiellement en phase aiguë.

En 2007, quatre sociétés savantes ont complété cette définition (ref n°3) afin d'éliminer certains diagnostics faussement positifs et d'ajouter des critères pour gagner en précision. Par exemple et entre autres, les cas de mort subite avant que la troponine n'ait pu être dosée ont été ajoutés. Enfin, plusieurs types d'infarctus ont été définis.

Classification des différents types d'infarctus du myocarde selon le consensus de 2007

Type 1 : IDM spontané lié à une ischémie due à un premier événement coronaire tel que l'érosion ou la rupture d'une plaque, la fissuration ou la dissection.

Type 2 : IDM secondaire à une ischémie due à toute autre cause de diminution de l'apport en oxygène tels que le spasme coronaire, l'embolie coronaire (thrombus, végétation, myxome atrial)

Type 3 : mort subite d'origine cardiaque présumée, avant dosage de la troponine ou avant élévation plasmatique, mais accompagnée de symptômes évocateurs d'ischémie myocardique, d'apparition de surélévation du segment ST ou d'un bloc de branche gauche, ou d'une nouvelle obstruction majeure à l'angiographie.

Type 4a : IDM associé à une angioplastie

Type 4b : IDM associé à une thrombose de stent documentée par angiographie ou autopsie

Type 5 : IDM associé à un pontage coronaire

tableau n°1

Cette nouvelle définition devrait avoir un impact sur le plan épidémiologique, clinique et pronostique, sur l'incidence de l'infarctus du myocarde et son coût. Elle devrait en effet permettre d'augmenter le nombre d'infarctus du myocarde diagnostiqués, y compris les infarctus minimes. Ainsi, ceci permettrait de mieux prendre en charge certains patients qui auparavant n'auraient pas été pris en compte. En améliorant le traitement de la phase aiguë, mais aussi la prévention secondaire de ces patients là, on éviterait la survenue d'événements cardio-vasculaires à distance, ce qui présenterait un impact économique favorable à long terme. (ref n°4)

Dans la suite de ce travail, il ne sera abordé que l'infarctus du myocarde transmural, c'est à dire le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage permanent du segment ST, pour étudier une population homogène dont la prise en charge est bien systématisée.

B/ Données épidémiologiques

Selon les données de l'OMS, les cardiopathies ischémiques demeurent dans le monde occidental une des premières causes de mortalité avec 7,2 millions de décès par an.

En France, autour de 180 000 syndromes coronariens aigus surviennent chaque année, dont environ 120 000 infarctus du myocarde.

L'infarctus du myocarde représente un véritable enjeu de santé publique lorsque l'on considère son incidence élevée, sa mortalité (10 à 12% de la mortalité totale annuelle de l'adulte) et sa morbidité. En effet, ces dernières sont associées à un lourd retentissement socio-économique.

L'épidémiologie de l'infarctus du myocarde se caractérise par une grande disparité dans l'espace et dans le temps.

Tout d'abord sur le plan géographique, l'étude MONICA (ref n°5) a montré l'existence d'un gradient nord-sud.

Il s'agit d'une étude internationale menée dans les années 1980 et sur 10 ans, ayant pour objectif de mesurer les tendances et les déterminants de la mortalité et de la morbidité par maladie cardiovasculaire et d'étudier les facteurs de risque de ces mêmes maladies. Elle recrute plus de 7 millions d'individus des deux sexes, âgés de 35 à 64 ans, à travers 37 centres répartis dans 21 pays.

Le taux de survenue des événements coronariens décroît donc progressivement, selon les pays de façon quasi proportionnelle à la latitude. La France se situe dans une zone intermédiaire entre le croissant nord (Helsinki, Glasgow, Belfast) à haut risque coronaire et le sud de l'Europe (Barcelone, Milan) à faible risque. On retrouve une variation identique en France entre Lille et Toulouse à moindre échelle.

Ensuite dans le temps, on constate que la mortalité par infarctus du myocarde baisse en moyenne de 2,7% par an chez les hommes et de 2,1% par an chez les femmes.(ref n°1). La mortalité des femmes reste cependant nettement inférieure à celle des hommes.

Une étude menée en Angleterre (ref n°6) montre que la mortalité des coronariens entre 1981 et 2000 a diminué de 62% pour les hommes et 45% pour les femmes. Selon les auteurs, leurs résultats sont comparables aux différentes études menées en Europe et aux Etats Unis, et peuvent être généralisés à tous les pays développés. Dans cette étude, un modèle statistique a permis d'évaluer quels sont les déterminants de l'amélioration de la mortalité et leurs parts respectives.

Ainsi, la diminution de la mortalité de l'infarctus du myocarde est attribuable :

- pour 40% à l'évolution des traitements spécifiques cardiologiques dont :
 - 11% sont attribuables au traitement post-infarctus médicamenteux,
 - 13% au traitement de l'insuffisance cardiaque,
 - 8% au traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde,
 - 2% à la revascularisation par pontage coronaire,
 - et seulement 0,8% à l'angioplastie coronaire,
- à la correction des facteurs de risque cardio-vasculaires pour 60% :
 - essentiellement grâce à l'arrêt du tabac pour 48%,
 - par contrôle de la pression artérielle pour 9,5%,
 - par normalisation du bilan lipidique pour 9,5%.

L'impact positif des progrès thérapeutiques est toutefois minimisé par l'évolution défavorable d'un certain nombre de facteurs de risque comme l'obésité, le diabète ou le tabagisme féminin. D'après l'étude EUROASPIRE (ref n°8), la prise de conscience de l'importance de la lutte contre les facteurs de risque en Europe reste incomplète puisque par exemple, 21% des patients continuent à fumer en post-infarctus et 33% restent obèses. Ainsi l'importance de la prise en charge thérapeutique post-hospitalière paraît essentielle.

A l'heure actuelle, chez les survivants de la phase hospitalière, la mortalité pendant la première année suivant l'IDM est de 10%, elle est ensuite d'environ 5% par an. (ref n°7)

Dans les Pays de la Loire, en 2004, on recense 3300 hospitalisations dans le cadre d'infarctus du myocarde. On observe 2400 décès par cardiopathie ischémique par an dans la région, dont 74% concerne des patients âgés de plus de 75 ans, en majorité des hommes. Comme en France, cette mortalité a chuté au cours des deux dernières décennies (-34% chez les hommes et -43% chez les femmes entre 1981 et 2002). Elle est proche de la moyenne nationale (ref n°92).

C/ Traitement

Le traitement aigu de l'infarctus du myocarde est bien connu et n'est pas l'objet de notre travail. Cependant, la reperfusion coronaire représentant un préalable essentiel à cette prise en charge, nous effectuerons un rappel sur celle-ci avant d'aborder plus précisément le traitement du post-infarctus, médicamenteux dans un premier temps puis sur le plan des facteurs de risque cardio-vasculaires dans un second temps.

1/ Revascularisation précoce

Selon la conférence de consensus de 2006 des sociétés françaises de cardiologie et de médecine d'urgence, tout syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST ayant débuté dans les 12 heures doit bénéficier d'une technique de reperfusion (recommandation I-A) (ref n°9).

En effet le pronostic de survie à distance est conditionné par la mise en œuvre rapide de la désobstruction artérielle. Une étude de 2004 a montré que le risque relatif de mortalité au décours d'une angioplastie primaire réalisée dans le syndrome coronaire aigu ST+ augmentait de 7,5% pour chaque 30 minutes de retard de prise en charge (ref n°10).

Si de nombreux essais et méta-analyses (ref n°11) ont montré la supériorité de l'angioplastie primaire sur la thrombolyse intraveineuse (flux artériel satisfaisant rétabli dans 90% versus 50-60%), l'opposition entre ces deux techniques n'est plus de mise. En effet, la thrombolyse permet un gain de temps car sa réalisation est plus rapide et elle peut être mise en route au lit du malade. De plus, elle ne contre-indique pas l'angioplastie de complément, même si le risque hémorragique est accru.

Ainsi les recommandations actuelles sont bien codifiées : (ref n°12)

- moins de 3 heures après le début de la douleur : choix de la technique en fonction du temps de transfert estimé jusqu'au centre d'angioplastie. La fibrinolyse est préférée lorsque ce temps est supérieur à 45 minutes (données issues entre autre de l'essai randomisé français CAPTIM) (ref n°13)
- entre 3 et 12 heures, l'angioplastie primaire est préférée, car les chances de succès de la thrombolyse sont faibles et les complications de l'angioplastie sont moindres.

Dans le cas d'une thrombolyse réalisée sans les critères de reperfusion, il est recommandé de réaliser une angioplastie " de sauvetage ". Si la thrombolyse est un succès, l'angioplastie éventuelle est réalisée de façon différée.

Dans le cadre de l'urgence, l'aspiration du caillot (thrombo-aspiration) en début de procédure semble selon l'étude randomisée TAPAS, apporter une qualité de reperfusion indéniable associée à une amélioration significative de la survie à 1 an. (ref n°14)

L'utilisation de stents, bien qu'elle n'améliore pas la survie de patients, permet de diminuer le risque de resténose. En particulier, sont apparues depuis 2001, des endoprothèses pharmacologiquement actives (sirolimus et paclitaxel), plus efficaces sur la resténose que les stents nus classiques. Cependant, des résultats discordants sur plusieurs études ont limité leurs indications. En effet, ils semblent augmenter les thromboses intra-stent à distance. De plus, parmi les données les plus récentes, le registre GRACE montre au delà de 6 mois une mortalité de plus de 5 fois supérieure avec stent actif versus stent nu implanté dans les syndromes coronaires aigus ST+ (ref n°15).

Actuellement, l'utilisation des endoprothèses couvertes n'est pas recommandée dans les 72 heures qui suivent un SCA ST+.

2/ traitement médical post-IDM

Grâce aux résultats de nombreuses études randomisées et de méta-analyses, la dernière décennie a vu une augmentation sensible de la prescription du traitement médicamenteux chez les coronariens en post-infarctus. Quatre grandes classes thérapeutiques ont ainsi pu montrer leur efficacité, permettant une réduction significative de la morbidité et de la mortalité : les anti agrégants plaquettaires, les bêta bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les statines.

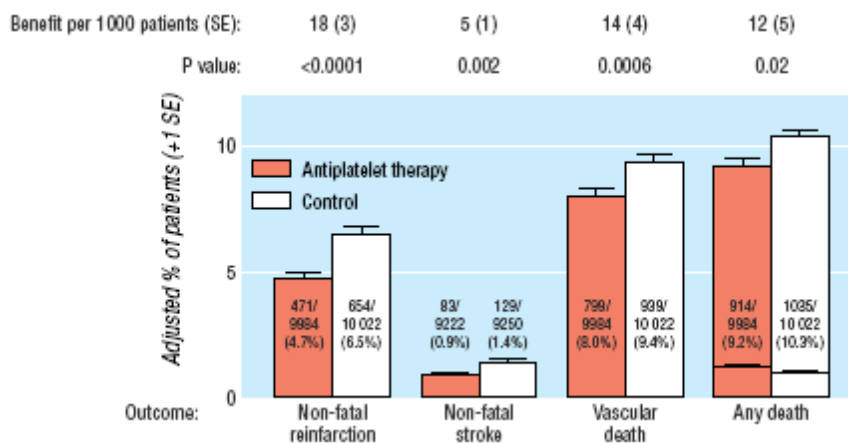
1/ Les antiagrégants plaquettaires

a/ aspirine (Kardegic®)

L'aspirine est le premier médicament à avoir fait preuve de son efficacité en prévention secondaire de l'infarctus. Elle prévient la formation de thrombose coronaire au contact des lésions d'athérome et diminue la fréquence des complications en rapport avec d'autres localisations athéromateuses, notamment cérébrales.

Plusieurs essais contrôlés randomisés dans les années 80 ont apporté des arguments en faveur de la prescription des antiagrégants plaquettaires au long cours. La publication de la méta-analyse *Antiplatelet Trialists Collaboration* (ref n°16) a conforté cette indication. Elle démontre une diminution de 25% du risque relatif du critère composite [décès cardio-vasculaire-infarctus du myocarde non fatal-AVC non fatal] chez les patients à haut risque cardio-vasculaire.

La méta-analyse passe notamment en revue 12 essais comprenant 18788 patients aux antécédents d'infarctus. 36 événements cardio-vasculaires sérieux sont évités en traitant 1000 patients pendant 2 ans ($p < 0.00001$).



histogramme n°1: réduction de la survenue d'événements dans le groupe antiagrégants par rapport au groupe placebo sur une durée moyenne de traitement de 2 ans chez les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde. (ref n° 16)

L'aspirine a été testée dans la plupart de ces essais. Elle est donc la molécule retenue dans les recommandations.

Ainsi, selon les sociétés française et européenne de cardiologie, l'aspirine doit être prescrite chez tous les patients en post-infarctus et de manière indéfinie, en l'absence de contre-indications.

(Classe I, niveau de preuve A).

Elle est largement utilisée puisque en 2005, 88% des patients en post-infarctus se voient prescrire de l'aspirine à la sortie de l'hôpital (ref n°27). Ce chiffre provient du registre FAST-MI qui a inclus 3670 patients consécutivement sur une période d'un mois, dans les unités de soins intensifs de cardiologie françaises. L'objectif principal de FAST-MI était d'évaluer la prise en charge de l'infarctus du myocarde dans la vie réelle et son impact sur le devenir à long terme des patients.

D'autre part, une étude prospective multi-centrique datant de 2004, évalue le taux d'observance aux traitements recommandés par les preuves après un syndrome coronarien aigu. 21408 patients sont recrutés au total, 13830 sont vivants lors du suivi entre 5 et 12 mois et 30 % des patients présentent un antécédent d'infarctus. Parmi ceux-ci, seulement 8% des patients ont arrêté l'aspirine à 6 mois de leur hospitalisation (ref n°25).

Les posologies testées s'étalent de 75 à 325mg. Il s'avère que les doses les plus basses sont aussi efficaces, tout en limitant la survenue des effets secondaires gastro-intestinaux et hémorragiques par rapport aux doses plus fortes.

En cas d'allergie ou d'intolérance, un autre antiagrégant comme le clopidogrel est l'alternative **(classe IIb niveau de preuve C)**. (ref n°17)

Les AVK ont fait la preuve de leur non-infériorité par rapport à l'aspirine en terme de mortalité globale dans le post-infarctus(ref n°18). Cependant il est déconseillé de les utiliser dans cette indication étant donné la fréquence et l'importance du risque hémorragique. Ils se limitent au traitement des complications de l'infarctus du myocarde (prévention des événements thrombo-emboliques sur fibrillation atriale et anévrisme du ventricule gauche).

b/ clopidogrel (plavix®)

Cette molécule fait partie des thiénopyridines. Cette classe pharmacologique inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate.

Parmi les thienopyridines, on peut citer le Ticlid® (ticlopidine) ainsi que le Plavix® (clopidogrel). Cependant la ticlopidine présente une toxicité hématologique qui incite à utiliser en priorité le clopidogrel.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active, l'insuffisance hépatique sévère, les lésions hémorragiques en évolution et l'allaitement. Les principaux effets secondaires consistent en complications hémorragiques essentiellement. On peut parfois rencontrer des troubles hématologiques et de rares effets gastro-intestinaux ou neurologiques à type de céphalées ou de vertiges.

Une méta-analyse (ref n°19) réalisée par “ the CURE study investigators ” en 2000 sur les thienopyridines chez les patients aux antécédents d'athéro-thrombose avérée, montre que le taux de survenue d'événements cardio-vasculaires est diminué significativement par les thienopyridines de 27% versus placebo et de 10% versus aspirine.

BITHERAPIE ANTI-AGREGANTE

Il existe peu de données concernant l'intérêt de la prescription du clopidogrel associé à l'aspirine au long cours dans l'infarctus du myocarde transmural.

Des études sont néanmoins disponibles en post-infarctus concernant un traitement court en période hospitalière. De plus, certains éléments indirects sont également à notre disposition concernant le traitement à long terme, notamment chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu, ou bien chez des patients ayant subi une angioplastie, même si ils ne concernent pas spécifiquement le post-infarctus.

Association clopidogrel-aspirine : traitement court en post-infarctus

Deux études récentes s'intéressent au bénéfice apporté par l'association aspirine-clopidogrel dans les trente premiers jours suivant un infarctus du myocarde par rapport à l'aspirine seule.

Tout d'abord, l'étude randomisée en double aveugle CLARITY en 2005, prouve l'intérêt d'une dose de charge de plavix donnée dans les 2-3 premiers jours suivant l'infarctus en association à l'aspirine. Elle compare le clopidogrel (300mg en dose de charge puis 75mg/jour pendant 3 à 8 jours) au placebo chez 3491 patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST datant de moins de 12 heures et recevant de l'aspirine. A 30 jours, le clopidogrel réduit significativement de 20% le risque du critère composite [décès cardio-vasculaire, revascularisation urgente et récurrence d'infarctus du myocarde].

Puis l'étude COMMIT en 2005 recrute 45852 patients hospitalisés à moins de 24 heures d'un infarctus du myocarde et recevant du clopidogrel 75mg/jour versus placebo pendant 2 à 3 semaines, dans les deux cas associé à l'aspirine. Elle met en évidence une réduction du risque relatif de la mortalité de 7% ($p=0.03$) et du critère composite [décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral] de 9% ($p=0.002$), par le clopidogrel.

Au total, en se basant sur CLARITY et COMMIT, en traitant 1000 patients présentant un infarctus du myocarde récent dès les premiers jours de la phase hospitalière pendant 3 semaines, par l'association aspirine-plavix (dose de charge 300mg suivie de 75mg par jour), 50 vies sont sauvées, et 50 événements cardiovasculaires majeurs sont évités.

Ces 2 études démontrent donc qu'une bithérapie initiée tôt et d'une durée de 3 semaines est justifiée en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

Association aspirine-plavix : arguments en faveur d'un traitement plus long

- syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST :

Il n'existe à ce jour aucune étude randomisée s'intéressant à l'efficacité de l'association aspirine-clopidogrel en post-infarctus prescrite au delà des 3 semaines testées dans l'étude COMMIT.

Par contre, une étude a testé l'efficacité de cette association pendant 1 an chez des patients présentant un risque élevé de survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs. Ses résultats apportent des arguments indirects dans le cas qui nous intéresse.

Il s'agit de l'étude CURE (ref n°20) qui s'intéresse donc spécifiquement à l'efficacité et à la sécurité d'un traitement de 3 à 12 mois par clopidogrel (75mg/j avec dose de charge de 300mg) versus placebo, dans les deux cas associé à de l'aspirine (75 à 325mg/j), chez 12562 patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST.

La réduction du risque relatif du critère combiné [décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral] est de 19% dans le groupe clopidogrel-aspirine par rapport au groupe placebo-aspirine ($p < 0.001$).

Le bénéfice du clopidogrel apparaît en moins de 24 heures après le début du traitement et s'accroît pendant toute la durée de l'étude.

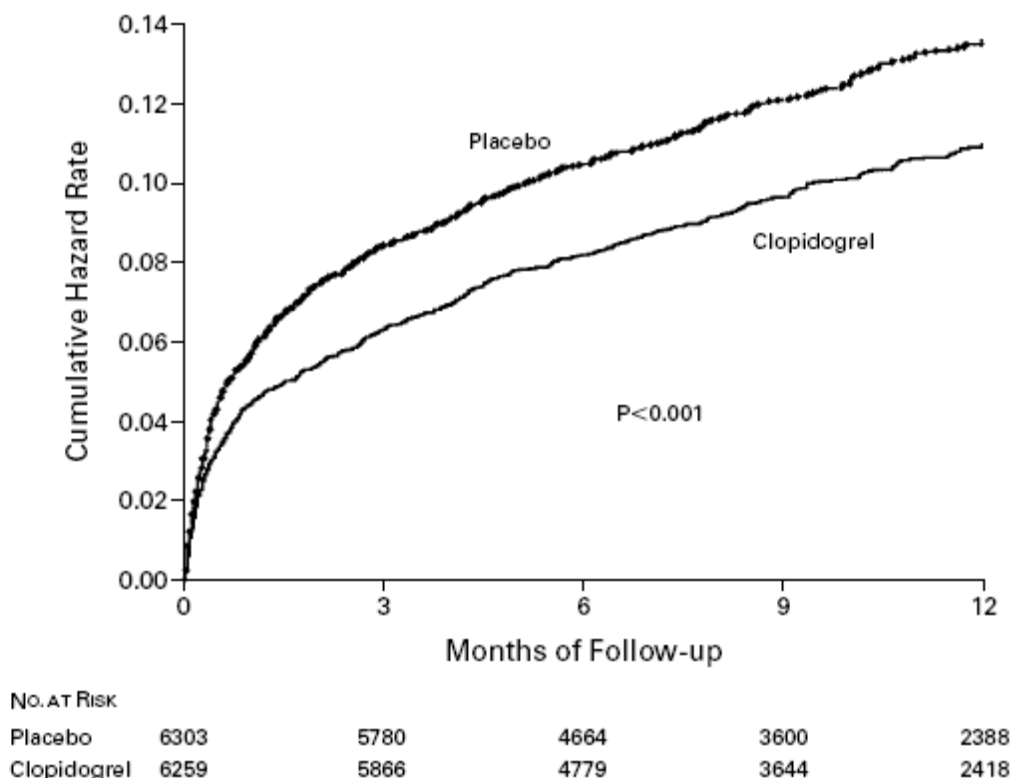


Figure n°1: étude CURE : réduction sous clopidogrel du critère combiné décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatals, accident vasculaire cérébral.

OUTCOME	CLOPIDOGREL GROUP (N=6259)	PLACEBO GROUP (N=6303)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no. (%)			
First primary outcome: nonfatal myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes	582 (9.3)	719 (11.4)	0.80 (0.72–0.90)	<0.001
Second primary outcome: first primary outcome or refractory ischemia	1035 (16.5)	1187 (18.8)	0.86 (0.79–0.94)	<0.001
Death from cardiovascular causes	318 (5.1)	345 (5.5)	0.93 (0.79–1.08)	
Myocardial infarction†	324 (5.2)	419 (6.7)	0.77 (0.67–0.89)	
Q-wave	116 (1.9)	193 (3.1)	0.60 (0.48–0.76)	
Non-Q-wave	216 (3.5)	242 (3.8)	0.89 (0.74–1.07)	
Stroke	75 (1.2)	87 (1.4)	0.86 (0.63–1.18)	
Refractory ischemia‡	544 (8.7)	587 (9.3)	0.93 (0.82–1.04)	
During initial hospitalization	85 (1.4)	126 (2.0)	0.68 (0.52–0.90)	
After discharge	459 (7.6)	461 (7.6)	0.99 (0.87–1.13)	
Death from noncardiovascular causes	41 (0.7)	45 (0.7)	0.91 (0.60–1.39)	

*The number of patients who died from cardiovascular causes or had a nonfatal myocardial infarction was 539 (8.6 percent) in the clopidogrel group and 660 (10.5 percent) in the placebo group ($P<0.001$; relative risk, 0.81; 95 percent confidence interval, 0.72 to 0.91). The corresponding numbers at 30 days were 241 (3.9 percent) and 305 (4.8 percent) (relative risk, 0.79; 95 percent confidence interval, 0.67 to 0.94; $P=0.007$). CI denotes confidence interval.

†Some patients had both a Q-wave and a non-Q-wave myocardial infarction.

‡Only the first ischemic event was counted for each patient.

tableau n°2: incidence des critères principaux de l'étude CURE

On note dans le groupe clopidogrel-aspirine un risque plus important de survenue d'hémorragies, toutefois il n'y a pas plus d'hémorragies graves que dans le groupe placebo-aspirine. En ce qui concerne les autres types d'effets secondaires (essentiellement gastro-intestinaux), l'association aspirine-plavix est aussi bien tolérée que l'aspirine seule.

Une étude dérivée de CURE (ref n°21) s'intéresse à la dose d'aspirine la plus appropriée. Chez les patients avec un syndrome coronarien aigu, le fait d'associer le clopidogrel à l'aspirine est bénéfique quelle que soit la dose d'aspirine. Cependant, les risques hémorragiques s'accroissent avec l'augmentation de la dose d'aspirine, qu'elle soit associée ou non au clopidogrel, et sans aucune amélioration de l'efficacité. Ainsi, la dose quotidienne optimale d'aspirine retenue, associée au clopidogrel et selon les données de CURE, serait comprise entre 75 et 100mg par jour.

Ainsi CURE incite à traiter par l'association aspirine (75 à 100 mg/j) et clopidogrel (75mg/j) pendant 12 mois, tous les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu sans surélévation du segment ST avec ou sans ATC. En l'absence de données sur l'infarctus, on peut se poser la question d'appliquer ces résultats par extrapolation. (ref n°22)

- Angioplastie :

L'idée d'une association du clopidogrel et de l'aspirine dans les suites d'une angioplastie coronaire est née en cherchant à éviter les thromboses intra-stent.

La durée minimale retenue dans ce sens est de 1 mois dans le cas des stents nus, et de 1 an au moins concernant les stents actifs (sirolimus, paclitaxel).

Le bénéfice d'un traitement prolongé de la bithérapie antiagrégante a été démontré dans l'étude CREDO (ref n°23) en 2002.

Cette étude randomisée, recrutant 2116 patients, explore l'effet d'une dose de charge ainsi que d'un traitement à long-terme (12 mois) par clopidogrel chez les patients ayant subi une angioplastie coronaire (stents nus).

Une dose de charge de clopidogrel 300mg versus placebo est administrée entre 3 et 24 heures avant la procédure. Puis les deux groupes reçoivent 75mg de Plavix par jour pendant 28 jours. Enfin, le groupe pré-traité continue à recevoir clopidogrel 75mg/j pendant 12 mois, l'autre groupe reçoit le placebo. Tous les patients reçoivent un traitement concomitant par aspirine.

Le traitement d'un an après l'angioplastie réduit de 26,9% ($p=0.02$) le risque relatif de survenue du critère combiné [décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral] comparé au traitement de seulement 4 semaines.

La fréquence de l'angioplastie coronaire avec pose de stent à la phase aiguë de l'infarctus est actuellement élevée. Dans le registre FAST-MI, 75,8% des patients admis bénéficient d'une angioplastie (ref n°27). Seuls les stents nus sont utilisés à la phase aiguë de l'infarctus. En cas d'angioplastie complémentaire à réaliser sur une autre artère, on peut également utiliser les stents actifs dans le cadre des indications habituelles.

Selon la société européenne de cardiologie (ref n°24), on peut extrapoler les données concernant la durée de traitement en cas de syndrome coronarien aiguë sans élévation du segment ST au cas de l'infarctus. Ainsi, il est recommandé une association clopidogrel (75mg) et aspirine (100mg) pendant 9 à 12 mois (**classe I niveau de preuve B**).

Synthèse

En ce qui concerne le post-infarctus, l'attitude actuelle est donc la suivante: étant donnés les bénéfices démontrés par une bithérapie anti-agrégante en prévention secondaire des événements cardio-vasculaires ou après les angioplasties, fréquentes dans le traitement des infarctus, l'association aspirine-plavix doit être prescrite pendant 1 mois au minimum et au mieux un an.

MONOTHERAPIE

A l'issue de la bithérapie, tous les patients doivent recevoir un traitement au long cours par aspirine. Cependant, on substitue le plavix à l'aspirine en cas d'intolérance ou bien si le patient a plusieurs localisations athéromateuses.

En effet, l'étude randomisée CAPRIE en 1996 (ref n°17) recrute 19185 patients divisés en trois groupes : antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et d'artérite des membres inférieurs. Il s'agit de comparer les effets du clopidogrel (75mg/j) et de l'aspirine (325mg/j) sur le risque de survenue du critère combiné [accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde, décès de cause vasculaire]. Le suivi est de 1.91 an en moyenne. Chez les patients en post-infarctus (n=6302) ainsi qu'en post-AVC, les résultats ne sont pas significatifs. Par contre, pour le groupe de patients artéritiques, la réduction du risque relatif de ce critère combiné est de 23,8% au bénéfice du clopidogrel (p=0.0028).

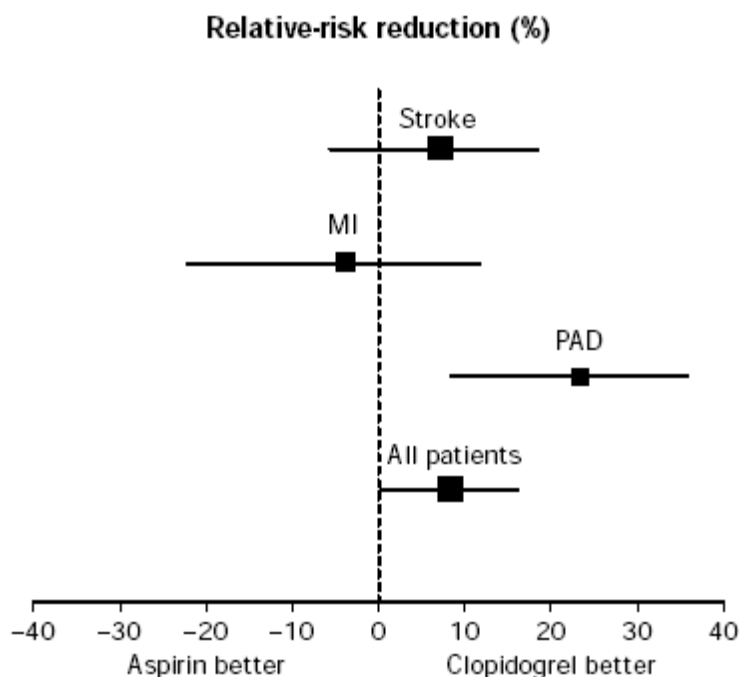


figure n°2: réduction du risque relatif de chaque sous groupe : stroke = AVC, MI = infarctus du myocarde, PAD = pathologie artérielle périphérique.

Lorsque l'on s'intéresse aux patients des sous-groupes AVC et artérite ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, alors la réduction du risque relatif de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs devient significative avec un chiffre de 7,4% en faveur du clopidogrel (-5.2 vs 18.6).

Cette étude suggère que les patients avec une atteinte poly-vasculaire semblent retirer un bénéfice supplémentaire avec le clopidogrel par rapport à l'aspirine en terme de prévention secondaire. En particulier, il peut donc être indiqué chez les patients en post-IDM présentant une deuxième localisation athéro-thrombotique.

2/ Bêta-bloquants

L'efficacité des bêta-bloquants dans le traitement de l'infarctus du myocarde, et en particulier le traitement au long cours, a été clairement démontrée.

Les essais cliniques ont un suivi moyen d'un an. La réduction de mortalité apparaît dès les premiers jours puis se maintient sur toute la durée du suivi.

L'étude ISIS-1, réalisée chez 16027 patients en post-infarctus, montre une mortalité à sept jours de 3,9% dans le groupe traité par atenolol (100mg par jour), contre 4,6% dans le groupe placebo ($p < 0.05$). La réduction du risque relatif de décès est de 15%. Le bénéfice est maintenu à un an. (ref n°28)

Après la première année, la mortalité devient faible, les études perdent de leur puissance. Le bénéfice à être traité après un an est donc difficile à évaluer.

Toutefois, plusieurs méta-analyses confirment cette efficacité. Elles mettent en avant une amélioration de la survie après un infarctus du myocarde de l'ordre de 20 à 25% chez les patients sous bêta-bloquants.

On peut citer la méta-analyse de Yusuf en 1985 (ref n°29) ainsi celle de Freemantle en 1999. Cette dernière regroupe 54234 patients en post-infarctus et inclue 82 essais randomisés dont 31 étudient l'effet des bêta-bloquants avec un suivi de 6 à 48 mois. La mortalité est de 11% dans les groupes placebo et de 8,4% dans les groupes traités. On observe une réduction relative du risque de décès significative de 23%. La réduction annuelle absolue est de 1,2 décès pour 100 patients traités. En d'autres termes, 84 patients doivent être traités pendant 1 an pour éviter un décès. Il faut également traiter 107 patients pendant 1 an pour éviter une récurrence d'IDM. (ref n°30)

Les recommandations de la société française de cardiologie ainsi que celles de la Société Européenne de Cardiologie sont donc claires (ref n°31 et 32). Tous les patients après un infarctus du myocarde et sans contre-indication absolue aux bêta-bloquants (cf tableau n°1) doivent recevoir le traitement dans les premiers jours suivant l'infarctus du myocarde et le continuer indéfiniment.

(Classe I niveau de preuve A)

En effet, un bénéfice au traitement semble exister quels que soient l'âge, le sexe et la sévérité de l'atteinte myocardique, même s'il apparaît que ce sont les patients les plus sévèrement atteints (ceux pour qui la nécrose est étendue ou antérieure) qui en tirent le plus d'avantages (ref n°33). De plus, le bénéfice est d'autant plus grand que le traitement est instauré précocement.

Contre-indication aux bêta-bloquants
Asthme
Hypotension symptomatique
Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée
Bradycardie importante
Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé

Tableau 3: Contre-indications aux bêta-bloquants.

La réduction significative de la mortalité n'est formellement établie que pour les quatre molécules suivantes : acébutolol (RRR : 51%) (ref n°34), métoprolol (RRR : 20%) (ref n°35), propranolol (RRR : 29%) (ref n°37), et timolol (RRR : 41%) (ref n°36). Elles ont en effet montré individuellement leur efficacité dans des essais thérapeutiques. Elles ont donc l'AMM dans l'indication “ *traitement au long cours après IDM (réduction de la mortalité)* ”.

En pratique, d'autres bêta-bloquants sont pourtant également utilisés, comme l'aténolol (cf ISIS-1 post IDM précoce), ou le carvedilol (cf étude CAPRICORN ref n°38) et le bisoprolol consacrés par leur usage dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Il n'y a pas actuellement de donnée permettant de dire quelle est la dose optimale du traitement. Les essais thérapeutiques ont testé les doses utilisées dans l'angor. En pratique, on devrait utiliser ces posologies, sachant qu'elles ne sont peut-être pas optimales pour chaque patient.

Principe actif	Noms commerciaux	Posologie possible en post-IDM
Acébutolol (1)	Sectral®	400 mg/jour
Métoprolol (1)	Lopressor®, Seloken®	200 mg/jour
Propanolol (1)	Avlocardyl®	160 mg/jour
Timolol (1)	Timacor®	20mg
Atenolol (2)	Tenormine®	100mg
Bisoprolol (2)	Cardensiel®, Détensiel®	10 mg/jour
Carvedilol (1)	Kredex	25mg

Tableau 4: les bêta-bloquants dans le post-IDM. : (1) : AMM
(2) : également utilisés

Des résultats suggèrent que le rapport bénéfice/risque du traitement bêta-bloquant en post-infarctus est favorable chez les patients atteints d'affections qui étaient et sont encore parfois considérées comme des contre-indications relatives (ref n°39 et 40). Il s'agit de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, de l'atteinte vasculaire périphérique sévère, du diabète. C'est également le cas pour l'insuffisance cardiaque. En particulier, l'étude randomisée multicentrique CAPRICORN recrute 1959 patients en post-infarctus ayant une fraction d'éjection inférieure à 40%. Le suivi est en moyenne de 15 mois. Un traitement par carvedilol est donné au long cours à doses progressives (de 6,25 à 25mg/jour) versus placebo. La mortalité totale est de 11,9% pour le groupe traité contre 15,3% pour le groupe placebo. La réduction du risque relatif est de 20% (p=0,031). (ref n°38)

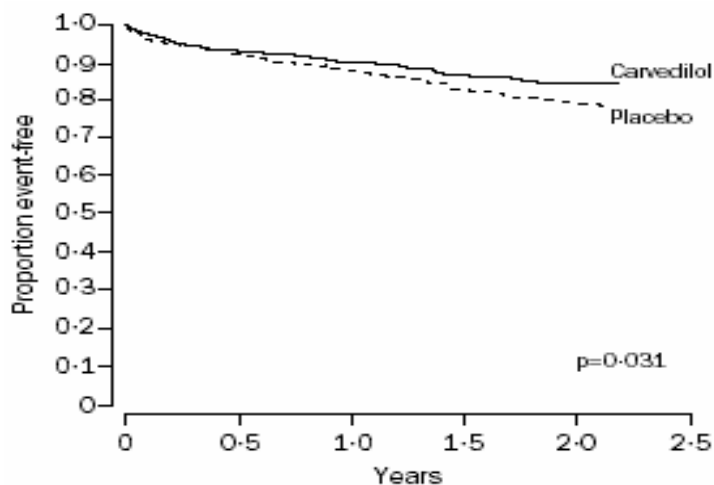


figure 3 : CAPRICORN, mortalité à 2 ans

Le traitement bêta-bloquant est donc tout à fait indiqué dans ces quatre affections, sous réserve d'une surveillance attentive.

La prescription des bêta-bloquants dans le post-infarctus est en nette progression grâce à l'impact des recommandations basées sur des résultats scientifiques.

On le constate à partir de quatre registres d'observation français chargés d'évaluer à la fin des années 1990 les prescription des grandes classes thérapeutique de prévention secondaire et de la pratique effective des cardiologues. Ces registres ont inclus prospectivement des patients hospitalisés en unités de soins intensifs pour un infarctus datant de moins de 48h dans le cas de Usik 1995 et Usic 2000, et des patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu dans le cas de Prevenir 1 en 1998 et Prevenir 2 en 1999.

Ainsi, 64% des patients recevaient des bêta-bloquants au cours des 5 premiers jours d'un infarctus en 1995. A la sortie de l'hôpital, ils étaient prescrits chez 68% des patients en 1998 et 76% en 2000 (ref n°26).

Le registre FAST-MI en 2005 donne un chiffre de 75,5% à la sortie de l'hôpital (ref n°27). Enfin, il ressort d'un article de 2004 qu'à 6 mois d'une hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu, 11% des patients arrêtent les bêta-bloquants (ref n°25).

On peut probablement expliquer cette non-observance par l'apparition d'effets secondaires que sont le syndrome de Raynaud, l'hypotension, la bradycardie et l'impuissance.

On peut noter que dans la situation où l'on ne peut prescrire un bêta bloquant dans le post-infarctus, celui-ci peut être remplacé par le verapamil. En effet, parmi les inhibiteurs calciques, seul le verapamil a l'indication précise : “ *prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement bêta bloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque* ”. L'analyse de sous-groupes de l'étude DAVIT II (ref n°41) révèle chez les patients indemnes d'insuffisance cardiaque une baisse significative de la mortalité avec verapamil , alors que plusieurs études précédentes (DAVIT I, II et CRIS avec verapamil, SPRINT avec nifedipine, MDPIT avec diltiazem) présentent des résultats globalement négatifs. Ainsi la prescription systématique d'un inhibiteur calcique dans les suites d'infarctus du myocarde ne se justifie pas.

3/ IEC

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) passe par une diminution de la sécrétion d'aldostérone, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une diminution des résistances périphériques totales.

A court terme, ils agissent sur la zone infarctée en limitant son expansion par diminution des forces intra-cavitaires.

Dans le post-infarctus, les IEC interfèrent avec les mécanismes de remodelage ventriculaire gauche. En effet, ils ont la capacité de réduire la progression de la dilatation cavitaire et d'éviter la détérioration de l'état contractile de la zone non intéressée par la nécrose. Il en résulte une diminution des conditions de charge du ventricule gauche ainsi qu'une limitation de l'hypertrophie myocardique.

. Les recommandations des sociétés savantes concernant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde sont les suivantes : les IEC doivent être introduits dans les 36 heures suivant l'infarctus du myocarde (**classe IIa niveau de preuve A**), et particulièrement en présence d'une localisation antérieure, d'une altération de la fraction d'éjection, ou d'une insuffisance cardiaque (**classe I niveau de preuve A**). (ref n°42,43,44)

Les essais thérapeutiques testant les IEC à long terme se sont d'abord intéressés aux groupes de patients à fonction systolique altérée.

Trois études randomisées chez des patients en post-infarctus présentant une dysfonction ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque, ont permis de constater une diminution de la mortalité grâce aux IEC. Il s'agit de AIRE (ref n°46), SAVE (ref n°45) et TRACE (ref n°47). Une méta-analyse (n=5966) passant en revue ces essais (ref n°48) donnent les résultats suivants. La mortalité est de 23,4% dans le groupe traité contre 29 % dans le groupe placebo, soit une diminution du risque relatif de décès de 26%. La réduction du risque relatif de survenue d'insuffisance cardiaque conduisant à une ré-hospitalisation est de 27%. Celle de récurrence de nécrose myocardique est de 20%. ($p < 0.01$ pour tous ces résultats).

Ces bénéfices apparaissent tôt après le début du traitement et persistent à long-terme. Ils sont indépendants de l'âge, du sexe ou des traitements associés (diurétiques, aspirine, bêta-bloquants).

Le détail de ces trois essais cliniques est indiqué dans le tableau qui suit.

ESSAI	AIRE	SAVE	TRACE
ANNEE	1993	1992	1995
Molécule	<i>Ramipril</i>	<i>Captopril</i>	<i>Trandolapril</i>
patients	2006	2231	1749
Conditions	signes cliniques d'IC	FE<40%	FE<35%
Durée suivi	6-15 mois	42 mois	24-50 mois
mortalité placebo	22.6	24.6	42.3
mortalité IEC	16.9	20.4	34.7
RRR de décès	27%	19%	22%
RRA de décès	5.7%	4.2%	7.6%
p	0.002	0.02	0.001

tableau 5: résultats des études testant l'utilisation des IEC dans le post-infarctus avec dysfonction systolique du VG.

Ainsi, un traitement IEC à long terme doit être proposé à tous les patients en post-infarctus ayant présenté une insuffisance cardiaque clinique ou une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (**Classe I, niveau de preuve A**), en dehors des contre-indications.

Contre-indications absolues aux IEC

antécédent d'oedème angio-neurotique

allergie

sténose bilatérale des artères rénales

grossesse

tableau 6: contre-indications absolues aux IEC

Plus récemment, les études randomisées, multicentriques en double-aveugle HOPE en 2000 (ref n°50) et EUROPA en 2003 (ref n°49), ont apporté des arguments en faveur d'un élargissement des indications des IEC après IDM. Elles s'intéressent aux groupes de patients à fonction systolique conservée.

Tout d'abord l'essai HOPE étudie le ramipril à 10mg par jour contre placebo chez 9297 patients à haut risque d'événements cardio-vasculaires (c'est à dire présentant une pathologie vasculaire ou bien un diabète avec au moins un facteur de risque cardio-vasculaire) sans insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche (FE>40%). Le suivi est de 5 ans. 52,6% des patients ont un antécédent d'infarctus du myocarde. La réduction du risque relatif du composite [IDM-AVC-Décès] est de 22%. Traiter 1000 patients pendant 4 ans permet d'éviter 150 événements cardio-vasculaires.

OUTCOME	RAMIPRIL GROUP (N= 4645)	PLACEBO GROUP (N=4652)	RELATIVE RISK (95% CI)*	Z STATISTIC	P VALUE†
	no. (%)				
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes‡	651 (14.0)	826 (17.8)	0.78 (0.70–0.86)	–4.87	<0.001
Death from cardiovascular causes§	282 (6.1)	377 (8.1)	0.74 (0.64–0.87)	–3.78	<0.001
Myocardial infarction§	459 (9.9)	570 (12.3)	0.80 (0.70–0.90)	–3.63	<0.001
Stroke§	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56–0.84)	–3.69	<0.001
Death from noncardiovascular causes	200 (4.3)	192 (4.1)	1.03 (0.85–1.26)	0.33	0.74
Death from any cause	482 (10.4)	569 (12.2)	0.84 (0.75–0.95)	–2.79	0.005

*CI denotes confidence interval.

†P values were calculated with use of the log-rank test.

‡In the substudy, 34 of 244 patients (13.9 percent) assigned to take a low dose of ramipril (2.5 mg per day) reached the composite end point, as compared with 31 of 244 assigned to take 10 mg of ramipril per day (12.7 percent) and 41 of 244 assigned to placebo (16.8 percent). The inclusion of the data from the low-dose group did not change the overall results (relative risk of the primary outcome, 0.78; 95 percent confidence interval, 0.70 to 0.86).

§All patients with this outcome are included.

Tableau 7: étude HOPE, incidence du critère principale et des décès de toute origine.

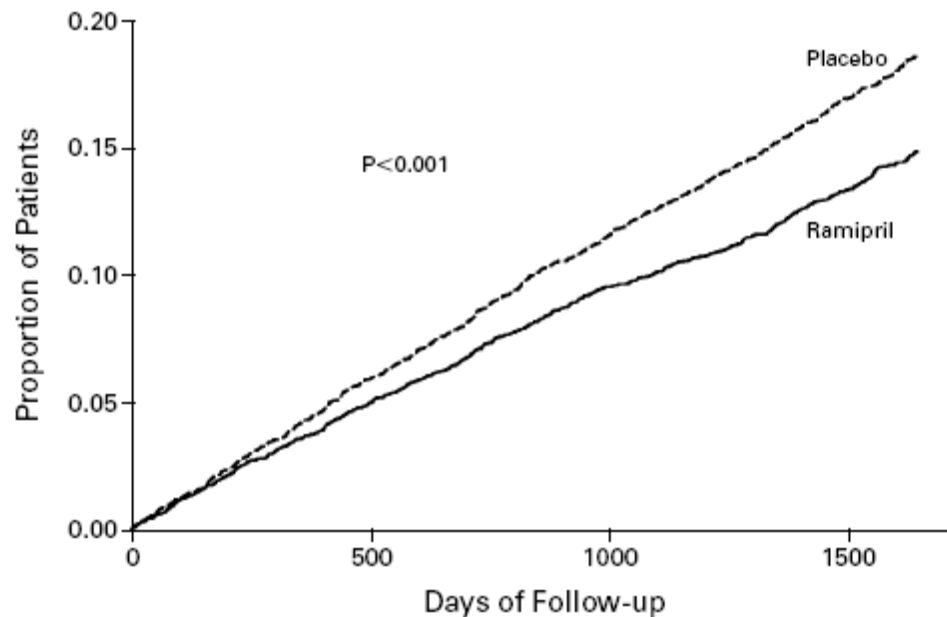


figure 4: étude HOPE, réduction du critère composite infarctus du myocarde, AVC, et décès d'origine cardiovasculaire.

Puis dans l'étude EUROPA, 13655 patients ont été recrutés, présentant un antécédent de coronaropathie stable, dont 64% d'infarctus du myocarde, sans insuffisance cardiaque. Le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires de ces patients est moins élevé que dans le groupe de l'étude HOPE. Le perindopril à 8mg par jour est testé versus placebo. Le suivi est de 4,2 ans. La réduction du risque relatif du composite [décès cardio-vasculaire-IDM-arrêt cardio-respiratoire ressuscité] est de 20%. 50 patients doivent être traités pendant 4 ans pour éviter un événement cardio-vasculaire.

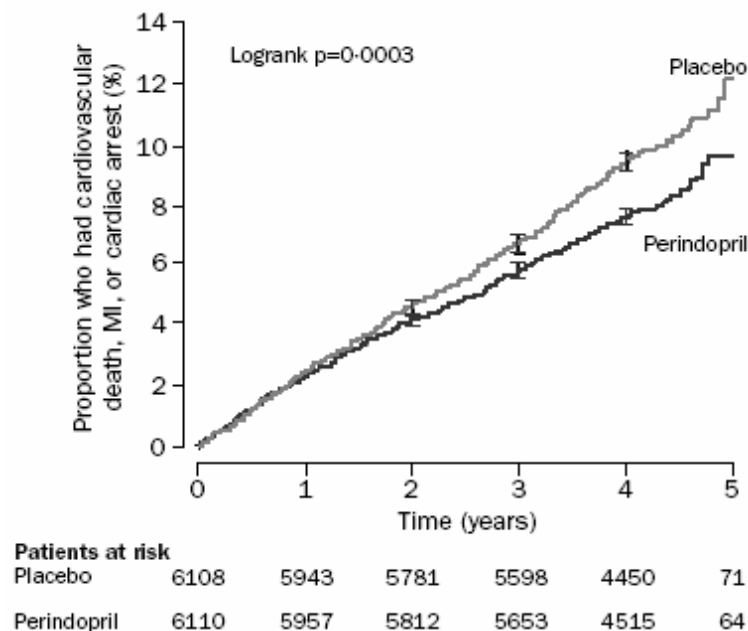


figure 5: étude EUROPA, réduction du critère composite infarctus du myocarde, AVC, et décès d'origine cardiovasculaire

	Perindopril (n=6110)	Placebo (n=6108)	Relative risk reduction (95% CI)	p
Cardiovascular mortality, MI, or cardiac arrest	488 (8.0%)	603 (9.9%)	20% (9 to 29)	0.0003
Cardiovascular mortality	215 (3.5%)	249 (4.1%)	14% (-3 to 28)	0.107
Non-fatal MI	295 (4.8%)	378 (6.2%)	22% (10 to 33)	0.001
Cardiac arrest	6 (0.1%)	11 (0.2%)	46% (-47 to 80)	0.22
Total mortality, non-fatal MI, unstable angina, cardiac arrest	904 (14.8%)	1043 (17.1%)	14% (6 to 21)	0.0009
Total mortality	375 (6.1%)	420 (6.9%)	11% (-2 to 23)	0.1

tableau 8: étude EUROPA, fréquence du critère principal et de certains critères secondaires

Ces résultats encouragent le traitement par IEC de tous les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, y compris en l'absence d'insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche (HOPE), mais aussi chez les patients à risque cardio-vasculaire moyen (EUROPA).

Cependant, les infarctus à haut risque bénéficient le plus des IEC.

En effet, l'étude randomisée en double aveugle PEACE (ref n°51) en 2004 teste le trandolapril à 4mg/j versus placebo chez 8290 patients à coronaropathie stable (dont 55% ont un antécédent d'infarctus) et avec une fonction ventriculaire gauche conservée ou très faiblement altérée (moyenne : FE=58%). Le suivi est de 7 ans.

Or, il n'est pas mis en évidence de différence significative sur la mortalité et la survenue d'autres événements cardio-vasculaires entre les deux groupes. Pourtant l'observance est identique à celle de HOPE et EUROPA.

Ceci peut être expliqué par le fait que les patients de PEACE ont un profil différent de celui de HOPE et EUROPA. PEACE recrute des patients à risque cardio-vasculaire moins élevé et à meilleure fonction ventriculaire gauche. Les facteurs de risques ont été mieux pris en charge médicalement que lors des 2 études précédentes, les traitements médicaux mieux conduits. Il s'agit donc d'une population de meilleur pronostic concernant la survenue d'événements cardio-vasculaires. L'efficacité du traitement IEC est donc plus difficile à démontrer.

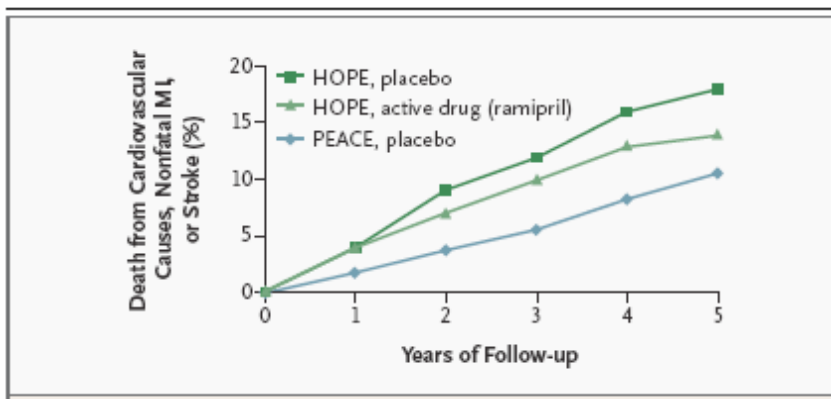


Figure 6: comparaison des événements dans les essais HOPE et PEACE.

La survenue d'événement cardio-vasculaire est moins élevée dans le groupe placebo de PEACE que dans le groupe traité de HOPE.

Cependant sur la méta-analyse (ref n°52) combinant les résultats des trois études (HOPE, EUROPA, PEACE), il ressort que les IEC réduisent de façon significative la mortalité totale (7.8% vs 8.9%, $p=0.0004$), ainsi que la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs.

Ces résultats confortent donc le fait de traiter tout patient après un infarctus quelle que soit sa fonction ventriculaire gauche, à haut ou moyen risque cardio-vasculaire. Les patients à bas risque semblent ne pas en tirer de bénéfice significatif.

Les posologies maximales recommandées sont celles testées dans les différents essais cliniques, la mise en place du traitement se faisant à doses progressives.

Principe actif	Spécialités	Posologies max recommandées
Captopril	lopril®, Captolane®	150 mg/ jour
Périndopril	Coversyl®	8 mg/jour
Ramipril	Triatec®	10 mg/jour
Trandolapril	Odrik®	4 mg/jour
Lisinopril	Zestril®	10 mg/jour

Tableau 9: IEC ayant l'AMM dans le post-IDM.

Les chiffres des différents registres (ref n°26 et 27) montrent que bien qu'il y a une progression de la prescription des IEC, ils restent encore sous-utilisés. En 1995, 46% des patients recevait un traitement par IEC au cours des premiers jours suivant un infarctus (Usik 95). 41% des patients en 1999 (Prevenir), 50% en 2000 (Usic 2000) et 62,3 % en 2005 (Fast-MI), quittait l'hôpital sous IEC . Enfin, à 6 mois de l'hospitalisation pour syndrome coronarien aigu, 17% des patients interrompent leur IEC selon l'étude de 2004. L'adhérence est meilleure chez les hommes et lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque initiale. (ref n°25).

Cette non-observance a probablement plusieurs motifs. D'une part, l'apparition d'effet secondaire peut conduire à l'arrêt du traitement .

Circonstances induisant l'arrêt du traitement
élévation de la créatinine>50%
élévation du potassium>6mM/L
TA systolique<90mmHg symptomatique
Toux

tableau 10: effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement.

D'autre part, l'émergence de la classe pharmacologique des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), a peut-être empiété sur la prescription des IEC.

En effet, l'étude VALIANT de 2003 révèle une non infériorité du valsartan (320mg/j) par rapport au captopril sur la réduction de la mortalité et des principaux événements cardio-vasculaires dans le post-infarctus avec dysfonction ventriculaire. (ref n°53)

Ils sont donc à utiliser comme une alternative aux IEC en cas de mauvaise tolérance.

4/ Statines

Les statines agissent avant tout en diminuant la fraction athérogène du cholestérol (LDL), par inhibition compétitive de l'HMG CoA réductase. Cette enzyme catalyse l'étape précoce et limitante de la synthèse intra-cellulaire du cholestérol hépatique.

Plusieurs études publiées dans les années 1990 confirment ce qui avait été pressenti dans des essais de prévention secondaire antérieurs (ref n°54 et 55) , à savoir que toute baisse du cholestérol total ou du cholestérol LDL permet de réduire les événements coronariens (mortels et non mortels). Parmi elles, trois études importantes s'intéressent donc à la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde lorsque le LDL est élevé..

Il s'agit de 4S (ref n°56), CARE (ref n°57) et LIPID (ref n°58), qui sont des études randomisées multicentriques, en double-aveugle, testant une statine (simvastatine ou pravastatine) versus placebo.

Les patients recrutés présentent des antécédents d'IDM ou d'angor pour 4S, d'IDM pour CARE et d'IDM ou d'angor instable pour LIPID.

L'étude 4S exclue les patients présentant une complication de leur infarctus, sélectionnant ainsi des patients à plus faible risque en comparaison des deux autres études.

Les principales données de ces études sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

ETUDE	4S	CARE	LIPID
année de publication	1994	1996	1998
nombre de patients	4444	4159	9014
âge	35-70 ans	21-75 ans	31-75 ans
% d'infarctus	79	100	64
durée du suivi	5,4 ans	5 ans	6,1ans
molécule	simvastatine	pravastatine	pravastatine
dose quotidienne	63%:20mg 37%:40mg	40mg	40mg
CT d'inclusion après régime	2,1 à 3,1 g/L	<2,4 g/L	1,5 à 2,7g/L
taux LDL initial moyen	1,88mg/L	1,39mg/L	1,50mg/L
% diminution LDL par rapport	-35% au taux initial	-28% au placebo	-25% au placebo
% réduction mortalité	-30%	-20%	-23%
p	0.0003	0.10	<0.001

tableau 11: principales données des études 4S, CARE et LIPID

Quelle que soit l'étude, le taux des événements cardio-vasculaires est corrélé au niveau de la cholestérolémie, que ce soit sous traitement ou placebo.

Avec les statines, le taux de LDL-cholestérol est réduit de manière significative par rapport au placebo, le taux de HDL-cholestérol considéré comme un protecteur cardio-vasculaire est lui augmenté (de 6% à 12% suivant les études).

Dans CARE, la réduction de la mortalité totale ou coronaire n'est pas significative. Par contre pour 4S et LIPID, le traitement entraîne une réduction significative du risque relatif de décès total quels

que soit le sexe, l'âge, les facteurs de risque cardio-vasculaires associés ou la fraction d'éjection. De plus, cette réduction de mortalité est la même quelque soit la cholestérolémie initiale.

Le bénéfice est également retrouvé pour les autres sites majeurs de l'athérosclérose (réduction des AVC ischémiques de -20% dans LIPID, $p=0,022$) ainsi que sur la récurrence d'accidents coronariens non mortels (-24% dans CARE, $p=0.003$) et sur le besoin en angioplastie et pontage chirurgical, et cette fois-ci pour les trois études.

Ces résultats ont apporté la preuve de l'intérêt d'un traitement par statine au long cours après un infarctus du myocarde chez les patients hypercholestérolémiques. En effet, il permet de sauver 33 vies pour 1000 patients traités pendant 5,4ans (4S), et il faut traiter 20 patients pendant 6 ans pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur (LIPID).

L'étude HPS (ref n°59) ensuite a permis de démontrer un bénéfice de la simvastatine quel que soit le niveau initial du LDL-cholestérol.

En effet, cette étude publiée en 2002 a pour but d'évaluer l'efficacité de la simvastatine à la dose de 40 mg/j sur le risque d'événements cardio-vasculaires chez des patients ($n=20536$) âgés de 40 à 80 ans, ayant un risque cardio-vasculaire global élevé. La notion de risque comprend les antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de toute manifestation vasculaire athéromateuse et inclue les diabètes insulino ou non-insulino-dépendants.

Le taux initial moyen du LDL-cholestérol est de 1,31 mg/l. Une forte proportion des patients présente un taux de cholestérol dans les limites de la normale.

La mortalité totale est significativement réduite dans le groupe simvastatine par rapport au groupe placebo (12,9 versus 14,7% , $p=0.0003$). De plus, le risque relatif de survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur est diminué de 24% ($p<0.0001$) dans le groupe traité.

Dans les conditions de l'étude, un traitement de 5 ans chez mille patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, permet d'éviter la survenue d'un événement vasculaire majeur chez 100 patients.

Ces bénéfices sont observés quelque soit le sexe, l'âge ou le taux de cholestérol initial.

En effet, les personnes dont le taux de LDL-Cholestérol était inférieur à 1g/L au départ ont bénéficié autant du traitement que les personnes dont le taux de LDL-Cholestérol était plus élevé au départ.

Par ailleurs, la simvastatine à 40 mg/jour, comparativement au placebo, n'a pas été associée à une fréquence excessive d'effets indésirables majeurs.

Ainsi un traitement hypo-cholestérolémiant par statine en post-infarctus semble bénéfique quel que soit le taux initial du LDL-cholestérol.

Enfin, l'étude PROVE-IT (ref n°60) pose la question de la valeur cible du LDL-cholestérol à recommander. En d'autres termes, le bénéfice constaté dans les études cliniques provient-il de la prescription d'une statine, ou de la réduction du LDL cholestérol ?

Cette étude internationale multi-centrique publiée en 2004 recrute 4162 patients hospitalisés dans les 10 jours précédents leur inclusion pour un syndrome coronarien aigu. Le but est de comparer le traitement standard par pravastatine 40mg/j avec un traitement plus agressif par atorvastatine à 80mg/j selon un protocole en double-aveugle (plusieurs études (ref n°61 et 62) avaient montré que la dose équivalente à 40mg de pravastatine, était 10 mg d'atorvastatine). Le traitement est introduit précocément. La durée d'observation des patients est en moyenne de 2 ans. Le taux initial moyen du LDL-cholestérol est de 1,06g/L. Il atteint pendant le traitement 0,95 g/L avec la pravastatine et 0,62 g/L avec l'atorvastatine.

La réduction du risque relatif de survenue du critère principal combiné [mortalité totale-infarctus du myocarde-angor instable nécessitant une hospitalisation-revascularisation-AVC] est de 16% pour le groupe atorvastatine contre le groupe pravastatine (p=0005). La dose élevée d'atorvastatine est bénéfique dans le sous-groupe des patients aux antécédents d'infarctus du myocarde.

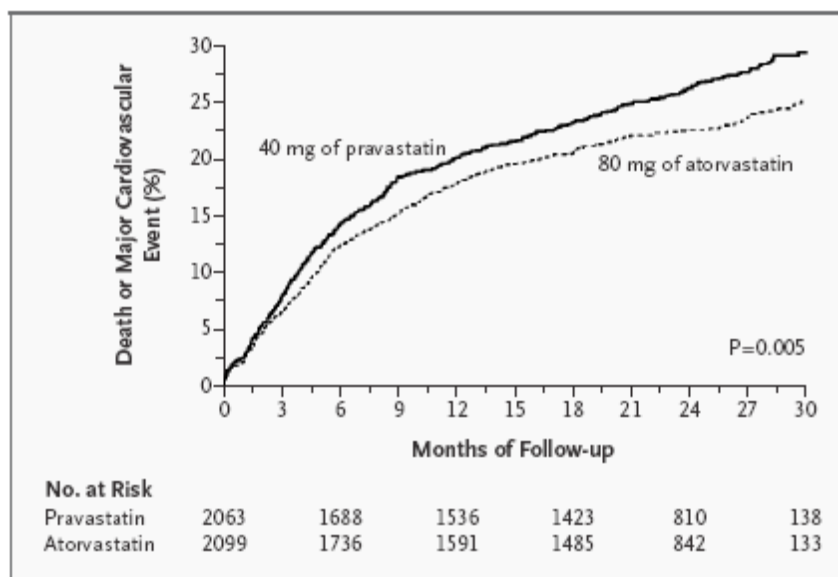


figure n°8: courbe de Kaplan-Meier. Incidence du critère principal.

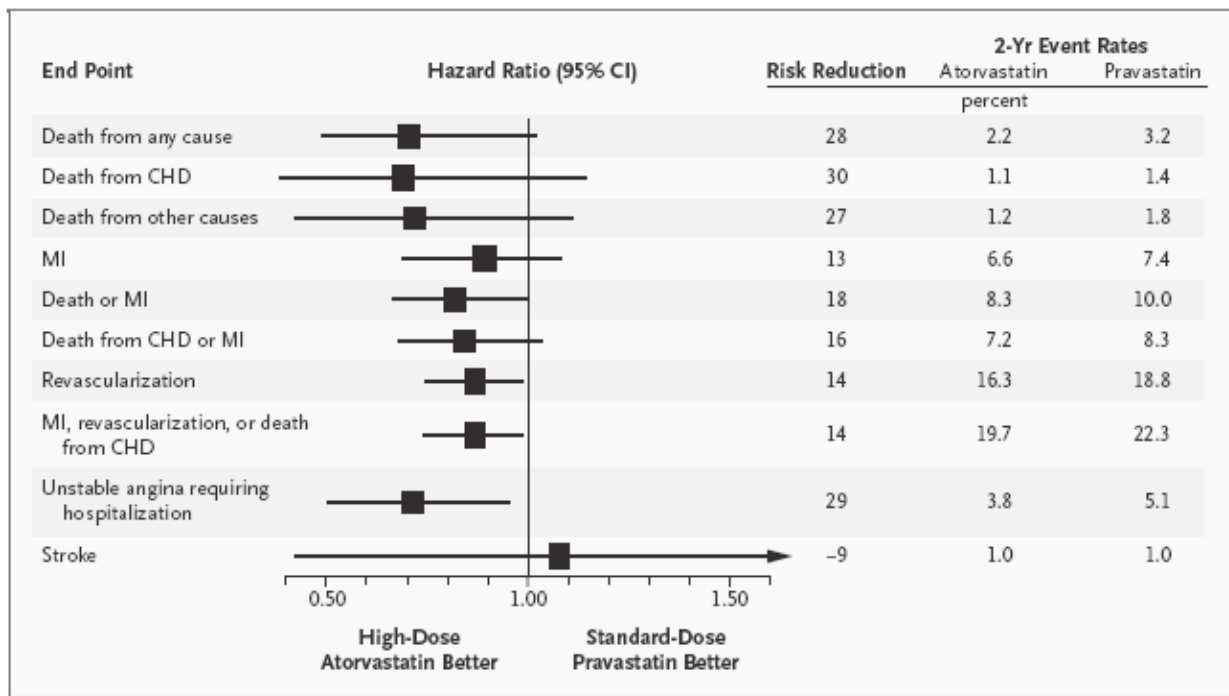


figure n°9: réduction du risque de survenue des différents événements des critères principal et secondaire, comparaison dose élevée d'atorvastatine et dose standard de pravastatine.

Cette réduction de risque apparaît tôt (à 30 jours après de début du traitement).

Il n'apparaît pas de réduction significative sur la mortalité totale.

Chacun des deux groupes a globalement bien toléré le traitement. On constate cependant un nombre plus élevé d'effets secondaires hépatiques dans le groupe atorvastatine par rapport au groupe pravastatine (3,3% contre 1,1%, $p < 0.001$).

Au total, les patients en prévention secondaire d'un infarctus du myocarde retirent un bénéfice significatif d'un traitement hypo-cholestérolémiant par atorvastatine au long cours initié précocement et à forte dose. Il permet d'obtenir des taux de LDL-cholestérol nettement abaissés par rapport aux traitements jusque là recommandés.

Jusqu'à HPS et PROVE-IT, les sociétés savantes fixaient un objectif de LDL-cholestérol à 1g/l en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. (ref n°63). En effet, il s'agissait du taux atteint chez un peu plus de la moitié des patients traités avec les doses des statines standards, c'est à dire utilisées dans la plupart des essais connus alors. Ce taux était donc considéré comme la limite efficace tolérée dans les essais existants.

Cependant après HPS, et surtout depuis la publication de PROVE-IT, se pose la question d'abaisser la valeur cible du LDL-cholestérol. Ces deux essais suggèrent qu'il ne s'agit pas du niveau d'un bénéfice maximal.

Une méta-analyse datant de 2005 (ref n°64) passe en revue 14 essais étudiant les statines en prévention secondaire. Concernant le taux de LDL-cholestérol à atteindre, elle donne quelques éléments de réponse. Le graphique suivant regroupe les résultats de ces différentes études et montre qu'il existe une relation de proportionnalité linéaire entre le taux de cholestérol total et le risque d'événement cardio-vasculaire. Plus le cholestérol est bas, moins le risque est élevé. Le LDL-cholestérol est quant à lui relié par une relation linéaire logarithmique avec le risque relatif.

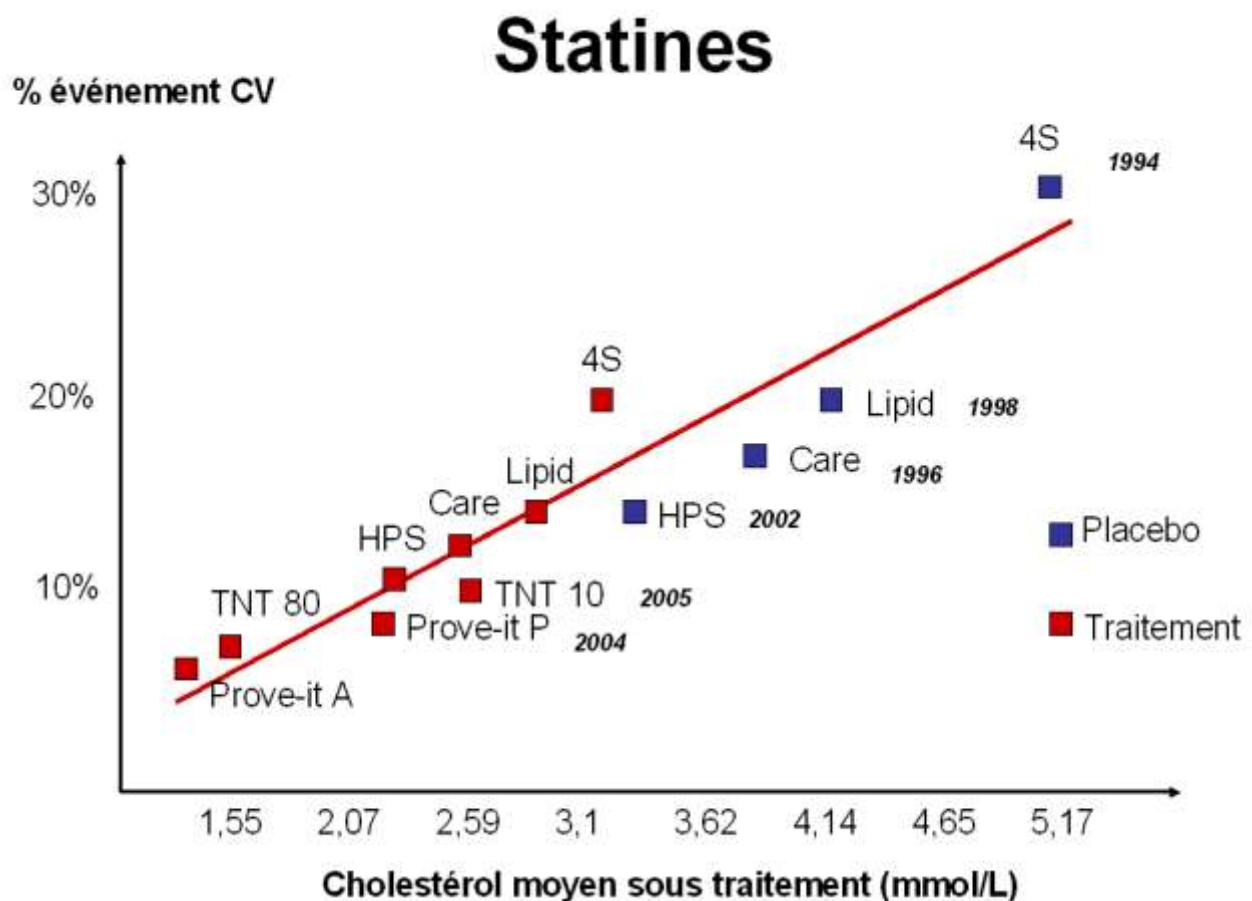


figure 10: relation linéaire entre le taux de cholestérol total et le pourcentage d'événements cardio-vasculaire démontrée par recoupement des données de plusieurs études sur les statines.

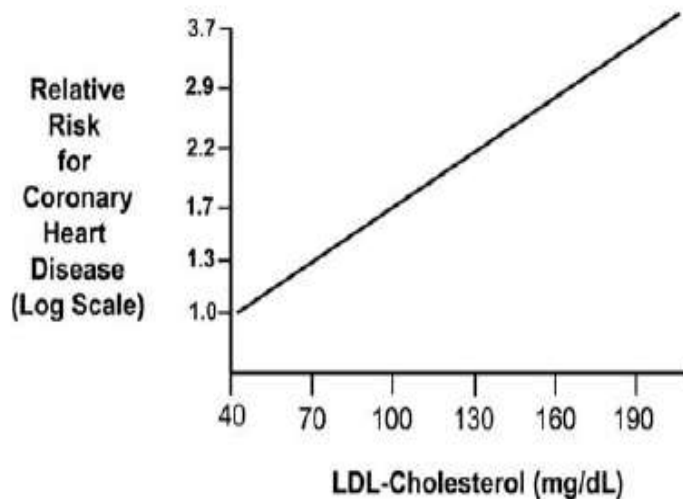


figure n°11: relation linéaire logarithmique entre le LDL cholestérol et le risque relatif d'événement cardiovasculaire.

Ces courbes illustrent bien la notion “ lower is better ” issue de l'étude PROVE-IT.

Cependant, l'hypothèse d'un risque d'augmentation de la mortalité liée à des taux très bas de LDL-cholestérol évoquée dans plusieurs études (essentiellement par hémorragie cérébrale), a freiné la baisse des objectifs du taux de LDL-cholestérol. Ces effets délétères n'ont pas été confirmés.

Ainsi, il est possible que dans l'avenir cette cible soit encore abaissée puisque c'est ce que proposent certains essais récents sur le bénéfice et les risques de taux très bas de LDL-cholestérol. (TNT study, IDEAL).

Par exemple, l'étude TNT de 2005 (ref n°65), compare en double aveugle, sur une moyenne de 4,9 ans, et sur 10000 patients présentant une coronaropathie stable, un traitement par atorvastatine 10mg/j versus 80mg/j. Le taux d'inclusion du LDL-cholestérol est inférieur à 1,3g/L. On constate une diminution du LDL avec une moyenne de 1,01g/L pour le premier groupe versus 0,77g/L pour le deuxième groupe, associée à une réduction significative du risque relatif de survenue du critère principal (décès cardio-vasculaire, IDM non fatals, AVC, ACR ressuscités) de 22% ($p < 0.001$). Sur cette base, on peut dire que baisser de 1,01 à 0,77g/L le LDL chez 1000 patients, prévient 34 événements cardio-vasculaires majeurs sur 5 ans ; un événement est évité en traitant ainsi 30 patients.

Au total, certains auteurs (ref n°66) pensent qu'un LDL-cholestérol à 0,70 g/l semble préférable et prudent comme objectif en prévention secondaire. En effet, le bénéfice est supérieur à celui obtenu avec un objectif à 1 g/l dans les derniers essais. De plus il s'agit du taux atteint dans l'étude PROVE-IT, ce qui permet d'avoir un recul sur la tolérance des traitements à posologie élevée permettant d'obtenir de tels taux de LDL.

Ainsi, les dernières recommandations américaines de 2007 de prévention secondaire dans le post-infarctus du myocarde sont les suivantes : le LDL doit être inférieur à 1 g/l (**classe I niveau de preuve A**), une réduction supplémentaire à moins de 0,70 g/l semble raisonnable (**classe IIa niveau de preuve A**). (ref n°67)

Malgré tout, beaucoup de patients ne seront pas capables d'atteindre l'objectif difficile de 0,70 g/l avec les thérapeutiques usuelles, surtout lorsque le taux initial est haut.

Molécule	nom commercial	dose (mg/j)	% réduction LDL
atorvastatine	Tahor®	10	39
pravastatine	Elisor®, Vasten®	40	34
simvastatine	Lodales®, Zocor®	20-40	35-41
fluvastatine	Fractal®, Lescol®	40-80	25-35
rosuvastatine	Crestor®	5-10	39-45

Tableau n°12 : doses des statines actuellement utilisées pour obtenir une réduction de LDL-cholestérol de l'ordre de 30 à 40% (ref n°7)

Si l'on augmente les posologies des statines, on s'expose à des risques d'effets indésirables dose-dépendants plus ou moins sévères essentiellement hépatiques et musculaires. Par exemple, dans l'étude TNT, il existe un risque accru d'élévation persistante des transaminases lorsque l'on augmente la posologie de l'atorvastatine (0,2% pour 10mg vs 1,2% pour 80mg).

Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement. Ensuite un contrôle annuel est recommandé. L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante (contrôlée à un mois) des ASAT ou des ALAT, au delà de 3 fois la limite supérieure à la normale.

Pour le risque musculaire, il n'est pas nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant de commencer le traitement, excepté dans certaines situations à risque (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de maladie musculaire génétique, âge > à 70 ans, abus d'alcool,...). Cependant, tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. L'arrêt du traitement est envisagé en cas l'élévation supérieur à 5 fois la normale et/ou de signes fonctionnels musculaires importants (recommandations de l'afssaps).

Pour remédier au problème de non atteinte des valeurs cibles de LDL-cholestérol, une association médicamenteuse est possible avec une autre classe pharmacologique, inhibitrice sélective de

l'absorption intestinale du cholestérol : l'ezetimibe (Ezetrol).

Les statines sont largement utilisées actuellement. Les chiffres des registres (ref n°25-26-27) montrent une augmentation de la prescription des statines à la sortie de l'hôpital depuis 10 ans (36% en 1998, 64% en 2000, 81% en 2005). Cependant, 13% des patients arrêtent leur traitement à 6 mois de leur hospitalisation en 2004, ce qui est principalement expliqué par la mauvaise tolérance musculaire ou hépatique décrite plus haut.

3/ réadaptation cardiaque

Après un IDM, l'amélioration du pronostic vital et des capacités fonctionnelles due à un programme de réhabilitation cardiaque est établie depuis les années 1980 avec une baisse de la mortalité cardio-vasculaire de 20% à 3 et 5 ans (ref n°68).

Les résultats d'un registre le plus récent (ref n°69) sont spectaculaires : 1821 patients en post-infarctus ont été suivis, dont 55 % ont bénéficié d'un programme de réadaptation cardiaque. La mortalité à trois ans des patients réadaptés est de 5 %, ce qui est identique à la mortalité d'une population du même âge et même sexe sans antécédents d'infarctus. En revanche, la mortalité des patients non réadaptés (36 % à trois ans) est nettement supérieure à celle des patients réadaptés ($p < 0,01$) et à celle de la population générale comparable.

Les différents objectifs de la réadaptation cardio-vasculaire sont précisés par la définition de l'OMS (1993): “ La réadaptation cardio-vasculaire est l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent par leurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté. La réadaptation ne peut être considérée comme une thérapeutique isolée, mais doit être intégrée à l'ensemble du traitement, dont elle ne constitue qu'une facette.”

Ainsi, les objectifs de la réadaptation cardiaque qui au départ semblaient n'être qu'une simple remise au travail, sont finalement multiples. Ils nécessitent une prise en charge personnalisée dans laquelle l'entraînement physique s'inscrit dans un programme plus vaste. (ref n°70)

1/ objectif médical

Avant de débiter le programme de réadaptation, une évaluation du risque évolutif ainsi que celui lié à l'activité physique est effectuée (historique, examen clinique, épreuve d'effort, échographie cardiaque). Il s'agit d'adapter les modalités de l'entraînement à la sévérité de l'état du patient. Il existe des contre-indications (parfois temporaires) répertoriées dans le tableau suivant :

Contre-indications au re-conditionnement à l'effort

Angor instable
Insuffisance cardiaque décompensée
Arythmie ventriculaire sévère
Hypertension artérielle pulmonaire
Hypertension artérielle sévère
Thrombus intra-cavitaire volumineux et/ou pédiculé
Epanchement péricardique de moyenne à grande abondance
Antécédent récent de thrombo-phlébite
Cardiomyopathie obstructive sévère
Rétrécissement aortique serré ou symptomatique
Affection inflammatoire ou infectieuse évolutive
Handicap locomoteur interdisant réellement la pratique de l'exercice

Les patients à haut risque sont ceux chez qui le ré-entraînement à l'effort comporte le plus de risques, mais chez qui les bénéfices sont le plus élevés en terme de qualité de vie. Il convient donc parfois de renforcer le traitement anti-angineux pour permettre cette rééducation.

Après cette évaluation, les patients débutent un entraînement en endurance (bicyclette ergonomique ou tapis roulants) basé sur des séances de 30 à 45 minutes, associé à de la gymnastique, assouplissement et musculation douce. On se base sur une fréquence cardiaque d'entraînement correspondant à celle du seuil ventilatoire anaérobie mesurée en épreuve d'effort.

La réadaptation permet une augmentation des capacités maximales à l'effort, de la tolérance

aux efforts sous-maximaux, un recul du seuil ischémique myocardique. Elle confère une fréquence cardiaque plus basse au repos et à l'exercice. Elle a un effet favorable sur de nombreux facteurs de risque .

Les mécanismes mis en cause pour expliquer ces bénéfices sont multiples : ralentissement de l'évolution du processus athéromateux coronaire, stabilisation des “ plaques ” et sténoses coronaires, amélioration de la dysfonction endothéliale au niveau de la vascularisation coronaire et périphérique, amélioration du tonus vagosympathique et diminution du risque arythmique, amélioration de la fonction musculaire, amélioration du métabolisme glucido-lipidique et du risque thrombotique. (ref n°70)

2/ objectifs sociaux

Le but de la rééducation est de regagner une autonomie pour une réinsertion professionnelle. Il faut donc identifier les patients qui nécessiteront éventuellement des adaptations du poste de travail et travailler en collaboration avec la médecine du travail.

3/ objectifs psychologiques

Une aide psychologique permet de regagner une estime et une confiance en soi, de limiter l'influence du stress, l'anxiété et la dépression post-infarctus. En effet, un syndrome anxio-dépressif réactionnel prolongé ou certains types de comportements tels que l'hostilité ou le déni aggravent la morbi-mortalité après un infarctus du myocarde, indépendamment des facteurs de risque (ref n°70). Des dépistages sont donc organisés dans les centres, la plupart du temps sous forme de questionnaire, puis un suivi individuel ou en groupe est proposé.

4/ objectifs de santé publique

On recherche à baisser le coût important de l'infarctus du myocarde à long terme, tout d'abord en améliorant la morbi-mortalité.

De plus, ce programme est également le moment d'insister sur l'éducation des patients et si possible de leur famille face à leur maladie, afin d'en améliorer la compréhension, et donc d'améliorer l'observance. C'est également l'occasion de débiter la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires, en responsabilisant le patient.

L'ensemble des mesures permet une baisse de la fréquence et de la durée des réhospitalisations.

Cette rééducation cardiaque demande du temps. Elle est divisée en trois phases : hospitalière (de plus en plus courte), post-hospitalière immédiate (3 à 6 semaines, idéalement en centre de rééducation), phase de maintenance (coordonnée par les praticiens habituels du patient, lors de la reprise de la vie active).

Une prise en charge pluri-disciplinaire est donc mise en œuvre à l'aide de médecins cardiologues, de kinésithérapeutes, diététiciennes, infirmières, assistantes sociales, psychologues.

Elle peut être pratiquée en hôpital de jour, en centre spécialisé de réadaptation cardiaque ou en ambulatoire selon la proximité du domicile du patient.

On estime que 20% seulement des patients en post-infarctus bénéficient d'une telle prise en charge seulement. (ref n°68). Elle est parfois beaucoup plus utilisée dans d'autres pays mais elle reste un moyen à développer pour optimiser la prise en charge des coronariens (29,5% aux États-Unis, 21% au Japon, 10% en Australie) (ref n°71). Globalement, les femmes et les personnes âgées sont les patients qui participent peu au ré-entraînement (ref n°69).

Pourtant, étant donné son faible coût et ses résultats positifs sur la morbi-mortalité, il est étonnant que la réadaptation cardio-vasculaire ne soit pas plus développée.

Une des explication est la faiblesse de l'offre de soin (petit nombre de centres spécialisés, inégalement répartis sur le territoire). Mais dans les départements où l'offre est supérieure ou égale à la demande, le nombre de patients coronariens admis n'augmente pas ou peu.

Il s'agit en fait surtout d'une méconnaissance de la discipline et de ses bénéfices à long terme. Elle est peu reconnue du fait d'une absence d'enjeu économique et donc de mise en valeur.

Enfin, il existe une crainte des effets indésirables. Ils sont pourtant rares puisqu'il est observé un arrêt cardiaque récupéré sur 1,3 millions d'heures d'entraînement et aucun décès. (ref n°68)

4/ Prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires

Même si le traitement médicamenteux assure la correction de certains facteurs de risque cardio-vasculaires, des mesures non pharmacologiques doivent être envisagées afin de tendre vers les cibles recommandées. Cette prévention repose essentiellement sur différentes modifications des comportements et du style de vie.

1/ rappel sur les facteurs de risque cardio-vasculaires

Il existe une hétérogénéité concernant la définition et le nombre des facteurs à prendre en compte pour définir le niveau de risque cardio-vasculaire, selon les recommandations françaises (anaes, afssaps), et internationales (recommandation OMS, américaines, européennes).

Cependant, un rapport de l'HAS datant de 2004 sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire (ref n°72) retient globalement trois groupes de facteurs de risque selon leur degré d'imputabilité.

D'abord, les facteurs de risques majeurs sont ceux qui multiplient le risque indépendamment des autres facteurs. Il s'agit des facteurs suivants :

- un tabagisme actuel ou sevré depuis moins de trois ans,
- une hypertension artérielle permanente traitée ou non (l'objectif étant une mesure inférieure à 140mmHg de systolique et 90mmHg de diastolique, 130/80 en cas de diabète),
- une dyslipidémie avec élévation du LDL-cholestérol et/ou diminution du HDL-cholestérol en dessous de 0,35g/L (à noter qu'un taux de HDL > 0,65g/L est un facteur protecteur),
- un diabète
- le sexe masculin et l'âge (> à 45 ans pour les hommes, > à 55 ans pour les femmes).

Ensuite, les facteurs de risque prédisposants sont ceux qui présentent un effet potentialisateur lorsqu'ils sont associés aux précédents. Il s'agit des facteurs suivants :

- une obésité androïde,
- la sédentarité,
- des antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (infarctus du myocarde ou mort subite, avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes) chez le père, la mère ou un parent du premier degré,
- la ménopause, la précarité, l'origine géographique.

Enfin, le troisième groupe concerne des facteurs de risque discutés puisque le degré d'imputabilité est méconnu, tels que certains facteurs génétiques, infectieux, ou bien l'élévation de

l'homocystéine, de la lipoprotéine A, de facteurs préthrombotiques...

Dans le cadre de la prévention secondaire, on intervient donc par des méthodes hygiéno-diététiques qui ont fait preuve de leur efficacité sur les plusieurs facteurs de risques.

2/ Le sevrage tabagique

Le sevrage tabagique est un enjeu majeur en santé public, particulièrement dans le domaine cardio-vasculaire.

L'étude cas-témoin Interheart de 2006 concernant 27000 patients dans 52 pays illustre bien cela, puisqu'elle montre que la consommation de tabac multiplie par trois le risque d'infarctus du myocarde (ref n°73). De plus, l'excès de risque de pathologie cardio-vasculaire lié au tabac disparaît presque totalement en trois ans après l'arrêt (ref n°74).

Les mécanismes physiopathologiques sont multiples. La fumée du tabac a un effet toxique direct sur l'endothélium artériel, l'oxydation des LDL et la production de NO, favorisant notamment le spasme coronaire. Il s'agit d'un facteur thrombogène entraînant la libération du thromboxane A2 par les plaquettes et augmentant le taux de fibrinogène. La nicotine diminue de plus le seuil de fibrillation ventriculaire en cas d'infarctus du myocarde.

Dans le cas de la prévention secondaire des événements cardio-vasculaires, le sevrage tabagique est la plus efficace des mesures.

On sait d'ailleurs depuis longtemps qu'il abaisse la mortalité ainsi que le taux de récurrence d'infarctus du myocarde. Une étude de 1983 recrutant 1306 patients en post-infarctus (ref n°75), montre notamment une différence significative entre le taux de décès du groupe fumeurs (29%) versus groupe sevré (18%) sur une période de 10 ans.

Une méta-analyse de 2000 (ref n°76) reprend 12 essais publiés entre 1949 et 1988, soit 5878 patients avec un suivi de 2 à 10 ans, et étudie l'effet de l'arrêt du tabac après un infarctus du myocarde. La diminution du risque relatif de décès dans le groupe sevré varie de 15 à 61%. L'odds ratio des essais combinés est de 0,54 (intervalle de confiance 95%, 0,46-0,62) . Pour sauver une vie, il faut que 13 patients arrêtent le tabac. Ce bénéfice persiste à long terme.

L'arrêt du tabac est donc un élément essentiel pour espérer améliorer la survie. Cependant, l'essai Euroaspire II (ref n°77) montrait en 2000 qu'en Europe, près de 6 mois après un événement coronarien, 21% des patients continuaient à fumer.

La survenue d'une complication aiguë telle que l'infarctus est une occasion privilégiée pour les patients. D'une part, c'est l'occasion d'une prise de conscience, et d'autre part, la phase hospitalière

contraint à l'arrêt du tabac. La convalescence semble être le meilleur moment d'intervention pour les professionnels de santé afin de convaincre les patients de poursuivre ce sevrage.

Une étude randomisée en 1990 (ref n°78) a démontré l'efficacité d'un programme d'encadrement par des infirmières dans le cadre de l'aide au sevrage tabagique après un infarctus du myocarde, lors de la phase hospitalière, mais aussi ultérieurement par contact téléphonique.

Ainsi l'adoption d'un protocole d'arrêt du tabac dans chaque hôpital serait utile pour cibler la période post-IDM précoce. Il paraît nécessaire de ne pas négliger pour autant le suivi et d'entourer les patients dans la distance, étant donné le risque de reprise d'intoxication tabagique.

Les recommandations de bonnes pratiques de l'afssaps (mai 2003), concernant l'aide au sevrage tabagique donnent des pistes sur les stratégies thérapeutiques adaptées qui ont fait leur preuve (ref n°74). L'objectif est un arrêt total.

Avant toute chose, il faut évaluer la position du sujet face au tabagisme ainsi que son niveau de dépendance (questionnaire de Fagerström) afin d'adapter la prise en charge.

Sur le plan médicamenteux, les substituts nicotiques ont montré leur efficacité (**niveau de preuve A**), même chez les coronariens, sans risque cardio-vasculaire notable (**niveau de preuve B**). Il s'agit de la classe pharmacologique la mieux évaluée. Elle permet de doubler l'abstinence tabagique à 6 mois par rapport au placebo. Elle s'utilise dans la phase précoce du sevrage.

On ne dispose pas de données sur l'efficacité du Bupropion (zyban®) chez les patients présentant une pathologie cardiaque. Il n'a été testé que chez certaines catégories de patients très spécifiques.

Aucune autre classe pharmacologique n'est recommandée par l'afssaps.

Une nouvelle molécule, la Varenicline (chamxix®) est apparue sur le marché début 2007. Il s'agit d'un agoniste partiel de certains récepteurs cérébraux de la nicotine. Son efficacité semble supérieure à celle du placebo ou du Bupropion. Cependant l'Afssaps a publié un bulletin de recommandation de prudence concernant l'éventualité de risque suicidaire et a ordonné un suivi national de pharmacovigilance.

Sur le plan non médicamenteux, les thérapies cognitivo-comportementales sont des techniques validées et recommandées (**niveau de preuve A**). Elles permettent de multiplier par deux le taux d'abstinence à 6 mois. Elles peuvent être associées à l'aide médicamenteuse, dans ce cas les résultats semblent meilleurs.

Cependant peu de praticiens sont formés à ces pratiques. Ainsi une approche psychologique qui privilégie le conseil individuel par différents professionnels de santé semble utile et malgré un faible niveau de preuve, elle est recommandée par l'afssaps.

Les autres techniques telles l'acupuncture, la mésothérapie ou l'hypnose ne sont pas recommandées.

A long terme, la prise en charge doit être multi-diciplinaire par l'ensemble des professionnels de santé en contact avec le fumeur, et parfois coordonnée par un médecin tabacologue si nécessaire. Il s'agit non seulement d'instaurer le traitement d'aide au sevrage, mais aussi d'aider le patient à maintenir son abstinence et à élaborer des stratégies de prévention de la rechute.

3/ La diététique

L'alimentation fait partie du “ mode de vie ” des patients, elle a un effet direct ou indirect sur la plupart des facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables..

Les modifications du régime alimentaire répondent à 3 grands principes : diminution du poids en cas d'excès pondéral, diminution de l'apport en acides gras saturés, et réorientation vers un régime méditerranéen. Ce sont les bases de la prévention diététique des maladies cardio-vasculaires.

La réduction de la surcharge pondérale a des effets favorables sur la pression artérielle, le profil lipidique, la régulation de la glycémie, les risques de thromboses et permet d'optimiser le traitement médicamenteux . Mais quel que soit le poids initial, une alimentation diversifiée et le maintien du poids “ idéal ” sont essentiels. La cible est de maintenir l'indice de masse corporelle en dessous de 25kg/m², ou à défaut, une baisse de 10% du poids initial sur 6 mois. Le périmètre abdominal doit être idéalement inférieur à 88cm chez la femme et à 102cm chez l'homme. (ref n°79).

Plusieurs essais de régime alimentaire ont fait la preuve de leur efficacité en prévention secondaire, ils sont tous basés sur une réduction des apports en acide gras saturés (ref n°81) et ils varient par l'ajout de diverses recommandations complémentaires comme l'apport d'acide gras polyinsaturés oméga3 (ref n°82) entre autres.

Les acides gras saturés augmentent les taux de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol. On les retrouve principalement dans la consommation de graisses animales tels que lait, fromages, beurre, viande, lard, huile de coco et de palme.

Concernant les acides gras insaturés, il faut faire la distinction entre la conformation “ cis ” retrouvée dans les huiles végétales (olive, colza, maïs) qui apparaissent protecteurs cardio-vasculaires et la conformation “ trans ” retrouvée dans les produits laitiers, la viande et graisse de bœuf et mouton et surtout dans certains produits industriels obtenus par procédé d'hydrogénation

partielle (viennoiserie, margarines, pâtes à tartiner...) qui diminuent le HDL et augmentent le LDL, majorant ainsi le risque cardio-vasculaire.

Parmi les acides gras protecteurs, on distingue les monoinsaturés (huile d'olive) qui diminuent le LDL en préservant le HDL, et les polyinsaturés avec particulièrement les oméga3 (huiles végétales de soja, noix et colza, poissons et certains légumes comme les choux) qui diminuent le LDL et les triglycérides et inhibent l'agrégation plaquettaire.

Plus que la quantité totale des graisses consommées, c'est donc leur qualité qui est apparue déterminante dans la protection ou, a contrario, l'exposition au risque cardiovasculaire.

Si le but des régimes a été longtemps de diminuer la cholestérolémie, des études récentes montrent qu'un régime spécifique dans lequel l'apport de certains aliments peut avoir un effet favorable sur les coronaropathies indépendamment de la cholestérolémie.

Parmi tous ces régimes, le régime méditerranéen a sans doute les effets les plus spectaculaires.

Celui-ci est riche en pain, en fruits et légumes, en poissons, et pauvre en viandes autres que la volaille. Le beurre et la crème y sont remplacés par de l'huile d'olive.

L'étude lyonnaise (ref n°83) a comparé 6 mois après un infarctus du myocarde les effets du régime méditerranéen riche en acide alpha-linoléique, à ceux d'un régime standard traditionnellement préconisé. Cet essai randomisé en simple insu a inclus 605 patients âgés de 54 ans en moyenne avec un suivi de 2 à 5 ans. La fréquence du critère combiné principal (mortalité cardio-vasculaire, IDM non fatal) après 27 mois a été de 5% dans le groupe expérimental et de 21,3% dans le groupe témoin ($p < 0.001$). La mortalité globale a elle aussi diminué (4,5% vs 18%, $p = 0.002$). Un tel régime pourrait permettre d'éviter 2 à 6 accidents pour 100 patients traités pendant 1 an. Cet effet protecteur se maintient à 4 ans. Il n'y a pas eu de différence significative des principaux paramètres lipidiques entre les deux groupes.

D'ailleurs, selon les recommandations de la SFC (ref n°31), le régime méditerranéen doit être mis en œuvre chez tous les patients après un IDM (**Classe I**).

Etant donnée l'efficacité prouvée de l'approche diététique, la prévention secondaire après un IDM doit passer par un entretien systématique avec une diététicienne afin d'apprécier les habitudes alimentaires du patient et par la poursuite d'un suivi diététique en cas de déséquilibre nutritionnel important, idéalement en présence du conjoint. (ref n°80).

4/L'activité sportive

L'activité physique pratiquée régulièrement augmente la tolérance à l'effort, la qualité de vie et améliore les symptômes chez tous les sujets cardiaques.

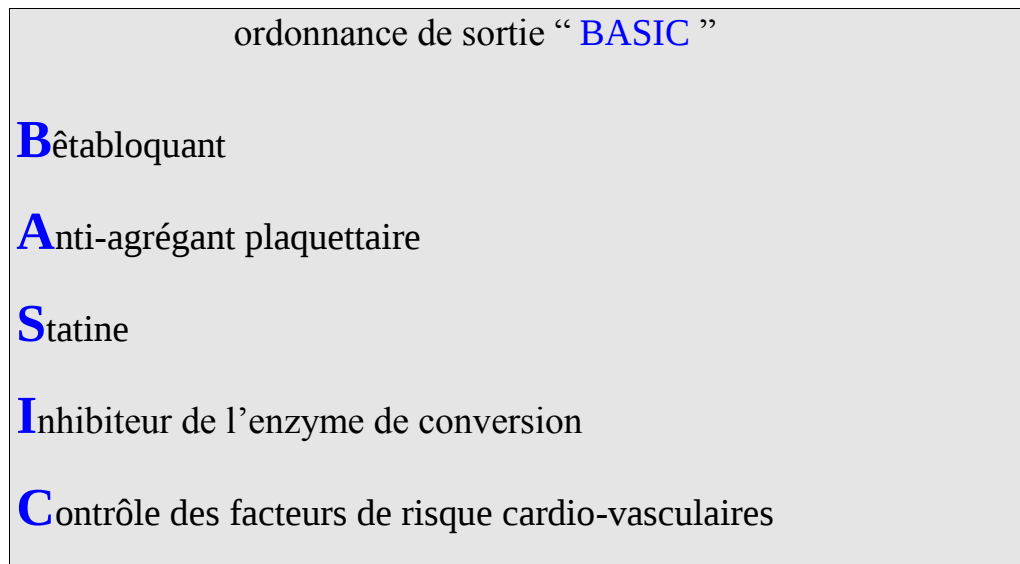
Toutes les études montrent une relation étroite entre exercice et réduction de la morbi-mortalité, ainsi qu'un effet bénéfique sur la progression de l'athérosclérose.

En théorie, les risques de l'exercice physique chez le patient coronarien ne sont pas nuls. Les infarctus du myocarde liés à l'effort sont assez fréquents dans la population générale car l'exercice à haute intensité s'accompagne d'une hyperactivation plaquettaire et d'une tachycardie, et peut être responsable d'une rupture de plaque ou d'un spasme artériel en récupération. Ainsi, le risque d'infarctus a été décrit comme multiplié par 107 chez le sujet sédentaire non coronarien dans l'heure suivant un effort important. Cependant, ce sur risque n'était plus que d'un facteur 2,4 chez le sujet s'entraînant régulièrement. De même, la question du risque d'occlusion de stent coronaire à l'effort intensif s'est posée, mais les recommandations actuelles sont uniquement d'effectuer une épreuve d'effort avant la reprise du sport. Enfin, les principaux événements constatés à l'effort chez les patients coronariens, sont la récurrence de douleurs nécessitant alors un renforcement du traitement anti-angineux plutôt qu'une contre-indication à l'exercice (ref n°68).

L'idéal en post-infarctus, comme nous l'avons vu précédemment, est un ré-entraînement à l'effort encadré.

5/ action multifactorielle

Lors de la dernière décennie, l'ordonnance de sortie du coronarien, en particulier après un infarctus du myocarde, s'est étoffée. Cette évolution a contribué à la diminution de la mortalité grâce une prescription plus fréquente d'une quadrithérapie associée au contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires.



Le pourcentage de patients bénéficiant d'une quadrithérapie à la sortie de l'hôpital passe de seulement 4% dans l'étude Usik 1995, à 27% dans l'étude Usic 2000 (ref n°26).

Hors, l'étude de Mukherjee (ref n°85) a clairement démontré l'intérêt de la prescription d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie, l'association de ces 4 classes médicamenteuses ayant un effet synergique, réduisant d'autant la mortalité.

D'autre part, une étude dérivée de GUSTO II en 1998 (ref n°86) a montré que si on utilisait de façon optimale les traitements recommandés, la mortalité à 1 an de 7743 patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu recrutés aux Etats-Unis, au Canada et en Europe aurait été abaissée de 22%.

Même s'il y a toujours des progrès à réaliser, l'ordonnance de sortie hospitalière semble actuellement tendre de plus en plus vers l'objectif fixé.

Par contre, le suivi à long terme suggère des faiblesses dans l'adaptation des doses du traitement post-infarctus ainsi même que la simple poursuite de celui-ci (ref n°25). Cette phase non hospitalière semble moins étudiée et des questions se posent concernant d'une part les pourcentages actuels de traitement bien mené, et d'autre part l'influence du patient, du spécialiste libéral et du médecin traitant sur la bonne conduite de ce traitement.

Tableau récapitulatif de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde selon l'AHA/ACC (2006) : classes de recommandation et niveaux de preuve.

Antiagrégants	- Aspirine (75à162mg/j) indéfiniment chez tous les patients sans contre-indication. I(A) - Plavix 75mg/j en association à l'aspirine jusqu'à 1 an chez les patients après un syndrome coronaire aigu ou une angioplastie avec stent (>1 mois pour stent nu, >3 à 6 mois pour stent actif). I(B)
Bêta-bloquants	- indéfiniment chez tous les patients qui ont présenté un infarctus du myocarde en dehors des contre-indications. I(A).
IEC	- indéfiniment chez tous les patients avec une FE<40%, hypertension, diabète, insuffisance rénale chronique, en dehors des contre-indications. I(A) - envisagé pour tous les autres patients. I(B) - pour les patient à bas risque avec fraction d'éjection normale, chez qui les facteurs de risque cardio-vasculaires sont bien contrôlés et la revascularisation a été réalisée, l'utilisation des IEC peut être considérée comme optionnelle. IIa(B) - les ARAII : utilisé chez les patients intolérants aux IEC avec une FE<40% I(A), envisagé chez les autres patients intolérants I(B)
Lipides	- objectif : LDL<1g/L I(A) - réduction supplémentaire du LDL à 0,70g/L raisonnable. IIa(A) - conseiller les régimes adaptés. I(B)
Tabac	- objectif : arrêt total du tabac - interroger le patient sur sa consommation tabagique à chaque consultation, l'inciter à l'arrêt total, l'orienter vers des programmes spéciaux ou un traitement substitutif. I(B)
Pression artérielle	- objectif : 140/90 mmHg ou 130/80 mmHg en cas de diabète ou d'insuffisance rénale chronique. - pour tous les patients : contrôle du poids, augmentation de l'activité physique, diminution de l'alcool, diminution du sel, encouragement à la consommation de fruits et légumes. I(B) - pour les patients hypertendus : ajout d'anti-hypertenseur. I(A)
Activité physique	- objectif : 30 minutes, 5 jours/semaine au minimum - test à l'effort pour guider la prescription I(B) - conseiller des programmes d'entraînement médicalisés I(B)
Poids	- objectif : IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m². I(B)

IV/ Matériel et méthodes

A/ objectif de l'étude :

Il s'agit de tester l'impact de la diffusion locale de recommandations de prise en charge du patient en post-infarctus du myocarde sur la prescription du médecin traitant dans les 9 mois suivant la sortie de l'hôpital.

L'objectif est donc d'évaluer l'adhésion des praticiens ainsi que des patients aux recommandations de bonne pratique tant pour la prescription médicamenteuse que pour le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires.

B/ Population :

- critères d'inclusion :

Il s'agit de patients des deux sexes hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie au CHU de Nantes pour un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST, quelque soit le mode de revascularisation.

- recrutement

Deux groupes de patients ont été recrutés de manière prospective et consécutive lors de leur hospitalisation, du mois de mai au mois de août 2006 pour le premier, et du mois de février au mois de juillet 2007 pour le second. Il était initialement prévu de recruter environ 75 patients par groupe. Lors de la deuxième phase, le recrutement s'est poursuivi au delà des chiffres escomptés, et les patients supplémentaires ont été pris en compte.

Pour les patients du deuxième groupe uniquement, un document écrit expliquant les principes du traitement post-infarctus et de la prévention des facteurs de risque leur a été remis de manière systématique et commenté lors de leur hospitalisation. (document présenté en annexe)

De plus, une lettre rappelant succinctement les recommandations en matière de traitement post-infarctus, justifiant le traitement de sortie a été jointe au courrier de sortie adressé à leur médecin traitant. (document présenté en annexe). Le but de cette lettre était de rassurer le médecin traitant sur les prescriptions réalisées, de l'inciter à poursuivre la progression des posologies, et à atteindre les objectifs de prévention secondaire.

C/ recueil des données

- phase hospitalière

Pour chacun des deux groupes, un recueil de données a été effectué à partir du courrier de sortie ou du dossier médical. Il répertorie :

- des données générales telles que l'âge, le sexe, et les différents facteurs de risque (tabac, diabète, HTA, obésité, cholestérolémie, antécédents familiaux),
- les caractéristiques de l'infarctus (caractère inaugural ou non, localisation, atteinte tronculaire, pic de CPK),
- la prise en charge de l'infarctus (délai, mode de revascularisation),
- les éventuelles complications,
- la fraction d'éjection sur l'échographie de fin d'hospitalisation,
- le relevé de l'ordonnance de sortie.

Les posologies des traitements du post-infarctus bêta-bloquants et IEC ont été exprimées en pourcentage de la posologie maximale théorique afin de pouvoir comparer les différentes molécules comme précisé dans les tableaux suivants. La dose idéale efficace pour chaque molécule a été déterminée par rapport aux différents essais thérapeutiques réalisés dans le post-infarctus. En ce qui concerne les statines, la molécule et la posologie ont été conservées.

Tableau 13 : Dose efficace de Bêta-bloquants dans le post infarctus

Metoprolol	200 mg
Carvédilol	50 mg
Aténolol	100 mg
Acébutolol	400 mg

Tableau 14: dose efficace d'inhibiteur de l'enzyme de conversion dans le post-infarctus

Trandolapril	4 mg
Ramipril	10 mg
Périndopril	8 mg
Captopril	150 mg
Enalapril	20 mg

- phase ambulatoire

Six mois après leur infarctus, les patients des deux groupes ont été contactés par téléphone pour leur faire décrire leur traitement du moment en lisant la dernière ordonnance de leur médecin traitant..

Le résultat de leur dernier dosage sérique de LDL-cholestérol leur a été de plus demandé.

.

D/ exploitation des résultats

Toutes les données collectées sont répertoriées et saisies grâce au logiciel excel©.

L'analyse statistique a été effectuée de la manière suivante:

1. Comparaison des deux groupes

Les données quantitatives ont été comparées par un test Z.

Les données qualitatives ont été comparées par un test du chi-2. Lorsque les conditions d'application du chi-2 n'étaient pas valides ($n < 5$) un test exact de Fisher a été utilisé.

2. Evolution des données d'un groupe

Seules les données concernant les patients dont le suivi a été complet ont été analysées.

Les données quantitatives ont été comparées par un test Z pour séries appariées.

Les données qualitatives ont été analysées par le test de chi-2 de Mac Nemar, lorsque les conditions de validité étaient remplies.

Les résultats des deux groupes ont ainsi été comparés afin de déterminer si la diffusion écrite de recommandations au patient et au médecin a influencé favorablement la prescription liée au post-infarctus ainsi que les objectifs de prévention secondaires.

V/ Résultats

Phase hospitalière

71 patients ont été recrutés dans le premier groupe (groupe témoin), et 111 dans le groupe 2 (information remise au patient et au médecin traitant).

Les caractéristiques initiales des patients et les traitements prescrits à la sortie de l'hôpital sont répertoriés dans les tableaux et histogrammes ci-dessous.

	Groupe1	Groupe2	
N	71	111	
Age	62,75	60,81	p>0,05
Sex ratio (1)	69,00%	73,00%	p>0,05
IDM inaugural	58,00%	62,00%	p>0,05
HTA	49,00%	46,00%	p>0,05
Diabète	13,00%	16,00%	p>0,05
HCT	43,00%	38,00%	p>0,05
Obésité	22,00%	20,00%	p>0,05
Tabac	35,00%	41,00%	p>0,05
Familiaux	28,00%	32,00%	p>0,05
LDL (g/L)	1,1	1,15	p>0,05
CPK (UI/L)	1660	2263	p<0,05
Stent (2)	84%	83%	p>0,05
Troncs (3)	1,59	1,51	p>0,05
FE (%)	46,37	48,94	p>0,05
Mortalité (4)	5,60%	4,50%	p>0,05
Hospitalisation (jours)	7,95	7,78	p>0,05

Tableau n°15 : caractéristiques initiales des deux groupes de patients.

(1) pourcentage d'hommes

(2) pourcentage de patients ayant eu l'implantation d'au moins un stent durant l'hospitalisation

(3) nombre moyen de troncs coronaires atteints par patient

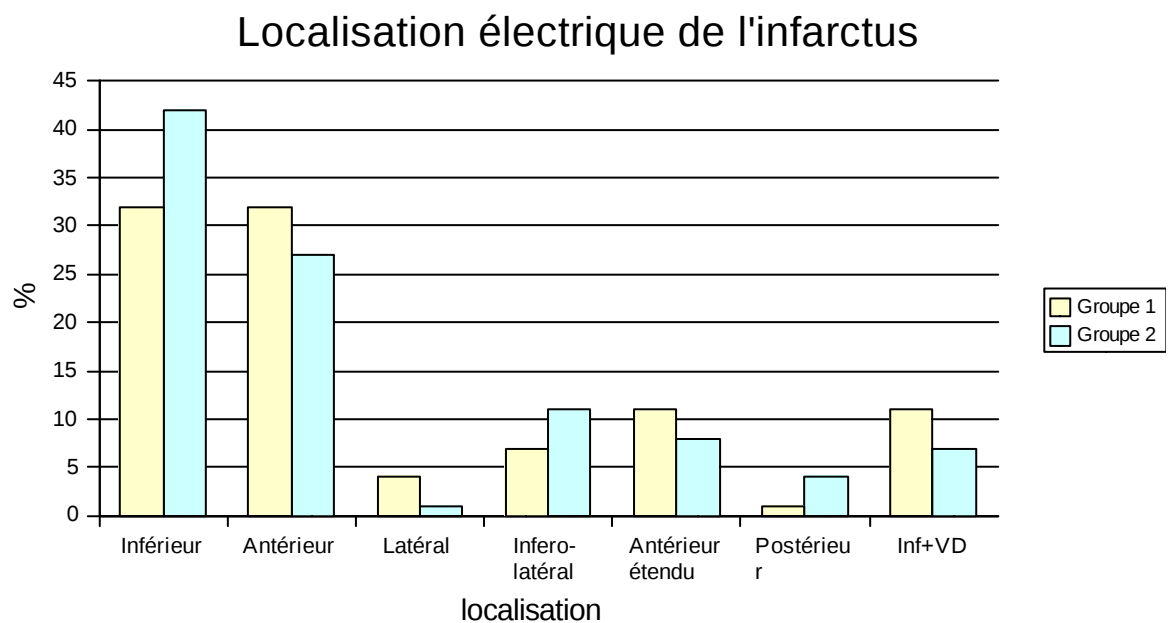
(4) mortalité hospitalière

	Groupe 1	Groupe 2	
Thrombolyse	31%	23%	p>0,05
Angioplastie primaire	53%	56%	p>0,05
Angioplastie sauvetage	20%	18%	p>0,05

Tableau n°15bis : revascularisation

	Groupe 1	Groupe 2
Inférieur	32,00%	42,00%
Antérieur	32,00%	27,00%
Latéral	4,00%	1,00%
Infero-latéral	7,00%	11,00%
Antérieur étendu	11,00%	8,00%
Postérieur	1,00%	4,00%
Inf+VD	11,00%	7,00%

Tableau n° 16: localisation électrique de l'infarctus du myocarde



Histogramme n°2 : localisation électrique des infarctus, en %
 $p > 0,05$ pour toutes les localisations.

	Groupe1 N=67	Groupe2 N=106	
Aspirine	97,00%	97,00%	p>0,05
Plavix	92,00%	98,00%	p>0,05
1 AAP	98,00%	99,00%	p>0,05
2 AAP	89,00%	95,00%	p>0,05
BB	94,00%	97,00%	p>0,05
Dose BB*	46,00%	61,00%	p<0,01
IEC	87,00%	94,00%	p>0,05
Dose IEC*	28,00%	41,00%	p<0,001
Statine	95,00%	98,00%	p>0,05
BASIC*	78,00%	91,00%	p<0,0001

Tableau n°17 : traitement à la sortie de l'hôpital.

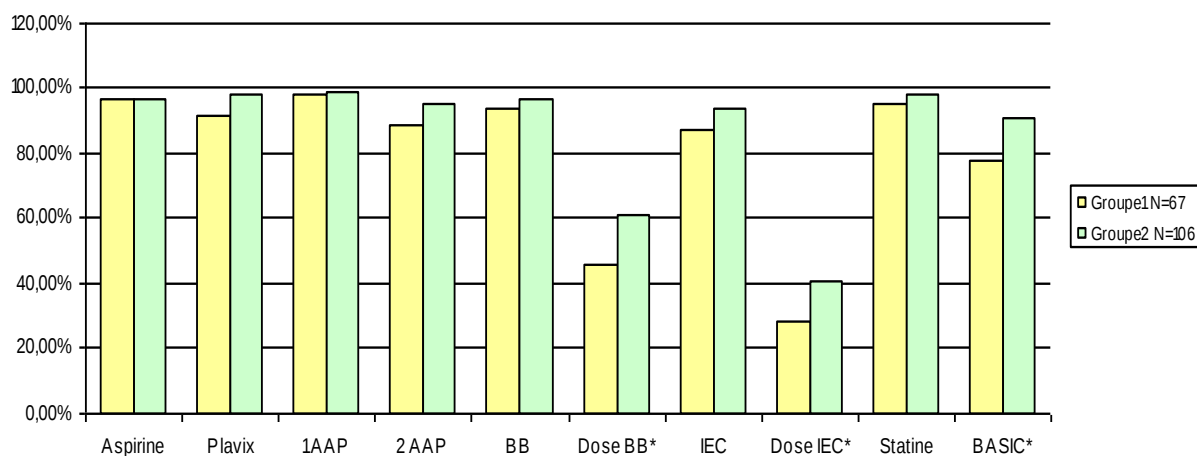
** différence statistiquement significative entre les groupes*

Les doses de bêta-bloquants et d'IEC sont exprimées en % de la posologie maximale recommandée.

AAP : anti-agrégant plaquettaire

BASIC : pourcentage de patients avec un anti-agrégant, un bêta-bloquant, un IEC et une statine sur l'ordonnance de sortie.

Traitement: ordonnance de sortie



Histogramme n°3: ordonnance de sortie hospitalière

	Groupe 1	Groupe 2
Rééducation cardio-vasculaire	15%	23%

Tableau n° 18: taux de patients ayant bénéficié d'une rééducation cardiaque en post-infarctus.
Différence non significative entre les deux groupes.

Phase ambulatoire

Le suivi a été de 9 mois dans les deux groupes. Dans le premier groupe, 9 patients ont été perdus de vue et 3 patients sont décédés au cours de la période de suivi. Dans le deuxième groupe, 18 patients ont été perdus de vue et 1 patient est décédé au cours de la période de suivi.

Le traitement prescrit à l'issue de la période de 9 mois est décrit par les documents ci-dessous.

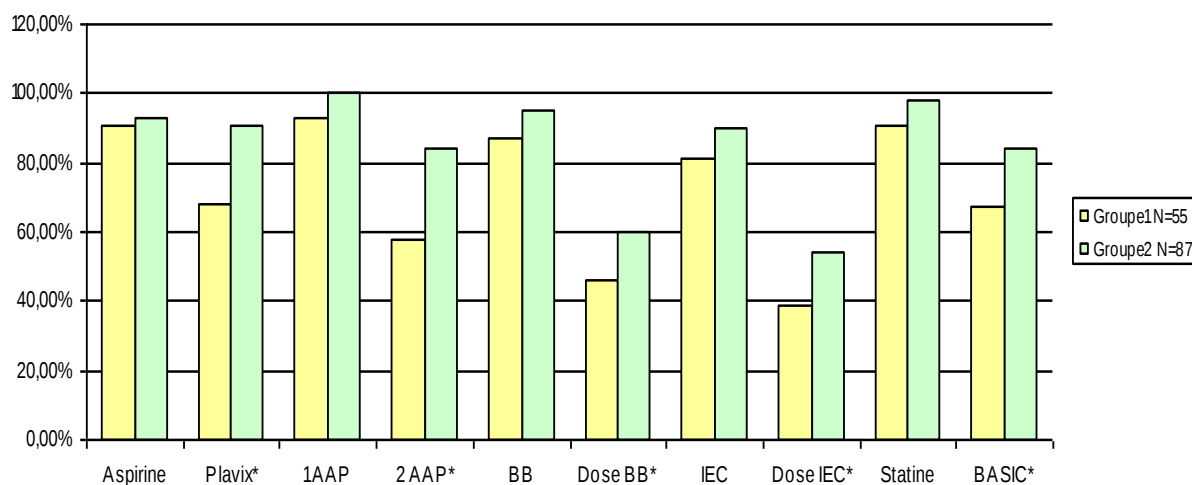
	Groupe1 N=55	Groupe2 N=87	
Aspirine	91,00%	93,00%	p>0,05
Plavix*	68,00%	91,00%	p<0,005
1 AAP	93,00%	100,00%	p>0,05
2 AAP*	58,00%	84,00%	p<0,005
BB	87,00%	95,00%	p>0,05
Dose BB*	46,00%	60,00%	p<0,01
IEC	81,00%	90,00%	p>0,05
Dose IEC*	39,00%	54,00%	p<0,01
Statine	91,00%	98,00%	p>0,05
BASIC*	67,00%	84,00%	p<0,025

Tableau n°19 : traitement ambulatoire après 9 mois.

** différence statistiquement significative entre les groupes*

Les doses de bêta-bloquants et d'IEC sont exprimées en % de la posologie maximale recommandée. AAP : anti-agrégant plaquettaire. BASIC : pourcentage de patients avec un anti-agrégant, un bêta-bloquant, un IEC et une statine sur l'ordonnance de sortie.

Traitement: ordonnance à neuf mois



Histogramme n°4 : ordonnance à 9 mois

Maîtrise des facteurs de risque cardio-vasculaires

	Groupe1 (N=55)	Groupe2 (N=87)	
Dosage LDL	70%	82%	p>0,05
Objectif LDL	80%	82%	p>0,05
LDL moyen (g/L)	0,8	0,8	p>0,05
Tabac	16%	12%	p>0,05

Tableau n°20: bilan lipidique et tabagisme résiduel à l'issue de la période de suivi.

Dosage LDL : % de patients ayant réalisé un bilan lipidique pendant la période de suivi.

Objectif LDL : % de patients ayant réalisé un bilan lipidique, avec un LDL inférieur à 1g/L.

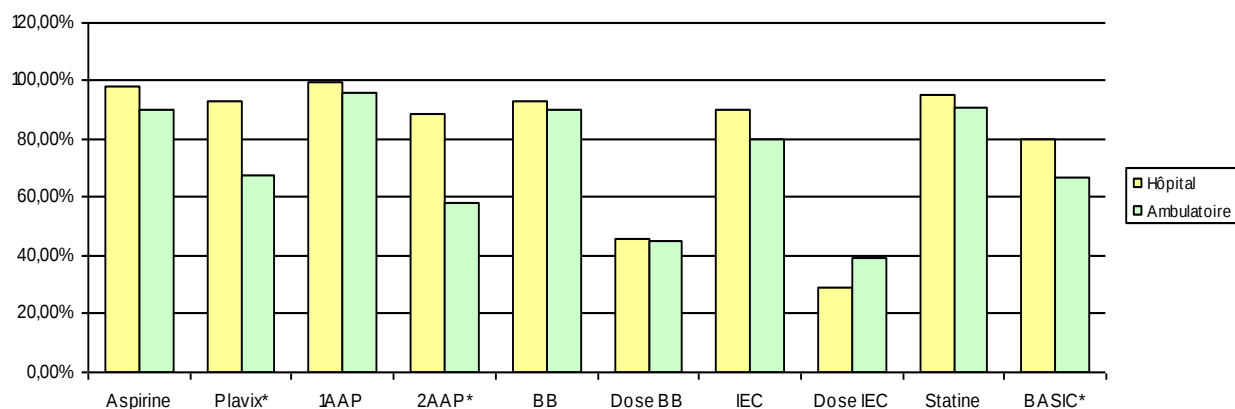
Evolution des traitements

	Hôpital	Ambulatoire	N=55
Aspirine	98,00%	90,00%	#
Plavix*	93,00%	68,00%	p<0,001
1AAP	100,00%	96,00%	#
2AAP*	89,00%	58,00%	p<0,001
BB	93,00%	90,00%	#
Dose BB	46,00%	45,00%	p>0,05
IEC	90,00%	80,00%	#
Dose IEC	29,00%	39,00%	p>0,05
Statine	95,00%	91,00%	#
BASIC*	80,00%	67,00%	p<0,05

Tableau n°21: évolution des traitements du premier groupe.

: nombre de changements de traitement insuffisant pour réaliser un test statistique.

Evolution traitement groupe 1



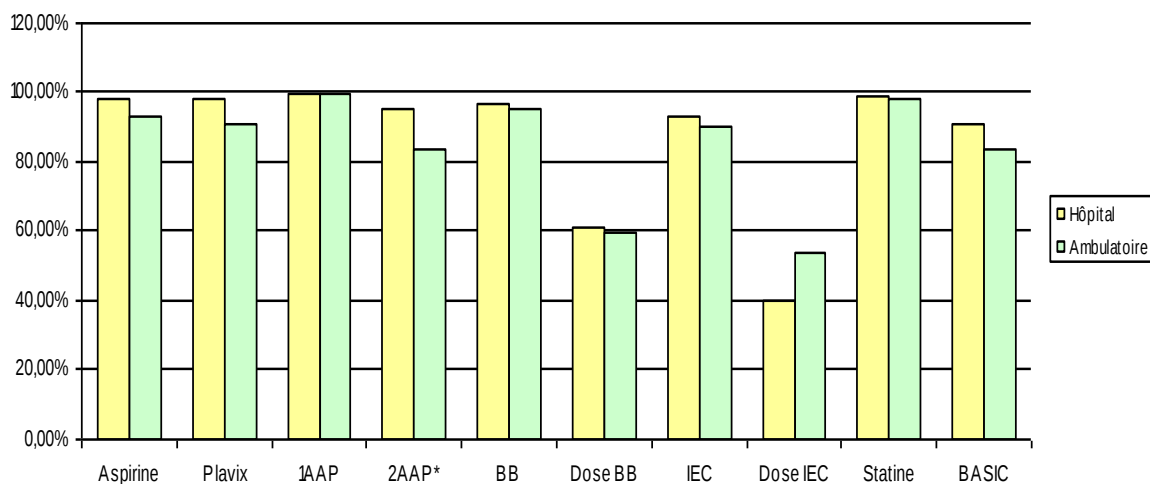
Histogramme n°5: évolution des traitements du groupe 1

	Hôpital	Ambulatoire	N=87
Aspirine	98,00%	93,00%	#
Plavix	98,00%	91,00%	#
1AAP	100,00%	100,00%	#
2AAP*	95,00%	84,00%	p<0,01
BB	97,00%	95,00%	#
Dose BB	61,00%	60,00%	p>0,05
IEC	93,00%	90,00%	p>0,05
Dose IEC	40,00%	54,00%	p>0,05
Statine	99,00%	98,00%	#
BASIC	91,00%	84,00%	p>0,05

Tableau n°22: évolution des traitements du deuxième groupe.

: nombre de changements de traitement insuffisant pour réaliser un test statistique.

Evolution traitement groupe 2



Histogramme n°6: évolution des traitements du groupe 2

VI/ Discussion

A/ Caractères de la population observée

1/ Comparaison à la population française des Infarctus du myocarde

Afin de situer notre échantillon au sein de la population française des infarctus du myocarde, nous avons utilisé en particulier comme élément de comparaison le registre FAST-MI. Celui-ci a recruté 1617 infarctus du myocarde dans les services de soins intensifs français au mois d'octobre 2005, et a pour but d'évaluer leur prise en charge (ref n°27).

caractéristiques	étude nantaise	registre FAST-MI
âge	61,5 ans	64,1 ans
% d'hommes	71,4	71,6%
fibrinolyse	26%	29,2%
ATC primaire	55%	34,8%
Stent	83%	75,8%
FE	47,6%	/
mortalité hospitalière	5%	5,8%
tabac	38,9%	37,5%
diabète	15%	18,9%
HTA	47,2%	49,2%
Hypercholestérolémie	40%	43%
Atcd familiaux	30%	25,1%

Tableau n° 23: comparaison des principales caractéristiques de la population étudiée dans notre étude et de celle du registre de FAST-MI

a) âge et sexe

La moyenne d'âge ainsi que le sexe ratio de notre échantillon de patients correspondent à ceux observés dans les principaux registres étudiant l'infarctus du myocarde en France.

	Usik 95	USIC 2000	FAST-MI	Étude Nantaise
Age en année	66,6	65,4	64,1	61,5
% d'hommes	73	71	71,6	71,4

Tableau n°24 : comparaison de l'âge et du sexe ratio des registres Usik 95, USIC 2000 (ref n°26), FAST-MI (ref n°27), à la population de notre étude.

b/ Facteurs de risque cardio-vasculaires

Parmi les caractéristiques de notre population, il est intéressant de noter l'importance des facteurs de risque modifiables tels que le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle ou encore le diabète. Leurs taux sont relativement élevés, bien qu'ils soient comparables à ceux de la population de FAST-MI. En particulier, la lutte contre le tabac et l'hyper-cholestérolémie s'avère essentielle puisque que 38,9% et 40% de notre population sont respectivement concernés. L'ensemble de ces facteurs de risque représente un important bras de levier dans le domaine de la prévention secondaire.

c) Prise en charge hospitalière

En ce qui concerne la revascularisation à la phase aiguë, les chiffres de notre étude montrent des taux de 26% de fibrinolyse précoce et 55% d'angioplastie primaire. Le taux d'angioplastie primaire semble plus important que dans FAST-MI, et s'explique probablement par l'existence d'un protocole clair de prise en charge régionale de l'infarctus du myocarde dans les Pays de Loire. Les patients de notre étude sont de plus recrutés dans un centre hospitalier universitaire favorisant l'accès à la salle de coronarographie par rapport à certains centres périphériques. Ainsi, le taux de patient ayant eu une angioplastie avec stent au cours de leur hospitalisation est élevé (83%).

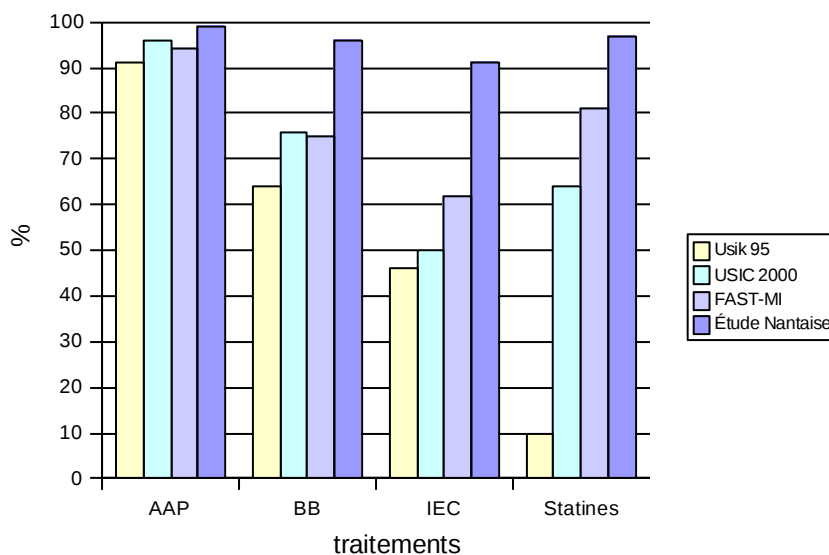
La durée d'hospitalisation semble plutôt longue puisqu'elle est en moyenne supérieure à 7 jours. Même s'il ne s'agit pas d'une recommandation officielle, l'idée actuelle partagée par les centres hospitaliers, est de limiter la durée d'hospitalisation à moins de sept jours dans le cadre des infarctus du myocarde non compliqués. Dans notre cas, cette moyenne est influencée par certains séjours très longs du fait de complications (insuffisance cardiaque post-IDM, choc cardiogénique, AVC, rupture septale...etc).

La mortalité hospitalière de 5% dans notre étude est comparable à celle de FAST-MI (5,8%). Il s'agit de patients tous âgés de plus de 70 ans (moyenne=75,1ans), ce qui reflète les statistiques françaises à ce sujet.

La fraction d'éjection moyenne est plutôt bonne (47,65%). Cela est expliqué par le taux élevé de fibrinolyse et d'angioplastie primaire, en d'autre terme par une prise en charge précoce et efficace.

d) traitement de sortie

On note que l'ordonnance de sortie hospitalière est particulièrement complète comparée aux registres existants. La prise en charge est globalement très bonne : on retrouve en moyenne une prescription d'aspirine dans 96,9% des cas, de plavix dans 95,7%, de bêta-bloquant dans 95,7%, d'IEC dans 91,4% et de statine dans 96,9%. Ces chiffres sont en effet plus élevés que ceux du registre Fast-MI (aspirine 88,1% , plavix 80,2%, bêta-bloquants 75,1% , IEC 62,3%, statines 81,6%)



Histogramme n° 7: évolution de la prescription des 4 grandes classes thérapeutiques en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde selon les registres Usik95, USIC 2000 (ref n° 26), FAST MI (ref n°27), comparés à notre étude.

Les pourcentages représentent les taux de prescription à la sortie de l'hôpital sauf pour Usik 95, où ils correspondent aux médicaments utilisés au cours des 5 premiers jours d'hospitalisation.

Il n'y a pas une grande marge d'amélioration des prescriptions hospitalières, en dehors des doses de bêta-bloquants et d'IEC qui semblent pouvoir être encore perfectibles puisque l'on atteint seulement respectivement 55,2% et 35,8% des doses cibles des grands essais.

Les recommandations concernant le traitement du post-infarctus sont appliquées de façon quasi-optimale, ce qui correspond bien à la mission d'un CHU.

Au total, l'échantillon de patients observés dans cette étude semble représentatif de la population habituelle des infarctus en France. Leur traitement à la phase aiguë semble optimisé en raison du protocole régional de prise en charge. Le traitement médical de fin d'hospitalisation, bien que théoriquement perfectible au regard des grands essais thérapeutiques, semble mieux conduit que ce qui est décrit dans les registres.

2/ Comparaison des deux groupes de l'étude

Les deux groupes de notre étude ont été recrutés chronologiquement, avec un écart de 10 mois. L'absence de randomisation des patients a pu induire d'une part un biais de confusion (modification d'une attitude thérapeutique par exemple) ou de sélection (le recrutement de notre centre ayant pu se modifier). Les caractères des deux groupes ont donc été étudiés pour définir si les populations étaient comparables. Il résulte que les deux groupes sont homogènes au niveau de toutes les caractéristiques citées précédemment. Les biais concernant le recrutement des patients et leur prise en charge à la phase aiguë sont donc probablement minimes.

B/ Objectif principal de l'étude

Le but initial de l'étude était de démontrer qu'il était possible d'influencer favorablement les prescriptions médicales à moyen ou long terme grâce à la diffusion des recommandations. Cet effet bénéfique serait lié en principe à la diminution des interruptions injustifiées de traitement, à l'encouragement à la progression des doses de bêta bloquants et d'IEC, à l'incitation à atteindre les objectifs de prévention secondaire.

A 9 mois, l'objectif semble atteint. En effet, le traitement global post-infarctus est plus complet dans le deuxième groupe: plus de patients conservent du Plavix, donc une bithérapie antiagrégante, plus de patients ont toujours une ordonnance type BASIC, et les posologies de bêta-bloquants et d'IEC sont plus importantes.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats.

Tout d'abord, il pourrait s'agir d'une amélioration de prescription en ville suite à une meilleure connaissance des recommandations: il s'agit de l'hypothèse testée par notre étude.

Ensuite, on pourrait penser que ces différences sont liées à une meilleure prescription dans le deuxième groupe dès la phase hospitalière.

Enfin, ces deux explications peuvent être intriquées.

- En fait, les posologies de bêta-bloquants et d'IEC significativement plus élevées dans le groupe informé à 9 mois reflètent les prescriptions de sortie hospitalières. Ces posologies restent stables dans les deux groupes entre l'ordonnance de sortie et l'ordonnance à 9 mois. L'information n'apporte donc pas le bénéfice escompté sur l'augmentation des doses de ces deux classes pharmacologiques. Ces posologies restent bien inférieures à celles attendues (respectivement 60% et 54% de la dose optimale recommandée pour les bêta-bloquants et les IEC, dans le deuxième groupe).

Il est difficile de faire la part des choses entre un biais lié à l'évolution des pratiques entre les deux périodes de recrutement, ou à une attention particulière des prescripteurs hospitaliers du fait de l'étude en cours. Pour conclure, il serait intéressant de prolonger l'étude en comparant les prescriptions de sortie du deuxième groupe avec celles d'un nouvel échantillon de patients hospitalisés récemment pour un infarctus du myocarde.

Il est possible que l'apparition d'effets secondaires indésirables représente une explication à l'absence d'augmentation des doses par le médecin généraliste. En effet, la toux pour les IEC, ou l'hypotension et l'impuissance pour les bêta-bloquants, par exemple, ne sont pas tolérables au long cours par les patients et représentent un véritable frein à l'adaptation thérapeutique.

De plus, le suivi lors de cette étude a été assez court (9 mois), les patients n'ont pas nécessairement bénéficié de nombreuses consultations sur cette période, ce qui limite les possibilités d'action sur les prescriptions. Il aurait été bon de connaître pour chacun le rythme de leur renouvellement d'ordonnance.

Enfin, le suivi est normalement assuré en collaboration entre le cardiologue et le médecin traitant, notamment l'épreuve d'effort permet d'adapter les posologies de bêta-bloquants. Hors notre étude n'a pas évalué la place du cardiologue pendant cette période de 9 mois, et il serait probablement intéressant d'en connaître plus sur ce sujet afin de comprendre entièrement les mécanismes qui limitent l'augmentation des doses de bêta-bloquants et d'IEC à distance de la sortie hospitalière.

- Le taux de patients bénéficiant d'une ordonnance de type « BASIC » à 9 mois est plus important dans le groupe informé (84% vs 67%, $p < 0,025$), ce qui était déjà le cas initialement dès la sortie hospitalière.

Il est à noter toutefois que dans le premier groupe, le nombre d'ordonnance type « BASIC » diminue significativement entre la prescription hospitalière (80%) et la prescription à 9 mois (67%), alors que pour le deuxième groupe ce nombre reste stable.

L'information sur l'association des quatre classes pharmacologiques recommandées paraît donc bien intégrée en ambulatoire grâce à l'information reçue.

- La prescription d'au moins un anti-agrégant plaquettaire est quasi optimale avec des taux frôlant les 100%, qu'il s'agisse de l'ordonnance de sortie ou de celle à distance. Dans le cas du Plavix, sa prescription dans le deuxième groupe est meilleure à 9 mois alors qu'il n'y avait pas de différence significative sur l'ordonnance de sortie hospitalière entre les deux groupes. Il y a une chute de la prescription entre la sortie et la phase ambulatoire dans le premier groupe, ce qui n'est pas observé dans le deuxième. Lorsqu'on s'intéresse aux taux de prescription de l'association de deux anti-agrégants plaquettaires, on observe également un meilleur taux de prescription à neuf mois dans le deuxième groupe. Cependant, il est vrai que le taux de prescription de la bithérapie antiagrégante diminue significativement dans les deux groupes: les recommandations restent parfois complexes voire floue pour le médecin généraliste puisqu'il est précisé une durée d'association d'au moins un mois et au mieux d'un an.

Au total, la diffusion des informations améliore la prescription à distance des anti-agrégants.

D'autre part, lorsque l'on examine les résultats à 9 mois, il n'existe pas de différence significative entre le nombre de patients sous aspirine, bêta-bloquant, IEC et statine dans les deux groupes. Si l'on compare les chiffres à la sortie hospitalière avec ceux à 9 mois, on observe une faible tendance à la baisse, cependant le nombre d'arrêt de chaque médicament est trop faible pour effectuer des tests statistiques.

Ces résultats semblent meilleurs que dans l'étude internationale de 2004 (ref n°25), puisque cette dernière mettait en évidence un arrêt à 6 mois de l'aspirine chez 8% des patients, des bêta-bloquants chez 11%, des IEC chez 17%, des statines chez 13%.

Comme nous l'avons vu précédemment, la prescription de ces quatre classes pharmacologiques est quasi-optimale à l'hôpital. Cette excellente prescription en ambulatoire est la résultante de l'application quasi-complète des recommandations à l'hôpital et par les praticiens généralistes.

Les taux de LDL-cholestérol initiaux des patients lors de leur hospitalisation sont plutôt bas puisque l'on retrouve en moyenne un LDL à 1,13 g/l. Cependant, ces résultats sont difficilement interprétables car d'une part il est reconnu qu'un dosage au décours d'un infarctus du myocarde ne reflète pas toujours le taux juste puisqu'il peut être sous-estimé, d'autre part les patients déjà traités pour une hypercholestérolémie avaient des objectifs différents en prévention primaire. On retrouve la notion d'un antécédent d'hypercholestérolémie chez 40% des patients recrutés, ce qui représente dans notre échantillon le deuxième facteur de risque en termes de fréquence.

A 9 mois, on observe une baisse significative dans les deux groupes du taux de LDL-cholestérol avec une moyenne de 0,8g/L. L'étude n'a pas influencé cette amélioration : il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

On note que des efforts sont à réaliser sur la surveillance du bilan lipidique en prévention secondaire puisque 22,6% des patients n'ont pas eu de dosage lipidique dans les 9 mois qui ont suivi leur infarctus.

Pour ceux qui ont bénéficié de ce dosage, 80% ont un taux de LDL-Cholestérol en dessous de 1g/L, c'est à dire à l'objectif actuellement recommandé et reconnu en France.

En étudiant au cas par cas les patients présentant des taux supérieurs à 1g/L, on voit que la plupart a une dose de statine maximale (atorvastatine 80 ou rosuvastatine 10). Seuls 2 patients sur 17 n'ont pas de médicament hypolipémiant, et 6 patients sur 17 n'ont pas les doses maximales recommandées de statine. A noter, 1 patient est traité par l'association fibrates et ezetimibe du fait d'une intolérance aux statines.

Au total, il faudrait probablement insister après des médecins généralistes sur l'importance de la

réalisation régulière du bilan lipidique dans les suites de l'infarctus de myocarde afin d'adapter au mieux le traitement. Cependant, concernant les patients dépistés, la prescription et la posologie des statines semblent être connue et bien adaptée aux recommandations de prévention secondaire par les praticiens généralistes. L'initiative d'une association médicamenteuse en cas de non atteinte des objectifs malgré une dose optimale de statine ne semble pas être prise, il s'agit là de molécules récentes et peut-être encore mal connues des généralistes.

On constate un véritable effort concernant le sevrage tabagique puisque l'on passe de 38,9% de patients fumeurs au départ à 13,5% à 9 mois de l'hospitalisation. Il n'y a pas eu d'incidence marquée de l'étude sur le sevrage, par le biais de la diffusion des coordonnées du centre anti-tabac. En effet on ne constate pas de différence significative sur ces résultats entre les deux groupes, mais seulement une tendance. La puissance de l'étude sur ce paramètre est probablement insuffisante étant donné le nombre de patients tabagiques.

Il reste donc une petite marge d'action en prévention secondaire sur les 13,5% de patients non sevrés. La plupart de ceux-ci ont signalé lors de l'enquête téléphonique avoir plusieurs fois tenté l'arrêt du tabac depuis leur infarctus avec multiples rechutes. Il y a donc dans la plupart des cas une prise de conscience.

Enfin, on constate une mortalité faible à 9 mois, puisqu'on retrouve 3 décès dans le premier groupe et 1 décès dans le deuxième groupe. La moitié est d'origine cardio-vasculaire. Etant donné ce taux d'événement bas, il n'a pas été possible de réaliser une comparaison entre les deux groupes.

En conclusion, concernant les prescriptions médicamenteuses, le message destiné aux médecins généralistes semble avoir été reçu concernant la prescription des quatre grandes classes pharmacologiques ayant fait la preuve de leur efficacité dans le traitement du post-infarctus. Globalement, les médecins généralistes renouvellent sans problème les prescriptions hospitalières. Mais ils ne semblent pas prendre d'initiative afin d'augmenter les posologies notamment des IEC et des bêta-bloquants malgré les recommandations qui leur ont été adressées dans le deuxième groupe.

En pratique, après la phase hospitalière, le suivi médical du patient en post-infarctus est coordonné par le médecin généraliste.

Les consultations régulières de renouvellement d'ordonnance, représentent l'occasion de faire le point sur l'observance médicamenteuse, sur les modifications de l'hygiène de vie et sur les cibles de prévention secondaire. Elles permettent en outre d'effectuer les modifications thérapeutiques utiles, d'apporter les conseils nécessaires. Bien souvent en effet, le médecin traitant est sollicité en premier lieu par le patient en cas de question ou d'anomalie. Il doit alors être réactif afin d'orienter éventuellement le patient vers des examens complémentaires ou vers des consultations spécialisées s'ils s'avèrent nécessaires.

Il est donc essentiel que le généraliste soit parfaitement au fait des recommandations de prévention secondaire.

Ces dernières sont en constante évolution nécessitant une formation continue, désormais obligatoire, de la part des médecins généralistes.

Etant donnée l'étendue des sujets sur lesquels les médecins généralistes doivent mettre à jour leurs connaissances, un domaine peut parfois sembler plus obscur et être délaissé. Il semble que des rappels succincts, précis et pédagogiques sur certaines attitudes thérapeutiques particulières puissent alors être utiles. C'est d'ailleurs un moyen utilisé par la CPAM puisqu'elle adresse aux médecins généralistes des tableaux récapitulatifs (par exemple un rappel sur les indications et posologies des antibiotiques courants), afin d'améliorer les pratiques.

Ainsi, la lettre d'information sur la conduite à tenir en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde élaborée dans notre étude semblait opportune dans le but d'éclaircir des prescriptions qui ne sont pas toujours optimales.

Finalement, cette lettre d'information n'a pas permis d'apporter tous les résultats attendus. Quelles peuvent en être les explications?

Il est possible que la lettre n'ait pas toujours été lue, ou bien ait simplement été survolée. En effet, le temps qu'il est possible de consacrer à la lecture du courrier dans une journée de travail est souvent limité. De plus, on peut se demander si le message était assez explicite et facilement compréhensible. La lettre est longue et détaillée. Peut-être faudrait-il améliorer la présentation afin d'être plus rapidement intégrée, par exemple à l'aide d'un tableau concis. Peut-être aurait-il été utile d'ajouter clairement dans la lettre d'information adressée aux médecins généralistes les posologies recommandées pour chaque molécule, qui sont peut-être finalement mal connues, et mettre en avant non seulement les molécules, mais surtout les doses cibles à atteindre.

De plus, on pourrait proposer que le cardiologue rajoute dans son courrier destiné au médecin traitant, lorsqu'il revoit le patient à 1-3 mois ou après avoir augmenté une posologie, la même feuille explicative.

D'autre part, être informé ne signifie pas nécessairement être convaincu. Il est parfois difficile de transposer des recommandations concernant des populations à un patient particulier. Il peut exister une prépondérance de l'expérience personnelle sur la médecine basée sur les preuves. De plus, même si le médecin est convaincu, une forte motivation est tout de même nécessaire pour changer ses habitudes de prescription. Par exemple, nous avons vu qu'à l'hôpital où les spécialistes sont informés et convaincus, la prescription a été améliorée entre les deux groupes, l'étude en cours représentant probablement la motivation nécessaire en plus.

Malgré la lettre d'information, la cardiologie reste pour certains un domaine réservé aux spécialistes entraînant de fait un manque d'initiative en matière de prescription. Il s'agit d'une spécialité qui peut être anxiogène pour certains, avec une valeur symbolique forte puisque l'on s'occupe de l'organe représentant dans l'inconscient collectif la vie et la mort.

Pourtant les prises en charge cardiologiques sont parfaitement codifiées et la lettre adressée aux médecins généralistes de notre étude avait une vocation de réassurance. Le but était entre autre de dédramatiser la manipulation des différentes classes thérapeutiques et de diminuer la crainte des effets secondaires en insistant sur l'importance d'un traitement optimal dans l'intérêt du patient. Nous avons vu que les doses thérapeutiques globalement ne sont pas menées aux objectifs.

Il est possible qu'un seul message écrit soit insuffisant en matière de communication. L'information est probablement d'autant mieux reçue lorsqu'elle est aussi transmise par oral, d'où l'importance de la formation médicale continue qui permet de réunir les praticiens spécialistes et les praticiens généralistes. La formation des médecins généralistes pouvait pour certains, jusqu'à il y a peu de temps, n'être assuré que par l'industrie pharmaceutique, pas le biais de leurs représentants. Ces derniers insistent plutôt sur la molécule et la durée de prescription plus que sur les doses cibles. Désormais, grâce à la formation médicale continue devenue obligatoire, l'éducation sera probablement meilleure et gagnera en objectivité.

Ces rencontres entre spécialistes et généralistes sont utiles afin de renforcer le lien entre le centre hospitalier et le secteur libéral.

En effet, ce lien de confiance, pourtant indispensable dans un but de continuité éducative, est parfois ténu.

Le CHU n'a pas toujours une bonne image auprès des généralistes, qu'il s'agisse de mauvais souvenirs datant de leur formation hospitalière, ou bien d'une peur de jugement, l'image du CHU étant souvent celui de la parole unique à respecter. Hors, les préoccupations hospitalières peuvent sembler parfois éloignée de celle d'un médecin généraliste qui est au contact au quotidien avec le patient dans son cadre de vie.

Les recommandations sont parfois impossible à respecter en ville. Des études d'évaluation sur l'adhésion des patients à la prévention des maladies cardio-vasculaires mettent en évidence des difficultés pour le médecin d'avoir une action éducative et de modifier sur le long terme les habitudes de vie des malades (il s'agit par exemple d'Euroaspire II, cité précédemment).

En pratique, par exemple, le médecin généraliste est parfois confronté à la pression de certains patients, se montrant très compliants lors de leur hospitalisation, et pouvant refuser les modifications thérapeutiques ensuite, avec parfois une inobservance. Il existe une crainte des effets secondaires en particulier, une intolérance parfois au changement.

Il est illusoire de penser que le médecin généraliste puisse imposer des modifications si le patient ne donne pas son accord.

Lors du séjour hospitalier, le patient est sous le choc de son accident cardiaque récent, il n'est pas dans son cadre de vie habituel, il est souvent impressionné par les médecins spécialistes et professeurs, il peut se sentir en position d'infériorité, et ne pas être dans les meilleures dispositions pour discuter.

Le lien qui existe entre un médecin généraliste et son patient est complètement différent. Il s'agit d'un lien de confiance qui s'est construit sur des années. Il n'y a pas lieu de tomber dans le piège de l'observance à tout prix, le but n'est pas de rendre le patient obéissant mais de l'accompagner dans l'éducation. Il s'agit d'écouter le patient avec respect, de le comprendre, de ne pas imposer. En prenant le temps pour construire une relation vraie, en valorisant les initiatives, en soutenant les démarches du patient, qui peut avoir des valeurs et priorités différentes de celles des médecins, nous sommes déjà sans le savoir dans des démarches de promotion de la santé.

Nous ne sommes plus dans l'ancien système plutôt patriarcal, celui dans lequel le patient faisait confiance à son médecin les yeux fermés, et suivait religieusement ses recommandations. Désormais, le patient est un partenaire actif dans les soins médicaux.

La participation du patient au projet de soin dépend, entre autres, de ses capacités cognitives, de ce qu'il entend et comprend, de son état psychologique et émotionnel, de son vécu des effets secondaires.

Les représentations mentales construites au cours de sa vie, les croyances liées à la maladie, la valeur symbolique du médicament, qui sont véhiculés dans son milieu de vie jouent un grand rôle dans les choix qu'il fera. Les bénéfices secondaires attendus de la maladie peuvent parfois représenter un frein dans leur implication.

Une même personne peut être non observante pour des raisons multiples et de façon séquentielle. L'observance fluctue au cours du temps et se prédit difficilement.

Dans notre étude, le patient a reçu de son côté une information, dans le but d'une meilleure compréhension et d'une meilleure adhésion. Elle pourrait apparaître comme un complément utile pour s'y référer et discuter avec proches et médecins.

Cependant, beaucoup de travaux de recherche récents montrent qu'une information ponctuelle est insuffisante. L'information laisse le patient passif, l'éducation le rendrait actif.

L'avenir dans le domaine semble être aux réseaux d'éducation thérapeutique .

En effet, ceux-ci permettent d'accompagner le patient dans le long processus d'acquisition et de maîtrise du risque cardio-vasculaire.

Ce concept d'éducation thérapeutique a été mis en avant par l'OMS :

Tableau n°25: Recommandations de l'OMS, groupe Europe. Les critères de qualité de l'éducation thérapeutique

1. Centrée sur le patient
2. Prise en compte des stades d'adaptation du patient à la maladie
3. Axée sur les besoins objectifs et subjectifs des patients
4. Intégrée au traitement et aux soins
5. Concerne le patient dans sa vie quotidienne
6. Implique l'entourage
7. Adaptée en permanence à l'évolution de la maladie
8. Organisée, structurée
9. Proposée systématiquement à tous les patients
10. Utilise des méthodes et des moyens variés d'apprentissage
11. Multi professionnelle et multidisciplinaire
12. Nécessite un travail en réseau
13. Réalisée par des professionnels formés
14. Evaluée

Plusieurs études anglo-saxonnes dès les années 90 avaient montré l'intérêt de l'éducation thérapeutique (ref n°86).

Une expérience canadienne de 2003 (ref n°87) montre par exemple l'intérêt de visites à domicile d'infirmière dans les suites d'un infarctus du myocarde, prodiguant des soins adaptés, prenant part à l'éducation, effectuant le lien entre patients et médecins.

En France, l'exemple de l'hôpital de Douai (ref n°88) est concluante, avec la mise en place fin 2003 d'une unité transversale d'éducation pour les patients atteints de maladies chroniques, associant les efforts et les compétences des équipes (médicales et para-médicales) des services de pneumologie, pédiatrie, diabétologie-nutrition, et cardiologie, permettant en outre à certains patients atteints de co-morbidité d'accéder à différents programmes de l'unité. En effet, on observe une diminution des réadmissions hospitalières dans le groupe des patients éduqués entraînant une réduction du coût par patient.

Mais surtout, le programme français PEGASE en 2000 (ref n°89) teste formellement le bénéfice d'un programme d'éducation thérapeutique chez le patient à haut risque. Il s'agit d'un programme pour la gestion améliorée des sujets à risque cardio-vasculaire élevé, basé sur des séances collectives mais aussi individuelles. A partir de l'expérience de six centres hospitaliers, 148 médecins libéraux ont été recrutés et randomisés en médecins participants et médecins témoins. Les patients de ces médecins ont bénéficié pour certains d'entre eux du programme PEGASE (398) et les autres (242) n'ont pas fait l'objet d'une éducation. Les bénéfices liés au programme ont été montrés grâce au recueil des facteurs de risque, à une étude nutritionnelle, ainsi qu'une évaluation de l'adhésion aux thérapeutiques et une mesure de la qualité de vie, au début et à la fin de l'étude. Son objectif ultime est de diffuser ce concept d'éducation thérapeutique chez le patient à haut risque à l'ensemble de la communauté cardiologique.

Il s'agit ici non pas d'informer mais d'éduquer la malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat lui permettant d'arriver à un équilibre entre ses aspirations et le contrôle optimal de sa maladie dans le cadre de son projet de vie. Par cette approche centrée sur le patient, l'éducation doit permettre de fixer des objectifs réalistes, intermédiaires, réalisables rapidement, et surtout mesurables par le patient et son médecin. Il ne s'agit pas de réduire l'ensemble des facteurs de risque dans le même temps, l'information même répétée à plusieurs reprise n'a pas forcément d'impact sur les changements de comportement. Le niveau de connaissance n'est pas bien corrélé à l'amélioration des facteurs de risque à long terme. La réussite tient à la prise en considération de concepts sociologiques, de mode de vie, des besoins de chacun (patients, soignants), d'une adaptation locale. Ce concept nécessite la mise en place de réunion de groupe, et surtout de nombreux intervenants multidisciplinaires. Globalement, le déroulement présente trois phases :

- une phase de préparation et de bilan (prise de conscience de l'ensemble des facteurs de risque) ;
- une phase d'action (acquisition de compétences avec résolution de problèmes, communication interpersonnelle en lien avec la mise en place du projet personnel de changement);
- une phase de maintien (renforcement de toutes les compétences acquises, évaluation régulière du projet par le patient en collaboration avec son médecin traitant).

Ce concept a été particulièrement étudié dans l'insuffisance cardiaque (ref n°90 et n°91)

En Loire-Atlantique, dans l'agglomération Nantaise, un exemple de réseau de prise en charge et de traitement a été mis en place concernant les patients insuffisants cardiaques (Respecticoeur). L'équipe est multi-disciplinaire puisqu'il s'agit de cardiologues, diététiciennes, infirmières et psychologues. Le suivi est basé sur la durée avec une éducation initiale, un accompagnement téléphonique, des reprises éducatives individuelles ou collectives, une coordination entre différents partenaires de santé. Une évaluation médico-économique a été réalisée et montre des résultats qui vont dans le sens espéré avec une bonne adhésion des patients et des praticiens, une diminution des dépenses de santé (7900 euros d'économie globale par an et par assuré social) avec notamment une diminution des ré-hospitalisation (-61,5%) et une amélioration de qualité de vie.

Une des grandes réussites de ce réseau est la constitution d'un classeur de prise en charge du patient qui sert de relais entre les différents intervenants. Qu'il s'agisse des patients ou des médecins, l'adhésion à ce support est très bonne.

On pourrait imaginer de la même façon, dans le cas de nos patients en post-infarctus, un carnet de suivi avec les classes thérapeutiques et la dose à atteindre pour chaque molécule. Il apporterait une plus grande clarté bénéfique à tous.

Ces réseaux ne sont pas évidents à mettre en place, que ce soit sur le plan financier ou humain. Les centres de rééducation cardio-vasculaire, dont nous avons vu le grand intérêt précédemment, remplissent en partie le rôle de réseau d'éducation thérapeutique pour le post-infarctus. Il serait bon de les promouvoir et de renforcer leur lien avec les intervenants extérieurs qui prendront le relais comme les médecins généralistes. Dans notre étude, seulement 20% des patients en ont bénéficié.

C/ Limites de l'étude

Le principal biais de l'étude est l'absence de randomisation des patients. D'une part, les deux échantillons de patients auraient pu être différents. En fait nous avons déjà vu que leurs caractéristiques et leurs traitements à la phase aiguë sont semblables. D'autre part les habitudes de prescription des médecins auraient pu évoluer entre les deux périodes de recrutement indépendamment du facteur testé (diffusion des recommandations). Cela reste peu probable car le recrutement des deux groupes n'est espacé que de dix mois et qu'aucun grand essai thérapeutique ni

aucune modification significative des recommandations dans ce domaine n'a été publiée pendant cette période. Néanmoins, ce biais ne peut-être écarté définitivement.

Bien qu'ayant recruté un nombre conséquent de patients à l'échelle d'un service, cette étude manque de puissance pour mettre en évidence de façon significative certaines tendances comme l'augmentation du nombre de patients sous anti-agrégant, bêta bloquant, IEC et statine dans le deuxième groupe.

Enfin, un des acteurs principaux de la prise en charge médicale du post-infarctus n'a pas été pris en compte. Il s'agit du cardiologue libéral qui participe pour une grande part à l'adaptation thérapeutique et qui n'a pas été ciblé par notre information pour des raisons évidentes : il serait mal venu de rappeler à un praticien les recommandations en vigueur dans sa propre spécialité.

VII/ Conclusion

Le traitement du post-infarctus du myocarde fait l'objet de recommandations issues des grands essais cliniques de prévention secondaire. La diffusion locale de ces recommandations a permis d'observer une amélioration significative de la prescription médicale à neuf mois. Ceci est surtout lié à une progression significative des prescriptions hospitalières. Il existe aussi une diminution de l'interruption injustifiée des traitements. La progression des posologies des IEC et bêta bloquants qui était escomptée en ambulatoire n'a malheureusement pas été observée.

L'information réalisée dans notre étude est donc utile mais probablement insuffisante. Beaucoup d'études récentes mettent en avant, dans le cadre de l'éducation lors des maladies chroniques, en prévention secondaire, la nécessité d'une prise en charge intensive, multi-factorielle et faisant intervenir tous les médecins impliqués dans le suivi avec des objectifs plus exigeants qu'en prévention primaire. Ces mesures impliquent donc une approche globale et multi-disciplinaire, ainsi qu'un soutien du patient qui, souvent, est amené à modifier considérablement son mode de vie.

ANNEXES

Lettre confiée aux patients à la sortie hospitalière :

Madame, Monsieur,

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

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

- De l'aspirine (KARDEGIC) et du PLAVIX. Ce sont deux médicaments anti-agrégants plaquettaires, c'est à dire qui diminuent le risque de formation de caillots dans les artères. Ce sont des médicaments obligatoires si un stent (prothèse métallique) a été implanté dans une de vos artères coronaires pour traiter votre infarctus. La durée habituelle de l'association des deux médicaments est de un an mais elle peut varier en fonction des situations. Il est très important de ne pas interrompre ce traitement sans avis de votre médecin généraliste ou de votre cardiologue.
- Un médicament contre le cholestérol (TAHOR, ELISOR, CRESTOR, ZOCOR...). Le but de ce traitement est de diminuer le taux de « mauvais » cholestérol (LDL-cholestérol) en dessous de 1g/litre, même si vous n'aviez pas d'hypercholestérolémie auparavant. Il est donc important de poursuivre le traitement même si vos prises de sang montrent des résultats normaux. Si vous avez des effets indésirables du traitement (douleurs musculaires inhabituelles), il faut en avertir votre médecin.
- Des médicaments pour diminuer la tension artérielle. L'un d'eux est un « bêta-bloquant » (TENORMINE, DETENSIEL, SECTRAL, etc...) et l'autre est un « IEC » (TRIAEC, COVERSYL, ODRIK, etc...). Ces médicaments sont prescrits pour diminuer votre tension artérielle si vous en avez besoin, et pour éviter les complications de l'infarctus du myocarde, comme les troubles du rythme ou l'insuffisance cardiaque. Les doses prescrites à la sortie de l'hôpital ne sont généralement pas définitives et votre médecin traitant ou votre cardiologue vont certainement devoir augmenter les posologies. Il ne faut pas vous en inquiéter. Il ne faut jamais arrêter ces médicaments sans l'avis de votre médecin.
- Un spray sub-lingual de Trinitrine (NATISPRAY). Il faut prendre 1 à 2 bouffées du spray sous la langue, en position assise, en cas de douleur thoracique. Si la douleur disparaît, il faut simplement en avertir votre médecin. Si la douleur ne disparaît pas en 2-3 minutes, il faut craindre une récurrence de l'infarctus du myocarde et appeler le SAMU (15) qui décidera de la meilleure façon de vous prendre en charge. Il ne faut pas prendre de trinitrine en cas d'essoufflement ou de malaise, mais uniquement en cas de douleur de la poitrine.

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

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

Lettre adressée aux médecins traitants :

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

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

- un **Bêta-bloquant** qui doit être poursuivi indéfiniment à la posologie maximale tolérée par le patient. La posologie optimale pourra être mieux définie grâce aux épreuves d'effort qui seront réalisées auprès de son cardiologue.
- Un **inhibiteur de l'enzyme de conversion** qui devra être poursuivi indéfiniment, surtout en cas de dysfonction ventriculaire gauche. La posologie de sortie de l'hôpital est généralement encore insuffisante et il est essentiel de poursuivre l'augmentation des doses progressivement sur quelques semaines pour atteindre la **dose maximale tolérée** par le patient (au mieux ramipril TRIATEC® 10mg/j, périmopril COVERSIL® 8mg/jour, trandolapril ODRIL® 4mg/jour). La survenue d'effets indésirables comme la toux peut conduire à effectuer secondairement un relais par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.
- Une **Statine** qui est prescrite d'emblée à forte dose. Elle doit être poursuivie indéfiniment, même en l'absence de dyslipidémie préexistante. L'objectif de LDL-Cholestérol recommandé est actuellement **inférieur à 1g/L**, mais les données récentes des études suggèrent un bénéfice à obtenir un chiffre le plus bas possible. L'efficacité du traitement peut être estimée par le bilan sanguin 3 mois après l'infarctus.
- Une **association d'anti-agrégants plaquettaires** (Aspirine et Clopidogrel) doit être poursuivie au mieux **1 an**, quelque soit le mode de revascularisation effectuée. Le risque hémorragique est diminué par une posologie d'aspirine inférieure à 100mg/jour, sans diminution de l'efficacité. Le relais est ensuite pris à vie par une mono thérapie soit par Aspirine, soit par Clopidogrel.
- **La prescription de chacune de ces classes thérapeutiques à bonne posologie permet de réduire la mortalité de 20 à 25% et fait l'objet de recommandations nationales et internationales fondées sur des études randomisées de grande échelle.**

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

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

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

Bien confraternellement.

En bref...

B Bêta-bloquant

A Antiagrégants

S Statines

I IEC

C Correction des facteurs de risques :
Aide au sevrage tabagique (tel : 02 40 16 52 32)
LDL<1g/L au 3ème mois
TA<140/90 et 130/80 pour le diabétique
et l'insuffisant renal avec protéinurie.
Glycémie au 3ème mois pour dépistage d'un diabète.

Liste des abréviations :

AMM : autorisation de mise sur le marché
ATC ; angioplastie trans-luminale coronaire
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : anti-vitamines K
BB : bêta bloquant
ECG : électrocardiogramme
FE : fraction d'éjection
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : insuffisance cardiaque
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RR : risque relatif

BIBLIOGRAPHIE

n°1

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K. Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration Procedures, Event Rates, and Case-Fatality Rates in 38 Populations From 21 Countries in Four Continents. WHO MONICA Project. *Lancet*, 1999, 353, 1547-58

n°2

Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13

n°3

Thygesen K, Alpert JS, White HD. task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53

n°4

Harvey D White. Evolution of the definition of myocardial infarction : what are the implications of a new universal definition? *Heart* 2008;94;679-684

n°5

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality :10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 1999, 353, 1547-58.

n°6

BelginUnal, MD, MPH; Julia Alison Critchley, DPhil; Simon Capewelle, MD. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109:1101-1107

n°7

Recommandations de la société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. *Arch. Mal. Coeur Vais.*,2001, 94 (7), 696-726.

n°8

EUROASPIRE I and II :Clinical reality of coronary prevention guide lines :a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries; *Lancet*, 2001, 357, 995-1001.

n°9

Conférence de consensus.Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. 23 novembre 2006. Société française de cardiologie/Société Francophone de médecine d'urgence. Publication de l'HAS.

n°10

De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5

n°11

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20

n°12

Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST- segment elevation myocardial infarction : a comprehensive review of contemporary management option. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:917-29

n°13

Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Comparison of angioplasty and pre-hospital thrombolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) investigators. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty : data from the CAPTIM randomized trial. *Circulation* 2003;108:2851-6

n°14

Svilaas T, Vlaar PJ, Van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67

n°15

Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome : prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333(7578):1091.

n°16

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86

n°17

CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic event (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39

n°18

EPSIM Research group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982;307:701-8

n°19

CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033-41.

n°20

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.

n°21

Ron J.G. Peters, MD; Shamir R. Mehta et al. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Observations. From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation* 2003;108;1682-1687.

n°22

Huyen Tran Shamir R Mehta John W Eikelboom. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(4) 379–387.

n°23

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention : a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.

n°24

The task force for percutaneous coronary interventions of European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J* 15 mars 2005 :1-44

n°25

Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med* 2004;117:73-81

n°26

Danchin N, Hanania G, Grenier O. Trends of discharge prescription in patients hospitalised for acute coronary syndromes in France from 1995 to 2000. Data from Usik 1995, Prevenir 1, Prevenir 2 and Usic 2000 survey. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2003 Feb;52(1):1-6

n°27

Cambou JP, Simon T, Mulak G. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. Arch Mal Coeur Vaiss. 2007 Jun-Jul;100(6-7):524-34.

n°28

First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS 1. Lancet 1986 ; 2 : 57-67.

n°29

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985 Mar-Apr; 27 : 335-71 .

n°30

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction : systematic review and meta regression analysis. Br Med J 1999 ; 318 : 1730-7.

n°31

Delahaye F, Bory M, Danchin N et al. Recommandations de la Société Française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aigue. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, tome 94, n°7, juillet 2001; 697-72

n°32

Lopez-Sendon J, Chairperson, Swedberg and al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004 Aug; 25:1341-62

n°33

The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Sub group findings from randomized trials in postinfarction patients. Eur Heart J 1988;9:8-16.

n°34

Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. Am J Cardiol 1990;66:251-60.

n°35

Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 1981;2:823-7.

n°36

Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981;304:1055-8.

n°37

The Beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. Jama 1981;246:2073-4.

n°38

Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1457-8

n°39

Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med. 1998 Aug 20;339(8):489-97

n°40

Gheorghiade M, Goldstein S. beta-Blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation 2002;106:394-8.

n°41

Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66:779-85.

n°42

Lopez-Sendon J, Chairperson, Swedberg and al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004 Aug; 25:1454-70

n°43

Latini R, Maggioni AP, Flather M. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials. Circulation 1995;92:3132-3137

n°44

ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction : systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. Circulation 1998 Jun 9 ;97(22) :2202-12

n°45

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327:669-77

n°46

Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE). Lancet 1993;342:821-8

n°47

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE and al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995 Dec 21;333(25):1670-6.

n°48

Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M et al. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000 May 6;355(9215):1575-81

n°49

The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782-8

n°50

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53

n°51

The PEACE trials investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058-68

n°52

Dagenais GR, Pogue J, Fox K. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet. 2006 Aug 12;368:581-8.

n°53

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003 Nov 13;349(20):1893-906

n°54

National cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults. Circulation 1994;89:1333-445

n°55

Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:1112-8

n°56

The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

n°57

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.

n°58

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57

n°59

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

n°60

Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald, Carolyn H et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE-IT). Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.

n°61

Stefano Bertolini a, Gabriele Bittolo Bon b, L. Malcolm Campbell. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997;130 : 191–197

n°62

Peter Jones, Stephanie Kafonek, Irene Laurora, and Donald Hunninghake, for the CURVES Investigators. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582–587

n°63

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2004; 171: 145-55.

n°64

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.

n°65

John C. LaRosa, Scott M. Grundy, for the treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35

n°66

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.

n°67

2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With

ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;117:297-329

n°68
Meutin P, Pavy B. benefits and risks of exercise training in coronary artery disease patients. *Ann Cardiol angio* 2006;55:171-177

n°69
Brandy, Witt et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:988-96

n°70
Monpère, Sellier, Meurin. Recommandations de la SFC concernant la pratique de la réadaptation cardio-vasculaire chez l'adulte. 2ème version. *Arch Mal Coeur* 2002;95:962-97

n°71
Witt, Thomas, Roger. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction : a review to understand barriers to participation and potential solutions. *Eur Med Phys* 2005;41:27-34

n°72
ANAES, service évaluation en santé publique, méthode d'évaluation du risque cardio-vasculaire globale, juin 2004

n°73
TEO, Ounpuu, Yusuf. Interheart Study Investigators. Tobacco use risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study : a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58

n°74
Recommandations de bonnes pratiques. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. *Afssaps*. Mai 2003

n°75
ABERG A., BERGSTRAND R., et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br. Heart J.* 1983; 49: 416-22.

n°76
WILSON K., GIBSON N., et al. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction : meta-analysis of cohort studies. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160(7), 939-44

n°77
De Backer G. Evidence-based goals versus achievement in clinical practice in secondary prevention of coronary heart disease: findings in EUROASPIRE II. *Atheroscler* 2002;Suppl(2):13-7.

n°78
Taylor, Houston-Miller, Killen, DeBusk. Smoking cessation after acute myocardial infarction : effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med.* 1990;113(2):118-23.

n°79
Hagège Albert-Alain. Prise en charge du patient coronarien chronique. *Rev Prat.* 2008;58:1541-1546

n°80
Recommendation of the Second Joint Task Force of European and Other Societies in coronary prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503

n°81
Leren P. The Oslo Diet-Heart Study. Eleven year Report. *Circulation* 1970;42:935-42.

n°82
Singh RB, Rastogi SS, Verma R et al. Randomized controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction : results of one year follow-up. *BMJ* 1992;304:1015-9.

n°83
De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.

n°84

Mukherjee D, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;109:745-749.

n°85

Alexander K, Peterson E et al. Potential impact of evidence based-medicine in acute coronary syndromes : insights from GUSTO-IIb. *JACC* 1998;32:2023-30

n°86

Mullen PD, Simons-Morton DG, Ramirez G and al. Analysis of trials evaluating patient education and counselling for three groups of preventing health behavior. *Patient Educ Couns* 1997;32:157-73

n°87

Young W, Rewa G, Goodman S. Evaluation of a community-based inner-city disease management program for post-myocardial infarction patients : a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;169(9):905-9

n°88

Dujardin J.J, Joly P, Jadoureck O. Education for chronic cardiologic disease in a transversal multidisciplinary unit : the experience of a general hospital center. *Annales de cardiologie et d'Angiologie* 2005;54:305-309

n°89

Ferrieres J, Durack-Bown I, Giral P. Education thérapeutique et patient à haut risque : une nouvelle approche en cardiologie. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2006;55:27-31

n°90

Yves Juillière, JN. Trochu, Patrick Jourdain, Jérôme Roncalli. Creation of standardized tools for therapeutic education specifically dedicated to chronic heart failure patient ; The French I-CARE project. *International journal of cardiology* 2006;113:355-363

n°91

A-L Laprerie, L. Le Hélias, P. Herbouiller, V. Hosler, J-N. Trochu. Education and multidisciplinary management in chronic congestive heart failure. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie* 2007;56:159-160

n°92

Blais Sandrine et al. Tableau de bord régional sur la santé. La Santé Observée dans les Pays de Loire. Edition 2007.

Diffusion locale des recommandations de traitement en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde : impact sur les prescriptions à moyen terme.

RESUME

L'infarctus du myocarde est un enjeu de santé publique important du fait de sa fréquence et de sa morbi-mortalité élevées. Quatre grandes classes thérapeutiques ont fait preuve de leur efficacité en prévention secondaire : les anti-agrégants plaquettaires, les bêta-bloquants, les IEC et les statines. Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire s'avère de plus essentiel. Si l'ordonnance de sortie hospitalière est quasi-optimale, les prescriptions à distance s'altèrent. L'impact d'une information concernant le traitement du post-infarctus, destinée aux patients et aux médecins généralistes, sur le taux de prescription à distance de l'infarctus, fait l'objet d'une étude prospective dans la région nantaise. L'objectif semble globalement atteint puisque la diffusion de l'information permet d'améliorer l'ordonnance de type « BASIC ». Pourtant, des efforts restent à effectuer sur l'augmentation des posologies des bêta-bloquants et des IEC.

MOTS-CLES

Infarctus du myocarde; prévention secondaire; information; éducation.