

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 071/11

**LA PREVENTION SECONDAIRE APRES UN INFARCTUS
DU MYOCARDE: ENTRE LA REALITE
ET LES RECOMMANDATIONS
(A propos de 80 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/04/2011

PAR

Mlle. CHIKHI LALLA FATIMA

Née le 09 Novembre 1981 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Infarctus du myocarde - Prévention secondaire - Compliance

JURY

M. NAZZI MBAREK.....	PRESIDENT
Professeur de Cardiologie	
M. AKOUDAD HAFID.....	RAPPORTEUR
Professeur de Cardiologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	} JUGES
Professeur agrégé de Neurologie	
M. JEAN MICHEL JULIARD.....	
Cardiologue interventionnel. Hôpital de Bichat. Paris	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
MATERIEL ET METHODES	7
A- critères d'inclusion.....	8
B- Objectif du travail.....	8
C- Mode de recueil des données	8
D- Le recul des patients	10
RESULTATS	11
A- Epidémiologie	12
1- Répartition selon le sexe et l'âge	12
2- Le degré d'instruction.....	12
B- Les facteurs de risque cardiovasculaire	13
C- Prise en charge thérapeutique.	14
D- L'ordonnance à la sortie.....	14
E- L'observance thérapeutique	15
1- Le degré d'alphabétisation et l'observance thérapeutique.....	16
2- L'observance thérapeutique et revascularisation.....	16
3- L'observance thérapeutique chez le patient diabétique.....	17
4- L'observance thérapeutique chez le tabagique	17
F- Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire	18
1- Le sevrage tabagique	18
2- Les chiffres tensionnels	18
3- Le diamètre ombilical	19
-Chez les hommes	19

-Chez les femmes	20
4-Le LDL cholestérol	21
5- L'équilibre glycémique.....	22
Notre travail en bref.....	23
Discussion	24
Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.....	25
A- Contrôle du diabète	26
B- Contrôle de la pression artérielle	27
C- Le sevrage tabagique	28
D- La dyslipidémie.....	29
1- Régime alimentaire.....	29
2- Médicaments.....	30
E- L'activité physique et la réadaptation cardiaque	32
Les médicaments à prescrire après un infarctus du myocarde	34
A- Les bêtabloquants.....	36
B- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	38
C- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	40
D- Les anti thrombotiques	41
1- Les antiagrégants plaquettaires	41
2- Les anticoagulants.....	42
E- Les statines	44
F- Autres	44
1- Les antagonistes calciques.....	44
2- Les dérivés nitrés.....	44
3- Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone.....	44
4- Les diurétiques.....	45

5- L'ivabradine.....	45
La compliance au traitement	46
A- L'ampleur du problème et l'état des lieux.....	47
B- Les facteurs influençant la compliance au traitement.....	49
1- Facteurs liés au patient	50
2- Facteurs liés à la relation patient-prescripteur	51
3- Facteurs liés à la relation patient-système de santé.....	51
Conclusion.....	52
Résumé	54
Bibliographie.....	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

- CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
- FCDCVX: Facteurs de risque cardiovasculaire.
- SCA : Syndrome coronaire aigu.
- DO : Diamètre ombilicale.
- IMC : Indice de la masse corporelle.
- LDL: Low density lipoprotein.
- HDL : High density Lipoprotein.
- NYHA: New York heart association.
- AVK: Anti vitamines K.
- IDM: Infarctus du myocarde.
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- BB : Beta bloquant.
- ARA II : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.
- AAP : Antiagrégants plaquettaires.
- AVC : Accident vasculaire cérébrale.
- INR : International Normalized Ratio.
- ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire.
- ACC: American college of cardiology.
- AHA : American heart association.

INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde qui peut constituer l'évènement inaugural de la maladie coronaire a bénéficié de l'amélioration de la prise en charge initiale en particulier grâce à la revascularisation. Néanmoins, malgré ce progrès thérapeutique, les patients qui ont présenté un IDM restent à très haut risque de survenue d'évènements ultérieurs comme la récurrence de l'infarctus, l'insuffisance cardiaque voire la mort subite. Le rôle de la prévention secondaire est de diminuer le risque de survenue de ces évènements tout en contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans ce contexte, le bénéfice de la prévention secondaire a été largement démontré à la lumière d'essais thérapeutiques de qualité. Cependant, malgré la diffusion des principes de cette prévention par les sociétés savantes, un gap persiste entre la réalité clinique sur le terrain et les objectifs de la prévention recommandés par les guidelines.

Le but de ce travail est d'apprécier la qualité de la prise en charge du post-IDM chez une population de patients ayant souffert de ce syndrome coronaire.

Les questions suivantes ont été ainsi posées :

- Quelle est l'ordonnance de sortie des patients ayant présenté un IDM et sa correspondance aux recommandations?
- Quelle est la qualité de l'observance thérapeutique des patients et quels sont les facteurs qui influencent cette compliance ?
- Quelle est la qualité de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ? Les objectifs de cette prévention ont-ils été atteints ?

MATERIEL

ET

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclut 80 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST, datant d'au moins 6 mois.

A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Infarctus du myocarde revascularisé ou non.
- Recul d'au moins 6 mois.

B. OBJECTIF DU TRAVAIL

Le but de notre travail est d'évaluer l'adhérence de nos patients aux traitements prescrits et le niveau de contrôle des FDRCVx dans le post-infarctus.

C. MODE DE RECEUIL DES DONNEES

Les données de référence, qui correspondent au profil des patients à leur sortie de l'hôpital, ont été récupérées à partir du registre prospectif des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST tenu au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès.

Le suivi, réalisé aux consultations, a permis de recueillir les informations suivantes:

- L'adhérence des patients aux traitements prescrits à la sortie de l'hôpital.
- Le niveau de contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires : le sevrage tabagique, les chiffres tensionnels, le diamètre ombilical (DO), l'index de la masse corporelle (IMC), le niveau du LDLc et l'hémoglobine glyquée.

Fiche d'exploitation de notre étude

La prévention secondaire après un infarctus du myocarde entre les recommandations et la réalité

Non et prénom :

NO :

N° de Téléphone :

Age :

Degré d' instruction :

Date d'hospitalisation :

Date de sortie :

- Ordonnance de sortie :

Clopidogrel AAP Statine

BBloquants

IEC

Autre

- Observance thérapeutique :

Oui

Non

Traitement arrêté :

Cause :

- Sevrage tabagique :

Oui

Non

- Chiffres tensionnels :

- A la sortie :

- Actuellement :

- Diamètre ombilical :
 - Au cours de l'hospitalisation :
 - Actuellement :
- IMC :
 - Au cours de l'hospitalisation:
 - Actuellement :
- LDL :
 - Au cours de l'hospitalisation :
 - Actuellement
- Hb glyquée :
 - Au cours de l'hospitalisation :
 - Actuellement :

D- le recul des patients

Les patients ont été revus en consultation après une période datant d'au moins 6 mois de l'IDM.

Résultats

A. Epidémiologie

1-Répartition selon le sexe et l'âge

75 % des patients sont des hommes, avec un âge moyen de 65 ans (extrêmes entre 37 et 80 ans) (Fig.1).

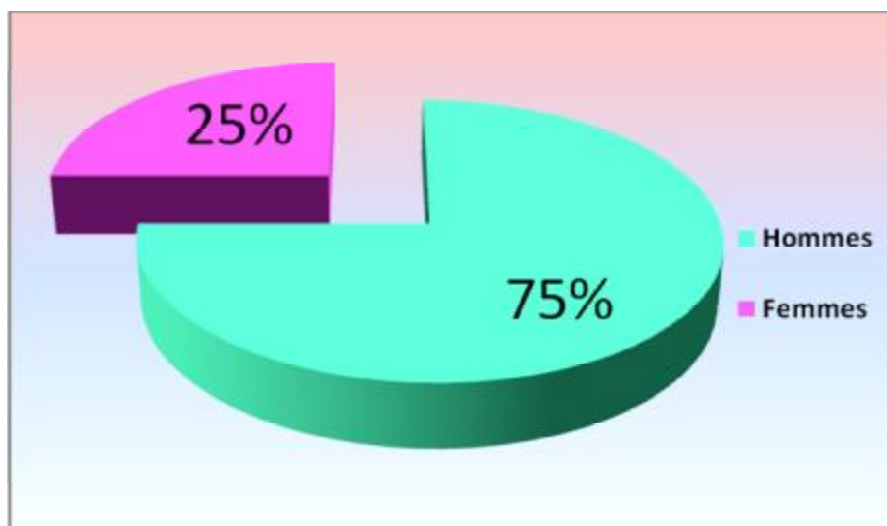


Fig.1 : répartition selon le sexe

2-Le degré d'instruction

La moitié de nos patients sont des analphabètes dont la moitié ont un niveau primaire (Fig. 2).

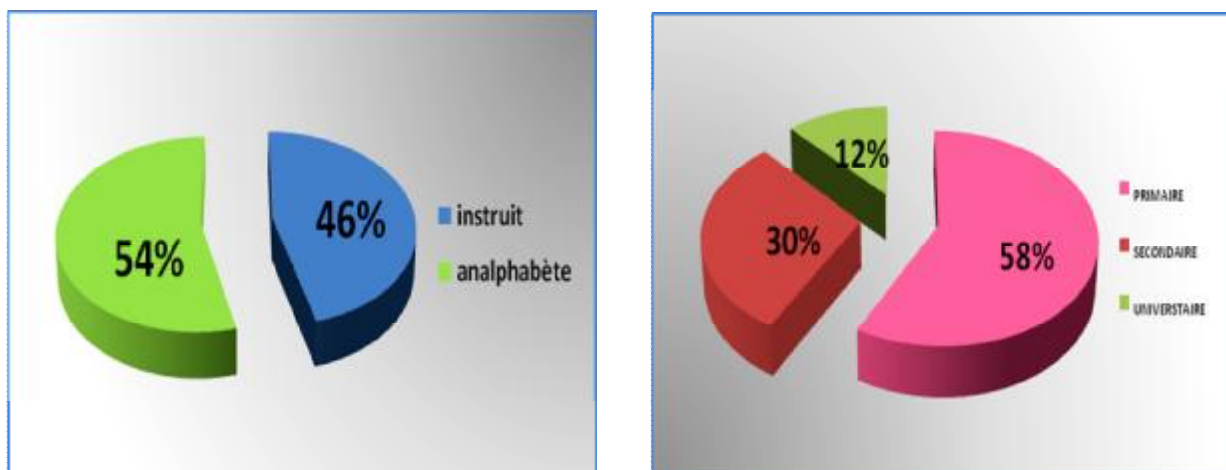


Fig. 2 : le degré d'instruction

B. Les facteurs de risque cardiovasculaire

32 % des patients sont diabétiques et le tabagisme est également retrouvé chez 1/3 des patients.

58 % de nos patients avaient à l'admission un indice de masse corporelle élevé (Fig.3).

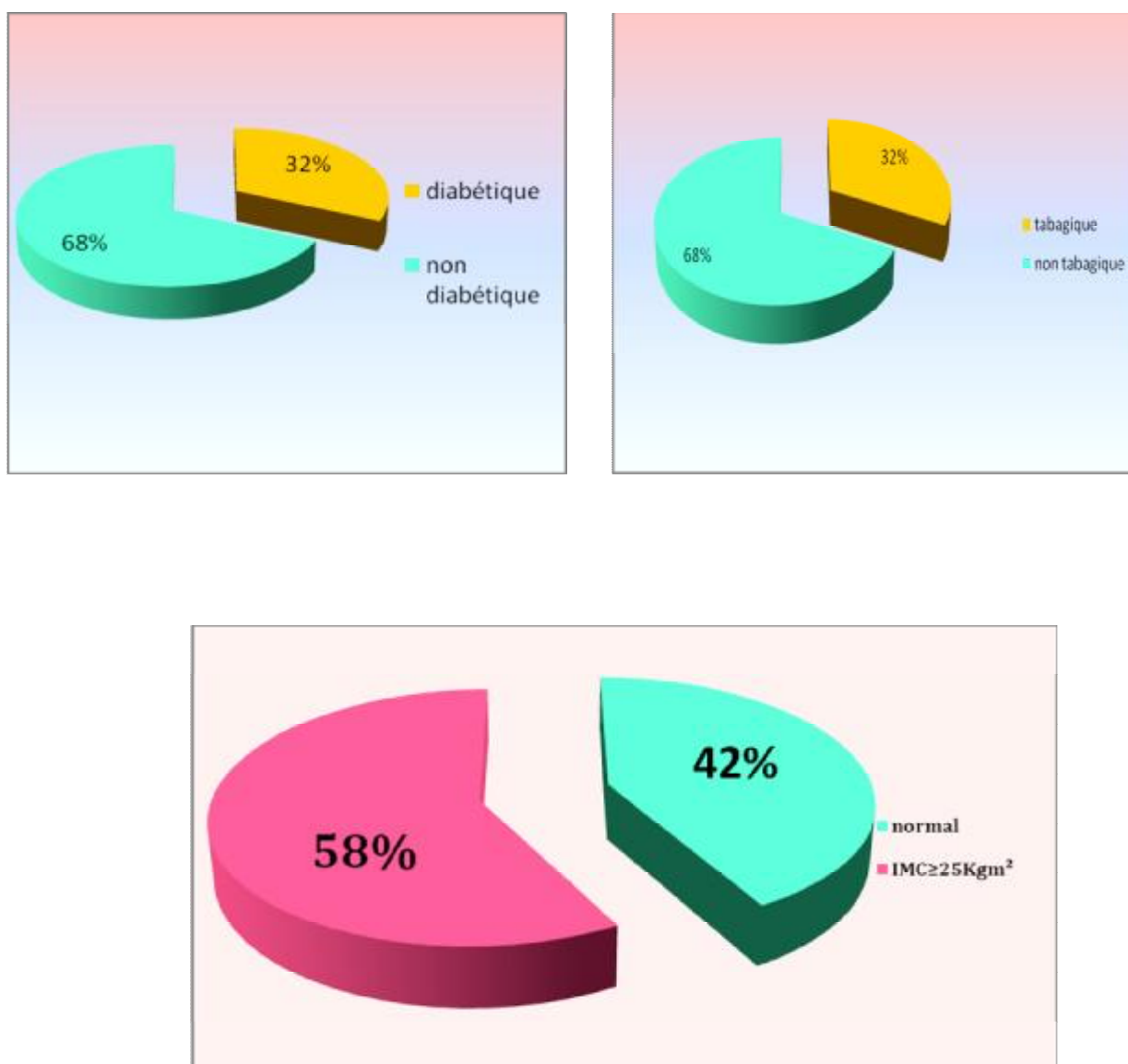


Fig. 3 : facteurs de risque cardiovasculaire

C- Prise en charge thérapeutique

La moitié de nos patients n'ont pas été revascularisé, 34% ont été thrombolysés et 16% ont bénéficié d'une angioplastie primaire (Fig. 4).

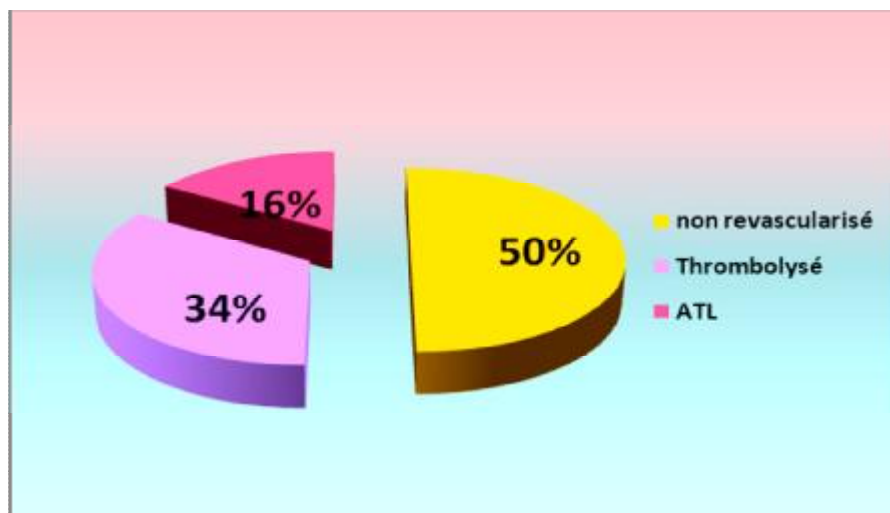


Fig. 4: stratégie de reperfusion à la phase aigue

D- l'ordonnance à la sortie

A leur sortie de l'hôpital, tous les patients ont été mis sous aspirine et statine. La moitié des malades a reçu l'association des médicaments suivants : aspirine+clopidogrel+bétabloqueur+IEC+ statine (Fig.5).

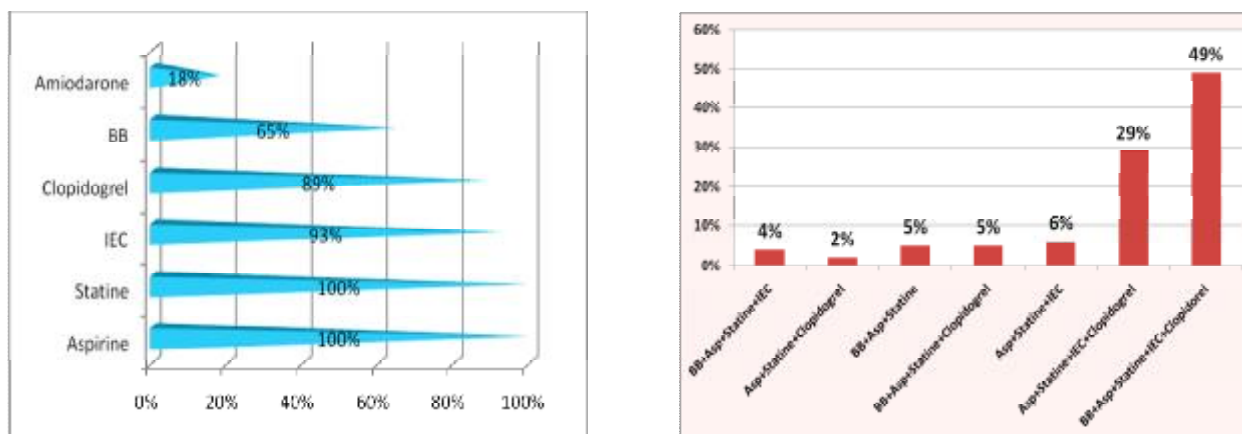


Fig. 5: l'ordonnance à la sortie

E- L'observance thérapeutique

- Après un suivi minimum de 6 mois 33% des patients ont arrêté au moins un médicament (Fig. 6).

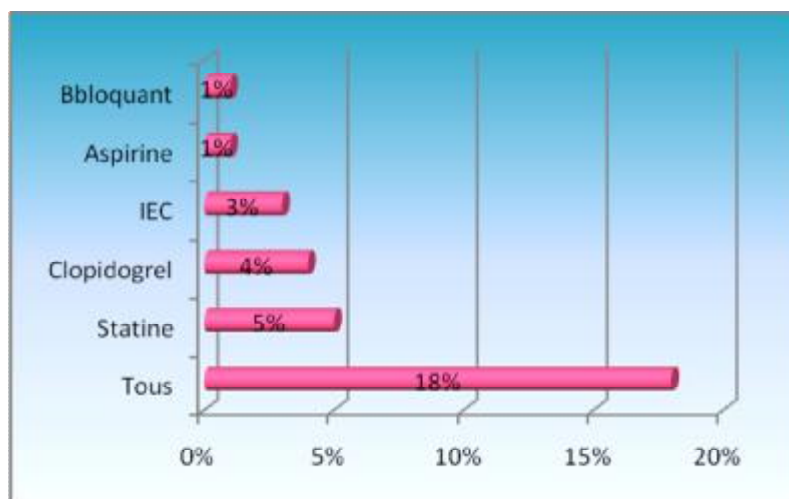


Fig. 6: le médicament arrêté

- Cette interruption du traitement est souvent due à un manque de moyens (78%), et dans un tiers des cas suite à la constatation d'une amélioration fonctionnelle (Fig. 7).

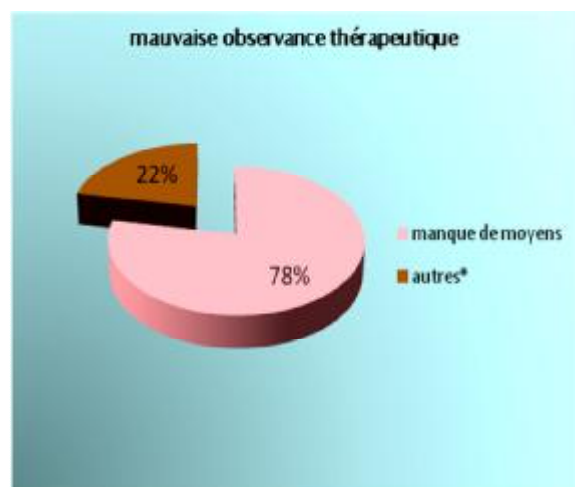
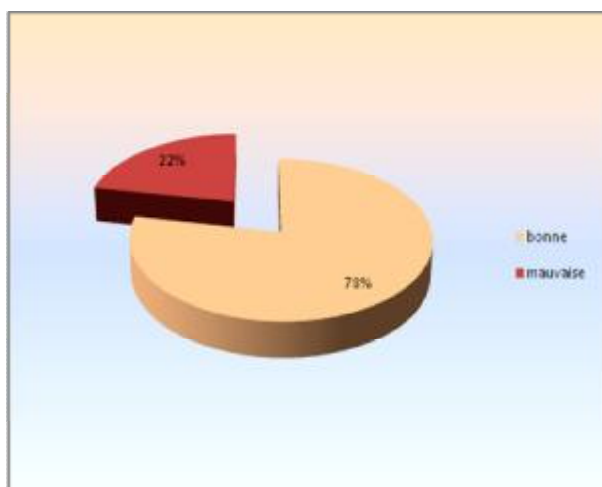


Fig.7: l'observance thérapeutique

1 -Le degré d’alphabétisation et l’observance thérapeutique

Le degré d’instruction ne paraît pas être un facteur influençant le niveau d’observance thérapeutique (Fig.8).

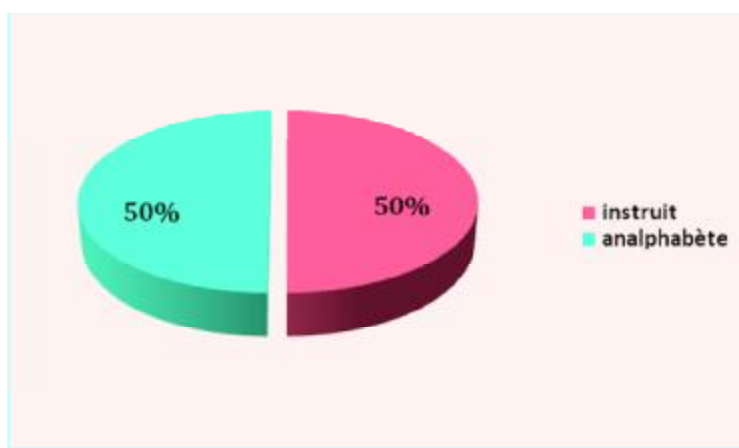


Fig. 8: le degré d’alphabétisation et la mauvaise observance thérapeutique

2 -L’observance thérapeutique et revascularisation

La revascularisation n’influence pas l’observance thérapeutique (71% versus 60% ; $p=0,24$) (Fig.9).

	Patients revascularisés	Patients non revascularisés	Valeur p
Bonne observance thérapeutique	71%	60%	0,24

Fig. 9: l’observance thérapeutique chez les patients revascularisés

3 -L'observance thérapeutique chez le patient diabétique

Notre étude a montré que les patients diabétiques adhèrent bien à leur traitement (Fig.10).

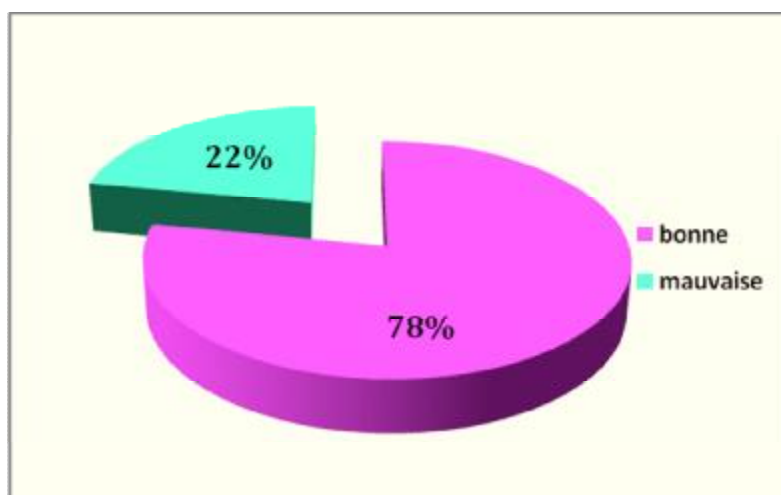


Fig. 10: L'observance thérapeutique chez le diabétique

4 -L'observance thérapeutique chez le tabagique

88% des patients tabagiques ont une bonne observance thérapeutique (Fig11).

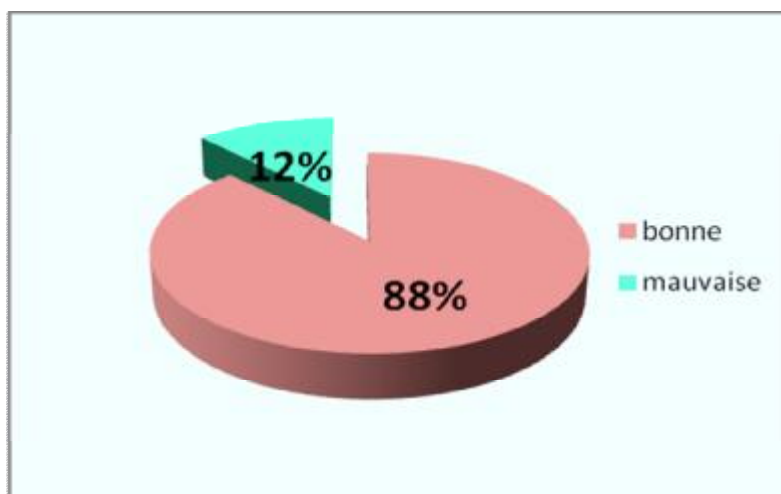


Fig.11: L'observance thérapeutique chez le tabagique

F- Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

1- Le sevrage tabagique

Le sevrage tabagique a été obtenu chez 88% des patients (Fig. 13).

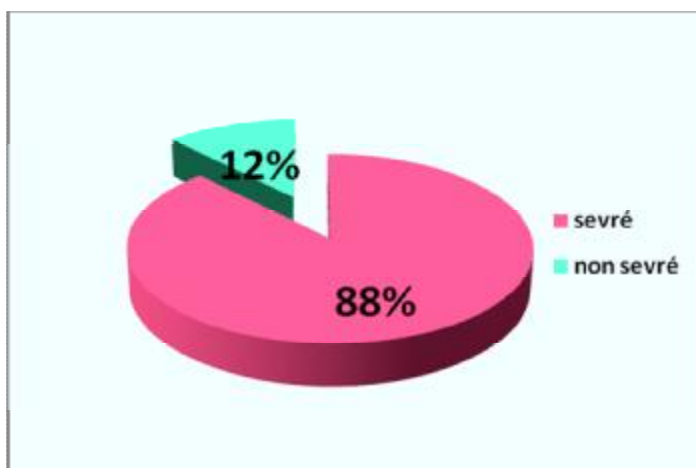


Fig.13: le sevrage tabagique

2- Les chiffres tensionnels

73% des malades non diabétiques et 64% des diabétiques ont équilibré leur pression artérielle (Fig.14).

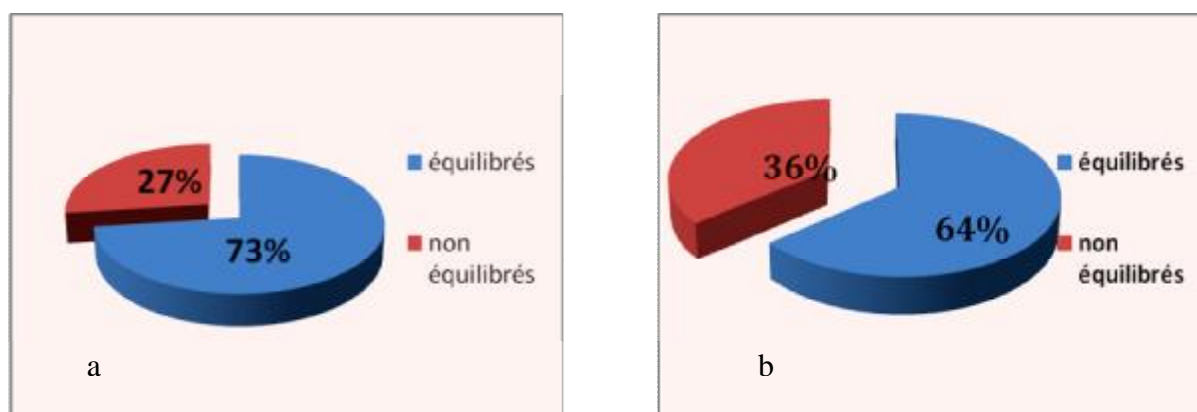


Fig.14 : Le contrôle tensionnel chez le patient non diabétique (a) et le patient diabétique (b)

3- Le diamètre ombilical

- Chez les hommes :

Le diamètre ombilical s'est normalisé chez seulement 22% des hommes qui avaient une obésité abdominale à l'admission (Fig. 15 et 16).

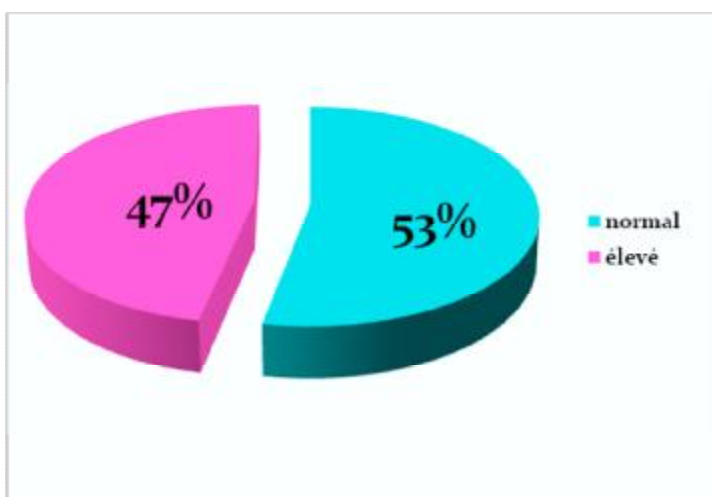


Fig.15: le diamètre ombilical chez les hommes à l'admission

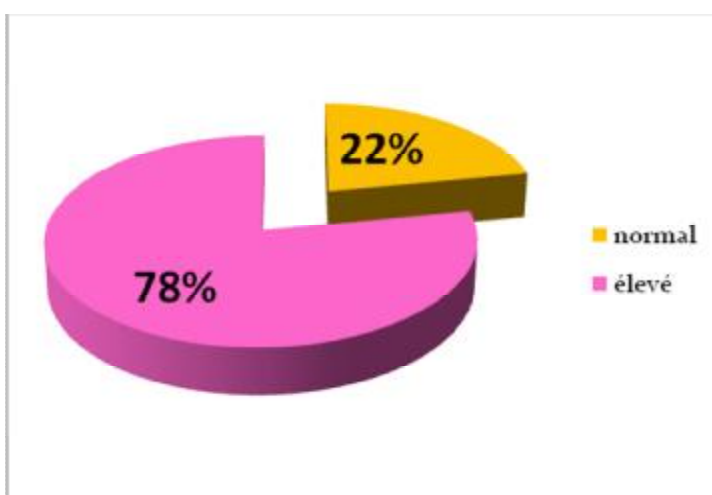


Fig.16 : normalisation du diamètre ombilical chez les hommes (cible <102)

- Chez les femmes

75% des femmes avaient une obésité abdominale à l'admission dont uniquement 17% ont pu normaliser ce paramètre lors du suivi (Fig. 17 et 18).

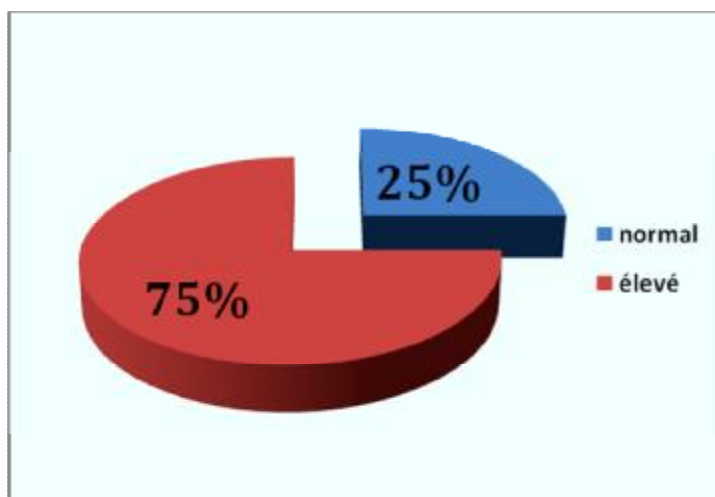


Fig.17: le diamètre ombilical chez les femmes à l'admission

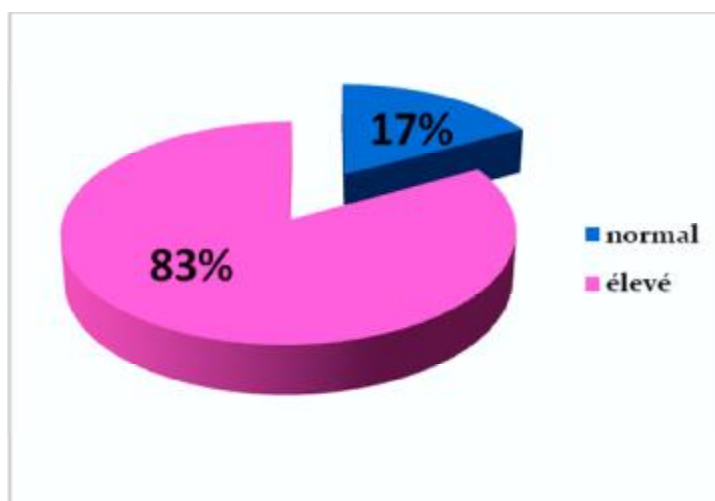


Fig.18: normalisation du diamètre ombilical chez les femmes (cible <88 cm)

4- le LDL cholestérol

Environ la moitié des patients qui avaient un LDLc élevé à la sortie ont atteint l'objectif thérapeutique (LDL c < 1 g/l) lors du suivi (Fig. 19 et 20).

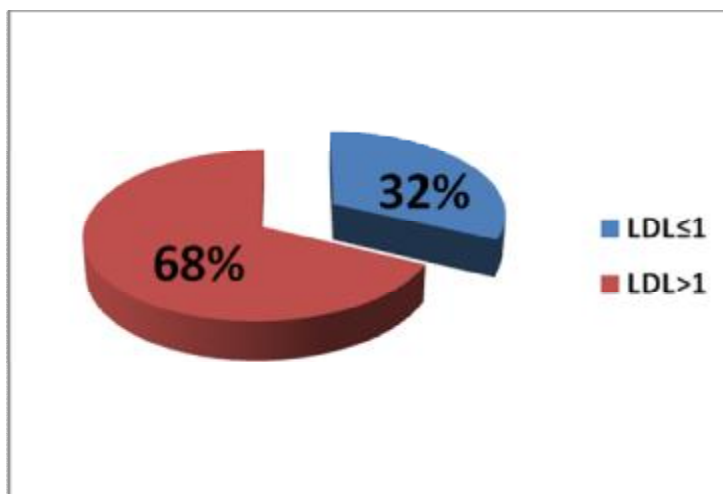


Fig.19: le LDL cholestérol de base

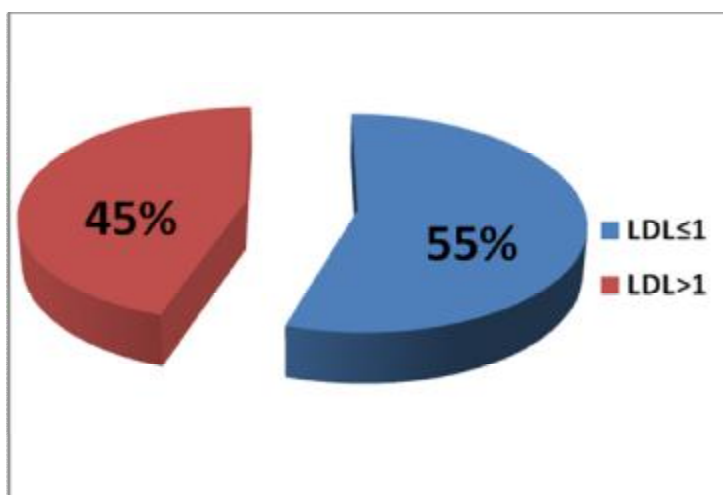


Fig.20: Pourcentage de patients ayant atteint le LDLc cible du coronarien

5- L'équilibre glycémique

Seulement 45 % des patients diabétiques ont pu atteindre la valeur cible de l'hémoglobine glyquée (moins de 6,5 %) (Fig. 21).

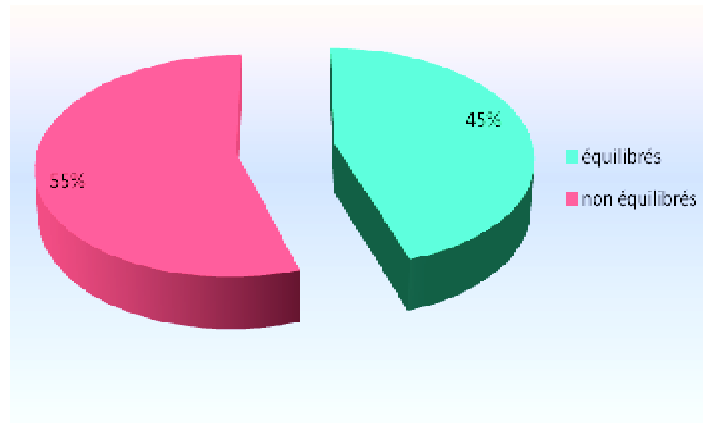


Fig. 21: L'équilibre glycémique

NOTRE TRAVAIL EN BREF

* A la sortie de l'hôpital :

- Tous les patients de notre série reçoivent l'association aspirine + statine.
- La moitié des patients reçoivent l'association aspirine + clopidogrel + bêtabloquant + IEC + statine.

* L'observance thérapeutique est bonne dans 78% des cas.

- L'arrêt du traitement est lié dans 78% des cas à un manque de moyens.
- La revascularisation et le niveau d'instruction n'influencent pas l'observance thérapeutique.

* Concernant le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires :

- 88 % des patients ont arrêté de fumer.
- 27 % des non diabétiques et 36 % des diabétiques restent hypertendus.
- Seulement 17 % des patientes ont pu normaliser leur diamètre ombilical.
- Seulement 55 % des patients ayant un LDL élevé (> 1g/L) ont atteint l'objectif thérapeutique (LDLc < 1 g/L).
- 45% des diabétiques ont pu équilibrer leur hémoglobine glyquée.

DISCUSSION

CONTROLE DES FACTEURS DE
RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

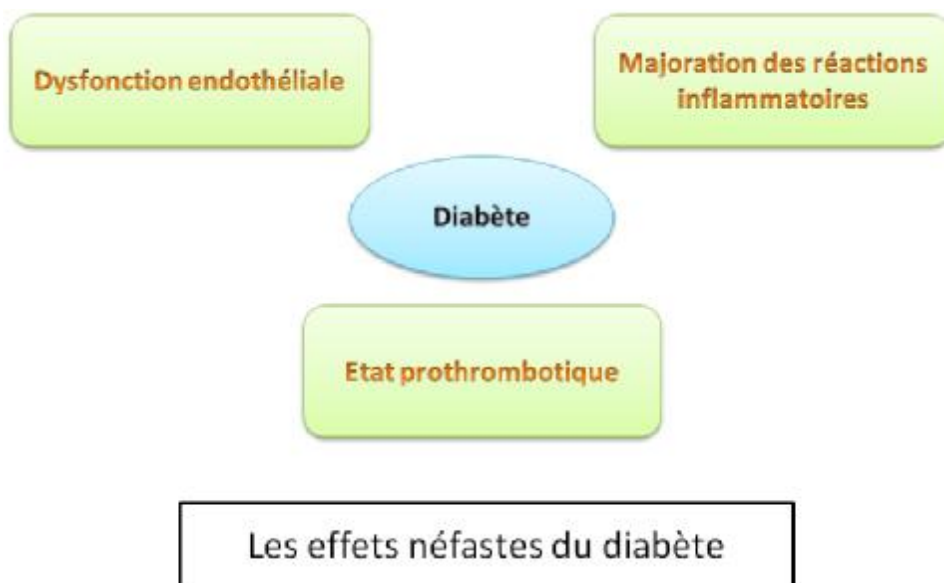
En dépit des progrès accomplis durant ces dernières années dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë ; la prévention secondaire reste capitale. En effet, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire a un impact important sur la récurrence de l'infarctus dans les suites d'un syndrome coronaire aigu. A titre d'exemple, toute baisse de 1 mmol/L du LDL cholestérol (LDLc) dans les suites d'un IDM, réduit de 20% les événements cardiovasculaires [3].

Malgré l'intérêt de la prévention secondaire, son application et ses objectifs ne sont pas toujours atteints ce qui crée un écart important entre les recommandations et la vie réelle. En effet plusieurs études ont montré que les mesures de prévention secondaire restent incomplètement appliquées dans la pratique quotidienne [1].

A - Contrôle du diabète

Dans le post-IDM, le diabète constitue un facteur de mauvais pronostic. Plusieurs études ont démontré que la morbi-mortalité cardiovasculaire des diabétiques coronariens est supérieure à celle des coronariens non diabétiques en raison du risque de récurrence des événements cardiovasculaires [4].

Les mécanismes par lesquels les patients diabétiques sont plus susceptibles aux complications sont multiples et l'association fréquente d'autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie) semble jouer un rôle important.



Après un IDM, le contrôle de la glycémie doit viser un taux d'hémoglobine glyquée < 6.5 %.

B-Contrôle de la pression artérielle

Le traitement de l'hypertension artérielle diminue la fréquence d'accidents cardiovasculaires ultérieurs chez les patients présentant une hypertension artérielle persistante.

Les patients hypertendus ont un pronostic défavorable après un infarctus du myocarde par rapport aux personnes normotendus [5].

En effet, un mauvais contrôle de la tension artérielle après un IDM peut augmenter le taux de mortalité de 50% (Fig. 22) [6].

En cas d'hypertension artérielle, le traitement doit privilégier les médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité après un IDM comme les β -bloquants et les IEC. L'adjonction d'un inhibiteur calcique ou d'un diurétique à faible dose est possible.

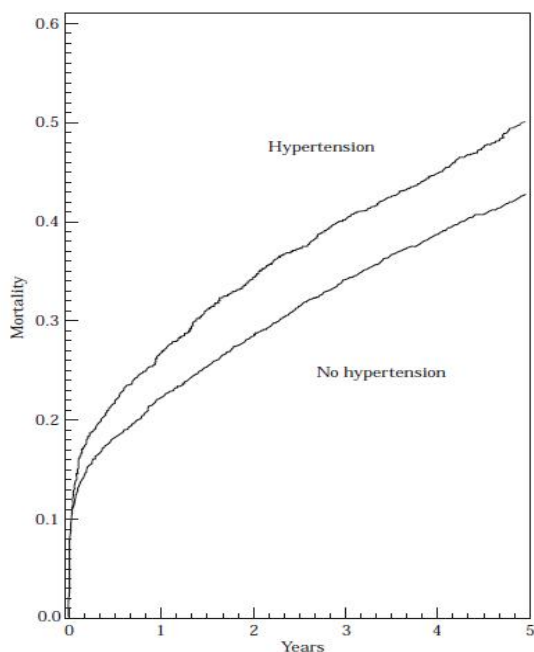


Fig. 22: la mortalité après un infarctus du myocarde chez les patients sans et avec des antécédents d'hypertension artérielle [6].

C. Le sevrage tabagique

C'est une mesure essentielle chez les patients ayant eu un IDM. Le tabac favorise le spasme coronaire, réduit les effets anti-ischémiques des β -bloquants, et double la mortalité après un IDM [7-8].

La poursuite du tabagisme après l'infarctus du myocarde multiplie par 2 le risque de récurrence. A l'inverse, il est très important de souligner que le bénéfice du sevrage tabagique chez un patient coronarien est assez rapidement obtenu. Dès la première année, le risque d'événement majeur diminue de près de 50% (par rapport au tabagisme persistant).

Les bénéfices du sevrage tabagique sont confirmés à tous les stades de la maladie coronaire [9-10]. Une méta-analyse récente montre une réduction de la mortalité totale de 30% et du risque d'infarctus de 32% chez des patients coronariens sevrés, dans les suites d'un infarctus du myocarde [16].

On peut donc dire qu'il est toujours bénéfique pour un fumeur d'arrêter son intoxication mais il est toutefois difficile d'affirmer que le risque d'un ex-fumeur rejoint à terme celui d'un non fumeur [11].

Dans notre étude 88 % des patients ont arrêté de fumer.

D- La dyslipidémie

Les données épidémiologiques ont clairement identifié le risque cardiovasculaire lié aux dyslipidémies, ce risque est à la fois induit par le LDLc élevé, un HDLc bas et également par une augmentation des triglycérides. De nombreuses études de prévention cardiovasculaires ont été réalisées avec comme objectif de montrer que le traitement d'une dyslipidémie par des mesures diététiques ou médicamenteuses peut réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques [12].

1- Régime alimentaire

Plusieurs essais de régime alimentaire ont fait la preuve de leur efficacité en prévention secondaire pour prévenir l'évolution de la maladie coronaire. Ils sont tous basés sur une réduction des apports en acides gras saturés ou en graisses animales (Tableau1). Le régime méditerranéen semble avoir les meilleurs résultats.

Tableau1: Essais de prévention secondaire avec les acides gras poly-insaturés

Essai	Modalités	Résultats	NST*
DART	2 repas poisson/sem. ou huile poisson 1,5 g/jour	Mortalité totale - 29 %	28
Lyon Diet Heart	Margarine au colza (acide α -linoléinique)	Evénements coronariens majeurs - 72 %	23
GISSI-Prevenzione	Huile poisson (EPA+DHA) 0,85 g/jour	Evénements coronariens majeurs - 25 % Mortalité totale - 20 % Morts subites - 45 %	43

* NST : nombre de sujets à traiter pour éviter un événement cardio-vasculaire.

Une modification des habitudes alimentaires, avec une diminution des apports en graisses saturées et en cholestérol, est presque toujours souhaitable pour contribuer à la normalisation des lipides plasmatiques [13].

Le bénéfice de ce régime « méditerranéen » en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde a été confirmé par une étude lyonnaise en 1992 mettant en évidence une diminution de l'incidence des décès d'origine cardiaque et des infarctus du myocarde non mortels de 74 % à 4 ans.

2- Médicaments

Le LDL cholestérol est incontestablement le principal facteur de risque cardiovasculaire, associé de façon continue à l'incidence des événements cardiovasculaire. Ainsi, l'étude de Framingham a démontré que chaque augmentation de 1% du cholestérol totale est associée à une élévation de 2 à 3% de l'incidence des maladies coronaires [14].

L'avènement des statines a permis d'obtenir une réduction beaucoup plus du LDL cholestérol et donc un bénéfice important sur la morbi-mortalité.

Le bénéfice des statines en prévention secondaire a été bien établi par les résultats de plusieurs études qui sont résumés dans le tableau 2 [15-16-17].

Tableau 2 : effet d'un traitement par statine sur les évènements coronaires majeurs(ECM)

Étude (statine)	Taux de base de LDL-C (g/l)	∅ LDL-C (%)	LDL-C atteint sous statine (g/l)	Incidence des ECM * (%)		RRR	RRA	NPT
				Groupe statine	Groupe placebo			
Prévention secondaire 4S (simvastatine)	1,88	35	1,22	19,4	28,0	34	8,5	12
CARE (pravastatine)	1,39	28	0,98	10,2	13,2	24	3,0	34
LIPID (pravastatine)	1,50	25	1,12	12,3	15,7	23	3,4	30

Les résultats de ces études montrent globalement une diminution de 23 % de la mortalité globale, de 27 % de la mortalité cardiovasculaire et de 29 % de la mortalité coronaire sur un suivi de 5 à 6 ans. Cet effet est essentiellement corrélé à l'abaissement du taux de LDL cholestérol. Ce point a été confirmé par l'étude HPS [18].

Tous les patients de notre série reçoivent les statines.

La prescription des statines doit être :

- systématique car tous les essais de prévention secondaire montrent une baisse de l'ensemble des évènements cardiovasculaires et de la mortalité d'origine cardiaque.
- précoce car le bénéfice est démontré dès le premier mois et une prescription hospitalière améliore l'observance.
- puissante car plus la baisse du LDL cholestérol est importante, plus le bénéfice est grand.

L'objectif thérapeutique est de ramener le LDLc moins de 1g/L voire 0.75 g/l. L'utilisation des fortes doses de statine souvent utile pour atteindre ces objectifs, peut exposer au risque d'effets secondaires (myalgies, rhabdomyolyse) [19].

Les essais cliniques concernant les statines en post infarctus ont concerné la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine.

Les fibrates ont également un effet préventif démontré chez le coronarien, avec une réduction de 22 % du risque cumulé d'IDM et de mortalité coronaire à 5 ans. Ils sont actuellement recommandés chez les patients ayant une dyslipidémie mixte avec hypertriglycéridémie associée à une baisse du HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l), et notamment si le patient est diabétique [20].

E- L'activité physique et la réadaptation cardiaque

La pratique d'une activité physique régulière et modérée fait désormais partie des mesures efficaces à proposer aux coronariens. La méta-analyse la plus récente, portant sur 4554 patients (suivi moyen de 3 ans) montre une réduction de 20 % de la mortalité totale, de 22 % de la mortalité cardiovasculaire et de 25 % du risque de récurrence d'infarctus mortel. Le risque de mort subite est réduit de 37 % pendant la première année [21].

La réadaptation cardiovasculaire qui correspond à 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 communauté [22].

La période de réadaptation permet également d'optimiser les changements de mode de vie (alimentation, sevrage tabagique, exercice physique, relaxation) qui ont fait la preuve de leur efficacité. Dans ces conditions, tous les patients coronariens devraient bénéficier d'un programme multidisciplinaire de réadaptation cardiaque selon les modalités les plus adaptées aux souhaits du patient (son adhésion est indispensable), à sa capacité résiduelle et à l'offre locale. De plus, que le patient ait ou non bénéficié d'un séjour en centre de réadaptation, il doit être encouragé à effectuer au moins 3 fois par semaine des exercices physiques en endurance durant 30 minutes environ après échauffement. La mise en application de ce conseil suppose qu'une éventuelle contre-indication à l'effort ait été écartée par les investigations appropriées [21].

Effets bénéfiques de l'activité physique et de la réadaptation cardiaque
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Augmentation du HDL cholestérol.• Diminution de la pression artérielle.• Augmentation de la fibrinolyse physiologique.• Diminution de la résistance à l'insuline.• Rééquilibrage de tonus vasosympatique.• Baisse de la fréquence cardiaque à l'effort.• Diminution de la consommation d'oxygène à l'effort.• Amélioration de la fonction endothéliale.• Augmentation de la vasodilatation coronaire.• Développement des suppléances coronaires.• Amélioration du métabolisme musculaire.• Aide à la réduction pondérale.• Aide au sevrage tabagique.• Favorise la reprise de l'activité professionnelle sociale.• Diminution de la dépression réactionnelle. |
|---|

LES MEDICAMENTS A PRESCRIRE
APRES UN INFARCTUS DU
MYOCARDE

Après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, tout patient doit bénéficier d'un traitement préventif qu'il doit suivre au long cours vue le taux de mortalité qui reste élevé après un IDM. Cette mortalité est de l'ordre de 10 % la première année et de 5 % par an les années suivantes [1].

Malgré le bénéfice démontré par ce traitement préventif, sa prescription et son suivi sont encore très éloignés des recommandations officielles.

Plusieurs classes thérapeutiques incluant les bêtabloquants, les antiagrégants, les statines et les IEC ont démontré une réelle efficacité en prévention secondaire [23]. Dans notre étude 49% seulement des patients sont sortis sous cette association.

La figure 23 montre le bénéfice de ces grandes classes thérapeutiques validées en post infarctus [2].

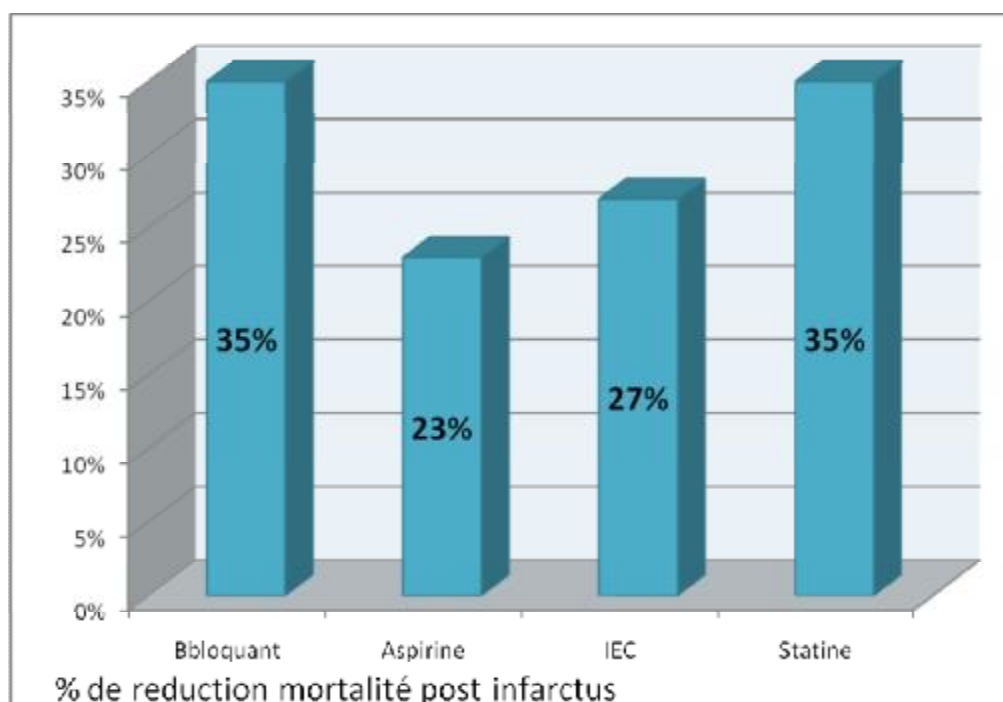


Fig. 23 : Réduction de la mortalité post infarctus selon les classes thérapeutiques

A- Les Bêtabloquants.

Les bêtabloquants est la classe thérapeutique la mieux étudiée et la plus efficace pour la prévention secondaire après un IDM.

Plusieurs études randomisées incluant plus que 50000 patients ont démontré les effets bénéfiques des BB sur la mortalité et le taux de réinfarctus (Fig. 24) [24-25-26]. Leur avantage est d'autant plus marqué qu'ils sont prescrits précocement [35].

Etude	Administration par rapport à l'IDM	Nombre de patients	B bloquant
ISIS-1 ²⁷	Immédiat	16.027	Atenolol
MIAMI ²⁸	1 ^{er} jour	5.778	Metoprolol
NORWEGIAN ²⁹	7-28 jours	1.884	Timolol
BHAT ³⁰	5-21 jours	3.837	Propranolol
TIMI IIB ³¹	Immédiat	1.434	Metoprolol
Baber et al ³²	2-13 jours	720	Propranolol
Taylor et al ³³	1-90 mois	1.103	Oxprenolol

Fig. 24 : Résultats de certains essais montrant les effets bénéfiques des Bbloquants en post infarctus.

Les quatre bêtabloquants qui ont démontré une réduction significative de la mortalité dans le post-infarctus avec ou sans insuffisance cardiaque sont l'acébutolol, le métoprolol, le propranolol et le timolol. Les bêtabloquants cardiosélectifs et ceux qui ont une activité sympathomimétique intrinsèque ont un moindre bénéfice [34].

En cas de dysfonction ventriculaire gauche avec insuffisance cardiaque (classes NYHA III et IV), le bisoprolol dans l'étude CIBIS II a permis de diminuer de 34 % la mortalité de toute cause et de 42 % la mort subite [36].

L'étude Capricorn comparant le carvedilol à un placebo montre une réduction de 25% de la mortalité cardiovasculaire et de 41% des récurrences de l'infarctus du myocarde [37].

La figure 25 montre les doses des bêtabloquants recommandées en prévention secondaire [38].

Agent	Initiation Dose	Target Dose
Timolol	5 mg bid	10 mg bid
Propranolol	20 mg qid	60 mg qid
Atenolol*	50 mg qd	100 mg qd
Metoprolol*	50 mg bid	100 mg bid
Carvedilol*	6.25 mg bid	25 mg bid

*No large scale positive randomized clinical trials with these agents in this patient population. Agents and doses shown for reference purposes.

Agent	Initiation Dose	Titration Steps	Target Dose
Carvedilol	6.25 mg bid	12.5 mg bid	25 mg bid

Fig. 25 : les doses recommandées des Bêtabloquants en prévention secondaire

Malgré le bénéfice démontré par cette classe thérapeutique, seulement la moitié des patients sont traités par l'une de ces molécules et à des posologies inférieures à celles utilisées dans les essais cliniques [34].

Dans notre travail, 65% des patients sont sous Bbloquants.

La présence de contre indications aux Bbloquants ne doit pas empêcher le médecin à les prescrire vue que le bénéfice en matière de réduction du risque de récurrence d'IDM et du risque de décès dépasse le risque de ce traitement [39-40].

B -Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'efficacité des IEC dans le post-infarctus est bien établie par une série de grands essais cliniques (Fig. 26) [41]. Ils réduisent le risque de mortalité d'environ 20% [42].

Etude	Administration par rapport à l'IDM	Critères d'inclusion	Nombre de patients
SAVE ⁴⁶	3- 16 jours	FE ≤40%	2.231
AIRE ⁴⁷	3- 10 jours	Insuffisance cardiaque	2.006
TRACE ⁴⁸	3 -7 jours	FE ≤35%	1.749
ISIS-4 ⁴⁹	>24 h	IDM	58.050
GISSI-3 ⁵⁰	>24 h	IDM	19.394
SMILE ⁵¹	>24 h	Infarctus antérieur	1.556
CONSENSUS ⁵²	>24 h	IDM	6090

Fig. 26 : Résultats de certains essais montrant les effets bénéfiques des IEC en post infarctus.

Cet effet bénéfique repose sur la protection du myocarde et la prévention du « remodelage ventriculaire ». Ce phénomène résulte d'une distension du myocarde infarcté, ce qui entraîne une dilatation cavitaire, et d'une hypertrophie myocardique secondaire à l'augmentation des contraintes pariétales (Fig.27). Le remodelage ventriculaire se développe dès les premiers jours du post-infarctus, ce qui pourrait expliquer le bénéfice d'une prescription précoce des IEC. En effet, l'étude SAVE a montré que l'administration de captopril dans les suites d'un IDM avec dysfonction ventriculaire gauche diminue la mortalité globale, la morbi-mortalité cardiovasculaire, et les récurrences d'infarctus [43].

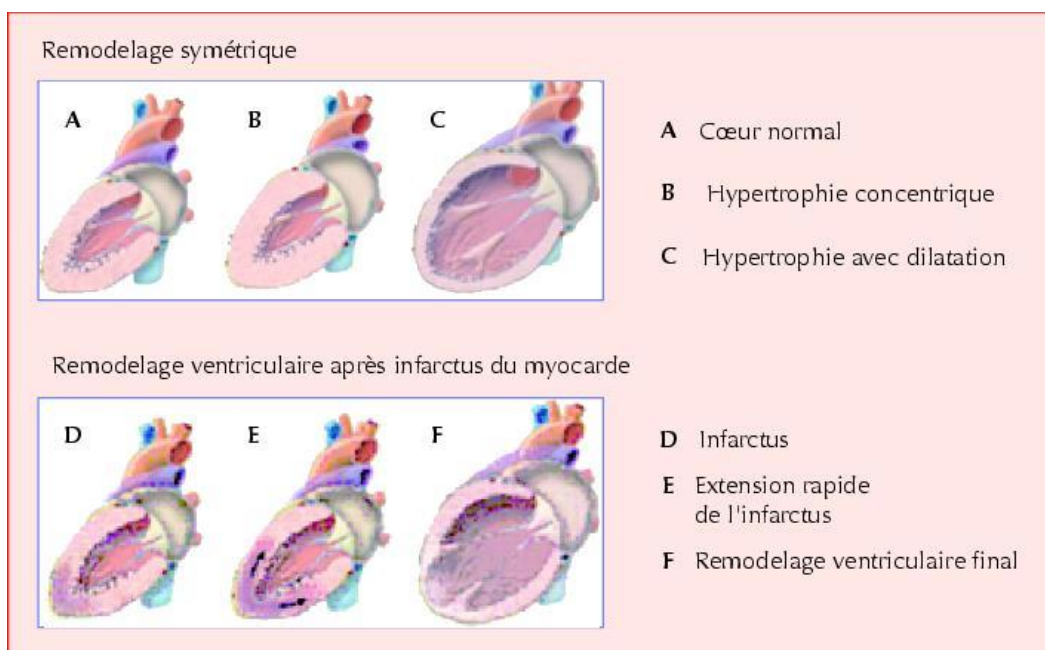


Fig. 27 : le remodelage ventriculaire après un IDM

En l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche, les études HOPE [44] et EUROPA [45] ont montré que le ramipril et le perindopril étaient bénéfiques durant les 4 années d'observation, diminuant d'environ 20% les événements cardiovasculaires graves. Ces résultats ont été obtenus avec de fortes doses de 10 mg de ramipril et de 8 mg de perindopril. En effet, le bénéfice clinique des IEC est dépendant de la posologie qui doit atteindre celle utilisée dans les essais. Dans notre étude 93% de nos malades ont été mis sous IEC.

C- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Cette classe thérapeutique est restée longtemps limitée au traitement de l'hypertension artérielle. Ses indications ont été récemment étendues à l'insuffisance cardiaque, et en particulier à l'insuffisance cardiaque post-IDM.

Dans l'étude VALLIANT, le valsartan à forte posologie (320 mg/j) a eu le même effet que le captopril (150 mg/j) sur la mortalité à 2 ans. L'effet dose semble important, car un autre ARA II, le losartan, à des doses modérées de 50 mg/j semble moins efficace que le captopril [60].

Les études CHARM [53] et CHARM ADDED [54] ont démontré l'effet bénéfique du candésartan dans l'insuffisance cardiaque ischémique ou non, comme alternative aux IEC en cas d'intolérance à ces derniers ou comme traitement adjuvant aux IEC.

D- Les anti thrombotiques

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) et les antivitamines K (AVK) ont des mécanismes d'action très différents. La justification physiopathologique de la prescription des antiagrégants plaquettaires (AAP) en prévention secondaire après IDM est de prévenir la formation d'une thrombose coronaire au contact des lésions athéromateuses et de diminuer la fréquence des complications en rapport avec les autres localisations de l'athérosclérose (cérébrales notamment) [13]. Quand aux antivitamines K, ils seront réservés aux cas d'ACFA et de thrombose intracavitaires.

1- Les antiagrégants plaquettaires

Plusieurs essais cliniques randomisés ont rapporté des arguments en faveur de la prescription au long cours des AAP [55-56]. La méta-analyse de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration a démontré que l'aspirine, à faible dose (entre 75 et 150 mg par jour), réduit la morbi-mortalité cardiovasculaire de 20 à 25 % [57]. En effet, Pour 1 000 patients traités, on observe une diminution significative de 18% du risque absolu de récurrence d'IDM non mortel, de 14 % pour la survenue d'un décès d'origine cardio-vasculaire et de 5% de survenue d'un AVC non mortel [58].

L'étude CAPRIE a testé l'efficacité du Clopidogrel (75 mg /j) par rapport à l'Aspirine (325 mg) en prévention secondaire. Il existait une réduction du risque relatif d'IDM non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal, ou de décès d'origine cardio-vasculaire de 8,7 % en faveur du Clopidogrel ($p = 0,043$) (Fig. 28) [59].

Dans notre série, tous les patients reçoivent l'aspirine.

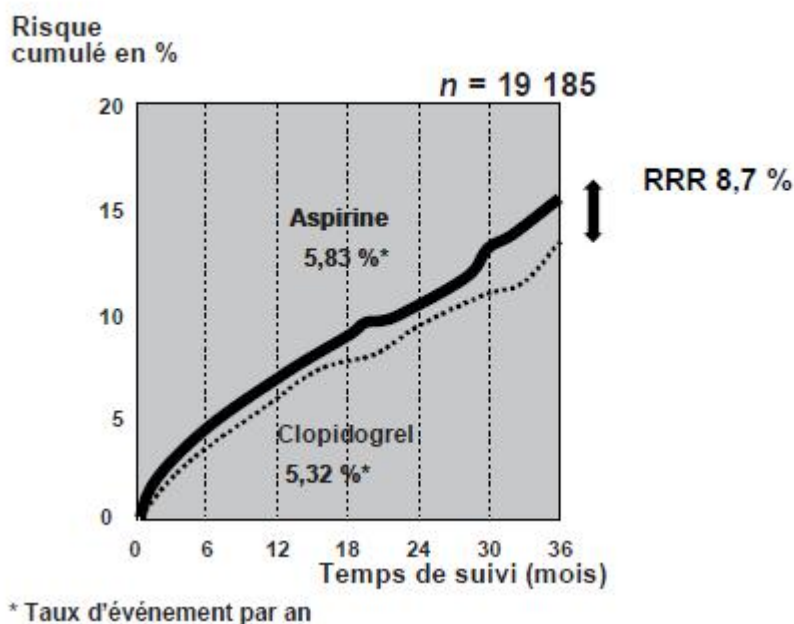


Fig. 28 : Résultats de l'étude CAPRIE comparant L'aspirine seule au clopidogrel seul sur un critère composite : infarctus du myocarde, AVC ischémiques ou décès d'origine vasculaire.

Pour les patients traités par angioplastie avec stent, l'association aspirine (75mg- 160mg)- Clopidogrel 75mg est recommandée pendant un an. Au delà d'un an, l'aspirine peut être poursuivie seule à la dose de 75mg voire 160mg/j, le clopidogrel pouvant lui être préféré en cas d'atteinte poly artérielle.

2 – Les anticoagulants

L'intérêt du traitement par les AVK dans le post infarctus reste controversé. Les études ASPECT II et WARIS II ont relancé l'intérêt de l'association anti vitamine K - aspirine par rapport à l'aspirine seule (Tableau 3) [60 -61] auprès d'un surrisque hémorragique.

Tableau 3 : Résultats des essais des AVK à long terme.

Essai	suivi	INR	décès (%)				récidive d'IDM (%)			
			placebo	AVK	risque relatif	p	placebo	AVK	risque relatif	p
Sixty Plus Reinfarction Study	2 ans	2,7-4,5	16	12	0,75	0,07	15	7	0,47	< 0,001
WARIS	37 mois	2,8-4,8	20	15	0,75	0,03	20	14	0,70	< 0,001
ASPECT	variable	2,8-4,8	11	10	0,91	0,30	14	7	0,50	< 0,001

Actuellement, on retient les indications suivante pour le traitement AVK au long cours dans le post infarctus [62] :

- les infarctus antérieurs avec dysfonction ventriculaire gauche, et a fortiori s'il existe un anévrisme ventriculaire.
- les IDM compliqués d'un thrombus intra cavitaire.
- l'existence d'une fibrillation auriculaire ou d'une complication thromboembolique.
- Les patients ayant une prothèse valvulaire mécanique ou une thrombophilie démontrée.

E- Les statines

Voir chapitre contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

F- AUTRES :

1- Les antagonistes calciques

Pour la classe bradycardisante, l'étude DAVIT II a démontré avec le verapamil une réduction significative de la mortalité et des récives d'infarctus, ce qui place le vérapamil comme une alternative au traitement bêtabloquant en présence d'une contre-indication à ce dernier [63].

Les autres inhibiteurs calciques n'ont pas démontré d'intérêt en termes de prévention secondaire. En revanche, en cas d'angor résiduel ou d'hypertension, ils peuvent être associés aux autres traitements du post infarctus [64-65].

2- Les dérivés nitrés

Le traitement par dérivés nitrés n'a montré aucun bénéfice dans le post infarctus en termes de mortalité globale ou d'évènement cardiaque grave [66], son maintien au long cours est réservé aux patients présentant un angor résiduel ou une insuffisance cardiaque [62].

3- Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont recommandés dans le post infarctus en association aux bêtabloquants et aux IEC chez les patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche associée à des signes d'insuffisance cardiaque.

L'étude EPHESUS a montré que, dans ces circonstances, l'éplérénone à la dose de 25 à 50 mg diminue précocement dès le premier mois la mortalité, par mort subite, et le nombre d'épisodes ultérieurs d'insuffisance cardiaque [67].

L'étude RALES qui comprenait 50% des insuffisances cardiaques ischémiques, a comparé l'aldactone à un placebo. Elle a montré la réduction de 30% de la mortalité [68].

L'institution de ce traitement nécessite une surveillance attentive de la fonction rénale et de la kaliémie.

4- les diurétiques

Les diurétiques de l'anse sont prescrits en cas d'insuffisance cardiaque [19]. Les diurétiques thiazidiques utilisés en association avec d'autres molécules (IEC ou ARA II ou bêtabloquants) sont indiqués chez les patients qui restent hypertendus.

5- L'ivabradine :

L'ivabradine est un médicament, qui ralentit la fréquence cardiaque en bloquant le courant If sinusal. Les résultats de l'étude BEAUTIFUL, publiés en 2008, ont à la fois mis en évidence le rôle délétère d'une fréquence cardiaque élevée, et décrit les bénéfices de l'ivabradine chez les patients coronariens avec une dysfonction ventriculaire gauche et une fréquence cardiaque dépassant 70 bpm [69].

LA COMPLIANCE AU TRAITEMENT

Malgré les progrès enregistrés dans le domaine de la prévention secondaire, les résultats des enquêtes récentes démontrent qu'il existe un écart important entre les recommandations et la pratique clinique. Cet écart est essentiellement dû à la mauvaise adhésion des patients à leur traitement, mais aussi à la prise en charge globale qui reste insuffisamment réalisée et c'est bien là le propos de l'éducation thérapeutique. Le but de ce chapitre est d'évaluer la fréquence, les mécanismes explicatifs et les stratégies pouvant être développées pour diminuer les conséquences de la mauvaise compliance au traitement.

A - L'ampleur du problème et état des lieux

L'observance, appelée aussi compliance, adhérence ou fidélité est définie comme la concordance entre le comportement d'un patient et les prescriptions faites par le médecin [70].

Les problèmes de compliance thérapeutique concernent le plus souvent l'oubli ou l'omission de la consommation médicale plutôt qu'une surconsommation. Il peut également s'agir du non respect des horaires de prise préconisés [71].

En 1990 Sullivan et al estimaient que ces problèmes d'observance étaient à l'origine de 5 % des hospitalisations aux États-Unis pour un coût de huit milliards de dollars [72].

Kulkarni et al. [73] estimaient qu'il s'agissait du problème principal soulevé par les traitements au long cours, avec des défauts d'adhésion thérapeutique plus fréquents au-delà du cinquième jour thérapeutique et devenant majeurs après un mois de traitement. On conçoit donc que les traitements chroniques soient très

exposés ce qui est le cas des affections cardiovasculaires où la prescription des traitements recommandés est associée à une amélioration du pronostic. En effet, dans le registreUSIC 2000 qui a inclus pendant un mois tous les patients hospitalisés pour infarctus en France, la survie à un an est directement corrélée à la prescription des traitements par antiagrégants, bêta-bloquants et statines à la sortie de l'hôpital : chez les patients recevant la triple association, la survie est de 97 %, alors qu'elle n'est qu'à peine supérieure à 70 % chez ceux ne recevant aucun des traitements recommandés [74].

Cependant, les quatre grandes classes thérapeutiques recommandées qui sont les antiagrégants plaquettaires, les bêta-bloquants, les statines et les IEC ne peuvent pas offrir plus que ce qu'elles ont : leur utilité est subordonnée au fait que les médicaments soient effectivement pris par les patients. C'est dire toute l'importance de la question de la compliance des patients à leur traitement.

Dans une étude danoise portant sur plus de 55 000 patients ayant survécu à un infarctus du myocarde, les pourcentages de la prise des bêta-bloquants à 5 ans étaient observés chez 54 % des patients, alors que les pourcentages des patients prenant les statines et les IEC étaient respectivement 82% et 74 % [75].

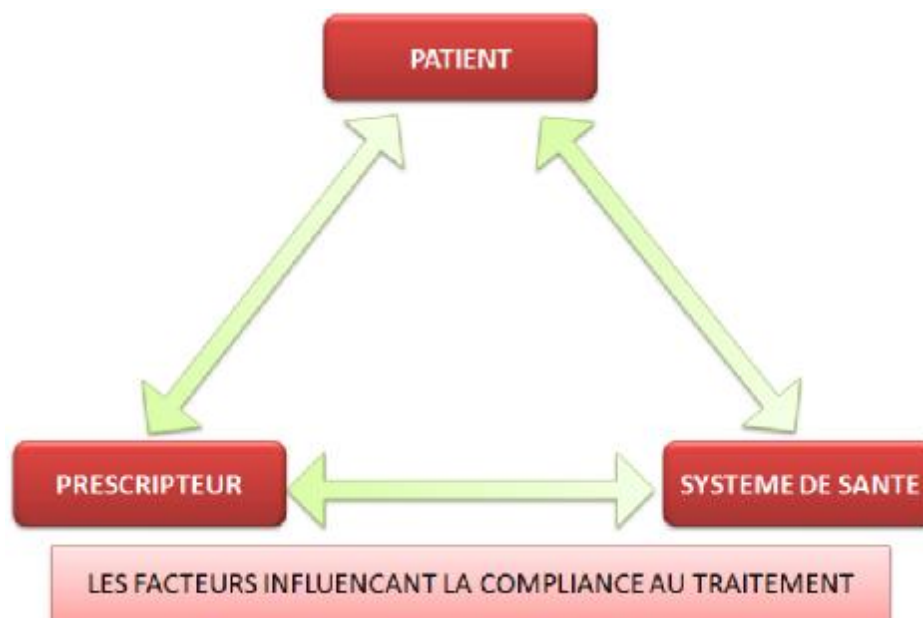
Ces chiffres apparaissent plus inquiétants encore quand on considère l'association des traitements recommandés : 21 % seulement des patients coronariens prendraient ainsi régulièrement l'ensemble de leur traitement par antiagrégants, statines et bêta-bloquants [76].

Dans un registre canadien, l'adhérence au traitement a été définie en fonction du pourcentage de journées couvertes par les différents traitements: < 40 %, 40-79 % et \geq 80 %. Pour les statines, les « mauvais adhérents » ont un risque de mortalité accru de 25 % et les « adhérents intermédiaires » un risque accru de 12 % ; pour les bêta-bloquants, ces chiffres sont respectivement de 13 % et 1 % [77].

Dans notre étude, L'observance thérapeutique est bonne dans 78% des cas.

B- Les facteurs influençant la compliance au traitement

Osterberg et Blaschke [78] proposent, afin de classer les barrières à l'adhésion, un schéma relationnel entre trois acteurs : le patient, le prescripteur et le système de santé



1- Facteurs liés au patient

Ils comprennent :

- La mauvaise connaissance de la maladie et du traitement.
- L'anxiété associée à la prise de médicament.
- L'inquiétude liée aux effets secondaires.
- Les croyances personnelles sur la santé.
- La complexité des modalités de prise.
- Le sexe.
- L'âge.
- Le niveau d'instruction.

Les formes de non-compliance comprennent la réduction de fréquence des prises ou la réduction du nombre de médicaments pris, aussi bien que la mauvaise répartition des doses dans le temps ou la non observation des directives d'administration.

Notre étude a montré que le niveau d'observance ne semble pas être influencé par le sexe. Plusieurs études (États-Unis, Seychelles, Suisse, France) n'ont pas trouvé d'influence significative du sexe du patient sur la l'observance [79].

Dans la littérature, le rôle joué par l'âge dans l'observance reste controversé. Plusieurs investigateurs rapportent que les patients plus jeunes étaient moins observants [80]. D'autres n'ont pas décelé de variations de l'observance avec l'âge [81] et certains ont, au contraire, constaté une mauvaise observance chez les sujets plus âgés [82].

Selon Nourris et al., le niveau scolaire n'est pas corrélé à l'observance ni à l'amélioration des facteurs de risque à long terme[83].

Dans notre étude, le niveau d'instruction n'influence pas la compliance au traitement.

2- Facteurs liés à la relation patient-prescripteur

Il s'agit généralement de problèmes issus d'une mauvaise communication avec une compréhension insuffisante du patient de sa pathologie, ou de l'utilisation de son traitement. Cette mauvaise compréhension est elle-même plurifactorielle. Le prescripteur doit simplifier au maximum sa prescription puisque la fréquence des prises apparaît comme le point critique dans la compliance. Claxton et al. ont montré que pour une prise quotidienne l'adhésion était de 79 %, qu'elle chutait à 69 % pour deux prises, à 65 % pour trois prises et à 51 % pour quatre prises [84].

Chez les hypertendus la compliance s'améliore de 59% dans le cas de trois prises par jour à 84% dans le cas d'une seule prise par jour. Les associations à dose fixe doivent être ainsi privilégiées.

3-Facteurs liés à la relation patient-système de santé

Il a été démontré que les difficultés d'accès au système de soins du fait de son indisponibilité ou de son coût constituaient un facteur important de non-adhésion.

CONCLUSION

Le bénéfice de la prévention secondaire dans la réduction des évènements cardiovasculaires du patient ayant présenté un IDM a été largement démontré.

La qualité et l'application des principes de cette prévention secondaire est le seul garant de l'obtention des résultats positifs démontré dans les essais thérapeutiques.

A la lumière de ce travail, certes modeste en raison du faible effectif, nous avons pu avoir une idée sur le suivi réel d'un patient marocain ayant souffert d'un IDM. Le contexte local et les habitudes socio-culturelles étant d'importants facteurs à tenir en compte dans toute tentative d'application des recommandations internationales.

Ainsi, l'amélioration de l'observance thérapeutique qui ne doit pas dépendre du contexte économique et le contrôle rigoureux des facteurs de risque sont d'importantes recommandations à tirer de ce travail. Pour réussir cette mission, la coopération étroite entre tous les acteurs de la santé et les patients s'avère fondamentale.

RESUME

RESUME

L'infarctus du myocarde constitue une des principales causes de morbi-mortalité. Malgré une amélioration de la prise en charge de cette affection à phase aiguë, le rôle de la prévention secondaire reste primordial. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'adhérence de nos patients aux traitements prescrits et le niveau de contrôle des FDRCVx dans le post-infarctus.

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclut 80 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST, datant d'au moins 6 mois, durant la période qui s'étale du Mars 2005 au juin 2010.

Soixante quinze pour cent de nos patients sont des hommes. Le tabagisme et le diabète sont présents dans les 2/3 des cas, La moitié des patients n'ont pas été revascularise, 34% ont été thrombolysé et 16% ont bénéficié d'une angioplastie primaire.

A leur sortie de l'hôpital ; tous les patients de notre série recoivent l'association Aspirine et Statine. Au cours de leur suivi, un tiers des patients ont arrêté leur traitement, le plus souvent à cause d'un manque de moyens.

La prévention secondaire après IDM est multifactorielle (médicaments, hygiène de vie, rééducation...) et multidisciplinaire. Il est important de faire le maximum pour améliorer l'adhérence des malades à leur traitement, car de nombreuses études montrent qu'une meilleure adhérence au traitement est associée à une amélioration du pronostic des patients coronariens.

Abstract

Myocardial infarction is a major cause of morbidity and mortality. Despite improved management of this disease at the acute phase, the role of secondary prevention remains primordial. The aim of this study is to evaluate the adherence of our patients to prescribed treatment and the level of control cardiovascular risk factors after infarction.

This is a retrospective study which includes 80 patients acute coronary syndrome with ST elevation, dating from at least six months, over a period from March 2005 to June 2010.

Sixty five percent of our patients are men. Smoking and diabetes are present in two thirds of cases, half of patients have not been revascularization. 34% received thrombolys therapy and 16% underwent primary angioplasty.

Upon leaving the hospital, all our patients receive the combination of aspirin and statin. During their follow, third of patients have stopped their treatment, mostly due to a lack of resources.

Secondary prevention after myocardial infraction is multifactorial (drugs, lifestyle, rehabilitation...) and multidisciplinary. It is important to improve patient adherence to treatment, as many studies show that better adherence to treatment is associated with improved prognosis of coronary patients.

ملخص

يعد إحتشاء عضلة القلب أحد الأسباب الرئيسية لمعدلات الاعتلال والوفيات. على الرغم من تحسين تدبير هذا المرض في المرحلة الحادة، دور الوقاية الثانوية لا يزال بالغاً. تهدف دراستنا إلى تقييم مدى التزام مرضانا بالعلاج الموصوف ومستوى التحكم في عوامل مخاطر القلب والشرابيين بعد إحتشاء عضلة القلب.

تمت هذه الدراسة بأثر رجعي وشملت 80 مريضاً عانوا من الجلطة القلبية ستة أشهر على الأقل قبل دمجه في هذه الدراسة، خلال الفترة الممتدة من مارس 2005 إلى يونيو 2010.

يمثل الرجال خمسة وستون في المئة من المرضى. متوسط العمر هو 65 سنة. ثلثي الحالات هم من مرضى السكري ومن المدخنين. نصف المرضى لم يستفيدوا من إعادة التروية، 34 ٪ استفادوا من مذيبيات الجلطة و 16 ٪ من القسطرة القلبية المباشرة.

عند مغادرتهم المستشفى، جميع مرضانا تلقوا ستاتين وأسبرين. خلال المراقبة، لاحظنا أن ثلث المرضى توقف عن تناول الدواء، ويرجع ذلك في معظمه إلى دوافع إقتصادية.

الوقاية الثانوية بعد الجلطة القلبية هي متعددة العوامل (دواء، نمط الحياة، وإعادة التأهيل...) ومتعددة التخصصات. لذي يجب بذل كل جهد ممكن، لتحسين التزام المريض على العلاج، كما تظهره العديد من الدراسات التي تبين أن التقيد بالعلاج مرتبط بتحسين مصير مرضى الشرايين التاجية.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. G. Galuscan, J.-L. Georges *, S. Gardenat-Leboindre , G. Gibault-Genty , L. Stefas ,J.-J. Maspoli, J.-P. Blanquart , J.-P. Aziza , J. Schwob , J.-P. Normand, B. Livarek. Secondary prevention after acute coronary syndrome: Therapeutic goals achievement in relation with changes in guidelines *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 57 (2008) 268–274.
- [2]. F Phillip, D Thomas . *Epidemiologie et prévention des maladies cardiovasculaire, encyclopedie pratique de medecine.*
- [3]. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., 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.
- [4]. PH. PASSA. Le diabétique coronarien doit bénéficier d'une prise en charge spécifique : le point de vue des diabétologues. *Diabetes and metabolism (Paris)* 1999, 25, suppl. 3,58-64.
- [5]. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Five-year prognosis after acute myocardial infarction in relation to a history of hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:70-6
- [6]. F. Gustafsson, L. Køber*, C. Torp-Pedersen*, P. Hildebrandt, M. M. Ottesen†, B. Sonne* and J. Carlsen‡ on behalf of the TRACE study group Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *European Heart Journal* (1998).
- [7]. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, Apprill P, Black WH, Hillis LD. Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonists and nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 203-7.
- [8]. Barry J, Mead K, Nabel EG et al. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. *JAMA* 1989 ; 261 : 398-402.

[9]. Wilson K., Gibson N., Willan A., Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. Meta-analysis of cohort.

[10]. Twardella D., Küpper-Nybelen J., Rothenbacher D., Hahmann H., Wüsten B., Brenner H. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 2101-2108.

[11]. Paillard F. La prévention secondaire en France : enjeux et réalités. *Epidémiologie cardiovasculaire. Coeur et Santé* 2002 (N° spécial).

[12]. M.Farnier. Dyslipidémie et risque cardiovasculaire : données des études de prévention cardiovasculaires. *Endocrinologie – Nutrition*. 10-368-F-70.

[13]. F. Delahaye, M. Bory, A. Cohen, N. Danchin, G. de Gevigney, A. Dellinger, J.-Y. Fraboulet, J.-L. Gayet, L. Guize, B. Jung P. Mabo, C. Monpère, P.-G. Steg et D. Thomas. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. *ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX*, tome 94, n° 7, juillet 2001.

[14]. Caselli WP, Anlerson K, Wilson PW et al. Lipids and risk of coronary Heart disease. *The framingham study ann Epidemiol* 1992, 2 : 23-8.

[15]. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994 ; 344 : 1389-1399.

[16]. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G. , et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol And Recurrent Trial (CARE) investigators N. Engl. J. Med.* 1996 ; 335 : 1001-1009.

[17]. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study group Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels *N. Engl. J. Med.* 1998 ; 339 : 1349-1357.

[18]. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2002 ; 360 : 7-22 .

[19]. J. Monassier, L. Monassier, *Prise en charge du post infarctus*. La presse médicale. vol 36, N 6 -C2-2007 .PP.999-1006.

[20]. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B. , et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group *N. Engl. J. Med.* 1999 ; 341 : 410-418.

[21]. J. Ferrière. Facteurs de risqué cardiovasculaire- Prévention secondaire. 2002.

[22]. M. Ghannem. La réadaptation cardiaque en post infarctus du myocarde. *Annales de cardiologie et d'angiologie.* 59(2010) 367-379.

[23]. G. Jullien a, M. Mosnier b, N. Danchin c,* Evolution of secondary prevention medications prescription after myocardial revascularisation: The ANCOR survey *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 54 (2005) 184-189.

[24]. R APAPORT E, Gheorghide M. Pharmacologic therapie after myocardial infraction. *Amj Med* 1996, 101 (suppl 4A) : 61S-69S.

[25]. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight E Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.2.

[26]. Held PH, Yusuf S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl F): 18-25.

[27]. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: SIS1. *Lancet* 1986;2:57-66.

[28]. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.

[29]. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.

[30]. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.

[31]. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-37.

[32]. Baber NS, Evans DW, Howitt G, Thomas M, Wilson T, Lewis JA, et al. Multicentre post-infarction trial of propranolol in 49 hospitals in the United Kingdom, Italy, and Yugoslavia. *Br Heart J* 1980;44:96-100.

[33]. Taylor SH, Silke B, Ebbutt A, Sutton GC, Prout BJ, Burley DM. A long-term prevention study with oxprenolol in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982;307:1293-301.

[34] .Viskin S, Kitzis I, LevE, Zak Z, Heller K , Villa Y et all . Treatment with Beta-Adrenergic Bloc King Agents after myocardial infraction : from randomized trials to clinical practice, J. Am coll cardial 1995 ; 25 : 1327- 32.

[35]. Yusuf S., Peto R., Lewis J., Collins R., Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials Prog. Cardiovasc. Dis. 1985 ; 27 : 335-371.

[36]. CIBIS II Investigator and committees The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial Lancet 1999 ; 353 : 9-13.

[37]. Dargie Hg. Effect of carvedilol on outocome after myocardial infraction in patient with left- ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomizes trial. Lancet. 2001, 357: 1385- 90.

[38]. Gregg C. Fonarow, MD, Chair, William T. Abraham, MD, Christopher P. Cannon, MD, MihaiGheorghide, MD, Jonathan D. Sackner-Bernstein, MD, James E. Udelson, MD Role of β -Blocker Therapy inthe Post-Myocardial Infarction Patient With and Without Left Ventricular Dysfunction.The Post-Myocardial Infraction Guideline Committee. [Rev Cardiovasc Med. 2003;4(suppl 3):S54-S59.

[39]. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers inelderly survivors of acute myocardial infarction. JAMA 1997 ; 277 : 115-21.

[40]. Cardiovascular Disease : Update on Management of Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, and Cardiac Arrhythmias. Am Fam Physician. Monograph 1. Kansas City, Mo : American Academy of Family Physicians ; 1998.

[41]. Swedberg K., Held P., Kjekshus J., Rasmussen K., Ryden L. Wedel H on behalf of the CONSENSUS II Study Group Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 : 678-684.

[42]. Diane Bolduc, Le valsartan en post-infarctus du myocarde aigu, meilleur qu'un IECA? *Pharmactuel* Vol. 37 No 4 Août-Septembre 2004.

[43]. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., Basta L., Brown E.J., Cuddy T. E, 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 (SAVE) *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 669-677.

[44]. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients *N. Engl. J. Med.* 2000 ; 342 : 145-153.

[45]. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease. The EUROPA Study *Lancet* 2003 ; 362 : 782-788.

[46]. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, 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.

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

[48]. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et 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;333:1670-6.

[49]. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.

[50]. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Sixmonth effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl winitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coil Cardiol* 1996;27:337-44.

[51]. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-convertingenzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.

[52]. Sigurdsson A, Swedberg K. Left ventricular remodelling, neurohormonal activationand early treatment with enalapril (CONSENSUS II) following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994;15(suppl B):14-9.

[53]. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial *Lancet* 2003 ; 362 : 772-776.

[54]. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial *Lancet* 2003 ; 362 : 767-771.

[55]. HOPE Investigators. Effteets of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.

[56]. Antiplatelet Trialists'Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy.I : prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994 ; 308 : 81-106.

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

[58]. L. Lorgis, C. Richard, M. Zeller, A. Gudjoncik, P. Buffet, I. L'Huillier, Y. Cottin. Les antiagrégants plaquettaires au cours du syndrome coronarien aigu. Données des grandes études. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Volume 59, Supplement 2, December 2010, Pages S47-S55.

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

[60]. Smith P., Arnesen H., Holmes I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction *N. Engl. J. Med.* 1990 ; 323 : 147-152.

[61]. Anticoagulant in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis . (ASPECT) Research Group Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction *Lancet* 1994 ; 343 : 499-503.

[62]. M. Brami, Y. Lambert a CMC Europe, 9 bis, rue de Saint-Germain, 78560 Le Port Marly, France b SAMU 78, Hôpital André Mignot, 78000 Versailles, France
Traitement des syndromes coronaires aigus avec et sans sus-ST.

[63]. The 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 : 779-785.

[64]. Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Calcium channel blockers and myocardial infarction: a hypothesis formulated but not yet tested. *JAMA* 1995 ; 274 : 654-5.

[65]. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995 ; 274 : 620-5.

[66]. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'Infarcto Miocardico. GISSI 3 effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular. Function after acute myocardial infarction *Lancet* 1994 ; 343 : 1115-1122.

[67]. Pitt B, Remme W ; Zannasf, Neoton J, Martinez F, Rodriguez B et all, Eplerenone Post-Acute Myocardial infraction Heart failure Efficacy and Syrvival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldactone blocker, in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infraction. N Engl J Med; 2003; 348: 1309-21.

[68]. Pitt B, Zannad F ; Remme Wj , Cody R, Castaigne A, Perz A et all, Randomized Aldactone Evaluation Study Ivestigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe Heart Failure. NEngl Med. 1999; 34, 709- 17.

[69]. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2 008;372:80716.

[70]. Haynes RB, Taylor Dw, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: Johns HopKins University Press; 1979.

[71]. Ostorberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Eng J Med 2005;353:487—97.

[72]. Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: a literature analysis and cost of hospitalization estimate. J Res Pharm Eco 1990;2:19—33.

[73]. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Longterm adherence with cardiovascular drug regimens. Am HeartL 2006;151:185—91.

[74]. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, et al. for the USIC 2000 investigators. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. Am Heart J 2005;150:1147-53.

[75]. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1153-8.

[76]. Newby LK, LaPointe NMA, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, Muhlbaier LH, Califf RM: Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-12.

[77]. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86.

[78]. Ostorberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Eng J Med* 2005;353:487—97.

[79]. Giacomini MK, Cook DJ. Qualitative research in health care. What are the results and do they help me care for my patients? *JAMA* 2000;284: 478-82.

[80]. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.

[81]. Ben Abdelaziz A, Ben Dourou D, Gaha R, Lazreg F, Kallel O, Ghannem H. Évaluation de l'observance thérapeutique des malades chroniques dans une commune semi-urbaine du Sahel tunisien. *Microb Hyg Ali* 2003;15:54-9.

[82]. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998;20:764-71.

[83]. Nourris SL, Engelgou MM, Venkat Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 566-87.

[84]. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296—310.