

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**LES INFARCTUS DU MYOCARDE**  
**NON REVASCULARISES**  
**(A PROPOS DE 263 CAS )**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur SEKKALI NAIM**  
né le 29 Octobre 1981 à Nador

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : CARDIOLOGIE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur AKOUDAD HAFID**

Jun 2012

# PLAN DU TRAVAIL

INTRODUCTION .....	
MATERIEL ET METHODES .....	
1- Critères d'inclusion et d'exclusion .....	
2- Mode de recueil des données .....	
3- Paramètres étudiés .....	
RESULTATS .....	
NOTRE TRAVAIL EN BREF .....	
DISCUSSION .....	
AMPLEUR DU PROBLEME .....	
I. L'IDM non revascularisé, état des lieux .....	
II. Le pronostic des IDM non revascularisés .....	
POURQUOI NE SONT-ILS PAS REVASCULARISES .....	
I. Les facteurs associés à la « non reperfusion » chez les patients admis dans les 12 première heures du début des symptômes .....	
1. La reperfusion spontanée .....	
2. Autres facteurs liés à la non reperfusion .....	
II. Les patients admis au delà des 12 première heures du début des symptômes.....	
1. Les bénéfices de la reperfusion précoce.....	
2. Quelle stratégie au-delà de la 12ème heure : la théorie de l'artère ouverte.....	
3. les indication de la revascularisation au-delà de la 12 <sup>ème</sup> heure .....	
POURQUOI ILS CONSULTENT TARDIVEMENT ? .....	

I. La prise de décision à consulter .....

II. Le délai de transport.....

QUEL TRAITEMENT MEDICAL POUR LES IDM NON REVASCULARISES ?.....

CONCLUSION .....

RESUME .....

REFERENCES .....

## ABBREVIATIONS

IDM	: infarctus du myocarde
SCA ST+	: syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST
ECG	: électrocardiogramme
ACFA	: arythmie complète par fibrillation auriculaire
HTA	: hypertension artérielle
PO	: périmètre ombilical
FE	: fraction d'éjection
HNF	: héparine non fractionnée
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
BB	: bêta-bloqueur
IC	: inhibiteur calcique
ICb	: inhibiteur calcique bradycardisant
DN	: dérivé nitré
BAV	: bloc auriculo-ventriculaire
AVC	: accident vasculaire ischémique
AVK	: ant-vitamine K
ARA II	: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ADO	: anti-diabétique oral
STK	: streptokinase
TNK	: ténecteplase

# INTRODUCTION

La cardiopathie ischémique est l'une des principales causes de morbi-mortalité dans le monde. Les syndromes coronaires aigus qui font la gravité de la pathologie coronaire, sont liés aux complications thrombotiques des plaques d'athérome. Quand la thrombose coronaire devient occlusive, l'infarctus du myocarde (IDM) survient et constitue l'extrême urgence coronaire. Une reperfusion précoce et complète sont les 2 objectifs principaux de la prise en charge des syndrome coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST. Cela permet de réduire la taille de l'infarctus et la mortalité.

D'une manière générale, la revascularisation en urgence est actuellement recommandée, chez tout patient éligible à une thérapie de reperfusion, si les délais, entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, sont inférieurs à 12 heures<sup>1,2,3</sup>. Plusieurs études ont démontré que le nombre de patients dits « non éligibles » à une thrombolyse ou à une angioplastie primaire reste rare. Cependant, une proportion significative de patients admis pour infarctus du myocarde ne bénéficie d'aucune stratégie de reperfusion.

Dans l'optique de décrire ce groupe de patients admis pour « IDM non revascularisé », on a procédé à un travail dont le but est d'étudier les motifs de la non recanalisation précoce de ces patients, ainsi que les particularités de leurs prise en charge et ce en analysant les données du registre des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST qui a été créé dans notre formation en janvier 2005. L'analyse de ce sous-groupe doit permettre d'améliorer la prise en charge globale de ces patients.

# **METHODES ET RESULTATS**

## I. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une analyse prospective du registre des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST au service de Cardiologie du CHU HASSAN II, portant sur 263 cas colligés entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010.

### 1- Critères d'inclusion et d'exclusion

- **Critères d'inclusion:**

Les IDM **non revascularisés** datant de **moins de 24h**.

- **Critères d'exclusion:**

Les IDM non revascularisés admis au delà de 24h.

Les IDM revascularisés.

- **Période:** de janvier 2005 à décembre 2010.

### 2- Mode de recueil des données

Le recueil des données a été effectué d'une manière prospective à l'aide d'une fiche d'exploitation, remplie par le médecin de garde dès l'admission du patient au service. Elle est commune pour tous les patients admis pour un SCA ST+ ayant bénéficié d'une thrombolyse, d'une angioplastie primaire ou d'un traitement conventionnel. Elle est mise à jour depuis janvier 2005 et elle renseigne sur la population de l'étude, les aspects cliniques et paracliniques, les aspects thérapeutiques, l'évolution hospitalière et post-hospitalière.

**Registre des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST**  
 Service de Cardiologie - CHU Hassan II - Fes  
 Pr H. Akouch

**Identité :**  
 Nom : Prénoms : Age : N° carte :  
 Profession : Situation sociale : M  F   
 Adresse : N° tel :

**Admission :**  
 Date : Jour ouvrable :  
 Recrutement : Urgences :  
 Consultation : Privo : De

**Facteurs de risque et antécédents :**  
 Diabète  Tabagisme  HTA  Héritéité coronaire   
 Hypercholestérolémie  Hyper TG  Métopaïne   
 Classification intermédiaire :  
 Poids : Taille : BMC : Diamètre ambulif :  
 Microalbuminurie :  
 Antécédents : IDM : Tension : Année :  
 ATL : Autre : Année :  
 Forçage : Nombre : Année :  
 Traitements : Aspirine : AVE :  
 AVC :

**Symptômes révélateurs :**  
 ATCD d'angor instable  
 Douleur infarctoidale :  
 Description atypique :

**Chronologie de la pec :** Début de la douleur :  
 arrivée au sig :  
 pec de l'intensité de grade :  
 arrivée au service :

**A l'admission :**  
 Clinique :  
 Pression artérielle : HD : BG :  
 Poids :  
 Classification de Killip : 1 2 3 4  
 Auscultation cardiaque :  
 Signes d'IC : G : D :  
 Souffle cervical :  
 Poids :  
 Tachycardie :  
 BCG : RS : ACPA : HVG : Indice de Sokolow :  
 ST : Tachycardie :  
 Odeur T (+)  (-)  Territoire :  
 Extrémités vasculaires :  
 Examen : ICT :  
 Saignage vasculaire pulmonaire :

**Biologie :**  
 Troponine : -Glycémie : Date :  
 CPK-MB : -LDH : Date :  
 CRP : -HDLc :  
 Microalbuminurie : -TG : -TP : TCA : Fg :  
 Créat :  
 Hb :  
 Hs :  
 Urée :

**Echo-Doppler cardiaque :**  
 FE :  
 Valvulopathie associée :  
 Fonction diastolique : E= A= TRIV= TDE :  
 FAP :  
 Fonction VP segmentaire : Coraire  territoire : (type ou...)

**Echo-Doppler des TSA :**  
 Arrière :  
 Flux :  
 EM : CFD : Flux : CPD : Sténose

**Stratification de risque :**  
 Score TIMI :  
 Troponine : Admission ( ) H2 : ( )  
 CPK mb : Admission ( )

**Prise en charge :**  
 -BB  IC  DN  HBPM  HNFU  
 IEC  Diurétiques   
 - début de Thrombolyse à H  
 - thrombolytique :  
 - critères de reperfusion à 90 min :  
 - disparition de la douleur :  
 - exacerbation de la douleur :  
 - disparition du sus-décalage :  
 - RIVA :

**Coronarographie :**  
 Centre :  
 Médecin cathétériseur :  
 Réalisation par rapport à l'admission :  
 Réseau natif : TC :  
 IVA :  
 Cx :  
 CD :  
 Flux TIMI : 0 1 2 3

**Angioplastie :**  
 Date : Même temps que la coronarographie :  
 AntiOplthilla :  
 Stent : Bare stent Coated stent  
 Stenting direct :  
 Flux TIMI final :

**Evolution hospitalière :**  
 Décès : Date : Cause :  
 Récidive ischémique :  
 Complications rythmiques :  
 Pic de CPK : - FEVG : - insuff card :

**Evolution post-hospitalière :**  
 - Traitement de sortie :  
 - Epreuve d'effort : Date :  
 - Suivi à 6 mois :  
 - Suivi à 1 an :

**Registre des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST**

### 3- Paramètres étudiés

#### 3.1 Données épidémiologiques

Elles comportent l'âge du patient, sa profession et sa situation sociale.

#### 3.2 Mode de recrutement

Il correspond au mode d'hospitalisation des patients à partir des urgences, de la consultation ou à partir d'un centre privé.

#### 3.3 Facteurs de risque et antécédents

On a recherché les facteurs de risque cardiovasculaires et les antécédents de cardiopathie ischémique.

Les facteurs de risque retenus dans ce registre sont les suivants :

- Le diabète.
- Le tabagisme.
- L'hypertension artérielle.
- L'hérédité coronaire.
- L'hypercholestérolémie.
- L'hypertriglycéridémie.
- La ménopause.
- La claudication intermittente.
- L'obésité : on a procédé à la mesure du poids, de la taille et du périmètre ombilical systématiquement chez nos patients.

#### 3.4 Symptôme révélateur

Les caractéristiques du symptôme révélateur ont été analysées. On a retenu comme douleur infarctoïde toute douleur thoracique rétrosternale, constrictive, intense, prolongée (>20min), et trinitro-résistante. Toutes les descriptions atypiques ont été consignées.

### 3.5 Délai de consultation

Les patients sont admis initialement aux urgences. Le diagnostic de l'IDM est posé par l'interne de garde en salle de consultation. Le cardiologue assure le transfert du patient vers l'unité de soins intensifs de cardiologie. Le délai de consultation est le temps entre le début de la douleur et le premier contact médical. Dans notre étude, le premier contact médical est le médecin interne des urgences.

### 3.6 Données de l'examen physique à l'admission

Elles concernent les constantes hémodynamiques : la tension artérielle (prise aux deux bras) et la fréquence cardiaque, ainsi que les données de l'examen cardiovasculaire :

- l'auscultation cardiaque.
- la présence ou non des signes congestifs.
- la classification Killip.
- l'examen des pouls et la recherche d'un souffle cervical.

### 3.7 Electrocardiogramme à l'admission

Un ECG qualifiant est réalisé à l'admission en unité de soins intensifs. Le rythme (sinusal ou ACFA), le territoire de l'infarctus, et l'indice de Sokolow sont également consignés sur la fiche.

### 3.8 Echo-Doppler cardiaque

L'échographie cardiaque est réalisée pour évaluer la fonction ventriculaire gauche, la contractilité globale et segmentaire et pour la détection d'éventuelles complications.

### 3.9 Prise en charge

Nos malades ont été traités d'une manière conventionnelle. Ils ont été mis sous héparinothérapie, bithérapie anti-plaquettaire (Aspirine+Clopidogrel), statine et traitement anti-ischémique.

# I. RESULTATS

## 1. Epidémiologie

### 1.1 Fréquence

Entre janvier 2005 et décembre 2010, 785 patients ont été admis au service de Cardiologie pour un SCA ST+. 263 parmi eux, ont été admis dans les premières 24 heures et ils n'ont pas bénéficié d'une revascularisation.

### 1.2 Répartition selon le sexe et l'âge

La population étudiée comprenait 71 % (186/263) d'hommes et 29 % de femmes (Fig. 1), âgés respectivement de 57 ans (32 à 82 ans) et 59 ans (38 à 76 ans) en moyenne. La figure 2 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge. Un tiers des patients ont un âge supérieur à 75 ans.

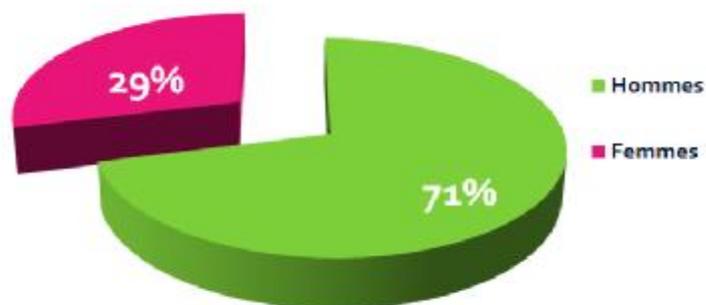


Fig.1 : répartition selon le sexe

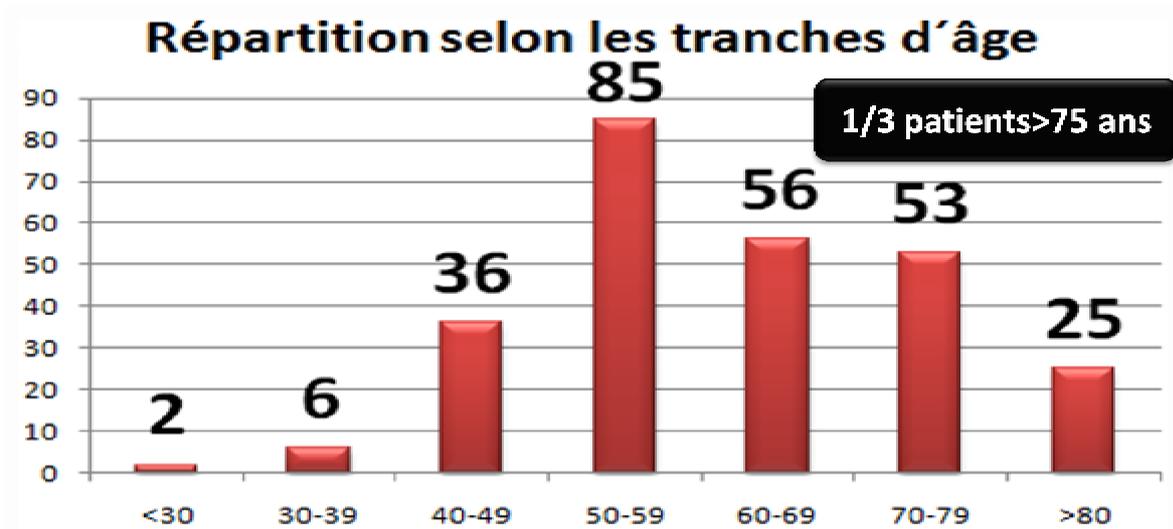


Fig.2 : répartition selon les tranches d'âge

### 1.3 Profession et situation sociale

Plus de la moitié de nos patients ne possède pas de profession (58%) et ils sont issus d'un milieu défavorable.

### 1.4 Provenance

La plupart des patients sont recrutés à partir de la région Fès-Boulemane.

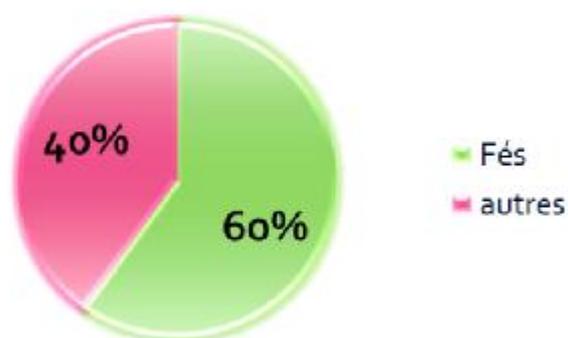


Fig.3 : provenance des patients

## 2. Mode de recrutement

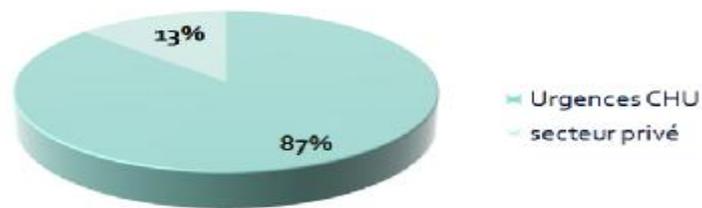


Fig.4 : mode de recrutement

87% des patients ont consulté directement au service des urgences et 13% ont été adressés par des cardiologues de ville.

## 3. Facteurs de risque cardiovasculaires

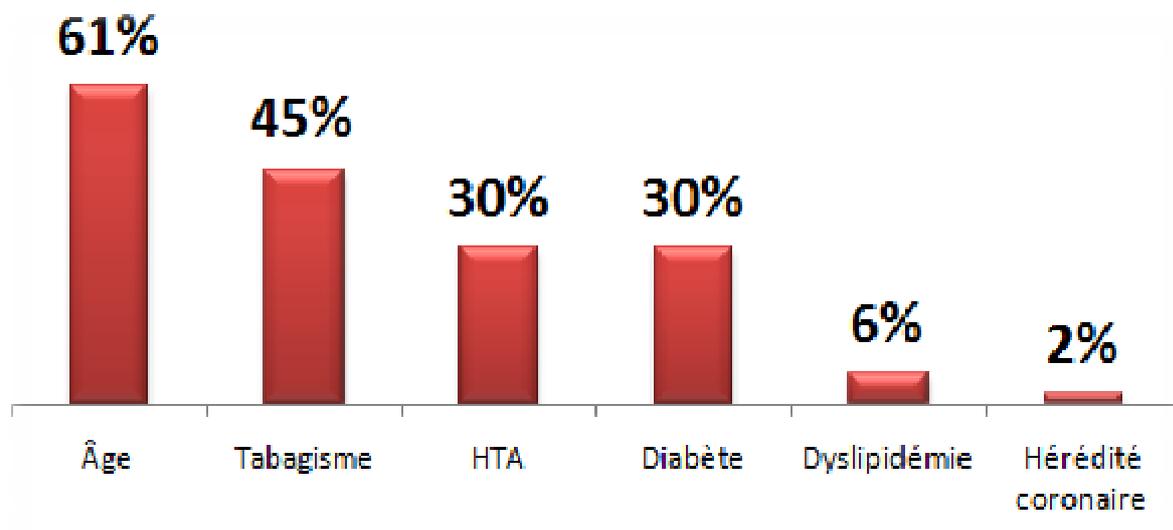


Fig.5 : diagramme illustrant la fréquence des FDR cardio-vasculaires

Le tabagisme est le principal facteur de risque cardiovasculaire retrouvé (45% des cas), devant le diabète (30%), et l'HTA (30%). La dyslipidémie est retrouvée dans 6%, l'hérédité coronaire n'est retrouvée que dans 5% des cas.

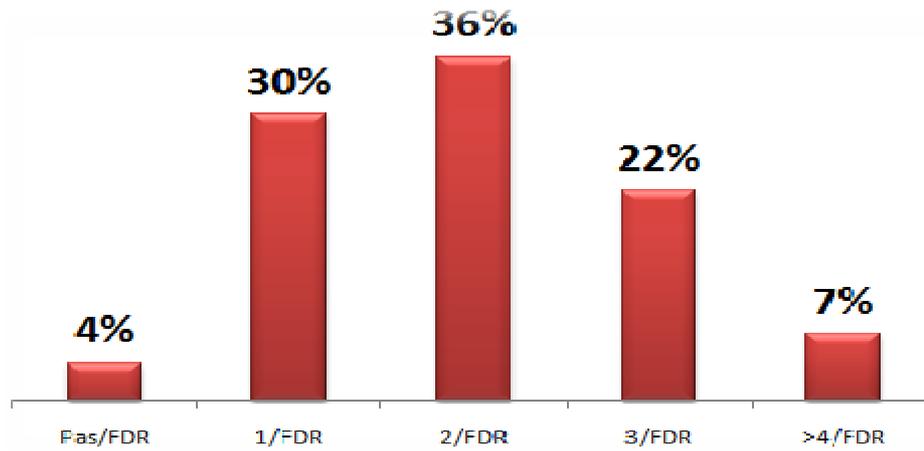


Fig.6 : cumul des FDR cardio-vasculaires

65% des patients avaient au moins 2 facteurs de risque, et 4% n'en avaient aucun (Fig.6). Concernant l'obésité, elle est retrouvée chez 22% des patients (Fig.7). L'obésité de type androïde est observée chez 70 % des femmes.

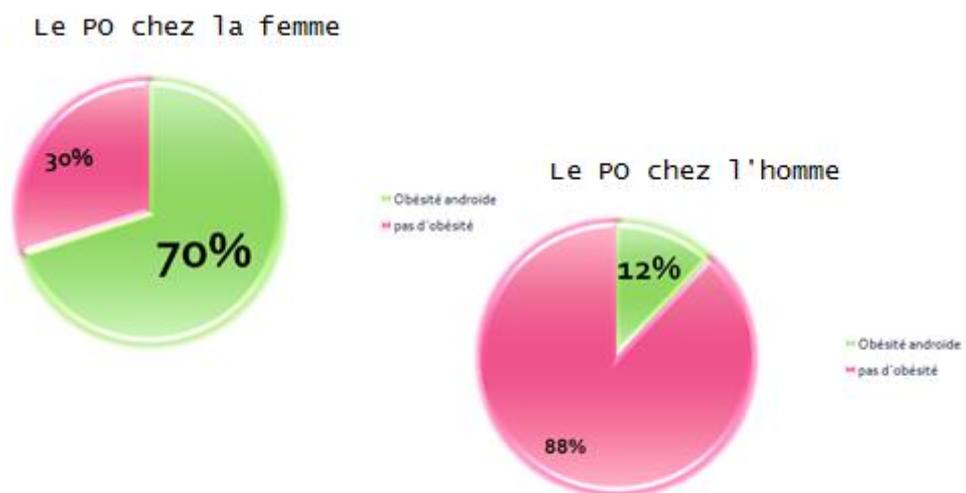


Fig.7 : prévalence de l'obésité

#### 4. Symptôme révélateur

88% ont décrit une douleur infarctoïde typique. 33% ont présenté un angor instable avant leur admission.

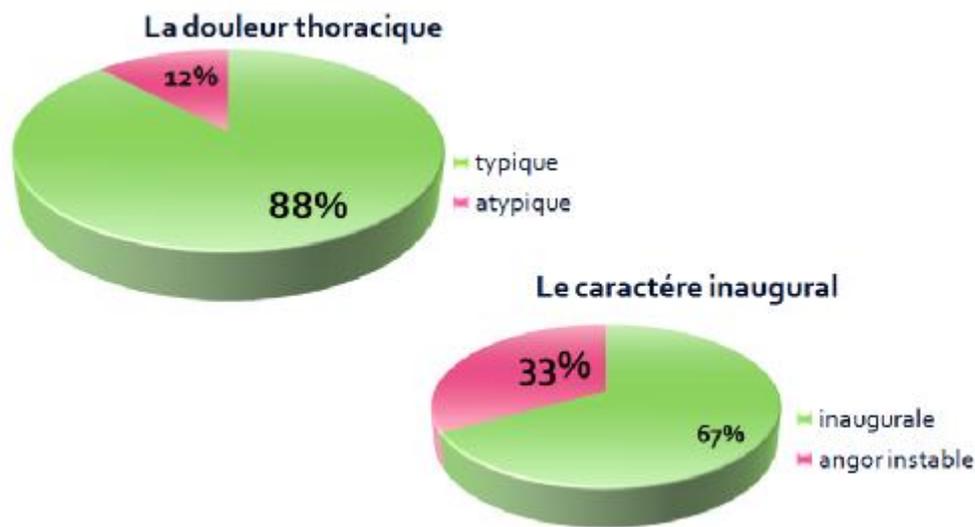


Fig.8 : le symptôme révélateur

#### 5. Délais de prise en charge

##### Les délais de prise en charge



Le temps perdu = **11h**

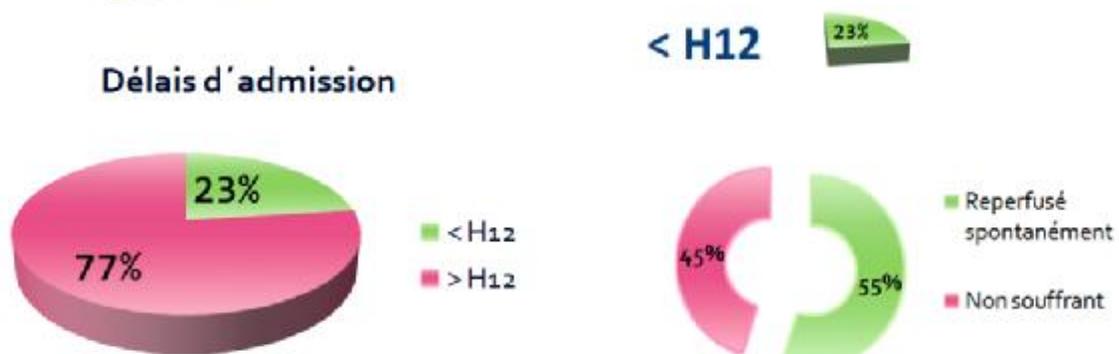


Fig.9 : délais de prise en charge

Le temps perdu avant la prise en charge est important puisque les patients arrivent aux Urgences à 660 min du début de la douleur (11 heures). Parmi ces patients, 23% sont admis avant la 12<sup>ème</sup> heure. Cette proportion de malades n'a pas bénéficié d'une stratégie de revascularisation pour deux raisons:

- la disparition de la douleur dans 45% des cas,
- et la disparition du sus-décalage du segment ST dans 55% des cas.

(Fig.9)

## 6. Examen clinique a l'admission

L'auscultation cardiaque était normale chez tous les patients. Les pouls périphériques étaient présents et symétriques. Aucun souffle cervical n'est retrouvé dans notre série.

77% des patients n'avaient pas de signes d'insuffisance cardiaque, 13% avaient des râles crépitants en basithoracique, 6% était en état de choc cardiogénique (Fig.10).

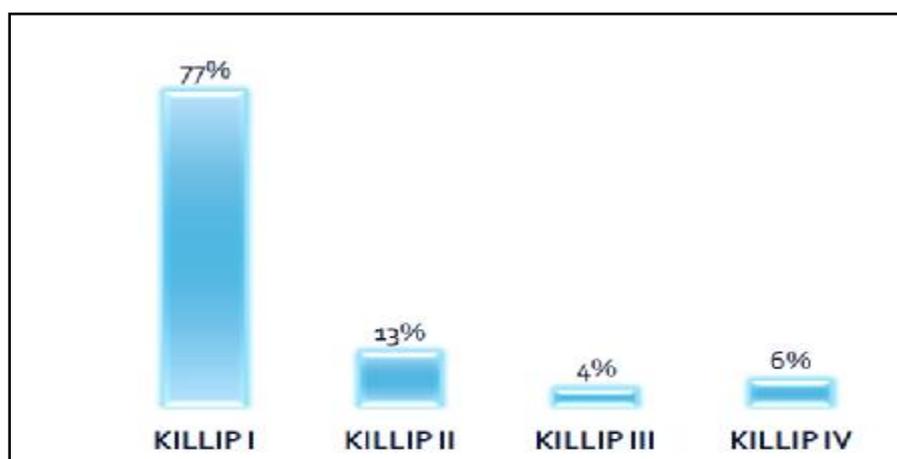


Fig.10. la classification KILLIP

## 7. ECG a l'admission

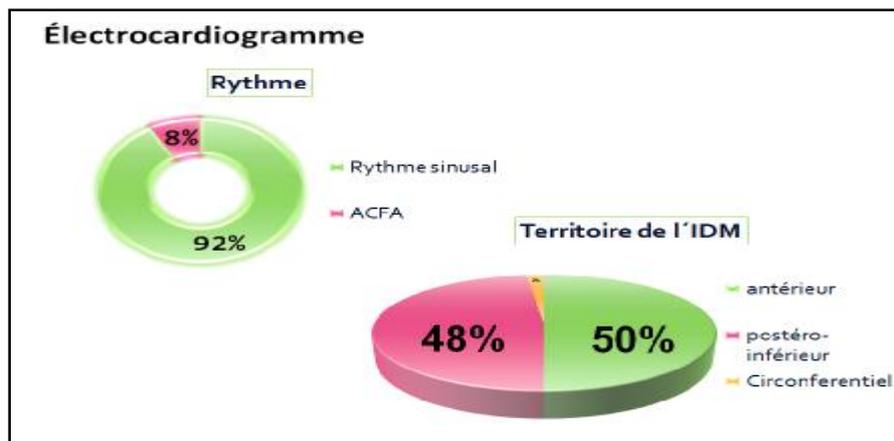


Fig.11 : ECG a l'admission

L'ACFA était retrouvée chez 8% des patients, 92% étaient en rythme sinusal (Fig.11). Le territoire antérieur était atteint dans 50% des cas, le territoire inférieur dans 48% des cas). Un seul patient avait un infarctus circonférentiel.

## 8. Echo-Doppler cardiaque

La fonction ventriculaire gauche était très altérée ( $FE < 35\%$ ) chez un tiers des patients.

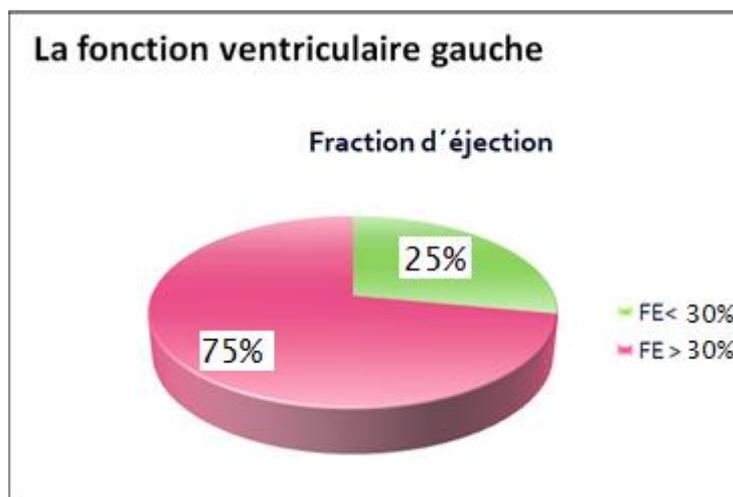


Fig.12 : Fraction d'éjection du ventricule gauche

## 9. Traitement à l'admission

Tous les patients ont reçu l'aspirine et une statine. Environ 2/3 des malades ont reçu en plus le clopidogrel. L'héparine est prescrite dans la majorité des cas (95%). Les HBPM sont les plus utilisées. 42% des patients ont été mis dès l'admission sous IEC. Uniquement 19% ont bénéficié du traitement Bêtabloqueur

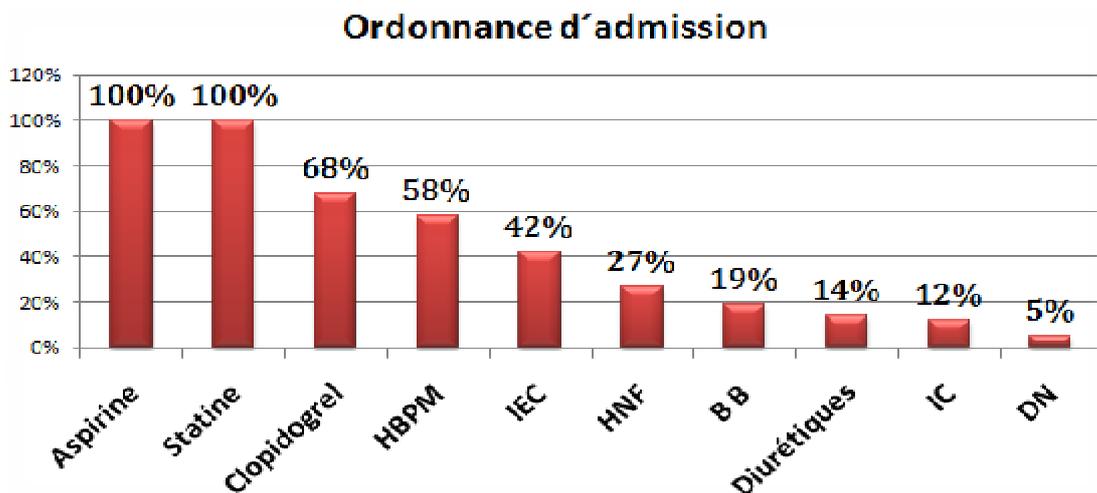


Fig. 13 : traitement prescrit a l'admission

## 10. Evolution hospitalière

### 10.1 Mortalité

La mortalité hospitalière est de 15%. Les causes des décès sont résumées dans le diagramme ci-dessous.

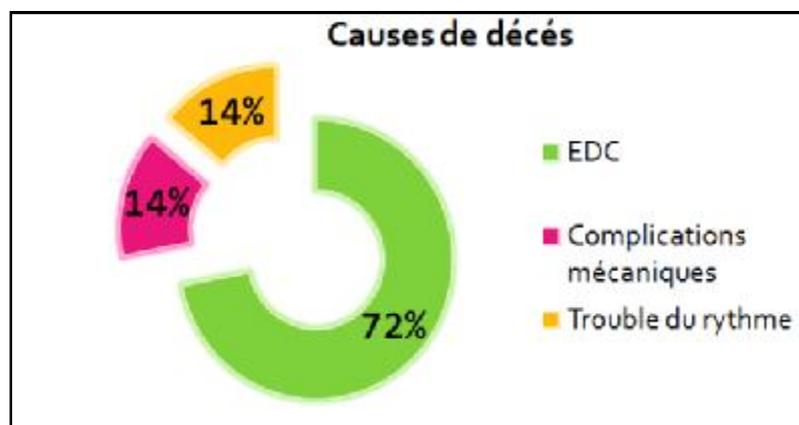


Fig.14 : mortalité hospitalière

## 10.2 Événements cardiovasculaires majeurs

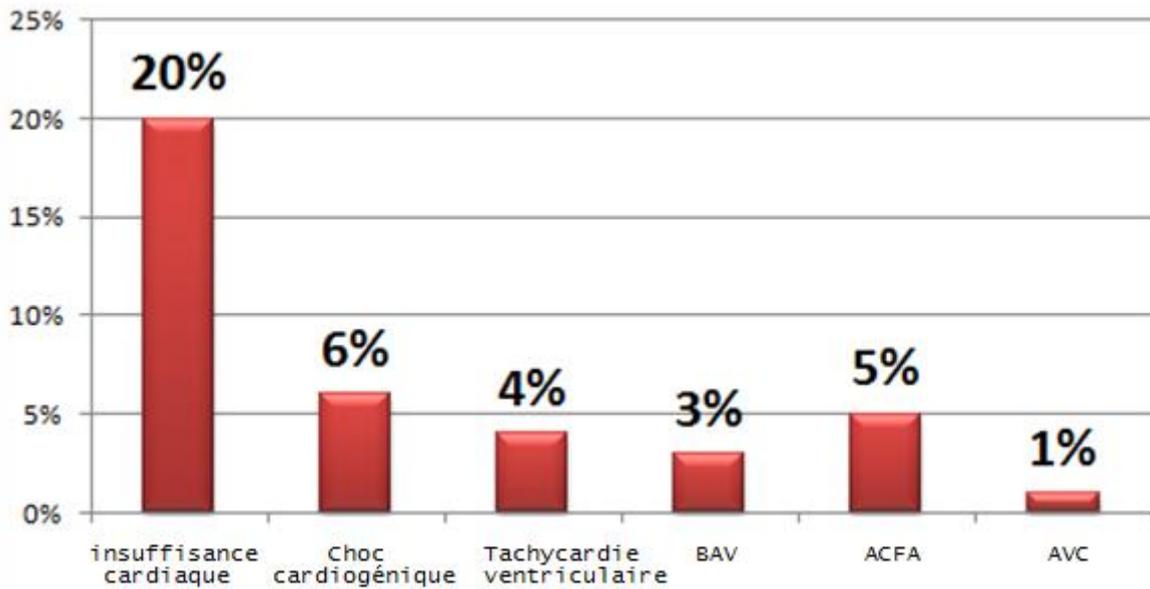


Fig. 15 : Événements cardio-vasculaires majeurs

## 11. Traitement de sortie

La grande majorité des patients a été mise sous aspirine, clopidogrel et statine. 81 % d'entre eux ont été traités également par un IEC et 50 % par un bêtabloquant. Environ un quart des patients (26%) sont sortis sous diurétiques.

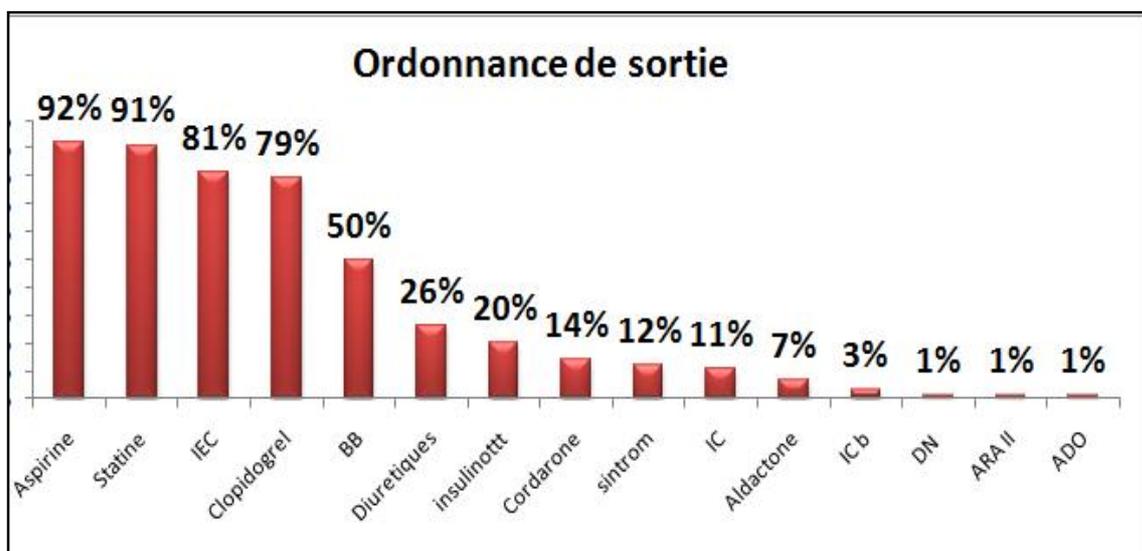
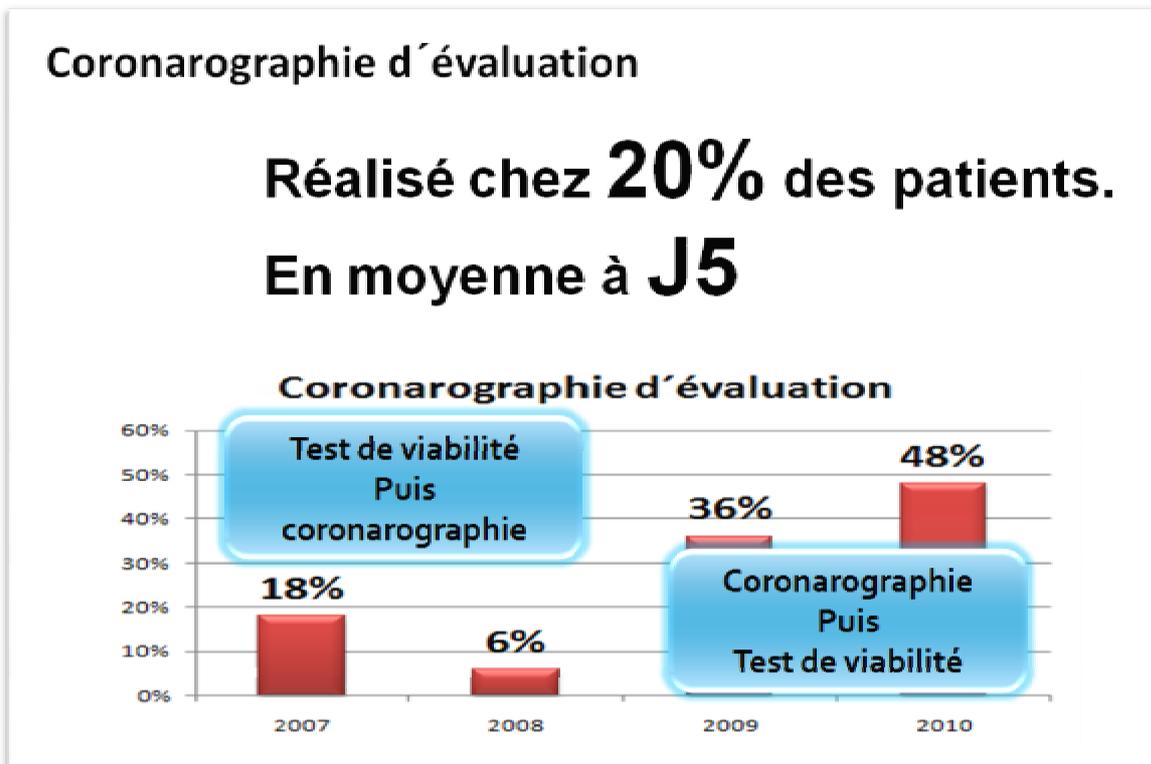


Fig.16 : Ordonnance de sortie

## 12. Prise en charge dans le post-IDM



La coronarographie d'évaluation est réalisée chez 20% des patients. En effet, le cath-lab du service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès a commencé son activité en janvier 2007. Au cours des 2 premières années (2007-2008), les patients étaient proposés d'abord pour un test de viabilité. La coronarographie est réalisée en cas de résultat positif. A partir de 2009, on a changé notre stratégie et les patients bénéficient tout d'abord d'un bilan lésionnel puis ils sont adressés, en fonction des résultats de la coronarographie, pour recherche d'une viabilité myocardique. En 2010, un malade sur 2 bénéficie d'une coronarographie d'évaluation après un IDM non revascularisé.

## *NOTRE TRAVAIL EN BREF*

- 53% de nos patients admis au cours des 24 premières heures ne sont pas revascularisés.
- Un tiers des patients sont âgés de plus de 75 ans.
- La majorité des patients est issue d'un milieu défavorable.
- La douleur thoracique est typique dans 88% des cas et précédée d'un angor instable dans 1/3 des cas.
- Le délai d'admission est en moyenne de 11 heures, 77% sont admis au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure et 23% sont admis dans les premières 12 heures.
- Le délai tardif de consultation, la reperfusion spontanée (sur l'ECG), et la disparition de la douleur thoracique sont les principaux facteurs de la non reperfusion.
- La grande majorité (91%) des patients sort sous l'association aspirine et statine, 81% reçoivent un IEC. On note toutefois une sous-utilisation des bêtabloqueurs.
- A partir de 2010, un patient sur 2 bénéficie d'une coronarographie d'évaluation en moyenne à J5 de l'IDM.

# DISCUSSION

# Discussion

L'ampleur du problème

## I. L'IDM non revascularisé, état des lieux

Actuellement, la prise en charge de l'IDM est bien codifiée dans les recommandations internationales. Malgré une large diffusion de ces consensus, toutes les publications observent un nombre quasi-constant de patients n'ayant pas bénéficié d'une stratégie de reperfusion précoce. Paradoxalement, très peu de données existent concernant cette population particulière.

Le registre allemand MITRA (*Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction*) rapporte en 2002 que 42,2% des IDM qui sont admis dans les 48 heures du début des symptômes ne bénéficient d'aucune stratégie de reperfusion<sup>4</sup>. Tandis que le registre français USIC 2000 souligne que seulement 53% des IDM admis dans les premières 5 heures sont reperfusés<sup>5</sup>. Entre 2001 et 2002, l'étude TETAMI (*Treatment With Enoxapam and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction*) compte 28% de patients non reperfusés malgré un délai d'admission inférieur à 12 heures<sup>6</sup>. Et plus récemment, en 2006, ce pourcentage atteint 33% dans le registre GRACE. Ce pourcentage demeure presque inchangé entre 1999 et 2006 malgré un recours de plus en plus croissant à l'angioplastie primaire<sup>7</sup> (Fig. 17).

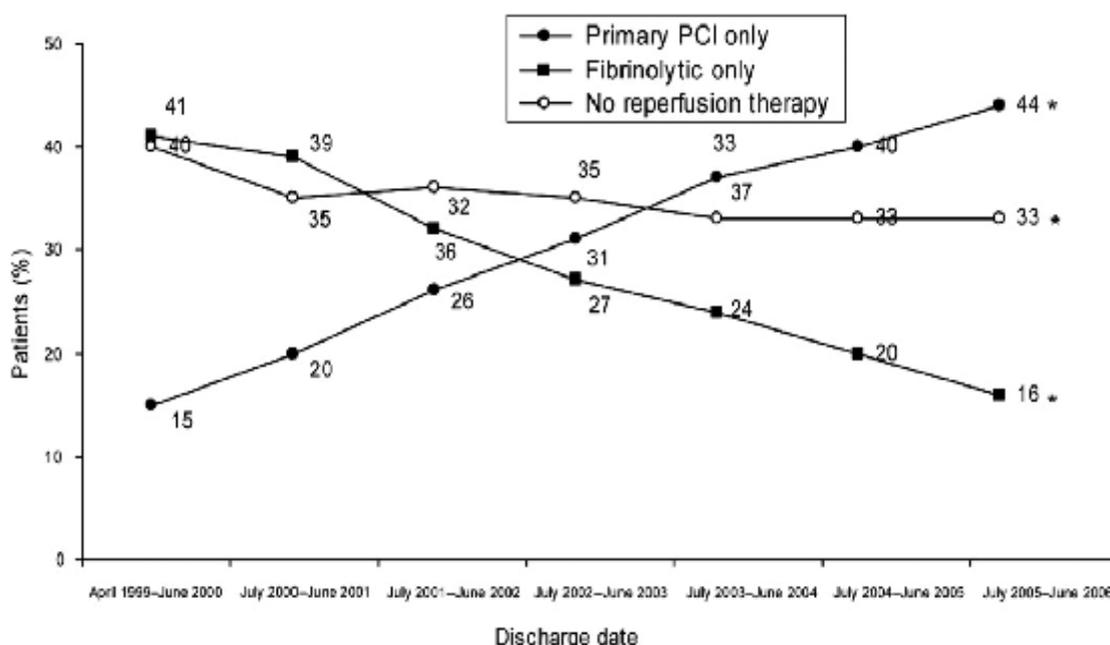


Fig. 17. Evolution de la prise en charge de l'IDM à la phase aiguë entre 1999 et 2006. Le pourcentage des patients non revascularisés demeure inchangé.

Dans notre pratique et durant les 2 premières années de l'étude, la thrombolyse était la seule méthode de revascularisation utilisée. A partir de 2007, la salle de cathétérisme a démarré son activité avec une seule équipe formée d'un cathétériseur, 2 infirmiers et un technicien.

2005 - 2006	2007 - 2008 - 2009 - 2010
Thrombolyse par STK	Cath-lab Thrombolyse par TNK

Depuis cette date, les patients pris en charge dans un délai inférieur à 3 heures bénéficient d'une thrombolyse. Au-delà de ce délai, l'angioplastie est préférée si l'accès au Cath-lab est possible dans les 90 minutes (Fig. 18).

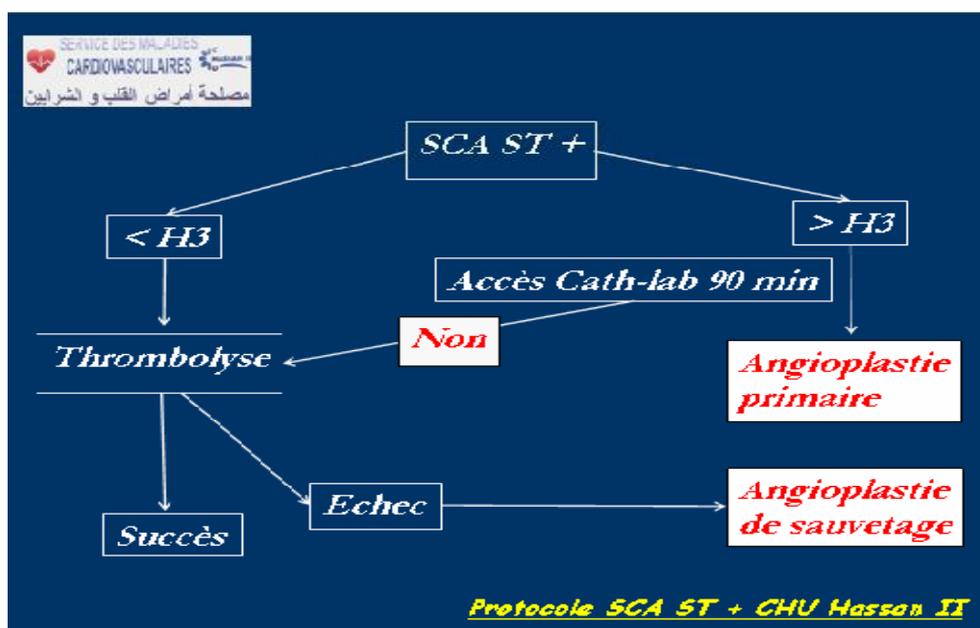


Fig. 18 protocole de prise en charge des SCA ST+ au CHU Hassan II

Ainsi, au cours de cette période, on a obtenu un taux de revascularisation dans 47% des cas. 53% des patients n'ont bénéficié d'aucune stratégie de revascularisation.

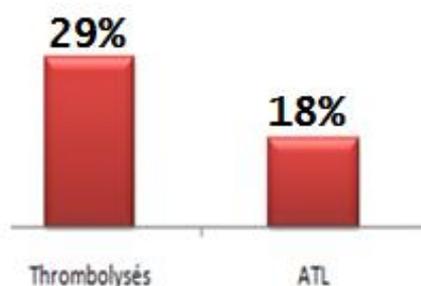


Fig. 19. Le taux de revascularisation des IDM est de 47% dans le registre des SCA ST+ au CHU Hassan II de Fès

## II. Le pronostic des IDM non revascularisés

Il existe peu de données concernant les IDM non revascularisés. En effet, dans la plupart des études, ce groupe de patients est exclu. Dans le registre ACOS<sup>8</sup>, la mortalité hospitalière était de 14% dans le groupe des patients non revascularisés, contre 6,3% dans le groupe des patients revascularisés, tandis que dans le registre TETAMI<sup>6</sup>, la mortalité à 30 jours était de 4,4% dans le groupe de patients revascularisés et de 12% pour les patients non revascularisés. De même, le critère composite regroupant décès, réinfarctus et ischémie récurrente était positif chez 19,1% des patients non revascularisés. Dans notre série, la mortalité hospitalière était de 15% chez les patients non revascularisés et de 7% chez les patients revascularisés.

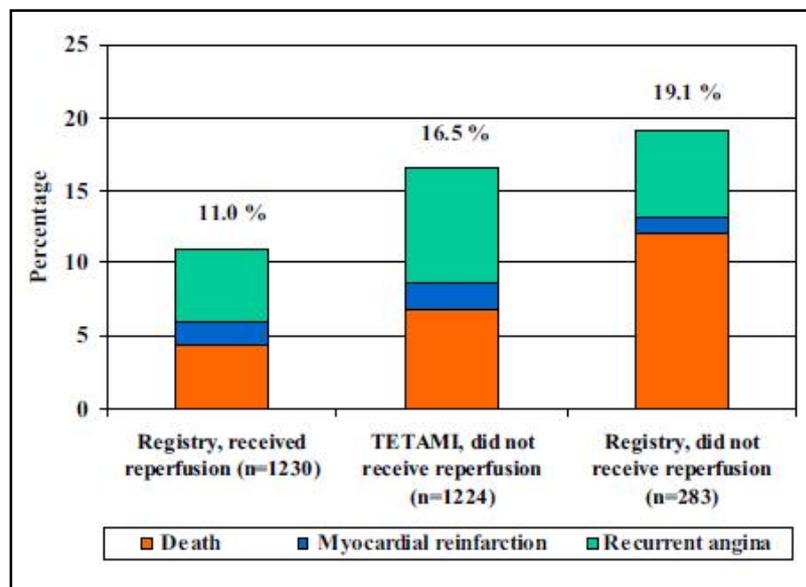


Fig. 20 Dans l'étude TETAMI, le critère composite regroupant décès, réinfarctus et ischémie récurrente était positif chez seulement 11% des patients revascularisés versus 19,1% des patients non revascularisés.

## Discussion

**POURQUOI NE SONT-ILS PAS  
REVASCULARISES ?**

Les 2 facteurs qui sont associés au non recours à une thérapie de reperfusion à la phase aiguë de l'IDM sont : la reperfusion spontanée et un délai d'admission tardif (au-delà de 12 heures) en l'absence d'angor résiduel et d'instabilité hémodynamique ou rythmique<sup>9</sup>.

## I. Les facteurs associés à la « non reperfusion » chez les patients admis dans les 12 premières heures du début des symptômes

### 1. La reperfusion spontanée

Elle est définie par la diminution du sus-décalage de plus de 70% par rapport à l'ECG initial, avec diminution de la douleur thoracique de plus de 70%. Son incidence varie énormément selon les essais (de 4 à 57%)<sup>10,11</sup>. Dans l'étude APEX-AMI<sup>12</sup> (*Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction*), son incidence était de l'ordre de 11,5%. Dans notre série, la reperfusion spontanée était constatée chez 55% des malades admis dans les 12 heures suivant le début des symptômes, ce qui justifie notre attitude conventionnelle chez ces patients.

### 2. Autres facteurs liés à la non reperfusion

Le registre MITRA trouve qu'un âge supérieur à 70 ans est un facteur déterminant lié à la non reperfusion. Ceci est expliqué en partie par la présence de comorbidités et par les délais longs de consultation. Alors que la présence de contre-indications absolues à la thrombolyse n'est retrouvée que chez 9% de la population âgée<sup>14</sup>. Dans notre série, un tiers des patients avait un âge supérieur à 75 ans. La non reperfusion chez ces patients était liée plutôt à un retard de consultation.

Dans l'étude GRACE, 4 facteurs sont fortement liés à la non reperfusion : Âge > 75 ans, antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, antécédent d'infarctus du myocarde et antécédent de pontage aorto-coronaire<sup>15</sup>. Dans une étude canadienne<sup>16</sup>, la présence d'une comorbidité diminue le recours à une thérapie de reperfusion de 18%.

## II. Les patients admis au delà des 12 première heures du début des symptômes

### 1. Les bénéfices de la reperfusion précoce

L'élément le plus déterminant dans la prise en charge des SCA ST+ reste le délai d'admission. Des travaux expérimentaux déjà anciens ont montré une relation évidente entre le temps d'ischémie et l'étendue de l'infarctus. Les études de thrombolyse ont par la suite confirmé ces données expérimentales.

L'influence du délai de reperfusion a été démontrée dès 1986 par l'étude GISSI. Portant sur 12000 patients, sans limite d'âge, cette étude a bouleversé la prise en charge de l'IDM en démontrant que l'utilisation de la streptokinase IV réduit la mortalité à 21 jours respectivement de 47, 23 et 17% selon que les patients étaient traités dans l'heure, les 3 heures ou entre 3 et 6 heures après le début des symptômes<sup>17</sup>.

### 2. Quelle stratégie au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure : la théorie de l'artère ouverte

L'étude LATE avait démontré que la thrombolyse au-delà de 12 heures du début des symptômes n'est pas bénéfique<sup>18</sup>. De plus, les observations faites dans ISIS 2, il semble que le traitement thrombolytique procure un excès de mortalité dans les vingt quatre premières heures par rapport au traitement conventionnel<sup>19</sup>.

Peu d'essais se sont intéressés à l'étude du bénéfice de la revascularisation par angioplastie au delà de la 12<sup>ème</sup> heure. La théorie de l'artère ouverte suppose qu'une recanalisation même tardive peut prévenir l'extension de l'infarctus et l'instabilité rythmique et permet une meilleure collatéralisation pour d'autres territoires. L'étude OAT a randomisé en 2 groupes (angioplastie Vs traitement conservateur) 2166 patients admis pour IDM datant de plus de 3 jours [3 à 28 jours] avec une artère occluse à la coronarographie. A 4 ans, l'étude OAT avait démontré l'absence de bénéfice d'une « revascularisation tardive » sur la mortalité et sur le critère primaire composite (Décès, réinfarctus et classe IV de la NYHA)<sup>20</sup>. Mais, il est important à noter que dans OAT, les patients avaient, avant la randomisation, un test d'ischémie négatif ou objectivant une ischémie légère. Ainsi, l'absence de bénéfice d'angioplastie dans le groupe admis au-delà du 3<sup>ème</sup> jour sera réservé aux patients qui n'ont pas une ischémie résiduelle significative. En effet, l'étude SWISS II a prouvé le bénéfice de l'angioplastie par ballonnet en présence d'une ischémie résiduelle<sup>21</sup>.

### 3. les indication de la revascularisation au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure

D'une manière générale, la revascularisation en urgence est indiquée si les délais, entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, sont inférieurs à 12 heures. Au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure, il est admis que la reperfusion urgente ne diminue ni la mortalité, ni la morbidité des SCA ST+. Cependant certaines situations peuvent amener à considérer une reperfusion tardive : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique<sup>1,2</sup>. Dans notre série, tout les patients admis au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure ne souffraient pas d'une douleur thoracique d'où notre attitude conservatrice.

# Discussion

**POURQUOI ILS CONSULTENT  
TARDIVEMENT ?**

L'essai NRMI a analysé l'impact du délai d'admission sur la décision de reperfusion chez les malades admis dans les 12 heures. En effet le pourcentage de patients revascularisés passe de 77% pour les patients admis pendant la 1<sup>ère</sup> heure à 43% pour les patients admis entre la 11<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> heure<sup>38</sup>.

L'identification de facteurs influençant ces délais et la mise en place d'actions visant à les réduire permettront d'améliorer la survie et la qualité de vie des victimes d'infarctus du myocarde.

Ces délais peuvent être divisés en deux volets:

1- le temps de reconnaître, par le patient, la nature et l'importance des symptômes et de déterminer la nécessité du recours aux soins médicaux.

2- le temps du transport à l'hôpital.

Vue l'importance pronostique de ces délais successifs, le généraliste et le spécialiste doivent œuvrer pour les réduire au maximum. Différentes mesures devraient permettre de progresser dans ce sens.

## I. La prise de décision à consulter

Entre 26 % et 44 % des patients présentant un IDM attendront plus de 4 heures avant de consulter un médecin<sup>22</sup>. Dans notre série, 77% des patients consultent au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure. Il a été bien démontré que peu d'interventions sont reconnues efficaces pour modifier les délais de consultation, bien que ceux-ci représentent jusqu'à 65% du délai total avant un traitement définitif<sup>23</sup>. Les bénéfices de ces campagnes d'éducation sont légers et d'une durée plutôt limitée<sup>24,25</sup>. Dans notre série, ce délai est de 11 heures en moyenne.

On connaît quelques facteurs responsables du retard de consultation (Fig. 21)

## Les facteurs influençant ces délais...

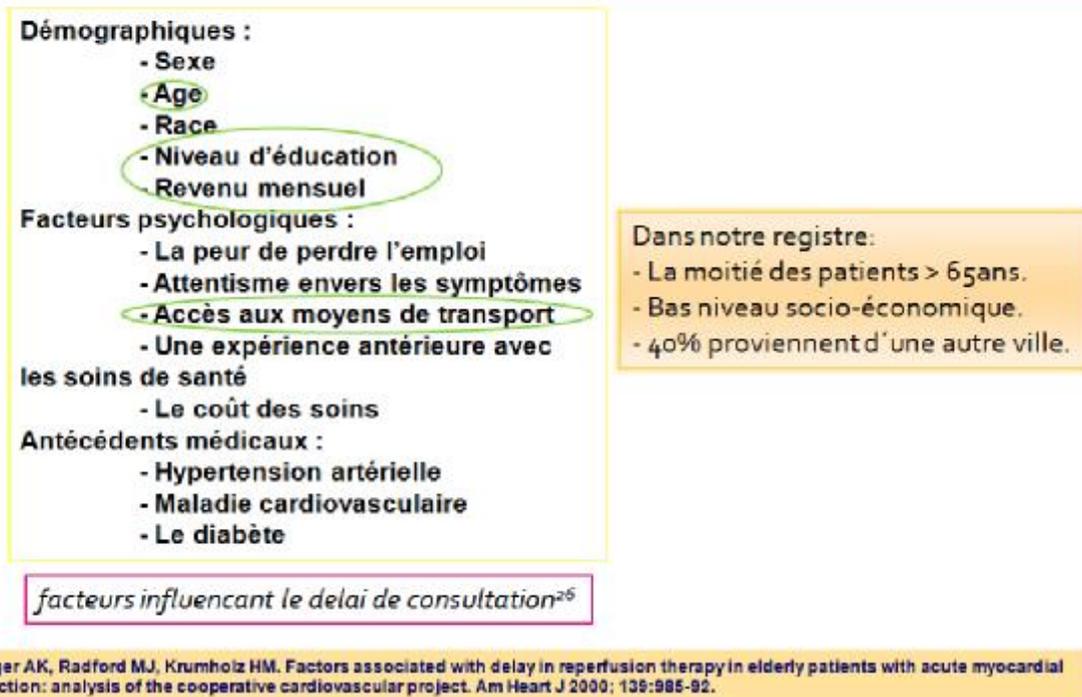


Fig. 21 les facteurs influençant le délai de consultation

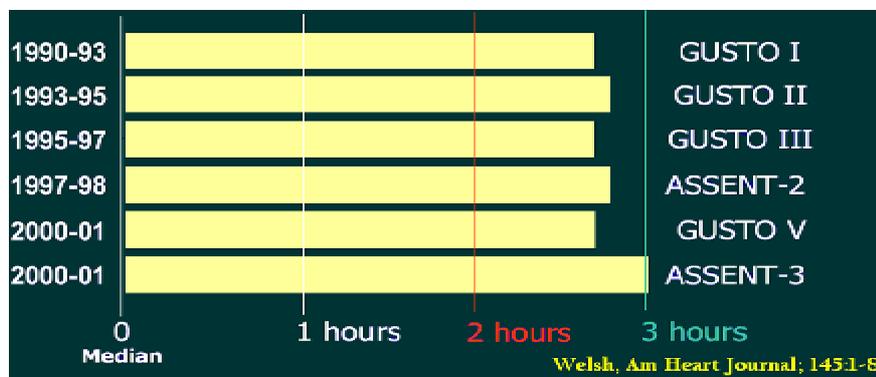
Les facteurs entourés en vert sont retrouvés dans notre série

La majorité des auteurs ont retrouvé qu'un âge avancé (>65ans), le sexe féminin, le diabète, l'HTA et surtout une symptomatologie atypique étaient des facteurs allongeant le délai d'hospitalisation<sup>27</sup> (Fig.21).

On a noté aussi que la plupart de nos patients consultent un jour ouvrable, et que le délai de réaction est plus important quand la douleur thoracique survient le week-end<sup>28,29</sup>. L'interprétation semble ici plus aisée: il s'agit peut-être d'une règle sociale qui pousse le patient à ne pas déranger le médecin<sup>30</sup>. Voici un comportement pouvant être une cible lors d'une campagne d'information.

Ces constatations mettent l'accent sur l'importance de l'information, qui doit être ciblée à tous les groupes et constamment répétée comme il a été rapporté dans d'autres études<sup>31, 32, 33</sup>.

Malheureusement, qu'ils s'adressent au grand public ou aux patients à risque, ces programmes n'arrivent pas à réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la prise en charge<sup>34</sup>.



\* Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *Jama* 2000; 284:60-7.

Fig. 22 A l'hôpital, le délai d'administration de la thrombolyse reste très long (près de 3 heures). Après 10 ans, ce délai n'a pas changé.

Ces campagnes d'information utilisent différents médias tels que la presse régionale, la télévision régionale, les sites internet, et les communications spécialisées.

A notre échelle, on a procédé à la sensibilisation des médecins généralistes qui reçoivent régulièrement des cours d'ECG et de sémiologie de la cardiopathie ischémique. Quant au grand public, des fiches ont été distribuées et des dépliants informatifs ont été affichés au cours des caravanes médicales et qui s'intéressaient essentiellement au développement de la perception des signes et symptômes d'un IDM ainsi qu'à la modification du comportement des patients présentant une douleur thoracique évocatrice pour qu'ils consultent le plus tôt possible. (voir la fiche ci-dessous)



جمعية أصدقاء مرضي القلب  
Association "Les Amis du Cœur"

**Une douleur thoracique peut être le mode de révélation  
d'une maladie cardiaque grave d'autant plus si vous avez des facteurs de  
risque cardiovasculaire**

**Les facteurs de risque**

Hypertension artérielle  
Diabète  
Hypercholestérolémie  
Hypertriglycéridémie  
Obésité  
Tabagisme  
Stress

Le traitement est d'autant  
plus efficace qu'il est instauré  
tôt après le début de la douleur



Consultez votre médecin pour éliminer un infarctus du myocarde



Le temps se compte en  
**minutes ++**



Sauvez votre cœur

Conception: Pr H. AKOUDAD, service de Cardiologie, CHU Hassan II, Fès

## II. Le délai de transport

Outre le délai dans la prise de décision à consulter, il y'a le délai de transport vers le centre hospitalier. Dans la littérature moins de 50 % des patients utilisent le service ambulancier<sup>35</sup>.

Dans notre série, Ce temps ne dépend que du patient, vue l'absence d'une stratégie préhospitalière dans notre pays. En effet, tous les patients se sont présentés plutôt par leurs propres moyens ce qui allonge les délais avant le traitement. Là encore, le changement de ce comportement par des campagnes d'éducation n'est pas durable<sup>36</sup>. Chez les patients utilisant l'ambulance, par ailleurs, le délai de transport est souvent relativement plus court<sup>37</sup>.

## Discussion

**QUEL TRAITEMENT MEDICAL POUR  
LES PATIENTS NON  
REVASCULARISES?**

Les lignes directrices recommandent actuellement pour tout patient admis pour un IDM, un traitement par aspirine, thiénoopyridine, bêtabloqueurs, IEC et statine en l'absence de contre indications à ces thérapies. Peu d'études ont abordé l'efficacité de ces traitement spécifiquement chez les malades admis tardivement ou non éligibles à une stratégie de reperfusion.

## I. Les anti-thrombotiques

### 1. Acide acétylsalicylique

L'aspirine est la thérapeutique de base des SCA ST+. Cet antiagrégant plaquettaire réduit la mortalité chez les patients reperfusés et non reperfusés. A la dose minimale de 160 mg per os, l'aspirine seule diminue la mortalité à 35 jours de 23% dans l'étude ISIS 2<sup>19</sup>. Dans notre série tous les patients ont reçu l'aspirine à leur admission.

### 2. Clopidogrel

Chez les patients candidats à une thrombolyse ou à une angioplastie primaire, l'association du clopidogrel à l'aspirine est recommandée. Quand aux patients non reperfusés, le registre ACOS<sup>8</sup> a prouvé le bénéfice de l'association clopidogrel-aspirine sur la réduction des événements cardiovasculaires majeurs et cérébrovasculaires (décès, réinfarctus non fatal et AVC non fatal)<sup>39</sup>.

L'étude COMITT a évalué l'association aspirine-clopidogrel par rapport à l'aspirine seule chez 45852 patients admis pour IDM dans les 24 heures (en moyenne 10 heure) et dont 43% n'ont pas été reperfusés. A 4 semaines, l'association clopidogrel-aspirine réduit significativement la mortalité, le réinfarctus et le risque d'AVC (9,2% Vs 10,1% ; p : 0,002)<sup>40</sup>.

### 3. Héparinothérapie

L'utilisation de l'HNF à la phase aiguë de l'IDM a été évaluée par Collins et al. dans une méta-analyse qui regroupe 26 études. En association avec l'aspirine, l'HNF réduit la mortalité, l'embolie pulmonaire et le risque d'AVC<sup>41</sup>.

Actuellement, les héparines de bas poids moléculaire, vue leur facilité d'emploi et la diminution de l'incidence des thrombopénies, ont gagné leur place officiellement dans la prise en charge des SCA ST+<sup>1,2</sup>. L'étude TETAMI a prouvé la non infériorité de l'énoxaparine par rapport à l'HNF chez 1224 patients non éligibles à une reperfusion<sup>6</sup>. L'étude OASIS-6 a validé l'usage du fondaparinux dans le groupe des patients non revascularisés<sup>42</sup>.

Dans notre série l'énoxaparine est la plus utilisée (58%). L'HNF est réservée au groupe à haut risque hémorragique (patients âgés, obèses, ou ayant une insuffisance rénale).

### 4. Les inhibiteurs directs de la thrombine

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude qui a évalué l'usage de la bivalirudine dans le groupe des IDM non revascularisés.

## II. Les anti ischémiques

Malgré les effets bénéfiques des nitrés évoqués par Yusuf en 1990, sur la base d'une méta-analyse<sup>43</sup>, les études GISSI 3<sup>44</sup> en 1994 et ISIS 4<sup>45</sup> en 1995 montrent que la perfusion intraveineuse de nitroprussiate de sodium ou nitroglycérine n'a aucun bénéfice sur la survie. Dans notre étude, les dérivés nitrés étaient réservés aux patients présentant des chiffres tensionnels élevés, et aux patients en OAP en association avec les diurétiques.

Les bêtabloqueurs peuvent être utiles pour calmer la douleur. Ils diminuent la demande du myocarde en oxygène et ils réduisent l'ischémie. Leur effet bénéfique sur la mortalité est démontré dans l'étude ISIS 1<sup>46</sup>. Les bêtabloqueurs administrés par voie veineuse diminuent la mortalité hospitalière surtout chez les patients à haut risque<sup>46</sup>. Malgré les effets bénéfiques des bêtabloqueurs, plusieurs études mettent en évidence une sous-utilisation de ce traitement à la phase aigue de l'IDM (20 à 50%)<sup>47</sup>. Dans notre étude, uniquement 19% des patients ont reçu un bêtabloquant à leur admission et seulement la moitié à la sortie. La constatation d'un rythme spontanément lent et l'utilisation de la cordarone chez 14% des patients expliquent en partie cette sous-utilisation.

Les IEC devraient être prescrits dans les 24 heures chez les patients hémodynamiquement stables en raison de leur effet bénéfique sur le remodelage et la mortalité, démontré dans quatre grandes études : CONSENSUS-2<sup>48</sup>, ISIS-4<sup>49</sup>, GISSI-3<sup>50</sup>, CCS1<sup>51</sup>. Dans notre étude, la majorité des patients (81%) ont reçu un IEC.

# CONCLUSION

Malgré l'avènement de la cardiologie interventionnelle et la généralisation des thrombolytiques, plusieurs études ont démontré que l'IDM non revascularisé est une entité qui persiste toujours. Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II était d'évaluer les modalités de prise en charge de ce groupe de patients souvent exclu des études.

Le principal motif de la non recanalisation précoce qui sort dans notre étude, est le délai tardif de consultation, ce qui doit inciter à la sensibilisation de la population et à la création d'un réseau de prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST englobant les hôpitaux régionaux et s'articulant autour d'un cath-lab qui peut gérer notamment les échecs de thrombolyse.

En outre, l'analyse de ce registre démontre clairement que l'IDM non reperfusé représente un échec de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires qui sont retrouvés en association chez 96% de nos patients. Ce qui souligne l'importance capitale de la prévention primaire.

# Résumé

L'infarctus du myocarde est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Il constitue un véritable problème de santé publique dans notre pays. Sa prise en charge thérapeutique vise la désobstruction urgente de l'artère occluse. Malgré les bénéfices apportés par la reperfusion précoce, nombreux sont les patients qui ne bénéficient pas d'une revascularisation et ce en raison des délais tardifs de consultation.

Le but de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques de ces patients, leurs délais de prise en charge, les facteurs influençant ces délais, les particularités cliniques et les évènements de la phase hospitalière.

263 patients ont été colligés entre janvier 2005 et décembre 2010. L'âge moyen est de 60 ans. La prédominance est nettement masculine. Le tabagisme est le facteur de risque cardiovasculaire le plus retrouvé (45%) devant le diabète et l'HTA (30%). Le temps perdu est de 11 heures en moyenne et 77% sont admis au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure. La coronarographie d'évaluation est réalisée chez 20% de nos patients. La mortalité globale est de 15%.

## REFERENCES

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 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: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society, endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210–47.
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent STsegment elevation: the Task Force on the Management of STSegment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
3. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008;29:609 –17.
4. Heer T, Schiele R, Schneider S, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol* 2002;89:511–7.

5. Hanania G, Cambou JP, Gueret P, et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart* 2004;90:1404 –10.
6. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, et al., on behalf of the TETAMI Investigators. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. *Circulation* 2003;108 Suppl 3:14 –21.
7. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008;29:609 –17.
8. Zeymer U, Gitt AK, Jünger C, et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008;99:155– 60.
9. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent STsegment elevation: the Task Force on the Management of STSegment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.

10. Fefer P, Hod H, Hammerman H, Boyko V, Behar S, Matetzky S. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:149 –53.16.
11. Baine KR, Fu Y, Granger CB, et al. The benefit of angiographic spontaneous reperfusion in STEMI: does it extend to diabetics? *Heart* 2009;16:1331– 6.
12. Baine KR, Fu Y, Wagner GS, et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am Heart J* 2008;156:248 –55.
13. Marc Cohen, MD, Catalin Boiangiu, MD, Mateen Abidi, MD. Non reperfusion Therapies in STEMI. *JACC* , 2010:1895–906
14. Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. *Am Heart J* 2003;146:839–47.
15. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373–7.
16. Parker AB, Naylor CD, Chong A, Alter DA. Clinical prognosis, pre-existing conditions and the use of reperfusion therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2006;22:131–9.

17. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarcto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
18. LATE: Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction *Lancet* 1993; 342: 759-66.
19. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; II: 349-60.
20. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al., for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395- 407.
21. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:1985-91.
22. Aufderheide T, Brady WJ, Gibler B. Acute ischemic coronary syndromes. *Rosen's emergency medicine concepts and clinical practice*. Vol. 2. St-Louis: Mosby, Inc, 2002:1011 - 1052.
23. Every NR, Weaver WD. Prehospital treatment of myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20:1-50.

24. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *Jama* 2000; 284:60-7.
25. Hedges JR, Feldman HA, Bittner V, et al. Impact of community intervention to reduce patient delay time on use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction: rapid early action for coronary treatment (REACT) trial. REACT Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7:862-72.
- 26- Staniforth DH, Smith RAG, Hibbs M. Streptokinase and anisoylated streptokinase plasminogen complex. Their action on haemostasis in human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:751-6.
- 27- Wallentin L. Reducing time to treatment in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2000; 7:217-27.
- 28- Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, Guadagnoli E, Hauptman P, Gao X, Soumerai SB. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 593-99.
- 29- Ottesen MM, Kober L, Jorgensen S, Torp-Pedersen C. Determinants of delay between symptoms and hospital admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 1996; 17: 429-37.

30- Données d'un registre au Maroc. Intervention du Pr Hafid Akoudad. La revue des SAMU -Medecine d'Urgences- 2009 : 41-43 ;

31- Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *Jama* 2000; 284:60-7.

32- Hedges JR, Feldman HA, Bittner V, et al. Impact of community intervention to reduce patient delay time on use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction: rapid early action for coronary treatment (REACT) trial. REACT Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7:862-72.

33- Intérêt d'une campagne d'information régionale sur les urgences cardiaques et l'appel au 15 *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 52 (2003) 150-158.

34- Bett N, Aroney G, Thomson P. Impact of a national educational campaign to reduce patient delay in possible heart attack. *Aust NZ J Med* 1993; 23:157-61.

35- Myers RB. Prehospital management of acute myocardial infarction: Electrocardiogram acquisition and interpretation, and thrombolysis by Prehospital care providers. *Can J Cardiol* 1998; 14:1231-40.

36- Herlitz J, Blohm M, Hartford M, et al. Follow-up of a 1-year media campaign on delay times and ambulance use in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13:171-7.

- 37- Zed PJ, Abu-Laban RB, Cadieu TM, Purssell RA, Filiatrault L. Fibrinolytic administration for acute myocardial infarction in a tertiary ED: factors associated with an increased door-to-needle time. *Am J Emerg Med* 2004; 22:192-6.
38. Ting HH, Bradley EH, Wang Y, et al. Delay in presentation and reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2008;121:316 -23.
39. Zeymer U, Gitt AK, Jünger C, et al. Acute Coronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J* 2006;27:2661- 6.
40. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
41. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996;313:652-9.
42. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008;29:315-23.

43. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; *i*: 1088-92.
44. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto 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*: 1115-22.
45. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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.
46. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; *2*:57- 66.
47. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;*277*:115-21.
48. Swedberg K, Held P, Kjerkshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H on Behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; *327*: 678-84.

49. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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. 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: 1115-22.
51. Chinese Cardiac Study Collaborative Group Oral captoril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1).