

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



**STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE**  
**DES INFARCTUS DU MYOCARDE**  
**ADMIS TARDIVEMENT**

**EXPERIENCE DU SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU HASSAN II DE FES**  
**(A PROPOS DE 434 CAS)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur EL KHORB NADA**  
**Née le 11 Décembre 1983 à Taza**

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

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

**Juin 2013**

# ABREVIATIONS

ACFA	: arythmie complète par fibrillation auriculaire
ARA II	: antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
AVC I	: accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	: anti-vitamine K
BAV	: bloc auriculo-ventriculaire
EDC	: état de choc cardiogénique
FC	: fréquence cardiaque
FV	: fibrillation ventriculaire
HTA	: hypertension artérielle
IC	: insuffisance cardiaque
IDM	: infarctus du myocarde
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
PAD	: pression artérielle diastolique
PAS	: pression artérielle systolique
TV	: tachycardie ventriculaire
VG	: ventricule gauche

# PLAN

INTRODUCTION .....	3
MATERIEL ET METHODES .....	5
1. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	6
2. Recueil des données .....	6
3. Données analysées .....	6
RESULTATS.....	11
1. Epidémiologie .....	12
2. Mode de recrutement et jours d'admission .....	14
3. Facteurs de risque cardio-vasculaire .....	15
4. L'obésité et l'obésité androïde .....	16
5. Antécédent d'un angor instable .....	17
6. Description de la douleur thoracique .....	17
7. Délais de prise en charge .....	18
8. L'examen clinique à l'admission .....	19
9. L'électrocardiogramme .....	19
10. Evaluation de la fonction ventriculaire gauche .....	20
11. Prise en charge .....	20
12. Evolution hospitalière .....	22
13. Traitement de sortie .....	23
NOTRE ETUDE EN BREF .....	24
DISCUSSION .....	25
CONCLUSION .....	51
RESUME .....	53
BIBLIOGRAPHIE .....	55

# INTRODUCTION

La maladie coronaire représente une cause majeure de mortalité cardiovasculaire. Les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST (ou infarctus du myocarde) représentent la forme grave de la pathologie car il existe une thrombose coronaire occlusive responsable d'une nécrose myocardique. La prise en charge vise la désobstruction urgente du caillot par thrombolyse ou par angioplastie. Le pronostic dépend étroitement de la précocité de cette prise en charge.

Malheureusement, environ 30 % des patients admis pour un infarctus du myocarde ne bénéficient pas d'une stratégie de reperfusion, le plus souvent à cause d'un retard de consultation.

Notre étude s'est intéressée à l'analyse des infarctus du myocarde hospitalisés au service de Cardiologie du CHU Hassan II et qui ont été admis tardivement au delà de la 12<sup>ème</sup> heure du début des symptômes.

A la lumière de ce travail, nous avons essayé de répondre aux questions suivantes:

- Quels sont les facteurs associés au retard de consultation dans notre contexte ?
- Quelles sont les particularités cliniques, échocardiographiques et angiographiques de ce groupe de patients?
- Quelle est la stratégie de prise en charge des IDM admis au-delà de la 12<sup>ème</sup> heure du début de la douleur thoracique ?
- Quel est le pronostic de ces patients ?

# MATERIEL ET METHODES

Notre travail s'est intéressé à l'analyse du registre prospectif des syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, portant sur 434 patients, durant la période étalée entre Janvier 2007 et Mars 2013.

## 1. Critères d'inclusion et d'exclusion :

On a inclut dans ce travail :

- Les patients reçus tardivement entre la 12<sup>ème</sup> heure et le 5<sup>ème</sup> jour après le début de la douleur thoracique.

On a exclut :

- Les patients admis au-delà du 5<sup>ème</sup> jour.
- Les syndromes coronaires aigus spontanément résolutifs.
- Les patients ayant bénéficié d'une stratégie de reperfusion.

## 2. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par une fiche d'exploitation remplie de façon prospective par le cardiologue dès l'admission du patient.

## 3. Données analysées :

### 3.1 Epidémiologie :

On a analysé l'âge, le sexe, et la profession des patients. On a également calculé la distance entre les villes de départ et le centre hospitalier.

### 3.2 Mode d'admission :

Les patients ont été recrutés à partir du service des urgences, de la consultation ou du service privé.

### 3.3 Facteurs de risque cardio-vasculaire et antécédents:

On a analysé les facteurs de risque cardio-vasculaire suivants :

- L'âge (55 ans chez l'homme et 65 chez la femme)
- Le diabète.
- Le tabagisme.
- L'hypertension artérielle.
- La dyslipidémie.
- L'hérédité coronaire.
- La ménopause.
- La claudication intermittente.
- L'obésité et l'obésité androïde.

On a analysé également l'antécédent d'un angor instable chez non patients.

### 3.4 Description de la douleur thoracique :

On a retenu comme douleur infarctoire typique toute douleur thoracique rétro sternale constrictive, intense, prolongée (> 20 minutes), et trinitro- résistante.

### 3.5 Délai de consultation :

On a analysé le délai entre le début des symptômes et le premier contact médical.

Pour déterminer les facteurs liés au retard de consultation, on a procédé à l'analyse des paramètres suivants :

- L'âge
- Le sexe
- La distance de plus de 120 km du centre hospitalier
- Le diabète
- La description atypique de la douleur
- La consultation un jour non ouvrable
- L'admission à partir du service des urgences

Les paramètres retrouvés chez nos malades ont été comparés par rapport au groupe des malades admis dans les 12 premières heures après le début de la douleur thoracique. L'analyse multivariée a été effectuée par le logiciel statistique SPSS « Statistical Package for the Social Sciences ».

### 3.6 L'examen physique à l'admission :

Il consiste à évaluer l'état hémodynamique des patients ainsi que la réalisation d'un examen cardio-vasculaire complet notamment la recherche des signes d'insuffisance cardiaque.

### 3.7 L'électrocardiogramme :

On a analysé le rythme cardiaque (sinusal ou fibrillation auriculaire) et le territoire de l'infarctus.

### 3.8 Evaluation de la fonction ventriculaire gauche :

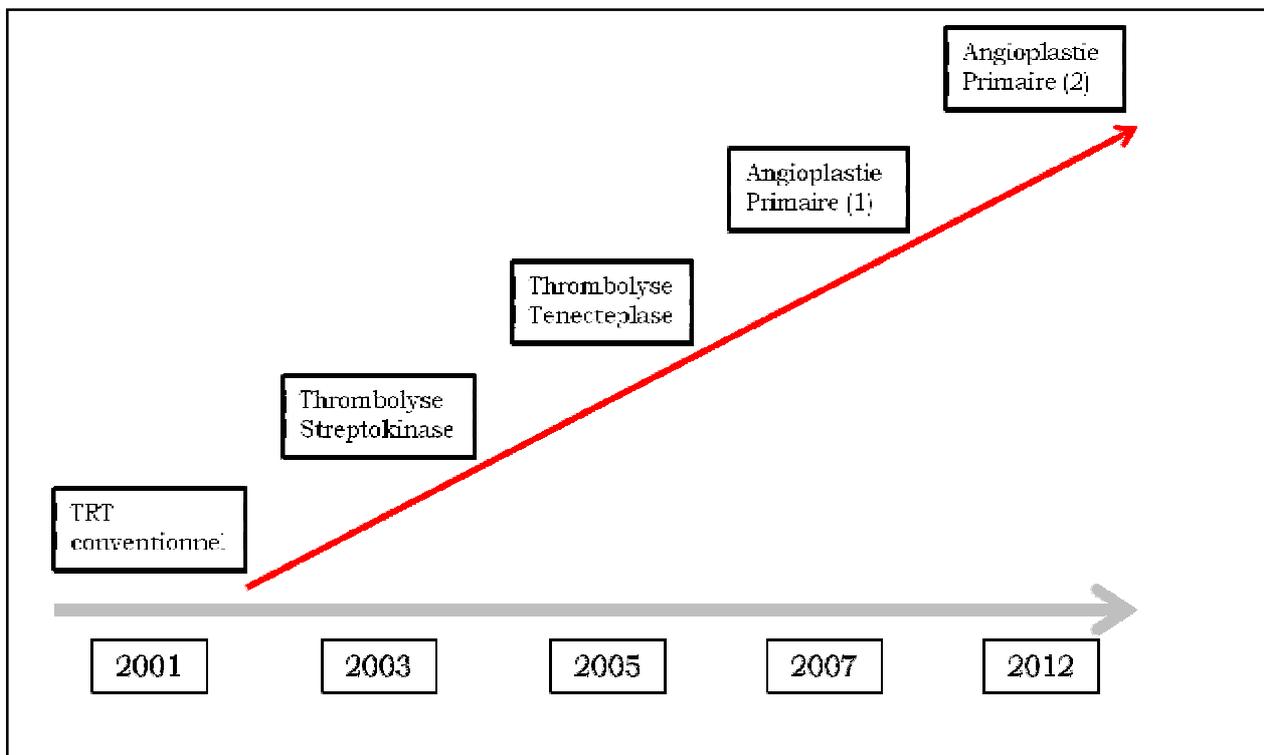
La fonction ventriculaire gauche a été évaluée à l'échocardiographie transthoracique chez tous les patients.

### 3.9 Prise en charge :

Tous les malades ont été traités initialement de façon conventionnelle.

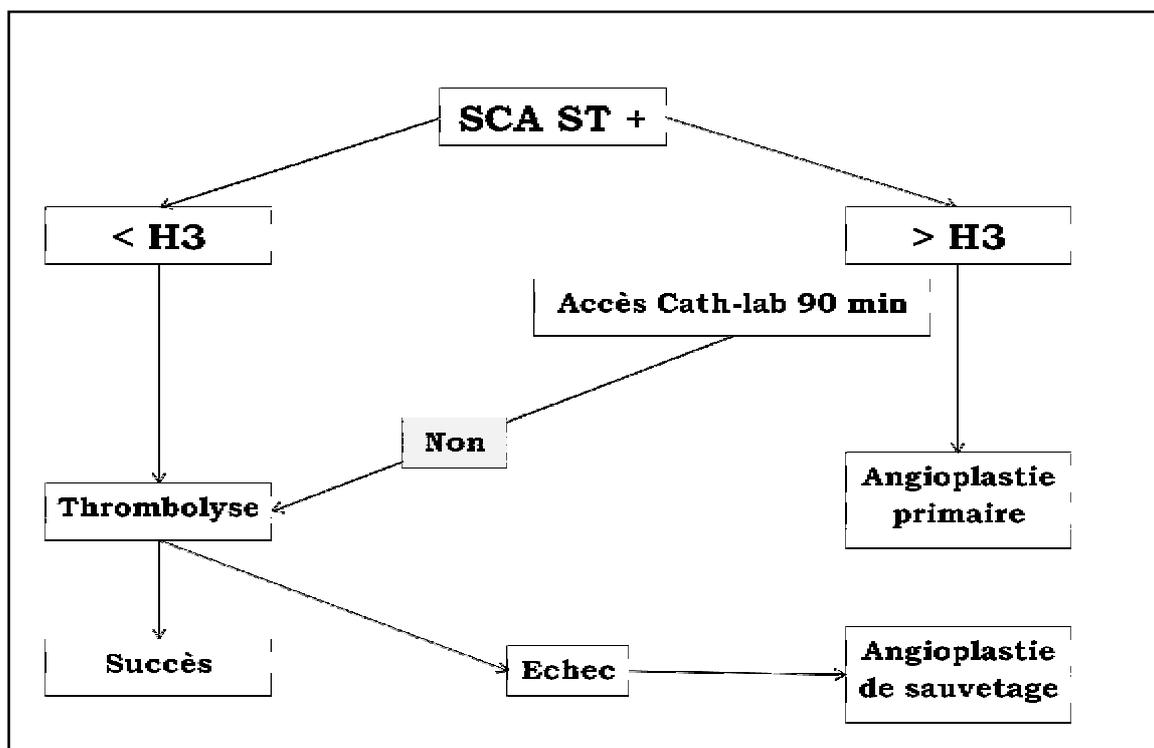
Toutes les coronarographies ont été réalisées au cath Lab du service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès.

Dans notre contexte, l'évolution de la prise en charge des IDM à partir de 2001 est comme suit :



Actuellement, le protocole de prise en charge des patients admis pour un SCA ST+ associe 2 stratégies de reperfusion:

- L'angioplastie primaire est préférée chaque fois que le cath-lab est opérationnel dans les 90 minutes suivant l'admission du patient.
- La thrombolyse est réservée aux patients admis dans les 3 heures suivant le début de la douleur thoracique.
- Tous les échecs de la thrombolyse bénéficient d'une angioplastie de sauvetage.



# RESULTATS

# 1. Epidémiologie :

## 1.1 Fréquence :

Entre Janvier 2007 et Mars 2013, 1166 patients ont été admis au service de Cardiologie pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage de ST. 434 patients soit 37% ont été admis entre la 12<sup>ème</sup> heure et le 5<sup>ème</sup> jour après le début de la douleur thoracique. La figure 1 montre la répartition des patients selon leur délai d'admission.

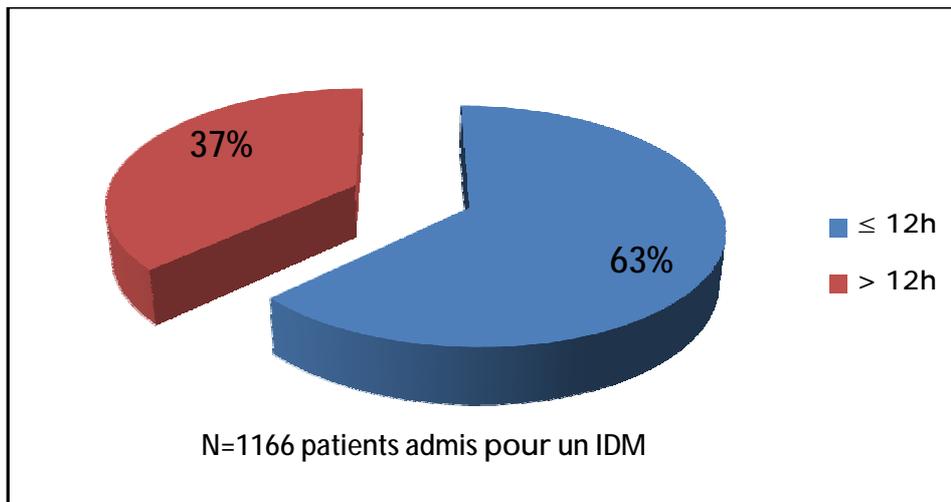


Fig.1: Délai d'admission des patients

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

2/3 des patients sont des hommes (figure 2). Le sexe Ratio est de 2.7

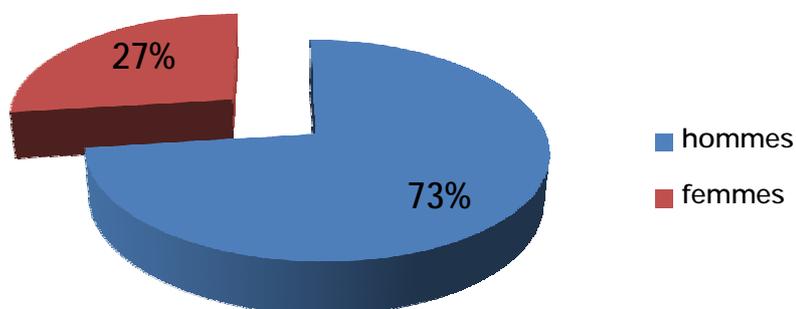


Fig. 2: Répartition selon le sexe

L'âge moyen des patients est de 63 ans (29 à 96 ans). 18% de nos patients sont âgés de plus de 75 ans. La figure 3 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

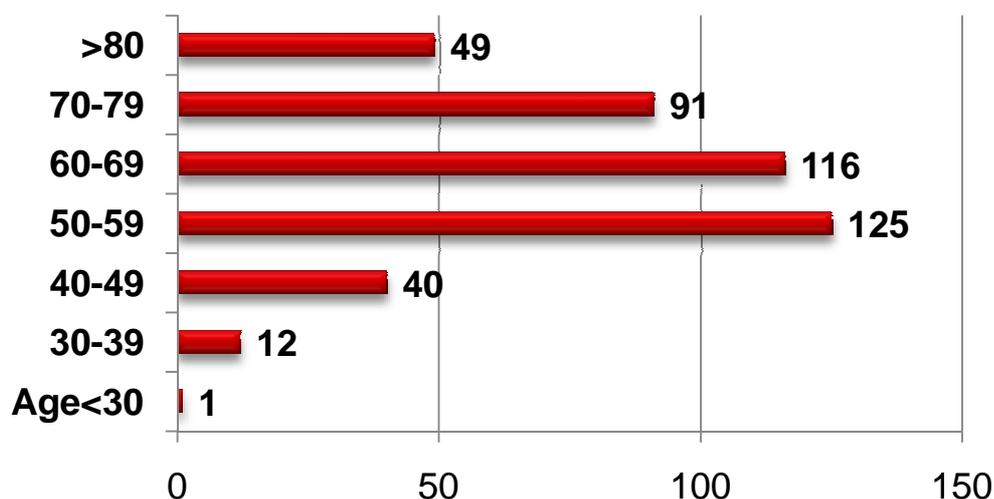


Fig.3: Répartition selon les tranches d'âge

### 1.3 Provenance :

La moitié des patients habite Fès (figure 4).

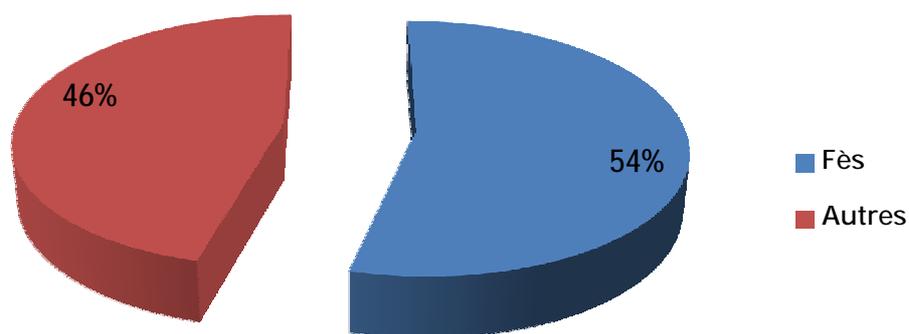


Fig.4: Provenance des patients

La distance entre la ville de départ et le CHU a été également analysée. 20 % des patients habitent à plus de 120 km du centre hospitalier (figure 5).

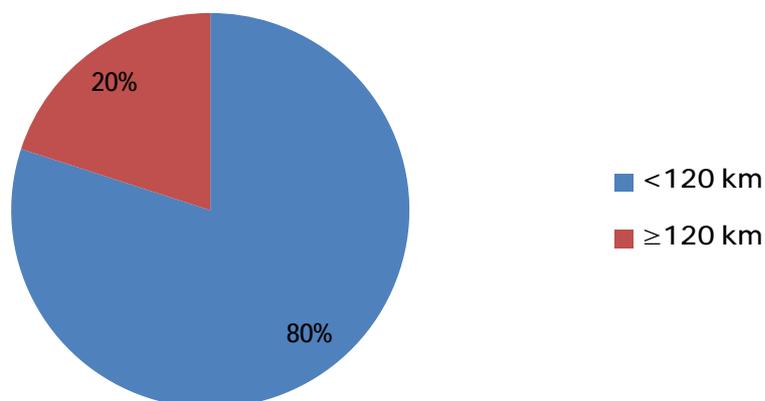


Fig.5: la distance entre les villes de départ et le centre hospitalier

#### 1.4 Profession :

Un patient sur deux ne possède pas de profession.

## 2. Mode de recrutement et jours d'admission :

### 2.1 Mode de recrutement :

89% des patients sont admis via le service des urgences (figure 6).

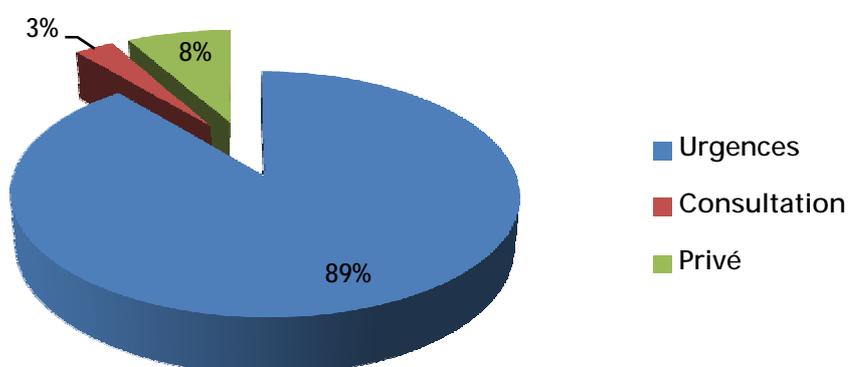


Fig. 6: mode de recrutement des patients

## 2.2 Jours d'admission :

80% des patients consultent un jour ouvrable (figure 7).

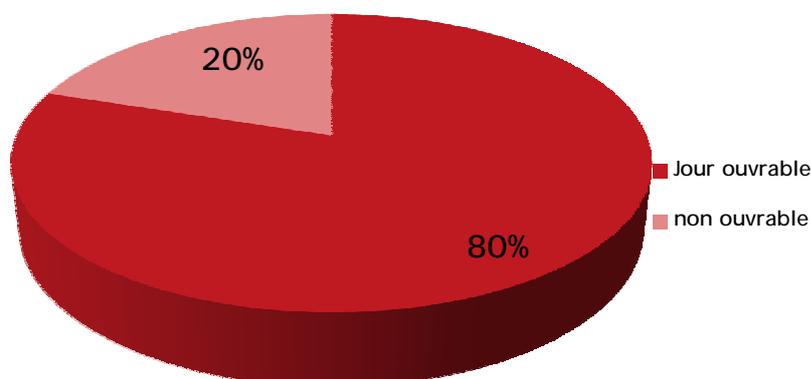


Fig.7: Jours d'admission des patients

## 3. Facteurs de risque cardio-vasculaire :

L'âge est le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquent (69%), suivi du tabagisme (47%). 33% des patients sont diabétiques, 32 % sont hypertendus et 4% présentent une dyslipidémie. La figure 8 montre la fréquence des différents facteurs de risque cardio-vasculaire.

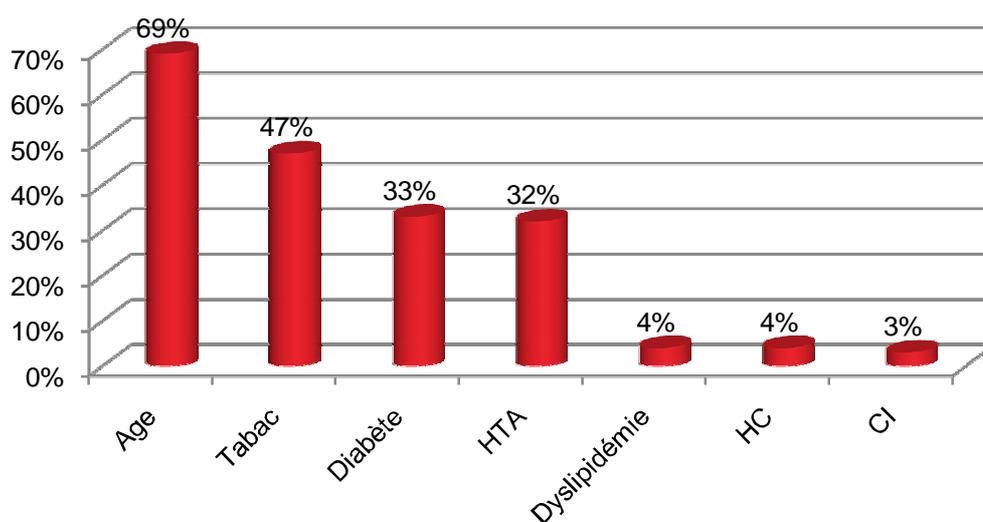


Fig.8: Fréquence des différents facteurs de risque cardio-vasculaire

Dans notre série, 81 % des femmes sont ménopausées.

1/3 des patients ont plus de 3 facteurs de risque cardio- vasculaires (figure 9).

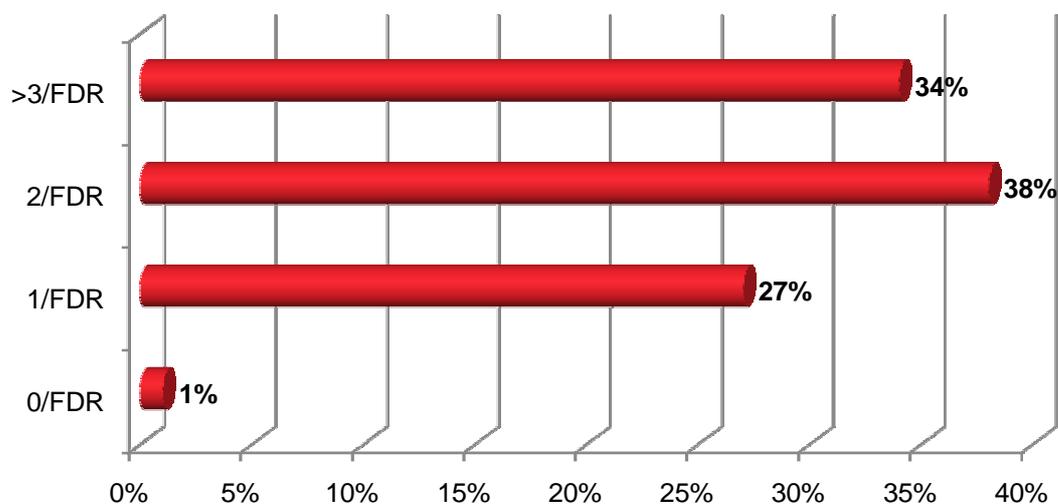


Fig. 9: Association des facteurs de risque cardio-vasculaire

#### 4. L'obésité et l'obésité androïde :

Un surpoids est observé chez 42% des patients. L'obésité est présente dans 18% des cas (tableau 1). L'obésité de type 3 est rare dans notre série.

Tableau 1 : Prévalence de l'obésité

IMC normal (18-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	Surpoids (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	Obésité de type 1 (30- 34.9 kg/m <sup>2</sup> )	Obésité de type 2 (35- 39.9 kg/m <sup>2</sup> )	Obésité de type 3 (>40 kg/m <sup>2</sup> )
40%	42%	15%	2%	1%

L'obésité androïde est fréquente chez les femmes (64%). 77% des hommes ont un périmètre ombilical normal.

## 5. Antécédent d'un angor instable :

36 % des patients ont un antécédent d'angor instable. Dans 64% des cas, la douleur thoracique est inaugurale (figure 10).

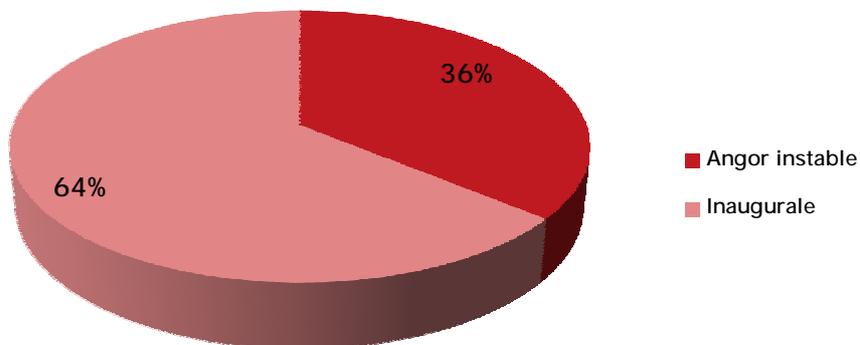


Fig. 10: Préexistence d'un angor instable

## 6. Description de la douleur thoracique :

La douleur thoracique est typique dans 85% des cas (figure 11).

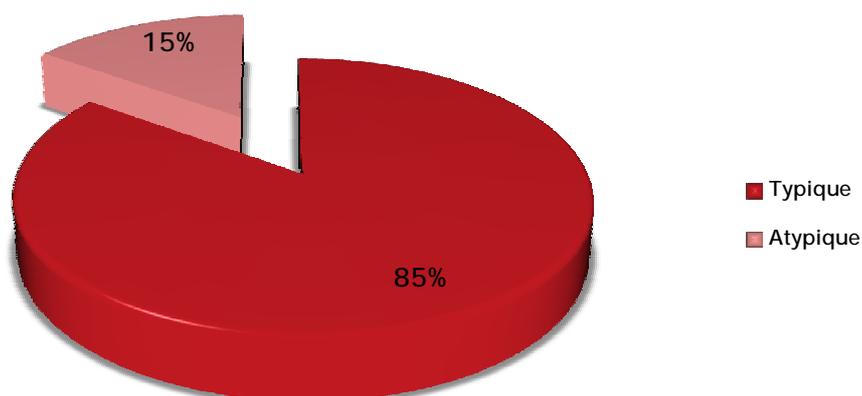


Fig. 11: Description de la douleur thoracique

## 7. Délais de prise en charge :

37% des patients ont été admis entre H12 et H24 et 23% dans les 48 heures suivant la symptomatologie (figure 12).

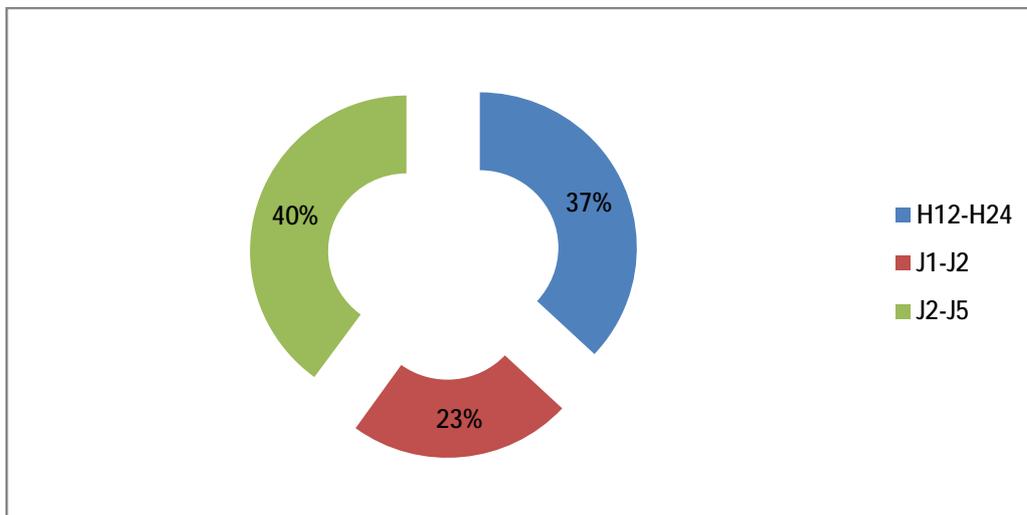


Fig. 12: délais d'admission des patients

En analyse multivariée, les facteurs associés au retard de consultation sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : les facteurs associés au retard de consultation

facteur	p
L'âge	0.001
Le sexe	NS
La distance de plus de 120 km du centre hospitalier	0.001
Le diabète	NS
La description atypique de la douleur	<0.001
La consultation un jour non ouvrable	NS
L'admission à partir des urgences	0.05

## 8. L'examen clinique à l'admission :

La pression artérielle en moyenne est de :

PAS : 127 mmHg BD et 126 mmHg BG

PAD : 76 mmHg BD et 77 mmHg BG

La FC moyenne est de 85 bpm.

A l'admission, 1/3 des patients étaient en insuffisance cardiaque (figure 13).

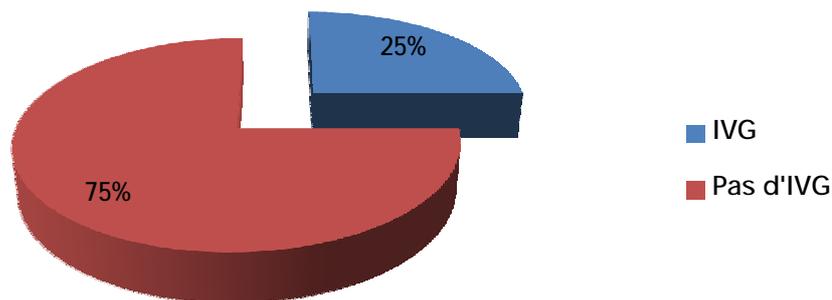


Fig. 13: Prévalence de l'insuffisance cardiaque gauche

## 9. L'électrocardiogramme :

93% des patients sont en rythme sinusal. Dans 57% des cas, le territoire de l'infarctus est antérieur. 2% des patients ont présenté un IDM circonférentiel (figure 14).

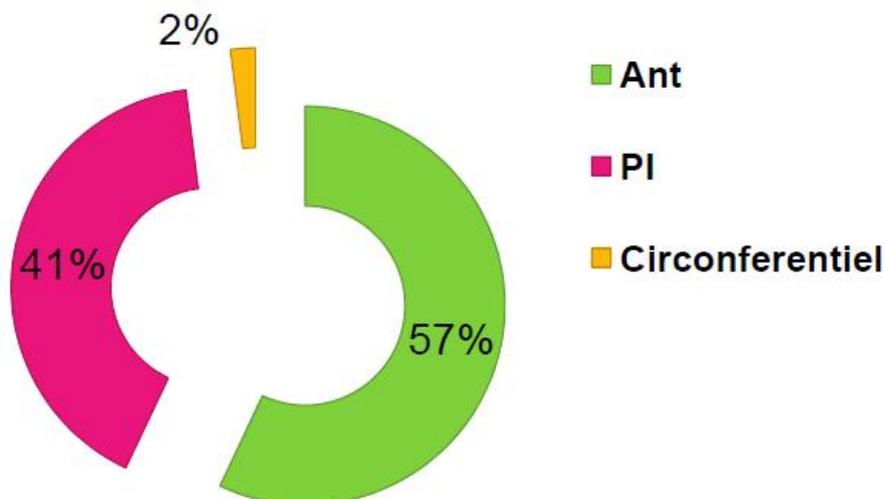


Fig. 14: le territoire de l'infarctus

## 10. Evaluation de la fonction ventriculaire gauche :

2/3 des patients ont une dysfonction VG (figure 15).

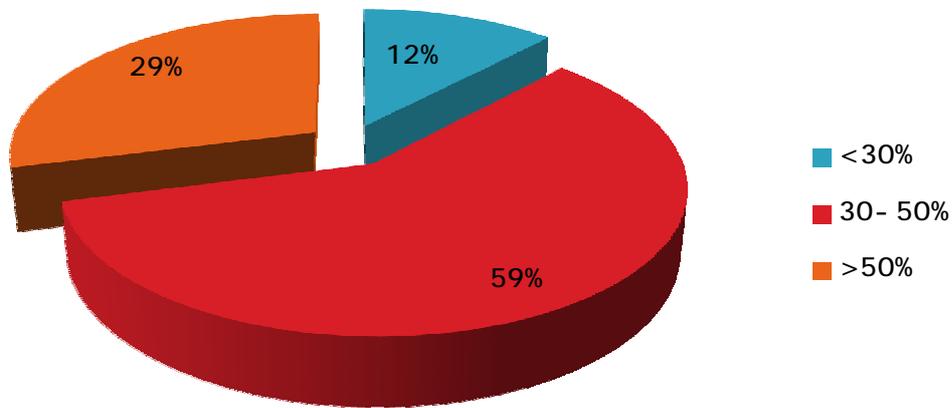


Fig. 15: la fonction ventriculaire gauche à l'admission

## 11. Prise en charge :

### 11.1 Environnement pharmacologique :

93% des patients ont reçu l'héparine à leur admission. L'héparine la plus utilisée est l'HBPM (63%). 96% des patients ont été mis sous Aspirine et 89 % sous Clopidogrel.

## 11.2 La coronarographie :

La coronarographie a été réalisée chez 125 patients. Plus de la moitié des patients est pluritronculaire (figure 16).

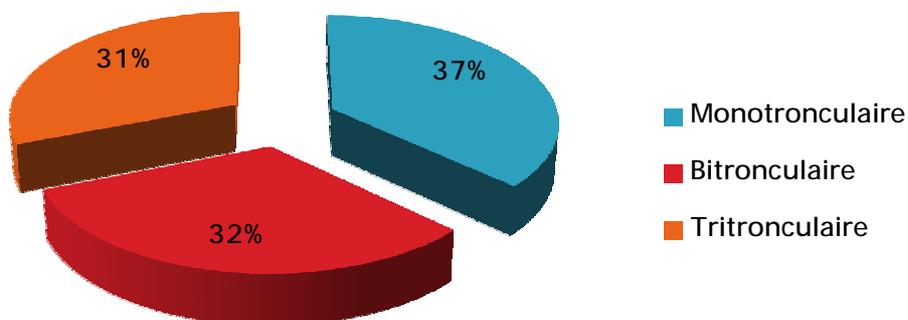


Fig. 16: la fréquence selon le nombre de troncs artériels touchés

L'artère responsable de l'infarctus est ouverte une fois sur 2 (figure 17).

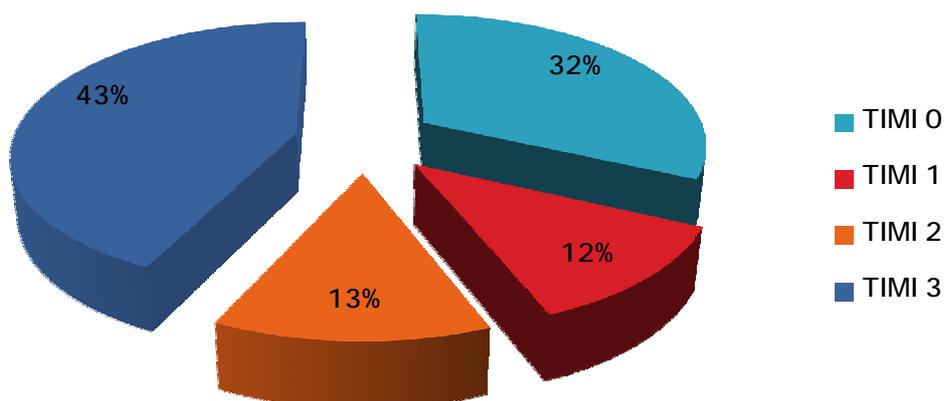


Fig. 17: Le flux TIMI

L'artère responsable de l'infarctus est l'interventriculaire antérieure dans 62% des cas. 2 cas de thrombose du tronc commun ont été colligés (figure 18).

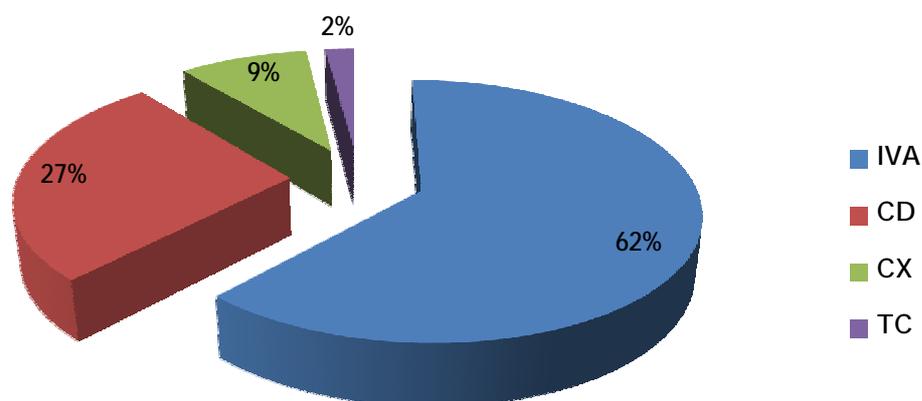


Fig. 18: l'artère responsable de l'infarctus

3% des patients n'ont pas de sténose significative.

## 12. Evolution hospitalière :

### 12.1 Mortalité hospitalière :

La mortalité hospitalière est de 8%. Les causes du décès sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Causes de décès

EDC	Trouble conductif	TV	FV	Rupture cardiaque
23 cas	3 cas	4 cas	2 cas	2 cas

## 12.2 Les autres complications :

L'insuffisance cardiaque est rencontrée chez 43 patients soit dans 10% des cas. 5% des patients ont présenté un trouble du rythme ou de la conduction (tableau 4).

Tableau 4 : les complications de la période hospitalière

IC	BAV	ACFA	TV	AVC I
9 cas	9 cas	8 cas	3 cas	1 cas

## 13. Traitement de sortie :

L'ordonnance du traitement à la sortie des patients comporte l'Aspirine dans 98% des cas, le Clopidogrel dans 85% des cas et la statine dans 99% des cas. L'AVK a été prescrit dans 15% des cas. Un IEC ou un ARAII est prescrit dans 73% des cas devant le bêta-bloquet qui est prescrit chez 61% des patients (figure 19).

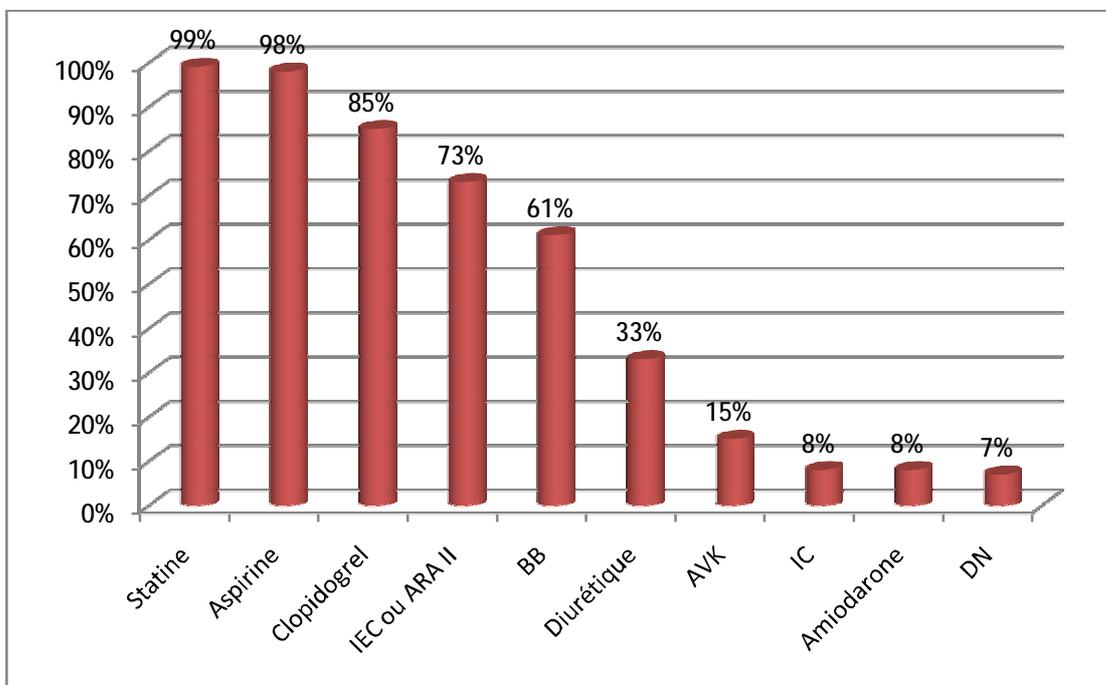


Fig. 19: Le traitement de sortie

## NOTRE ETUDE EN BREF

- 80% des patients sont admis via les urgences.
- 20% des patients habitent à plus de 120 km du centre hospitalier.
- 37% des patients ont été admis entre H12 et H24.
- L'âge est le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquent. 18% de nos patients sont âgés de plus de 75 ans.
- 1/3 des patients ont plus de 3 facteurs de risque cardio-vasculaire.
- Les facteurs associés au retard de consultation sont l'âge, la distance à plus de 120 km du centre hospitalier, le caractère atypique de la douleur et l'admission à partir du service des urgences.
- 1/3 des patients sont en insuffisance cardiaque.
- Dans 57% des cas, le territoire de l'infarctus est antérieur.
- 2/3 des patients ont une dysfonction VG.
- Plus de la moitié des patients est pluritronculaire. L'artère responsable de l'infarctus est ouverte une fois sur 2.
- L'artère responsable de l'infarctus est l'interventriculaire antérieure dans 62% des cas.
- Durant la période hospitalière, 10% des patients présentent une insuffisance cardiaque et 5% présentent un trouble du rythme ou de la conduction. La mortalité hospitalière est de 8%.
- L'ordonnance du traitement à la sortie des patients comporte l'Aspirine dans 98% des cas, le Clopidogrel dans 85% des cas et la statine dans 99% des cas. Un IEC ou un ARAII est prescrit dans 73% des cas devant le bêta-bloquant qui est prescrit chez 61% des patients.

# DISCUSSION

L'IDM : d'abord une histoire de temps

## 1. Intérêt de la reperfusion précoce :

L'intérêt d'une revascularisation précoce au décours d'un infarctus du myocarde a été amplement démontré. Il se fonde sur des données appartenant à la pathologie expérimentale. En 1977, Reimer a établi pour la première fois chez le chien la relation entre la durée de l'occlusion coronaire et la dimension de la future nécrose<sup>1</sup>.

Conséquence logique de cette observation, la restauration du flux coronaire interrompu doit diminuer la taille de l'infarctus.

Hearse et de Leiris en 1979 puis Mikelson et al. en 1990 ont montré que lors d'une occlusion coronaire prolongée, on assiste à l'apparition de lésions d'abord réversibles caractérisées par une diminution des amas de glycogène et le développement d'un œdème intracellulaire.

En l'absence de reperfusion coronaire, et à partir de la vingtième minute, ces lésions deviennent par la suite irréversibles et aboutissent à la mort cellulaire. En général, au bout de quatre heures, la nécrose de la zone à risque est pratiquement complète<sup>2</sup> (figure 20).

À ce stade, la reperfusion permet encore de réduire l'étendue de la nécrose, mais de façon marginale, au niveau des zones bordantes et au prix d'une perte de l'intégrité de la microvascularisation, d'une diapédèse des globules rouges et d'une transformation secondaire de la nécrose en infarctus hémorragique.

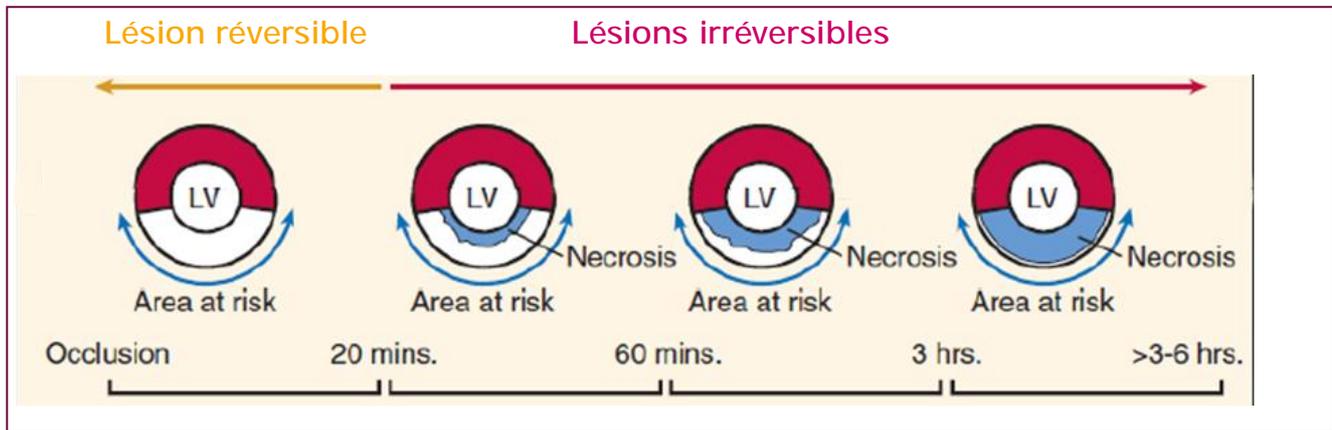


Fig. 20: A partir de la 20<sup>ème</sup> minute, les lésions myocardiques deviennent irréversibles

Ces données ont été confirmées par les travaux analysant les résultats de la thrombolyse (Boersma, Morrison) où la reperfusion précoce améliore le pronostic vital et la fonction ventriculaire, d'où l'identification du concept "first golden hour"<sup>3,4</sup>.

La revascularisation mécanique par angioplastie conforte également l'idée d'une relation entre le délai de reperfusion coronaire et l'amélioration du pronostic.

En 2004, De Luca a démontré que toutes les minutes perdues, le risque relatif d'observer au décours de l'infarctus une fraction d'éjection inférieure à 30 % augmente de 8,7 % et le risque relatif de décès de 7,5 %<sup>5</sup>.

L'utilité, et donc la nécessité d'une revascularisation précoce à la phase aiguë de l'infarctus est un fait acquis, permettant ainsi de réduire l'étendue de l'infarctus et de diminuer la mortalité<sup>6</sup> (figure 21).

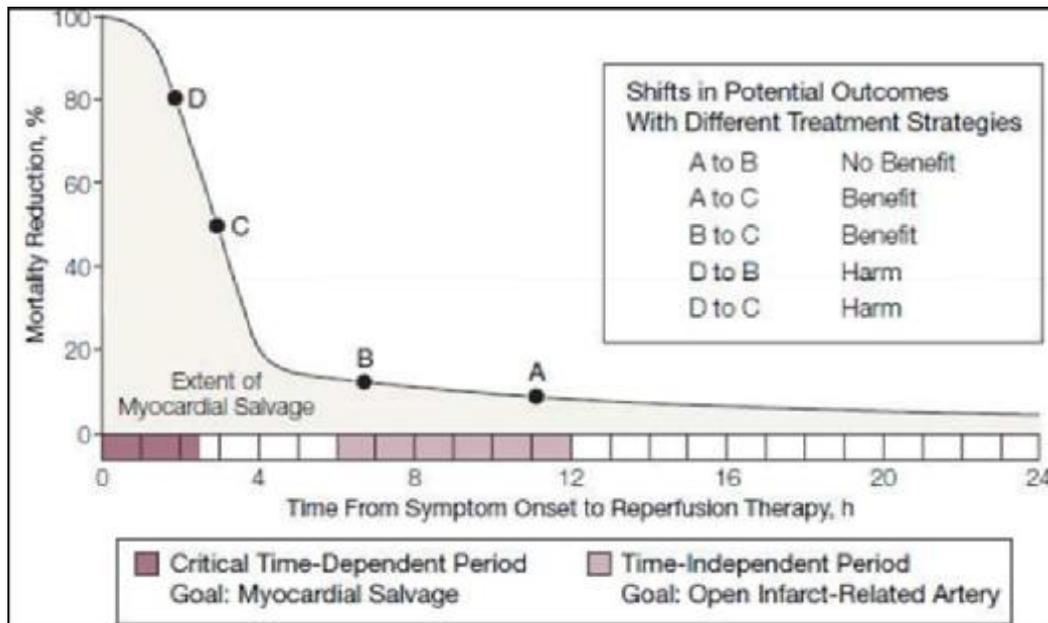


Fig. 21: Corrélation entre le délai de reperfusion, l'étendue de la nécrose myocardique et la mortalité

## 2. Evolution dans le temps des stratégies de prise en charge des IDM :

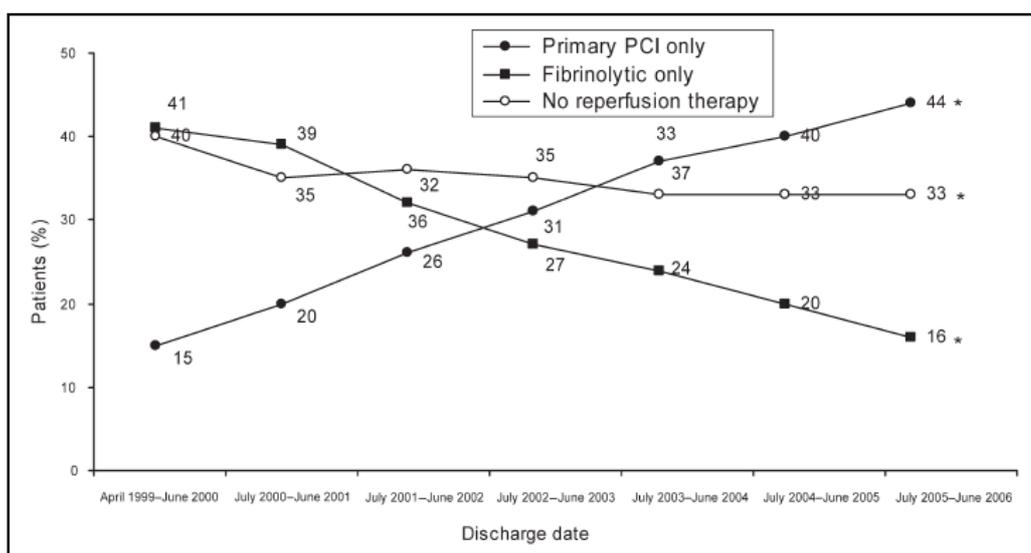
Des progrès majeurs ont été accomplis dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST lors des deux dernières décennies. L'évolution la plus importante est certainement le recours au traitement de reperfusion, tout d'abord par thrombolyse intraveineuse<sup>7,8</sup> puis par angioplastie primaire<sup>9</sup>.

Sur la base de ces résultats, les sociétés savantes ont édicté des recommandations pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST<sup>10</sup>.

Afin de mesurer l'impact des études randomisées contrôlées ainsi que des recommandations sur la pratique clinique quotidienne, plusieurs registres à court et long terme ont été menés<sup>11-17</sup>.

De 1997 à 2005, le registre AMIS plus a inclus 19 461 patients admis pour syndrome coronarien aigu dans 68 hôpitaux en Suisse, dont 11 543 avec un sus-décalage du segment ST ou un bloc de branche gauche sur l'ECG à l'admission. Durant cette période, on observe une forte augmentation de la proportion de patients traités par angioplastie primaire (de 8% à 74%), et une nette diminution du recours à la thrombolyse (de 47% à 6%) ainsi que du nombre de patients sans traitement de reperfusion (45% à 20%).

Plus récemment, le registre international Grace a objectivé une diminution du recours de la thrombolyse (de 41 à 16 %), et une augmentation du recours à l'angioplastie (de 15 à 44%) entre 1999 et 2006. Cependant, le pourcentage des patients non reperfusés reste inchangé aux alentours de 30%<sup>13</sup> (figure 22).



**Fig. 22 : Evolution des stratégies de reperfusion entre 1999 et 2006**

Dans notre série, 37% de l'ensemble des infarctus du myocarde (N=1166) ont été admis au delà de la 12ème heure après le début des symptômes.

### 3. Facteurs associés au retard de prise en charge :

Ces facteurs peuvent être liés au patient comme ils peuvent être liés à la structure de soins.

#### 3.1 Facteurs liés au patient :

Le délai entre le début de la symptomatologie et le premier contact médical a une importance particulière. En effet, ce temps peut être modifié par une sensibilisation des patients qui doivent consulter en urgence dès le début de la douleur thoracique. Ce temps perdu avant le premier contact médical peut atteindre 65% du délai total de prise en charge<sup>18</sup>.

Entre 26 et 44% des patients présentant un IDM attendront plus de 4 heures avant de consulter un médecin<sup>19</sup>.

Dans notre contexte, le 1/3 des patients consultent au delà de la 12<sup>ème</sup> heure.

L'âge avancé (supérieur à 65 ans), le sexe féminin, le diabète, l'hypertension artérielle et la symptomatologie atypique étaient des facteurs allongeant le délai de consultation<sup>20</sup>.

Un antécédent d'IDM ne serait pas un facteur qui pousserait les patients à consulter précocement<sup>21</sup>.

Le temps perdu par les patients pour atteindre la structure hospitalière est également intéressant à analyser. Dans la littérature, moins de 50% des malades utilisent le service ambulancier<sup>22</sup>.

Chez les patients utilisant l'ambulance, le délai de transport est souvent relativement plus court<sup>23</sup>.

Dans notre série, ce temps ne dépend que du patient, vu l'absence d'une stratégie préhospitalière dans notre pays. Les patients consultent directement aux urgences ce qui allonge les délais de prise en charge. A noter que la moitié des

patients n'habitent pas Fès, et 20% des patients habitent à plus de 120 km du centre hospitalier.

### 3.2 Facteurs liés à la structure de soins :

Dans un registre portant sur plus de 40 000 patients, le délai de reperfusion était excessif en cas de transfert pour angioplastie depuis un autre hôpital, dans les institutions avec une faible activité (150 angioplasties/an), ainsi que pour les patients admis durant la nuit<sup>24</sup>.

Dans une étude semblable, l'association entre l'admission du patient en dehors des heures ouvrables (le week-end et la nuit), l'augmentation du délai de reperfusion et la mortalité a été bien démontrée<sup>25</sup>.

Dans notre travail, 80 % des patients consultent un jour ouvrable.

### 3.3 Analyse des délais de prise en charge de notre série :

#### *Facteurs associés au retard de prise en charge*

Pour déterminer les facteurs liés au retard, les paramètres retrouvés chez nos malades ont été comparés par rapport au groupe des malades admis dans les 12 premières heures après le début de la douleur thoracique. Les facteurs associés au retard de consultation sont l'âge avancé, la distance de plus de 120 km du centre hospitalier, la description atypique de la douleur et l'admission à partir du service des urgences (tableau)

Tableau 5: les facteurs associés au retard de consultation

facteur	p
L'âge	0.001
Le sexe	NS
La distance de plus de 120 km du centre hospitalier	0.001
Le diabète	NS
La description atypique de la douleur	<0.001
La consultation un jour non ouvrable	NS
L'admission à partir des urgences	0.05

La gravité des patients inclus dans l'étude

Les patients inclus dans notre étude sont potentiellement graves, ceci est expliqué par le fait que :

- 1/3 des patients ont plus de 3 facteurs de risque cardio-vasculaire.
- 1/3 des patients sont en insuffisance cardiaque.
- Dans 57% des cas, le territoire de l'infarctus est antérieur.
- 2/3 des patients ont une dysfonction VG.
- Plus de la moitié des patients est pluritronculaire.
- L'artère responsable de l'infarctus est ouverte une fois sur 2.
- L'artère responsable de l'infarctus est l'interventriculaire antérieure dans 62% des cas.
- Durant la période hospitalière, 10% des patients présentent une insuffisance cardiaque et 5% présentent un trouble du rythme ou de la conduction.
- La mortalité hospitalière est de 8%.

L'IDM admis tardivement : quelle prise en charge après 12 heures?

Actuellement, la prise en charge du syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST à la phase aiguë est bien codifiée. Elle est basée sur le concept de la reperfusion précoce dans les 12 premières heures par angioplastie primaire ou par thrombolyse. Malheureusement, environ 30 % des patients admis pour un infarctus du myocarde ne bénéficient pas d'une stratégie de reperfusion.

## 1. Aucun intérêt de la thrombolyse après 12 heures :

L'étude EMERAS<sup>26</sup> a inclus 4534 patients admis pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage de ST, entre la 6<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure après le début des symptômes. Les patients ont été randomisés pour bénéficier soit d'une fibrinolyse par la streptokinase soit d'un traitement par placebo. Dans le groupe de patients admis entre la 13<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure, le traitement thrombolytique n'a pas montré un effet sur la mortalité à 35 jours puis à une année.

	placebo	streptokinase	p
Mortalité à 35 jours	13%	13%	NS
Mortalité à 1 an	19.7%	18.6%	NS

L'étude LATE<sup>27</sup> a montré également que la thrombolyse par Alteplase au delà de la 12<sup>ème</sup> heure n'a pas montré un effet bénéfique sur la mortalité à 35 jours.

La méta-analyse de Boersma qui a porté sur 22 essais randomisés a montré que la réduction de la mortalité à 35 jours était significativement plus élevée chez les patients qui avaient bénéficié d'une thrombolyse, dans un délai de deux heures (« golden hour ») après l'apparition des symptômes. Exprimé en gain de vies sauvées pour mille patients traités, un délai entre le début de la douleur et le traitement de 30 à 60 minutes, permettrait un gain de 60 à 80 vies, contre 30 à 50

lorsqu'il était compris entre une et trois heures, et moins de 20 s'il dépassait 6 heures (figure 23).

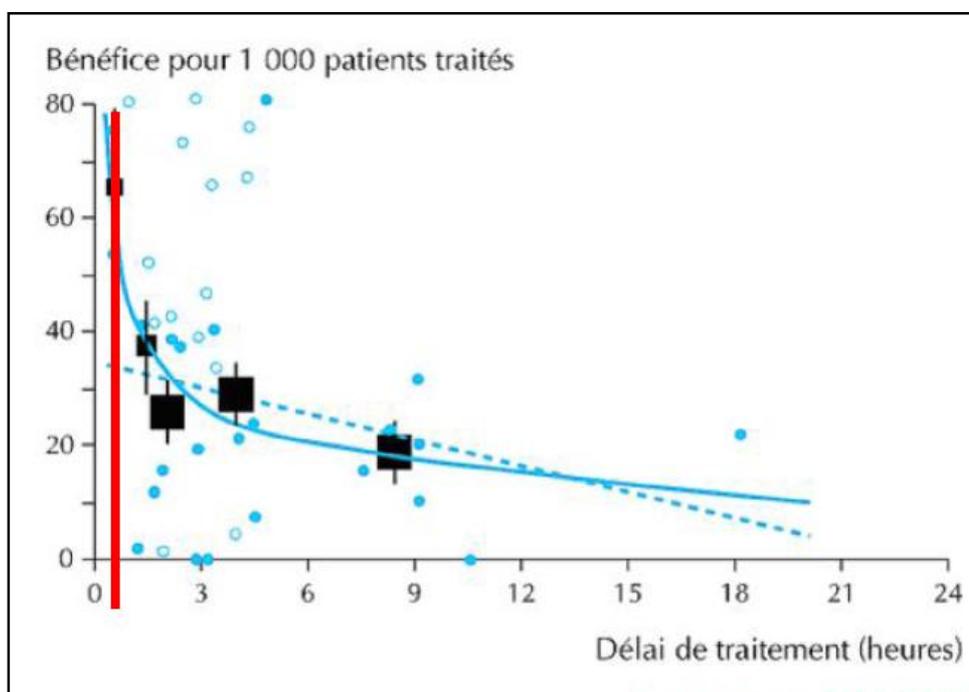


Fig. 23: Résultat de la méta-analyse de Boersma

## 2. Et pour l'angioplastie ?

Contrairement à la thrombolyse, la revascularisation mécanique est discutée dans les infarctus admis au delà de la 12<sup>ème</sup> heure du début des symptômes. Diverses études<sup>28,29</sup> et registres<sup>30,31</sup> sont en faveur d'une intervention, sans toutefois apporter d'élément indiscutable.

L'étude BRAVE-2 est une étude multicentrique, qui a été réalisée chez 365 patients, admis pour un infarctus du myocarde entre 12 heures et 48 heures après l'apparition des symptômes. Les patients ont été orientés vers une prise en charge médicale ou vers une angiographie, suivie d'une revascularisation coronaire percutanée associée à un traitement par abciximab. La tomographie (SPECT) réalisée 7 à 8 jours après la prise en charge, a mis en évidence un volume ventriculaire

gauche (VG) infarci de 8% dans le groupe « interventionnel », contre 13% dans le groupe « médical ». Par ailleurs, 30 jours après la prise en charge, seulement 8 patients (4,4%) du groupe interventionnel étaient décédés, avaient présenté une récurrence d'infarctus ou un AVC, contre 12 patients (6,6%) du groupe médical ( $p=0,37$ ). A 90 jours, cette tendance se confirme, mais reste non significative (9 patients versus 13,  $p=0,39$ )<sup>32</sup>.

Dans notre série, 60% des patients ont été admis entre 12 et 48 heures après le début des symptômes.

### La théorie de l'artère ouverte

Plusieurs études ayant évalué l'efficacité de l'angioplastie chez les patients admis au delà de la 12<sup>ème</sup> heure, soit à partir de registres, ou à partir d'essais cliniques avec un nombre peu important de patients, et avec des résultats discordants <sup>33-35</sup>.

La prise en charge de ces patients est resté longtemps controversée ; aux États-Unis en particulier, où il y a un recours fréquent à l'angioplastie coronaire, même à distance de la phase aiguë de l'IDM. Le mécanisme supposé, mais non prouvé, par lequel l'angioplastie tardive d'une artère occluse entraînerait un meilleur pronostic, serait principalement une réduction du remodelage ventriculaire gauche délétère avec une meilleure préservation de la fonction ventriculaire gauche, une prévention de l'instabilité rythmique et la préservation de la collatéralité dans le cas d'un événement coronaire ultérieur. Or, l'angioplastie tardive peut présenter des complications délétères telles une embolisation distale de débris athérotrombotiques et la perte de vaisseaux collatéraux qui étaient recrutés pour d'autres territoires coronaires.

L'étude OAT est une large étude multicentrique menée aux États Unis, Canada, Amérique Latine, Australie, Europe et Israël entre 2000 et 2005<sup>36</sup>. Cette étude a

inclus 2 166 patients présentant un IDM admis entre le 3<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour du début ces symptômes, qui présentaient à la coronarographie une occlusion totale de l'artère responsable de l'IDM. Ces patients avaient des critères de haut risque cardiovasculaire définis par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50 % ou une occlusion proximale de l'artère (TIMI 0 ou 1). Les patients étaient randomisés pour bénéficier soit d'une angioplastie avec mise en place d'un stent et un traitement médical optimal soit un traitement médical optimal seul.

Les résultats de cette étude montrent que le recours à une revascularisation tardive n'a pas permis de réduire les événements cardiovasculaires majeurs (décès, réinfarctus et classe IV de la NYHA) durant un suivi moyen de 4 ans (figures 24 et 25).

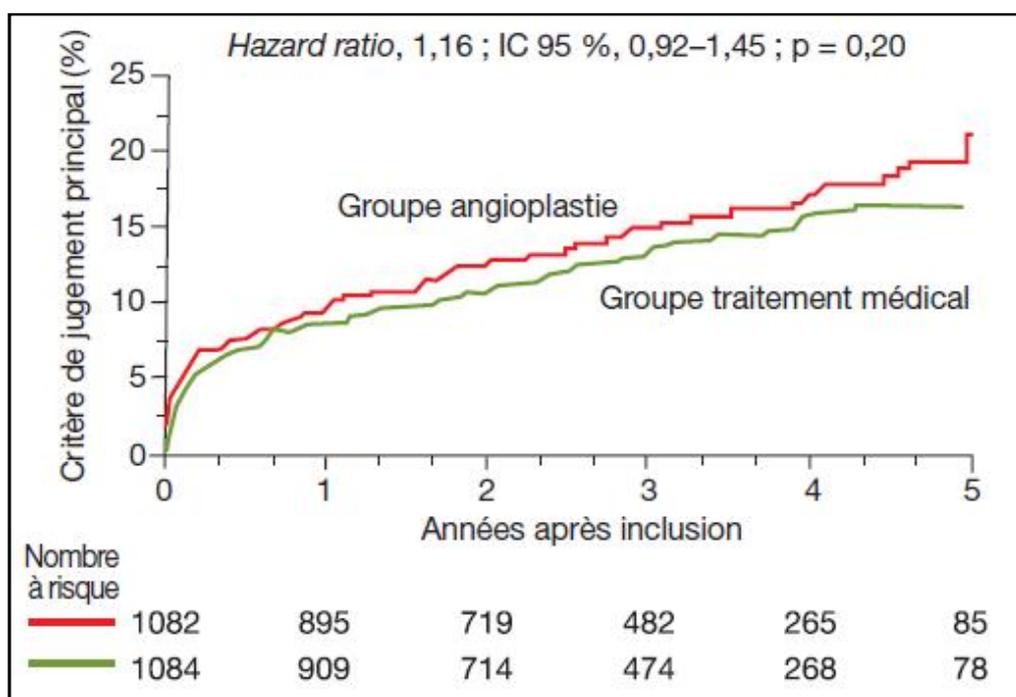
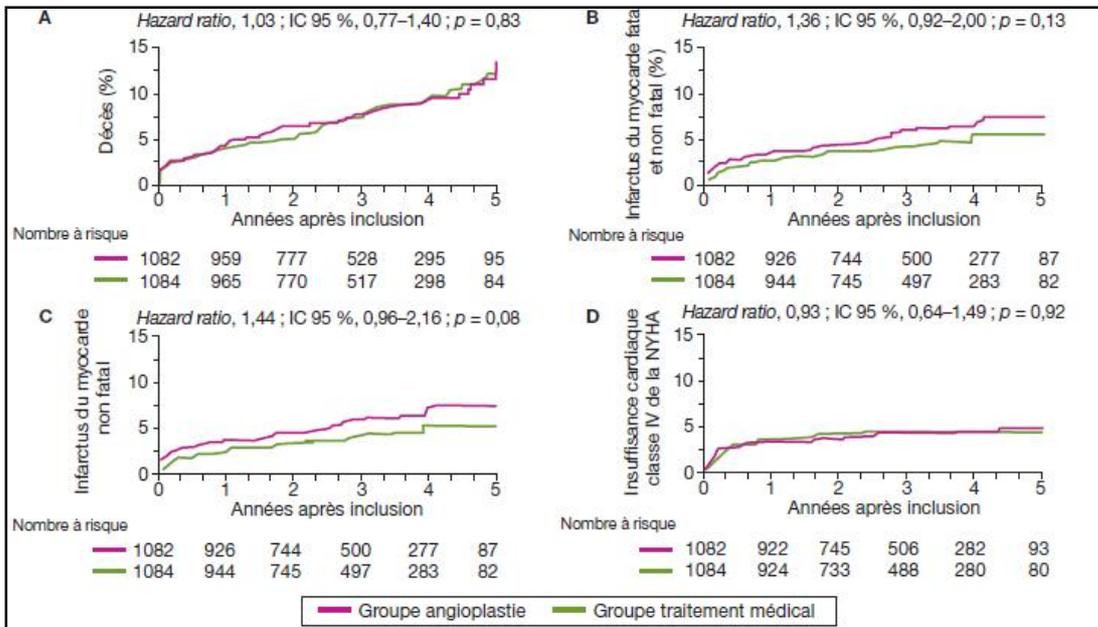


Fig. 24: Courbes de Kaplan Meier pour le critère de jugement principal (décès toute cause, réinfarctus en stade II de la NYHA avec réhospitalisation).



**Fig. 25: Courbes de Kaplan Meier des critères de jugement secondaires.**

L'étude ancillaire TOSCA-2 concernant un sous-groupe de OAT (381 patients), a évalué à un an la perméabilité de la coronaire coupable à 83 % pour le groupe angioplastie, et à 25 % pour le groupe médical. On n'observait pas de différence entre les deux groupes quant à l'évolution de la FEVG à un an. Cependant, ces 2 études excluaient les patients ayant une atteinte du tronc commun ou tri-tronculaires, une instabilité hémodynamique ou électrique, une insuffisance cardiaque classe III ou IV NYHA, ou un seuil angineux trop bas. Donc, on ne peut pas exclure l'utilité d'une désobstruction tardive dans cette population grave.

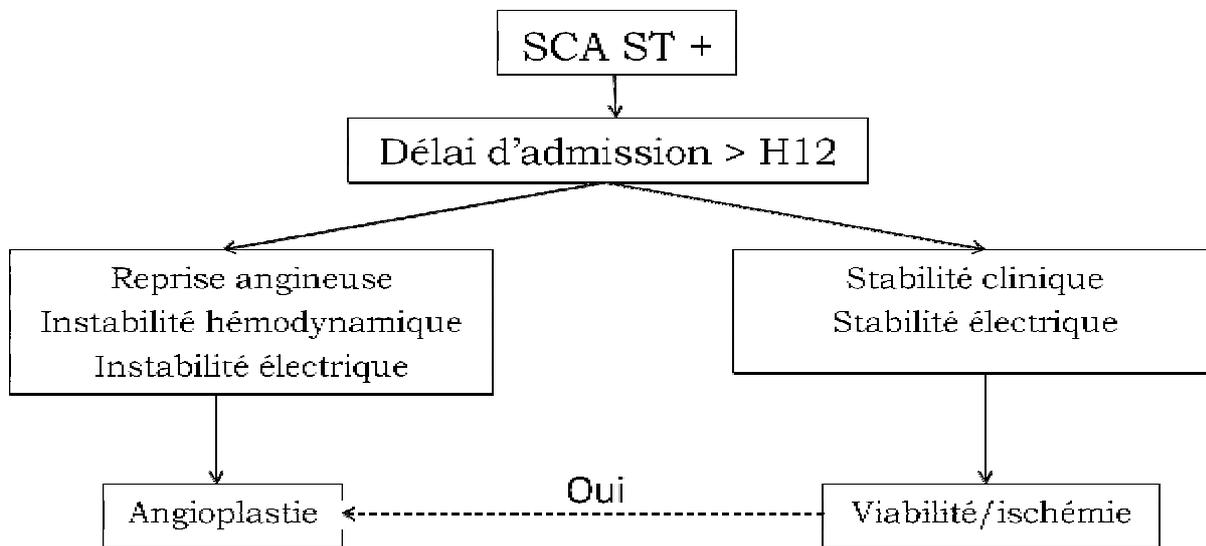
Dans l'étude SWISS II « Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II », la revascularisation par une angioplastie au ballonnet a montré sa supériorité en cas d'ischémie silencieuse recherchée par méthode non invasive<sup>37</sup>.

### 3. Indications de la revascularisation après 12 heures :

Les sociétés savantes recommandent de réaliser une angioplastie primaire après 12 heures du début des symptômes en présence d'une ischémie résiduelle<sup>10</sup>.

Recommandation	Niveau de preuve
L'angioplastie primaire est indiquée après 12 h du début de la douleur s'il existe une ischémie résiduelle	<b>I C</b>
L'angioplastie primaire peut être réalisée chez les patients stables 12-24 heures après le début de la douleur	<b>IIb B</b>
L'angioplastie d'une artère occluse 24 heures après le début de la douleur chez un patient stable n'est pas recommandée	<b>III A</b>

Les indications de l'angioplastie chez ce groupe de patients sont résumées dans le schéma suivant<sup>38</sup> :



Dans notre série, les patients ne présentaient pas de douleur thoracique à leur admission d'où notre attitude conservatrice.

## 4. Traitement médical :

### 4.1 Les antithrombotiques :

#### 4.1.1 Aspirine :

Premier agent antiplaquettaire ayant démontré une efficacité clinique dans les syndromes coronaires aigus, l'aspirine ou acide acétylsalicylique doit être administrée chez tous les patients ayant présenté un IDM car ses effets bénéfiques sur la mortalité ont été largement prouvés à la phase aigue et dans le post-infarctus<sup>39</sup> (figure 26).

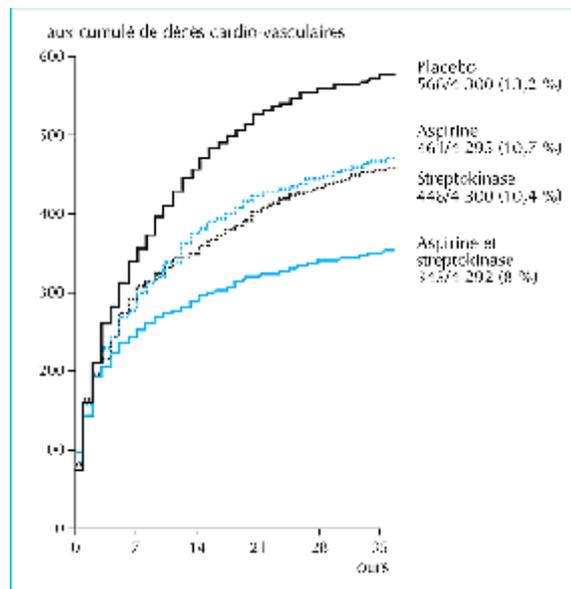


Fig.26: résultat de l'étude ISIS-2 : a la dose minimale de 160 mg ; l'aspirine seule diminue la mortalité à 35 jours de 23%

#### 4.1.2 Clopidogrel

L'indication du clopidogrel dans les SCA sus-ST repose sur les résultats favorables des études CLARITY-TIMI 28<sup>40</sup> et COMMIT<sup>41</sup> dont le traitement de reperfusion était surtout la fibrinolyse.

Cependant, dans l'étude COMMIT qui a randomisé en double aveugle 45 851 victimes d'un infarctus du myocarde admis dans les 24 heures, 43% des patients n'ont pas bénéficié d'une stratégie de reperfusion.

L'étude a comparé l'effet d'un traitement par 75 mg/j de clopidogrel combiné à l'aspirine (162 mg/j) à l'aspirine seule (bras placebo).

L'association Clopidogrel- Aspirine réduit significativement la mortalité, le réinfarctus et le risque d'AVC.

Tableau 6 : résultat de l'étude COMMIT

	Clopidogrel (n=22 958)	Placebo (n=22 891)
Critère primaire combiné : décès, récidive d'infarctus, AVC	9,3 %	10,1 %
Décès	7,7 %	8,1 %
Récidive d'infarctus	2,1 %	2,4 %
AVC	0,9 %	1,1 %

Dans le registre ACOS<sup>42</sup>, cette association a permis de réduire les événements cardio-vasculaires majeurs et cérébro-vasculaires (décès, réinfarctus non fatal et AVC non fatal) (figure 26).

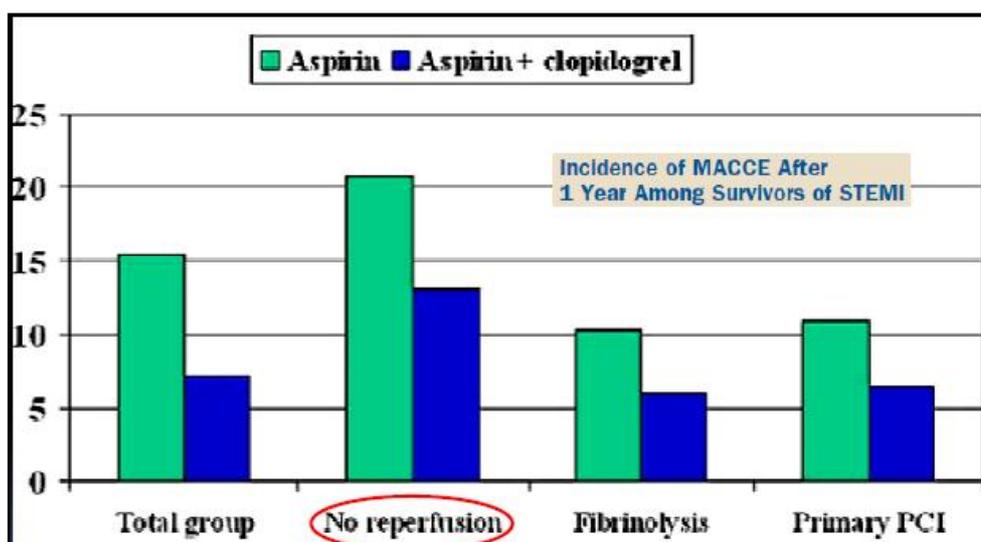


Fig.26: Registre ACOS: l'association Aspirine+Clopidogrel réduit les événements cardio vasculaires majeurs chez les patients victimes d'un IDM y compris ceux n'ayant pas bénéficié d'une reperfusion.

Dans notre travail, 96% des patients ont été mis sous Aspirine et 89 % sous Clopidogrel.

Cependant, L'ordonnance du traitement à la sortie des patients comporte l'Aspirine dans 98% des cas, le Clopidogrel dans 85% des cas.

#### 4.1.3 Les anticoagulants :

##### A. Enoxaparine :

D'après l'étude TETAMI<sup>43</sup>, l'énoxaparine n'a apporté de bénéfices supplémentaires par rapport à l'héparine sodique dans le cadre de la prise en charge tardive de l'infarctus du myocarde chez les patients inéligibles pour une stratégie de reperfusion (figure 27).

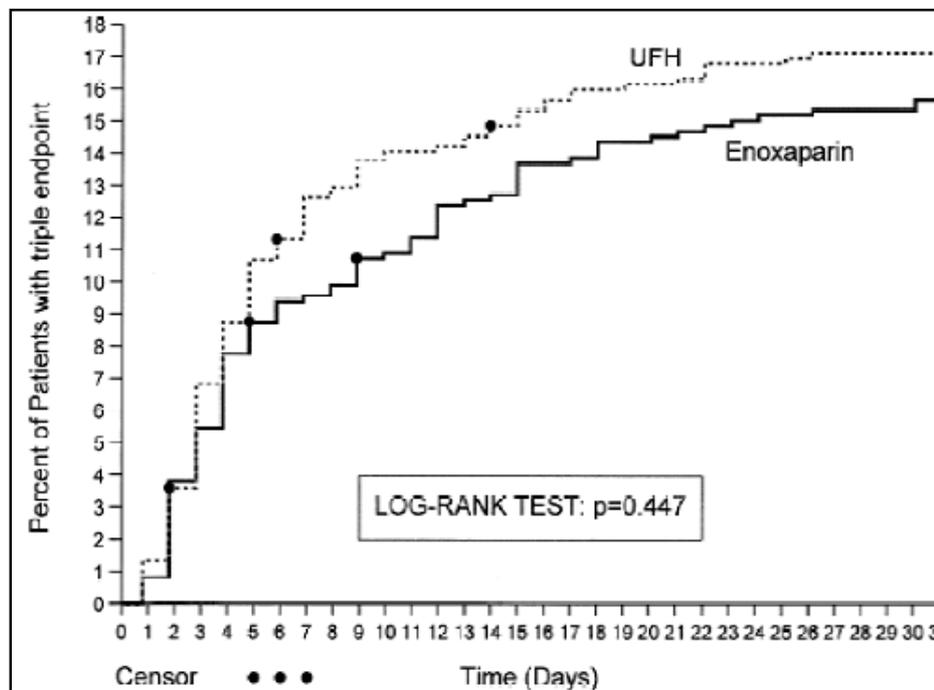


Fig. 27: Absence de bénéfice supplémentaire de l'énoxaparine par rapport à l'héparine standard dans les infarctus non reperfusés 93% des patients ont reçu l'héparine à leur admission. L'héparine la plus utilisée est l'HBPM (63%).

##### B. Fondaparinux

D'après les résultats de l'étude Oasis 6<sup>44</sup>, le Fondaparinux a montré son efficacité chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une stratégie de reperfusion.

Ce groupe de patients reste la meilleure indication du fondaparinux surtout s'il existe un score de risque hémorragique élevé.

### C. Bivalirudine

La bivalirudine qui est une antithrombine directe n'a pas été testée chez les patients qui n'ont pas bénéficié d'une stratégie de reperfusion.

## 4.2. Les anti-ischémiques :

### 4.2.1 Les bêta-bloquants :

Le bénéfice des bêta-bloquants dans les syndromes coronariens aigus, a été démontré dans l'étude COMMIT qui conclut que le traitement par BB réduisait le risque de récurrence et de fibrillation ventriculaire mais devait être administré dans un contexte de stabilité hémodynamique<sup>41</sup>. Le bénéfice des BB en phase aiguë ayant déjà été démontré dans de nombreuses études telles que

Miami, ISIS-1, TIMI <sup>45-47</sup>

### 4.2.2 Les IEC :

En 1998, une première méta-analyse<sup>48</sup> a compilé quatre grands essais au cours desquels les IEC avaient été administrés à la phase aiguë de l'IDM (entre 0 et 36 heures après le début des symptômes) et poursuivis pendant quatre à six semaines : il s'agit des essais CONSENSUS-II, ISIS-4, CCS-1, GISSI 3. Dans cette méta-analyse regroupant 98 496 patients, le taux de mortalité à 30 jours a été de 7,1 % chez les patients recevant un IEC et de 7,6 % chez les sujets témoins. Cela représente cinq vies sauvées pour 1000 patients traités par un IEC. Le bénéfice était plus important dans certains sous-groupes de patients considérés à haut risque de mortalité : classe Killip 2 à 3, fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute à l'inclusion, IDM de localisation antérieure.

L'étude SMILE 1<sup>49</sup>, dont les résultats ont été publiés en 1995, a évalué, en double aveugle et contre placebo, l'effet de l'administration pendant 6 semaines du zofénopril chez 1 556 patients ayant eu un infarctus du myocarde de localisation antérieure et non thrombolysés du fait d'une contre-indication ou d'une prise en charge tardive. Le critère de jugement principal associait le décès ou la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive grave durant la période de traitement. Les résultats ont démontré clairement l'intérêt de l'IEC sur la réduction de la morbimortalité après un IDM antérieur. Le taux de mortalité à un an était significativement inférieur dans le groupe zofénopril par rapport au groupe placebo.

Dans notre série, Un IEC ou un ARA II est prescrit dans 73% des cas devant le bêta-bloquant qui est prescrit chez 61% des patients. La sous utilisation du bêta-bloquant est expliqué en partie par le rythme spontanément lent et l'utilisation de l'amiodarone (8% des cas).

#### 4.3. Les Statines :

Les statines ont déjà montré leur efficacité en prévention primaire et secondaire. Leur efficacité est liée à la réduction du taux de cholestérol, et de LDLc en particulier par inhibition de l'HMG-CoA réductase, et à leur effet stabilisateur de plaque (effet in vitro non démontré in vivo).

Les sociétés savantes recommandent actuellement de démarrer de fortes doses de statines tôt après un IDM quelque soit le niveau initial de cholestérol avec un objectif de LDLc < 0.7 g/l<sup>10</sup>.

Dans notre série, la statine est prescrite dans 99% des cas.

#### 4.4. Les antivitamines K :

La présence d'un thrombus intra-VG, d'une ACFA ou d'une prothèse mécanique sont les situations particulières de recours à une bi ou trithérapie anti-thrombotique.

Le risque hémorragique est corrélé à la durée du traitement. Il est recommandé, en cas de trithérapie anti thrombotique, de réduire la durée de la bithérapie antiplaquettaire pour diminuer ce risque<sup>10</sup>.

Les patients inclus dans notre étude ont reçus l'acenocoumarol (seul antivitamine K disponible au Maroc) dans 15% des cas.

## Pronostic des patients admis tardivement

## 1. Les IDM admis tardivement sont moins reperfusés :

L'essai NRMI a analysé l'impact du délai d'admission sur la décision de reperfusion chez les malades admis dans les 12 heures. Le pourcentage de patients revascularisés passe de 77% pour les patients admis pendant la première heure à 43% pour les patients admis entre la 11<sup>ème</sup> heure et la 12<sup>ème</sup> heure<sup>50</sup> (figure 28).

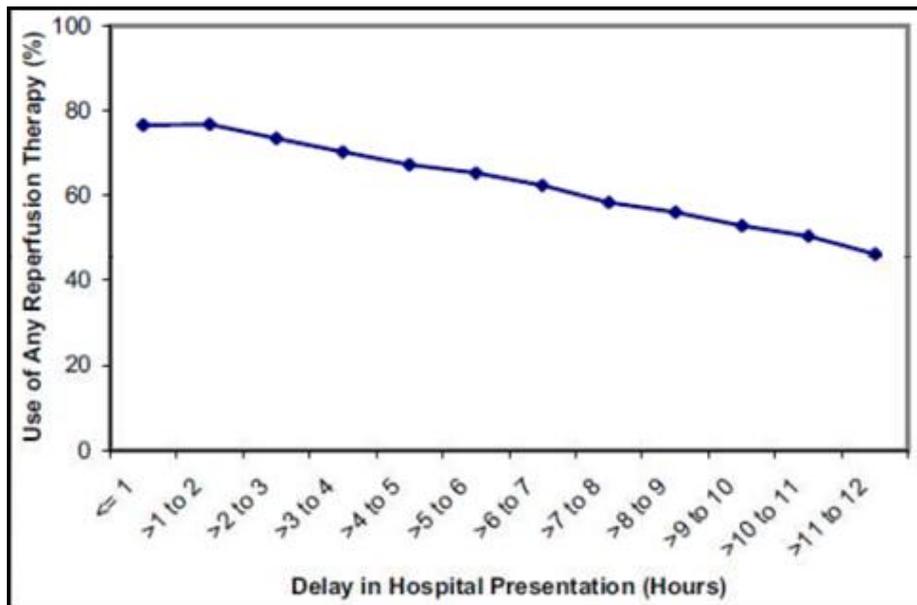


Fig. 28: Les IDM admis tardivement sont les moins reperfusés.

Dans le registre TETAMI, le critère composite regroupant décès, réinfarctus et ischémie récurrente était positif chez 19 % des patients non revascularisés. En outre, la mortalité à 30 jours était de 4.4 % dans le groupe de patients revascularisés et de 12 % pour les patients non revascularisés<sup>43</sup> (figure 29).

Dans notre série, la mortalité hospitalière est de 8 %.

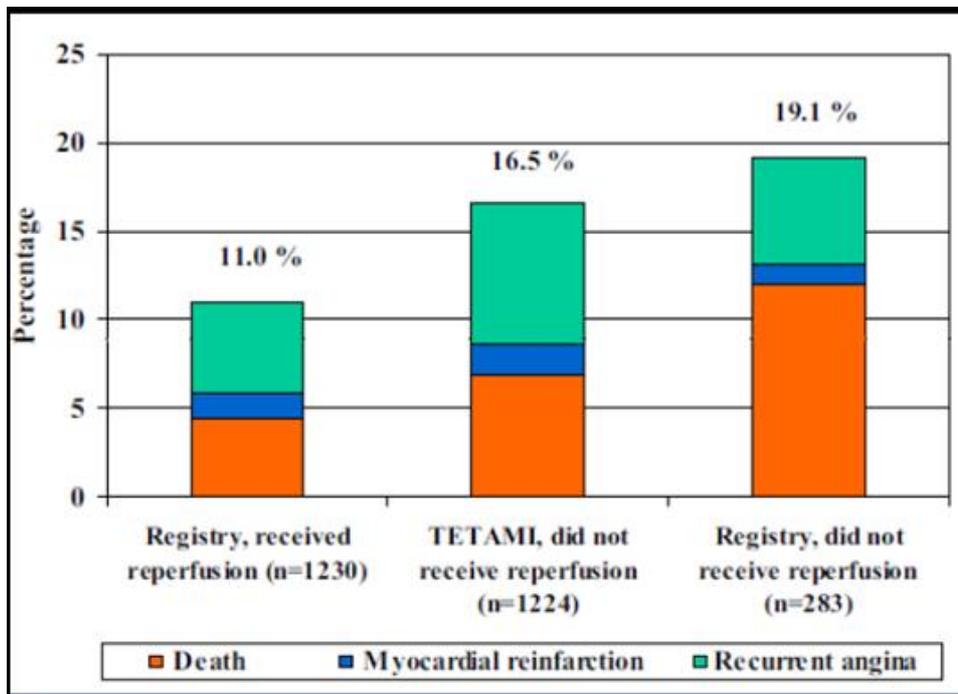


Fig. 29 : Résultat du registre TETAMI

## 2. Tous les IDM non revascularisés ne sont pas les mêmes :

La nécrose myocardique n'est pas d'emblée totale, mais elle s'étend progressivement tel un « front de vague » à l'ensemble du myocarde concerné. Le délai de constitution de la nécrose est influencé par son volume et l'existence de mécanismes de défense. L'évolution peut être ralentie si le myocarde à risque est alimenté par une circulation collatérale ou s'il est « pré-conditionné ». Le phénomène préconditionnement à l'ischémie permettra ainsi de mieux tolérer l'occlusion coronaire grâce à des phénomènes subocclusifs répétés<sup>9</sup>.

Le pronostic des patients non revascularisés dépendra également de l'artère responsable de l'infarctus et de son flux TIMI à la coronarographie.

Dans notre série, L'artère responsable de l'infarctus est ouverte une fois sur 2. L'artère responsable de l'infarctus est l'interventriculaire antérieure dans 62% des cas.

### 3. Le cas du sujet âgé :

Dans le registre GRACE, on retrouve une surmortalité dans le groupe des sujets âgés de plus de 75 ans, par rapport au reste de la population, avec un taux à 10,6 % versus 5,3 % ( $p < 0,0001$ ). Ce chiffre n'est pas dû seulement à l'âge, mais aussi à une utilisation moindre de revascularisation, de thrombolytiques et d'anti-GPIIb/IIIa<sup>13</sup>.

Dans le registre Florence, une étude concernant la prise en charge de l'infarctus à la phase aiguë a été réalisée en comparant la stratégie chez les patients âgés de plus de 70 ans et dans une population plus jeune. On remarque un recours moins important à la revascularisation dans le groupe de patients âgés (51 % et 73 %,  $p < 0,001$ ), alors que la mortalité est plus élevée dans ce groupe à 6 mois (17 % et 3 %,  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, un âge supérieur à 70 ans est un facteur de surmortalité, alors que la revascularisation est un facteur protecteur dans ce groupe<sup>51</sup>.

Dans notre série, l'âge est le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquent (69%). 18% de nos patients sont âgés de plus de 75 ans.

# CONCLUSION

L'IDM vu tardivement pose un vrai problème de santé publique dans notre pays. Les patients non revascularisés ont un pronostic péjoratif et ce d'autant plus que le territoire nécrosé est étendu. Dans notre étude, les délais de prise en charge sont allongés malgré le fait que 80 % des malades habitent à moins de 120 Km du centre hospitalier universitaire qui, par ailleurs, accueille ces patients dans 80 % des cas via les urgences. La phase hospitalière de ces patients est émaillée d'évènements cardiovasculaires majeurs avec 10 % insuffisance cardiaque et 8 % de décès hospitaliers.

La prise en charge des patients vu tardivement dépend essentiellement de la persistance des signes d'ischémie ou d'une instabilité hémodynamique ou rythmique qui imposent le recours à un geste d'angioplastie puisque la thrombolyse est d'aucun intérêt 12 heures après le début des symptômes.

L'amélioration du pronostic des patients marocains admis pour un IDM passe tout d'abord par la réduction des délais de prise en charge qui doit se baser sur les éléments suivants :

- L'éducation et la sensibilisation du grand public vis-à-vis de la douleur thoracique pour inciter les patients à consulter tôt.
- La prise en charge rapide à l'accueil du patient pour réaliser le plus tôt possible l'ECG qualifiant.
- Le choix judicieux de la stratégie de reperfusion (thrombolyse ou angioplastie primaire) en fonction des conditions locales pour améliorer le temps total d'ischémie.

La réalisation de ces objectifs nécessite un travail d'équipe regroupant un centre de référence disposant d'un cath-lab et des hôpitaux capables de gérer le patient à son admission et tout ceci dans une optique de fonctionnement en réseau.

L'implication des services publics, du ministère de tutelle et de la société civile est fondamentale pour la réalisation d'un tel projet sanitaire.

# RESUME

Des progrès majeurs ont été accomplis dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST lors des deux dernières décennies. L'évolution la plus importante est certainement le recours au traitement de reperfusion, tout d'abord par thrombolyse intraveineuse puis par angioplastie primaire. Malheureusement, environ 30 % des patients admis pour un infarctus du myocarde ne bénéficient pas d'une stratégie de reperfusion le plus souvent à cause des délais tardifs de consultations.

Notre travail a inclus 434 patients admis, au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, pour un infarctus du myocarde après 12 heures du début des symptômes, durant la période étalée entre Janvier 2007 et Mars 2013. 37% des patients ont été admis entre H12 et H24. 80% des patients sont admis via les urgences. 20% des patients habitent à plus de 120 km du centre hospitalier. L'âge est le facteur de risque cardio-vasculaire le plus fréquent et 18% de nos patients sont âgés de plus de 75 ans. 1/3 des patients ont plus de 3 facteurs de risque cardio-vasculaire. Les facteurs associés au retard de consultation sont l'âge, la distance à plus de 120 km du centre hospitalier, le caractère atypique de la douleur et l'admission à partir du service des urgences.

1/3 des patients sont en insuffisance cardiaque. Dans 57% des cas, le territoire de l'infarctus est antérieur. 2/3 des patients ont une dysfonction VG. Plus de la moitié des patients est pluritronculaire. L'artère responsable de l'infarctus est ouverte une fois sur 2. L'artère responsable de l'infarctus est l'interventriculaire antérieure dans 62% des cas. Durant la période hospitalière, 10% des patients présentent une insuffisance cardiaque et 5% présentent un trouble du rythme ou de la conduction. La mortalité hospitalière est de 8%.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM et al. The wave front phenomenon of ischemic cell death, I: Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
2. RA. Kloner and Robert B. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical. *Circulation* 2001; 104:2981- 2989.
3. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW et al. Early thrombolytic treatment of acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
4. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283:2686-92.
5. De Luca G, Suryapranata H, Ottervazinger JP et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109:1223-5
6. Gersh BJ, Stone GW, White HD et al. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA*. 2005;293:979-86.
7. GISSI Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.

8. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2, Lancet 1988;2:349-60.
9. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361:13-20.
10. Ph. Gabriel Steg, Stefan K. James, Dan Atar et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the european society of cardiology. Eur Heart J (2012) 33, 2569-2619.
11. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). J Am Coll Cardiol 2000;36: 2064-71.
12. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1,5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999. The national registry of myocardial infarction 1, 2 and 3. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2056-63.

13. Fox KAA, Goodman SG, Anderson FA, et al. From guidelines to clinical practice: The impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The global registry of acute coronary events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24; 1414-24.
14. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J et al. The ENACT study : A pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
15. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro heart survey of acute coronary syndromes (Euro heart survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
16. Fassa AA, Urban P, Radovanovic D, et al. Trends in reperfusion therapy of ST segment elevation myocardial infarction in Switzerland : Six year results from a nationwide registry. *Heart* 2005; 91:882-8
17. Radovanovic D, Erne P. AMIS Plus: Swiss registry of acute coronary syndrome. *Heart* 2010; 96:12; 917-921
18. Every NR, Weaver WD. Prehospital treatment of myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20: 1-50.
19. 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

20. Wallentin L. Reducing time to treatment in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2000; 7:217-27.
21. Jalihal S, Morris GK. Antistreptokinase titers after intravenous streptokinase. *Lancet* 1990; 335: 184-5.
22. 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.
23. Zed PJ, Abu-Laban RB, Cadieu TM, Pursell 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.
24. Angeja BG, Gibson CM, Chin R, et al. Predictors of door-to-balloon delay in primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1156-61.
25. MagidDJ, Wang Y, Herrin J, et al. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute STsegment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294:803-12.
26. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993 Sep 25; 342(8874):767-72.

27. LATE: Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
28. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER et al. Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptoms onset. *J Am Coll Cardiol.* 1989 ; 13 : 1122-26
29. Mc Cullough PA, O'Neill WW, Graham M et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. MATE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998 ; 32 : 596-605.
30. Zahn R, Schiele R, Schneider S et col. Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours (the MITRA registry and the MIR registry). *J Invasive Cardiol.* 2001; 13: 367-72.
31. Elad Y, French WJ, Shavelie DM et col. Primary angioplasty and selection bias in patients presenting late (>12 hours) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002 ; 39 : 826-33.
32. Parodi G, et al. Ability of mechanical reperfusion to salvage myocardium in patients with acute myocardial infarction presenting beyond 12 hours after onset of symptoms. *Am Heart J.* 2006 Dec; 152(6):1133-9
33. Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, et al. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992 ; 85 : 2090-9.

34. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 869-76.
35. Steg PG, Thuairé C, Himbert D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 2187- 94.
36. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. OAT study (Occluded Artery Trial): Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2395-407.
37. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. SWISS II « Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II », Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297:1985-91.
38. Cohen M, Boiangiu C, Abidi M. Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion therapy. *JACC* 2010; 55: 1895- 906.
39. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial on intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.

40. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolysis therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
41. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 48,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607–21.
42. Zeymer U, Gitt AK, Junger 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
43. Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. 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
44. The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomised trial. *JAMA*, 295 (2006), pp. 1519–1530.
45. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199—226.

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. 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.
48. Indications for ACE inhibitor in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. systematic review of Individual Data From 100 00 patients in Randomized trials. *Circulation*, 97 (1998), pp. 2202–2212
49. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995 : 332 : 80-5.
50. 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
51. Eva Buiatti, Alessandro Barchielli, Niccolo Marchionni et al. Determinants of treatment strategies and survival in acute myocardial infarction: a population based study in the Florence district, Italy. Results of the acute myocardial infarction Florence registry. *Eur Heart J* (2003) 24, 1195-1203.