



Evolution de la prise en charge et du pronostic des syndromes coronariens aigus en France entre 1995 et 2010

Etienne Puymirat

► To cite this version:

Etienne Puymirat. Evolution de la prise en charge et du pronostic des syndromes coronariens aigus en France entre 1995 et 2010. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2013. Français. <NNT : 2013PA05S021>. <tel-00926886>

HAL Id: tel-00926886

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00926886>

Submitted on 10 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2013

Thèse n°



THESE POUR LE DOCTORANT DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Spécialité : Cardiologie

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement par

Etienne PUYMIRAT

Le 26 novembre 2013

EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE ET DU PRONOSTIC
DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS
EN FRANCE ENTRE 1995 ET 2010

Directeurs de thèse	Monsieur le Professeur Xavier JOUVEN Monsieur le Professeur Nicolas DANCHIN
Président	Monsieur le Professeur Joël COSTE
Rapporteurs	Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL Monsieur le Professeur Nicholas MOORE
Assesseurs	Monsieur le Professeur Ariel COHEN Monsieur le Professeur Gilles MONTALESCOT

REMERCIEMENTS

Aux Professeurs Xavier JOUVEN et Nicolas DANCHIN pour m'avoir témoigné leur confiance en me proposant de travailler sur ce projet et au Professeur Xavier JOUVEN pour m'avoir accueilli dans l'unité INSERM U970.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Ariel COHEN

Monsieur le Professeur Joël COSTE

Monsieur le Professeur Gilles MONTALESCOT

Aux rapporteurs :

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Monsieur le Professeur Nicholas MOORE

A l'ensemble de l'équipe INSERM U970, et plus particulièrement à Marie Cécile Perrier pour ses conseils et sa disponibilité.

A l'ensemble de l'équipe de l'école doctorale ED 420.

Aux comités scientifiques des études USIK 1995, USIC 2000 (investigateurs principaux : Professeur Jean-Pierre Cambou et Professeur Nicolas Danchin) ; à l'organisation des registres FAST-MI (investigateurs principaux : Professeur Nicolas Danchin et Professeur Tabassome Simon) ; au personnel de l'URC-EST, Hôpital Saint-Antoine (direction Professeur Tabassome Simon, supervision Mme Elodie Drouet) ; à la cellule registre de la SFC (Mme Geneviève Mulak), informatique (Mr Benoit Pace) ; et à l'unité d'épidémiologie du CHU de Toulouse (Professeur Jean Ferrière et Mr Vincent Bataille).

Au comité scientifique d'ONACI, et en particulier au Docteur Didier Blanchard.

A l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du département de cardiologie de l'hôpital Européen Georges Pompidou.

Enfin, à ma famille pour leur soutien quotidien.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

PUBLICATIONS indexées dans Medline

- 1) **Puymirat E**, Blanchard D, Perier MC, Piadonataccio M, Gilard M, Lefèvre T, Mulak G, le Breton H, Danchin N, Spaulding C, Jouven X. Study Design and Baseline Characteristics of the National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization by the French Society of Cardiology. *Am J Cardiol.* 2013 Aug 1;112(3):336-42.
- 2) **Puymirat E**, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Sep;5(9):893-902.
- 3) **Puymirat E**, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrières J, Danchin N; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2012 Sep 12;308(10):998-1006.
- 4) Aissaoui N*, **Puymirat E***, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou JP, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2535-43.
** These authors contributed equally to the work*
- 5) **Puymirat E**, Aissaoui N, Silvain J, Bonello L, Cuisset T, Motreff P, Bataille V, Durand E, Cottin Y, Simon T, Danchin N; FAST-MI investigators. Comparison of bleeding complications and 3-year survival with low-molecular-weight heparin versus

unfractionated heparin for acute myocardial infarction: the FAST-MI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Jun-Jul;105(6-7):347-54.

- 6) Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, **Puymirat E**, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrières J, Simon T, Danchin N; FAST-MI 2010 Investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart.* 2012 May;98(9):699-705.
- 7) **Puymirat E**, Aïssaoui N, Collet JP, Chaib A, Bonnet JL, Bataille V, Drouet E, Mulak G, Ferrières J, Blanchard D, Simon T, Danchin N. Comparison of bleeding complications and one-year survival of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction in elderly patients. The FAST-MI registry. *Int J Cardiol.* 2013 Jun 5;166(1):106-10.

PUBLICATIONS non indexées dans Medline

- 1) **Puymirat E**. Syndrome coronaire aigu : quelle définition et quel pronostic en 2013 ? *La revue du praticien (2013)*
- 2) **Puymirat E**. Prise en charge des infarctus en USIC en 2012. *Concours médical (2012)*

PRESENTATIONS avec comité de sélection

- 1) **Puymirat E**. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI 2005. *XXIIIème Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (Paris, Jan 2013) ; European Society of Cardiology Congress (Paris, 2011)*
- 2) **Puymirat E**. Comparison of bleeding complications and one-year survival of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction in elderly patients. The FAST-MI 2005 registry.

XXIIIème Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (Paris, Jan 2013) ; Printemps de la cardiologie (Bordeaux, Avril 2012)

- 3) **Puymirat E.** National observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology (ONACI): study design and baseline characteristics.

XXIIIème Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (Paris, Jan 2013) ; Printemps de la cardiologie (Bordeaux, Avril 2012)

- 4) **Puymirat E.** National observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology (ONACI): results according regions.

XXIIIème Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (Paris, Jan 2013)

- 5) **Puymirat E.** Patient education after acute myocardial infarction: cardiologists should do a better job. The FAST-MI 2010 registry.

European Society of Cardiology Congress (Munich, 2012)

- 6) **Puymirat E.** Impact on early complications of non-compliance with guidelines-recommended timelines for reperfusion therapy in STEMI patients. The FAST-MI 2010 registry.

European Society of Cardiology Congress (Munich, 2012)

- 7) **Puymirat E.** Prediction of long-term survival in patients receiving optimal secondary prevention therapy after acute myocardial infarction: the FAST-MI registry.

European Society of Cardiology Congress (Paris, 2011)

- 8) **Puymirat E.** Compared long-term survival of reperfused STEMI, non-reperfused STEMI and NSTEMI with or without PCI: 3-year results from the FAST-MI registry

European Society of Cardiology Congress (Paris, 2011)

PRÉSENTATIONS ORALES invitées

- 1) Définition, prise en charge et pronostic des syndromes coronariens aigus en 2013
Les entretiens de Bichat (Paris, septembre 2013)

- 2) Reperfusion dans le STEMI : Pouvons-nous atteindre les objectifs fixés ?
TUC (Paris, mars 2013)

- 3) Prise en charge de l'infarctus en 2012
Mon ESC Algérien (Alger, novembre 2012)

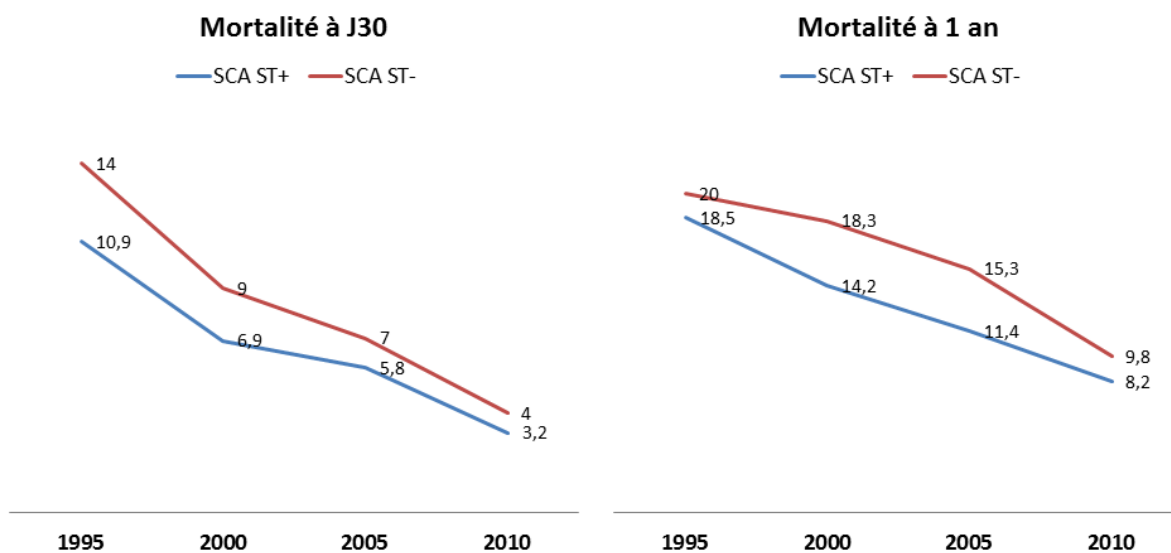
- 4) FAST-MI 2010 : Données intra hospitalières
TUC (Paris, mars 2012)

- 5) La mortalité de l'infarctus du myocarde en 2011 : la réalité
Groupe de Réflexion de Cardiologie Interventionnelle (GRCI, Paris, décembre 2011)

RESUME

Evolution de la prise en charge et du pronostic des syndromes coronariens aigus en France entre 1995 et 2010.

Dans les pays « développés », les syndromes coronariens aigus (SCA) représentent une pathologie fréquente et grave et les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité en Europe. Au cours de la dernière décennie, pourtant, plusieurs travaux épidémiologiques ont suggéré une baisse sensible de l'incidence des infarctus et la mortalité cardiovasculaire est dorénavant en recul dans de très nombreux pays, dont la France. La cardiologie est une des disciplines médicales qui a connu les plus grands bouleversements au cours des 25 dernières années et la prise en charge des SCA ainsi que le profil des patients ont considérablement évolué. Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'étudier la manière dont le devenir des patients présentant un infarctus aigu pouvait participer à cette baisse générale de la mortalité cardio-vasculaire. A partir de quatre enquêtes longitudinales successives répertoriant les SCA (USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005, FAST-MI 2010) et de l'observatoire national des actes de cardiologie interventionnelle (ONACI), nous avons observé, après standardisation sur les caractéristiques initiales des différentes cohortes, une baisse spectaculaire de la mortalité quel que soit le type de SCA (avec sus-décalage ST [SCA ST+] ou *ST-elevation myocardial infarction [STEMI]* ; sans sus-décalage ST [SCA ST-] ou *non-ST-elevation myocardial infarction [NSTEMI]*). Cette évolution peut être expliquée par plusieurs paramètres : amélioration de la prise en charge globale, meilleur suivi des recommandations, changement de profils des patients (pour les STEMI), développement de la stratégie invasive et utilisation de nouvelles thérapeutiques, évolution des techniques de cardiologie interventionnelle... Ainsi, il apparaît que l'amélioration du pronostic des patients atteints d'infarctus est bien un des éléments ayant pu contribuer à la baisse de la mortalité cardiovasculaire. L'enjeu aujourd'hui est de maintenir ces résultats, de renforcer les mesures de prévention et d'améliorer le pronostic à long terme en développant notamment les programmes d'éducation thérapeutique.

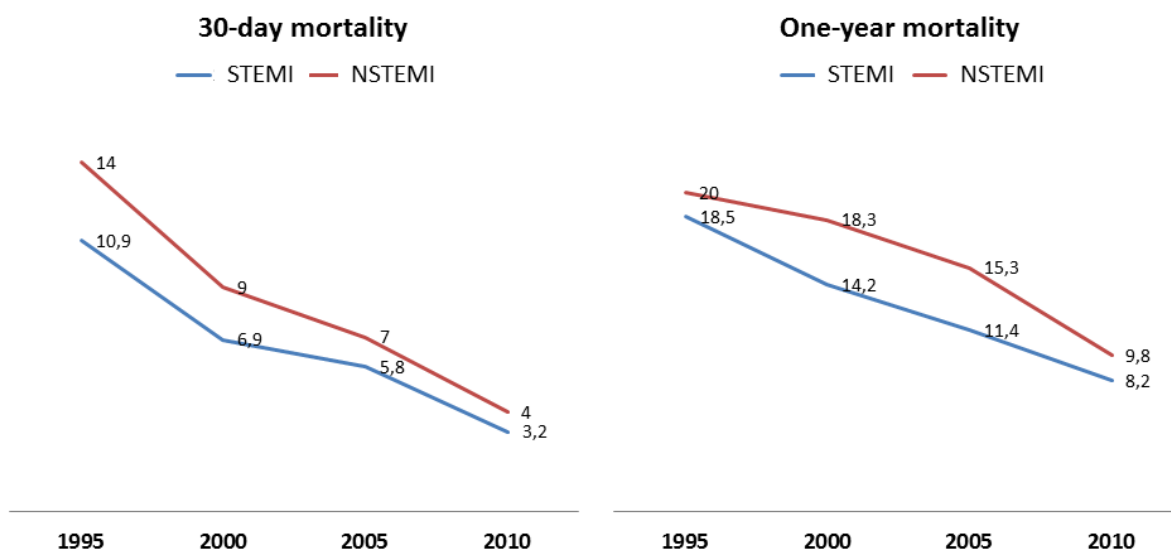


Evolution de la mortalité en France entre 1995 et 2010 à 30 jours et à 1 an des syndromes coronariens aigus (SCA) à partir des données des enquêtes USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010.

SUMMARY

Evolution of the management and prognosis of acute coronary syndromes in France between 1995 and 2010.

In developed countries, acute coronary syndromes (ACS) represent a common and serious disease, and cardiovascular disease remains the leading cause of death in Europe. During the last decade, however, several epidemiological studies have suggested a significant reduction in the incidence of myocardial infarction and cardiovascular mortality in many countries, including France. Over the past 25 years, Cardiology has dramatically evolved and the management of ACS, as well as patient risk profile have substantially changed. In this context, we aimed to evaluate how the outcomes of patients with acute myocardial infarction could participate in the general decline in cardiovascular mortality. From four successive longitudinal surveys including ACS (USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005, FAST-MI 2010) and the national observatory of interventional cardiology (ONACI) we observed, after standardization of the cohorts on baseline clinical characteristics, a dramatic decline in mortality regardless of the type of ACS (STEMI, ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction). This evolution can be explained by several factors: overall improvement in organization of care, better implementation of recommendations, substantial change in the patient risk profile (for STEMI), increasing use of invasive strategy and adjunctive therapies, improved technique for Interventional Cardiology ... Therefore, the improved prognosis of patients with myocardial infarction appears to be one of the factors that have contributed to the decline in cardiovascular mortality. For the future, the challenge will be to maintain these results, strengthen preventive measures and improve long-term prognosis in particular by developing the therapeutic education programs.



Evolution of mortality in France between 1995 and 2010 at 30-day and 1-year of acute coronary syndromes from data databases USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 and FAST-MI 2010.

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	12
LISTE DES TABLES.....	14
LISTE DES FIGURES.....	15
1. INTRODUCTION.....	17
1.1. Problématique.....	17
1.1.1. Définition des syndromes coronariens aigus.....	17
1.1.2. Epidémiologie des syndromes coronariens aigus	25
1.1.3. Problématique méthodologique	30
1.2. Objectifs.....	33
2. PRESENTATION DES BASES DE DONNEES	34
2.1. Organisation générale des 4 enquêtes nationales.....	34
2.2. USIK 1995.....	39
2.3. USIC 2000.....	39
2.4. FAST-MI 2005.....	39
2.5. FAST-MI 2010.....	41
2.6. ONACI.....	43
3. EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES ET DE LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS AVEC SUS DECALAGE DU SEGMENT ST (STEMI).....	49
3.1. Introduction.....	49
3.2. Objectifs.....	49
3.3. Méthodes.....	49
3.4. Résultats.....	51
3.5. Discussion.....	61
3.6. Conclusion.....	65
4. EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES ET DE LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS SUS DECALAGE DU SEGMENT ST (NSTEMI).....	66
4.1. Introduction.....	66
4.2. Objectifs.....	66
4.3. Méthodes.....	66
4.4. Résultats.....	68

4.5.	Discussion.....	76
4.6.	Conclusion.....	79
5.	DISCUSSION.....	80
6.	CONCLUSION.....	86
7.	REFERENCES.....	87
	ANNEXES.....	97

Articles issus de la thèse

LISTE DES ABBREVIATIONS

AIT, accident ischémique transitoire

ATL, angioplastie transluminale

ARA2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

AVC, accident vasculaire cérébral

CNAM, caisse nationale d'assurance maladie

CHG, centre hospitalier généraux

CHR, centre hospitalier régionaux

CHU, centre hospitalier universitaire

CPK, créatinine phosphokinase

CURE, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events

BPCO, Bronchopathie chronique obstructive

FAST-MI, The French registry of Acute ST or non-ST-elevation Myocardial Infarction

HBPM, héparine de bas poids moléculaire

HNF, héparine non fractionnée

IDM, infarctus du myocarde

IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC, indice de masse corporelle

IRC, insuffisance rénale chronique

NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction

ONACI, observatoire national des actes de cardiologie interventionnelle

PAC, pontages aorto coronariens

PAS, pression artérielle systolique

PLATO, PLATelet inhibition and patient Outcomes

PROVE-IT, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

PTI, plateau technique invasif

SAU, service d'accueil des urgences

SCA, syndrome coronarien aigu

SFC, Société Française de Cardiologie

SI, stratégie invasive

STEMI, ST-elevation myocardial infarction

TRITON-TIMI 38, The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction

USIC, unité de soins intensifs de cardiologie

LISTE DES TABLES

Tableau 1. Définition universelle de l'infarctus du myocarde, d'après les sociétés savantes internationales (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC], American Heart Association [AHA], World Heart Federation [WHF]*) (7).

Tableau 2. Classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde, d'après les sociétés savantes internationales (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC], American Heart Association [AHA], World Heart Federation [WHF]*) (7).

Tableau 3. Dernière classification universelle de l'infarctus du myocarde proposée par les sociétés savantes internationales (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC], American Heart Association [AHA], World Heart Federation [WHF]*) (8).

Tableau 4. Principales indications et caractéristiques de la population de l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

Tableau 5. Caractéristiques cliniques des patients avec un STEMI entre 1995 et 2010.

Tableau 6. Prise en charge initiale des patients avec un STEMI entre 1995 et 2010.

Tableau 7. Mortalité à 30 jours des patients avec un STEMI (observée et ajustée).

Tableau 8. Caractéristiques cliniques des patients avec un NSTEMI entre 1995 et 2010.

Tableau 9. Prise en charge initiale des patients avec un NSTEMI entre 1995 et 2010.

Tableau 10. Evolution intra hospitalière et complications des patients avec NSTEMI entre 1995 et 2010.

Tableau 11. Mortalité à un an des patients avec un NSTEMI (observée et ajustée).

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Evolution de la maladie athéromateuse, d'après Libby P. et al (6).

Figure 2. Classification clinique des syndromes coronariens aigus, d'après les sociétés savantes européenne et américaine (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC]*) (4).

Figure 3. Classification clinique des syndromes coronariens aigus, d'après la Société Européenne de Cardiologie (*European Society of Cardiology [ESC]*) (9-11).

Figure 4. Recrutement des patients dans l'enquête FAST-MI 2005 par région administrative (12).

Figure 5. Recrutement des patients dans l'enquête FAST-MI 2010 par région administrative (45).

Figure 6. Principales caractéristiques les enquêtes USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et 2010.

Figure 7. Organigramme de l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

Figure 8. Centres de cardiologie interventionnelle ayant participé à l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

Figure 9. Evolution des indications de coronarographies entre 2004 et 2008, d'après l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

Figure 10. Choix thérapeutiques selon le diagnostic retenu dans l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

Figure 11. Evolution de la voie d'abord entre 2004 et 2008 d'après l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

Figure 12. Répartition des patients par tranche d'âge et selon le sexe entre les quatre enquêtes.

Figure 13. Evolution des principaux facteurs de risque cardiovasculaire entre 1995 et 2010 selon le sexe.

Figure 14. Mortalité à 30 jours selon le type de traitement de reperfusion utilisé (aucun, fibrinolyse, angioplastie primaire)

Figure 15. Evolution de la mortalité à 30 jours observée et standardisée sur le profil de risque de la population de 2010 (A) ; Mortalité à 30 jours en 2000, 2005 et 2010 par rapport à celle de 1995 (B).

Figure 16. Mortalité à un an des patients pris en charge pour un NSTEMI entre 1995 et 2010 (ajustée par rapport à 1995).

Figure 17. Facteurs liés à la prise en charge initiale et corrélés à une baisse de mortalité à un an.

1. INTRODUCTION

1.1. Problématique

1.1.1. Définition des syndromes coronaires aigus

Les maladies cardiovasculaires représentent dans les pays développés la première cause de mortalité (1). Les cardiopathies ischémiques (ou maladies coronariennes) occupent, au sein des maladies cardiovasculaires, une place importante et seraient responsables d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de près de sept millions de décès par an soit 12,8% de la mortalité globale (2).

Les cardiopathies ischémiques recouvrent un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports d'oxygène au muscle cardiaque (myocarde) à l'origine de retentissements de gravité variable, allant de l'ischémie transitoire à la nécrose myocardique (3). L'infarctus du myocarde (IDM) représente la forme la plus sévère des coronaropathies et se définit comme une nécrose ischémique d'une zone myocardique dont la perfusion est soudainement et de façon prolongée interrompue par l'occlusion de l'artère coronaire correspondant à ce territoire. Dans la grande majorité des cas, l'occlusion résulte du développement et des complications de l'athérosclérose. L'ischémie myocardique peut également refléter des éléments dynamiques de la résistance vasculaire coronarienne, un phénomène embolique et des affections responsables d'une disproportion entre la pression de perfusion dans les artères coronaires et la demande d'oxygène du myocarde (sténose aortique, régurgitation aortique ou cardiomyopathie hypertrophique). Des affections telles que l'anémie, le sepsis et la thyrotoxicose peuvent également réduire l'apport et augmenter les besoins en oxygènes. Outre les conséquences cliniques, l'IDM a également des implications psychologiques, professionnelles et économiques majeures pour l'individu et la société (4).

Historiquement, le diagnostic d'IDM a été fondé pendant de nombreuses années sur les critères établis par l'OMS en 1979 et reposait sur deux des trois critères suivants (3) :

- douleur thoracique caractéristique et trinitrorésistante ;

- modification électro cardiographique (sus-décalage du segment ST) dans au moins deux dérivations contiguës incluant le développement d'ondes Q ;

- élévation des marqueurs sériques de nécrose myocardique, généralement l'isoenzyme créatinine kinase (CK)-MB.

Le développement de biomarqueurs sérologiques plus sensibles et plus spécifiques a permis la détection d'infarctus de très petite taille qui n'auraient pas été considérés antérieurement comme un IDM selon les critères de l'OMS (5). Ceci a conduit les sociétés savantes européenne et américaine (*European Society of Cardiology* [ESC], *American College of Cardiology* [ACC]) à établir une définition révisée de l'IDM en 2000 (4). Le diagnostic d'IDM aigu, en évolution (ou récent) a été établi en présence d'une augmentation puis d'une baisse des marqueurs biochimiques de nécrose myocardique (CK-MB, troponine) avec au moins l'une des caractéristiques suivantes:

- symptômes ischémiques ;
- développement d'ondes Q pathologiques à l'ECG ;
- modifications de l'ECG indiquant une ischémie (sus-décalage ou sous-décalage du segment ST) ;
- intervention au niveau de l'artère coronaire (ex : angioplastie coronaire).

Ainsi, la définition actuelle de l'infarctus repose avant tout sur la présence d'une nécrose cellulaire myocardique, attestée par la présence de marqueurs sériques pathognomoniques.

Cette nouvelle définition a ainsi introduit la notion de syndrome coronarien aigu (SCA). Les SCA représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aiguë s'étendant de l'angor instable à l'infarctus transmural du myocarde. Le phénomène physiopathologique commun est représenté par la rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome coronaire, la thrombose surajoutée et l'embolisation distale secondaire (4,6).

La présentation clinique dépend de la durée de l'occlusion coronaire et de l'existence d'éventuels mécanismes protecteurs, tels que le développement d'une circulation collatérale de suppléance. Schématiquement on oppose les SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+ ou *ST-elevation myocardial infarction* [STEMI]), secondaires à une

occlusion coronaire complète par un thrombus rouge, et évoluant en l'absence de revascularisation précoce vers l'infarctus avec onde Q (« Q wave MI »), et les SCA sans élévation du segment ST (SCA non ST+), dus à une occlusion coronaire incomplète par un thrombus blanc, plaquettaire **[Figure 1]**. Deux types de SCA sans sus décalage du segment ST sont alors définis : ceux avec élévation des marqueurs de nécrose myocardique (infarctus ST- ou *Non-ST-elevation myocardial infarction* [NSTEMI] ou infarctus sans onde Q, « non Q wave MI ») et ceux sans élévation des marqueurs de nécrose myocardique (angor instable) **[Figure 2]** (4).

En outre, cette classification a également permis de développer des prises en charge spécifiques selon le type de de SCA afin d'améliorer le pronostic des patients.

En 2007, l'*American Heart Association* (AHA) et le *World Heart Federation* (WHF) ont rejoint le groupe de travail pour développer une définition universelle de l'IDM **[Tableau 1]** (7). Ce groupe de travail a réuni plus de 52 membres et a impliqué un nombre record de pays avec des nouveaux venus, notamment la Chine et la Russie. Ce travail a permis d'affiner et d'élargir la définition de l'IDM, reconnaissant cinq catégories séparées selon la physiopathologie et les antécédents ou non d'intervention coronarienne percutanée (ICP) ou de pontage aorto-coronarien (PAC) **[Tableau 2]**. La troponine est devenu le biomarqueurs de choix et les critères spécifiques pour le diagnostic d'un IDM comme cause de la mort subite ont été établis. Les nouvelles lignes directrices consensuelles ont incorporé également des signes visibles par les techniques d'imagerie dans les critères diagnostics.

Dernièrement l'ESC, l'ACC, l'AHA et la WHF ont publié en 2012 une nouvelle définition universelle de l'IDM dans le but d'améliorer le diagnostic des patients mais aussi d'harmoniser le critère de jugement de l'IDM dans les essais cliniques **[Tableau 3]**. Dans cette nouvelle version, la définition de l'IDM est plus précise, plus scientifique mais aussi un peu plus compliquée (8).

En pratique, la prise en charge des patients se fait aujourd'hui selon le type de SCA qui comprend des données cliniques (douleur thoracique, ECG) et biologiques (intégrant la troponine comme marqueur de référence) aboutissant à des stratégies thérapeutiques

spécifiques et adaptées **[Figure 3]** (9–11). A cet égard, il faut noter qu'en dépit des évolutions de la définition de l'IDM, le diagnostic "opérationnel" des infarctus les plus graves, qui justifient un traitement de reperfusion immédiat, reste fondé sur la présence à l'ECG d'un sus-décalage persistant du segment ST : en pratique, le diagnostic d'infarctus avec sus-décalage du segment ST n'a pas changé depuis les années 1980. A l'inverse, l'utilisation de marqueurs sériques de nécrose myocardique beaucoup plus sensible conduit à considérer actuellement comme d'authentiques infarctus sans sus-décalage de ST des situations cliniques qui auraient été considérées antérieurement comme de simples angors instables.

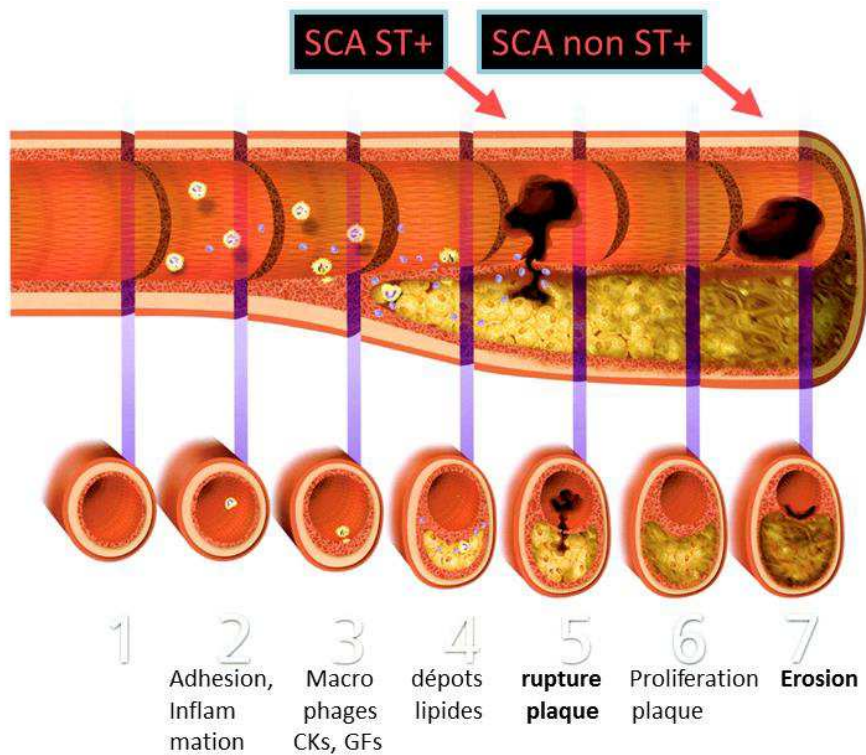


Figure 1. Evolution de la maladie athéromateuse, d'après Libby P. and al (6).

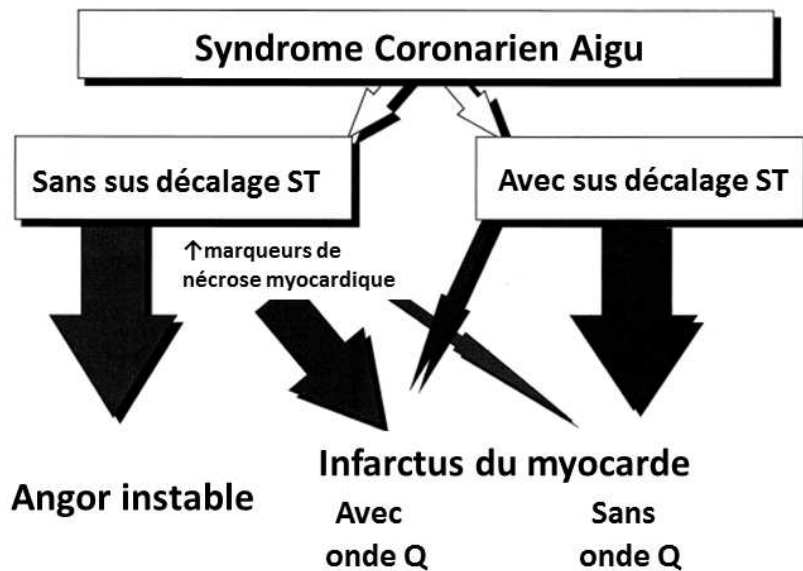


Figure 2. Classification clinique des syndromes coronariens aigus, d'après les sociétés savantes européenne et américaine (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC]*) (4).

Critères diagnostiques de l'infarctus du myocarde aigu

Le terme d'infarctus du myocarde (IDM) doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique d'ischémie myocardique aiguë. Dans ces conditions, le diagnostic d'IDM repose sur au moins un des critères suivants:

- Détection d'une élévation et/ou d'une baisse des biomarqueurs cardiaques (la troponine de préférence) avec au moins une valeur au-dessus du 99e percentile de la limite supérieure de référence (LSR), avec au moins l'un des éléments suivants : symptômes d'ischémie; nouvelles modifications ECG (segment ST, onde T, BBG); apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG; preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale de la paroi myocardique à l'examen d'imagerie ; identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie.
- Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.
- L'IDM associé à une intervention coronaire percutanée est arbitrairement défini par une élévation des TNc (> 5 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la TNc > 20% si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution. En plus, il est requis la présence (i) de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou (ii) de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou (iii) des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale ou (iv) la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.
- L'IDM associé à une thrombose de stent est défini par la documentation angiographique ou autopsique de la thrombose, dans un contexte d'ischémie myocardique associé à une élévation et/ou diminution des biomarqueurs cardiaques, avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile.
- L'IDM associé au pontage aorto-coronarien est arbitrairement défini par une élévation de la TNc (>10 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales. En plus, il est requis la présence (i) de nouvelles ondes Q pathologiques ou un nouveau BBG, ou (ii) d'une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documentée angiographiquement ou (iii) d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.

Critères diagnostics d'un infarctus du myocarde ancien

Le diagnostic d'ancien IDM est établi en cas de présence d'au moins un des critères suivants:

- Ondes Q pathologiques à l'ECG, avec ou sans symptômes, en l'absence d'une cause non ischémique.
- Présence à l'imagerie d'une région de perte de myocarde viable avec amincissement et akinésie pariétale, en l'absence d'une cause non ischémique.
- Signes anatomo-pathologiques d'un IDM.

Tableau 1. Définition universelle de l'infarctus du myocarde, d'après les sociétés savantes internationales (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC], American Heart Association [AHA], World Heart Federation [WHF]*) (7).

Type 1. IDM spontané lié à l'ischémie due à un événement coronarien primaire tel que l'érosion d'une plaque et/ou la rupture, la fissure ou la dissection d'une plaque.

Type 2. IDM secondaire à l'ischémie due à une demande accrue ou à un apport réduit d'oxygène (p. ex. spasme des artères coronaires, embolie coronaire, anémie, arythmies, hypertension ou hypotension).

Type 3. Mort cardiaque subite imprévue, incluant l'arrêt cardiaque, souvent avec des symptômes suggérant une ischémie myocardique, accompagnés d'un sus-décalage du segment ST, ou d'un nouveau BBG, ou d'une preuve d'un nouveau thrombus dans une artère coronaire décelé à l'angiographie et/ou à l'autopsie, mais la mort survient avant que l'on ait pu obtenir des échantillons de sang, ou avant l'apparition des biomarqueurs cardiaques dans le sang.

Type 4a. IDM associée à une angioplastie coronaire.

Type 4b. IDM associé à une thrombose intrastent documentée par angiographie ou à l'autopsie.

Type 5. IDM associé à un pontage aorto-coronaire.

Tableau 2. Classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde, d'après les sociétés savantes internationales (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC], American Heart Association [AHA], World Heart Federation [WHF]*) (7).

Type 1 : IDM spontané
L'IDM spontané est associé à une rupture de la plaque d'athérome, une ulcération, une fissuration, une érosion ou une dissection entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs artères coronaires qui induit une diminution du flux sanguin myocardique ou une embolie plaquettaire résultant en une nécrose des myocytes. Le patient peut être atteint d'une maladie coronarienne sous-jacente, parfois non obstructive, ou pas.
Type 2 : IDM secondaire
On parle d'IDM secondaire dans les cas d'une lésion myocardique avec nécrose lorsqu'une pathologie autre qu'une maladie coronarienne contribue à un déséquilibre entre l'apport en oxygène et/ou la demande (dysfonction endothéliale, spasme, embolie coronaire, anémie, tachycardie/bradycardie/arythmie, insuffisance respiratoire, hypotension et hypertension avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche).
Type 3 : IDM suivi d'un décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles
Arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique ± ST ou bloc de branche gauche <i>de novo</i> mais sans documentation de la présence ou d'une augmentation des marqueurs de nécrose, avant que les biomarqueurs aient pu augmenter ou dans les rares cas où les biomarqueurs cardiaques n'ont pas été collectés.
Type 4a : IDM associé à une angioplastie
L'IDM associé à une angioplastie est arbitrairement défini par une élévation des troponines cardiaques supérieure à 5 fois le 99ème percentile d'une population de sujets sains, ou à une élévation des troponines cardiaques > 20% si les valeurs initiales sont élevées et sont stables ou diminuent. Mais sont également requis : des symptômes suggérant une ischémie myocardique, ou des troubles de la repolarisation évoquant une ischémie myocardique, ou un bloc de branche gauche <i>de novo</i> , ou une occlusion d'une artère coronaire, ou un ralentissement du flux, ou la détection d'altérations de la cinétique segmentaire, ou une perte de viabilité d'apparition récente.
Type 4b : IDM associé avec une thrombose de stent
Un infarctus du myocarde associé à une thrombose de stent est détecté par coronarographie ou à l'autopsie dans le cadre d'une ischémie myocardique, et par l'augmentation et/ou la baisse des valeurs des biomarqueurs cardiaques, avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile d'une population de sujets sains.
Type 5 : IDM associé à un pontage coronaire
Un IDM associé à un pontage coronaire est arbitrairement défini par une élévation des biomarqueurs cardiaques (troponines cardiaques) de plus de 10 fois le 99ème percentile d'une population de sujets sains. Mais, en plus, de nouvelles ondes Q pathologiques, un bloc de branche gauche <i>de novo</i> , une occlusion visible à l'angiographie ou une perte de viabilité d'apparition récente doivent être détectés.

Tableau 3. Dernière classification universelle de l'infarctus du myocarde proposée par les sociétés savantes internationales (*European Society of Cardiology [ESC], American College of Cardiology [ACC], American Heart Association [AHA], World Heart Federation [WHF]*) (8).

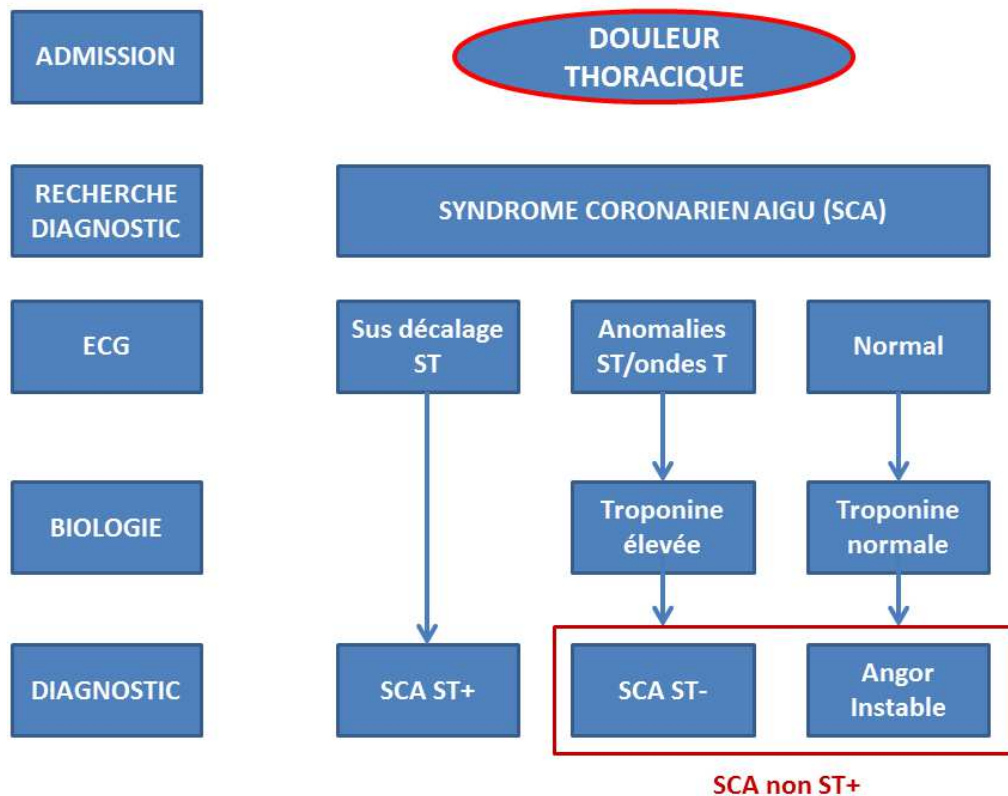


Figure 3. Classification clinique des syndromes coronariens aigus, d’après la Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology [ESC]) (9–11).

1.1.2. Epidémiologie des syndromes coronariens aigus

Les SCA représentent dans les pays développés une pathologie fréquente et grave. Les données épidémiologiques françaises sur l’infarctus de 2005 et 2006, avec l’enquête *The French registry of Acute ST or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI)* réalisée sur un mois dans le dernier trimestre de 2005 (12) et l’enquête de la caisse nationale d’assurance maladie (CNAM) des travailleurs salariés, effectuée sur le premier semestre de 2006 (13) ont estimé entre 60 000 et 65 000 le nombre de cas annuels d’infarctus conduisant à une hospitalisation en France. Ce chiffre ne prend cependant pas en compte les infarctus « silencieux », sans doute relativement rares, ni les cas d’infarctus mortels dès les premières minutes et à l’origine de la majorité des morts subites extrahospitalières, qui pourraient représenter entre 20 000 et 30 000 cas chaque année. Plus récemment, les données extraites des bases nationales des résumés d’hospitalisation en court séjour ont évalué à

56102 le nombre global de patients hospitalisés pour un infarctus en France en 2008. Ces résultats, cohérents avec les observations des registres MONICA (*Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) ne permettent cependant pas de différencier les parts respectives des primo-événements et des récives (14). Dans l'enquête FAST-MI 2005, 83% des cas correspondent à un premier épisode d'infarctus et 70% sont l'événement clinique inaugural de la maladie coronaire. Les infarctus avec sus-décalage du segment ST représentent plus de la moitié des cas ; la moyenne d'âge des infarctus avec sus décalage de ST est de 64 ans, considérablement plus jeune que celle des infarctus sans sus-décalage (70 ans), avec une proportion de sujets de plus de 80 ans de 16% et 25%, respectivement; la proportion de femmes est de 28% et 35%, respectivement. Corollaire de leur âge de survenue plus élevé, les infarctus sans sus-décalage de ST sont nettement moins souvent l'événement inaugural de la maladie (58% des cas) que ne le sont les infarctus avec sus-décalage (80% des cas). Enfin, les comorbidités sont beaucoup plus fréquentes dans les infarctus sans sus-décalage : diabète (29% contre 19%), insuffisance cardiaque (8% contre 3,5%), artériopathie périphérique (13,5% contre 5,5%), accident vasculaire cérébral (AVC, 6,5% contre 3,5%), insuffisance rénale (8% contre 3%) et bronchopneumopathie chronique obstructive (6% contre 3%). Ces différences observées justifient donc d'étudier séparément la prise en charge des SCA avec et sans sus décalage ST. A ces cas d'infarctus, il convient d'ajouter les cas d'angor instable nécessitant une hospitalisation. Au total, on peut estimer que, chaque année, environ 80 000 à 100 000 patients sont hospitalisés en France à la suite d'un SCA, dont plus des deux tiers correspondent à des infarctus, avec ou sans sus-décalage du segment ST. À ce chiffre s'ajoute celui des morts subites extrahospitalières d'origine ischémique.

A l'échelle européenne, les données de l'*European Heart Network* (15) datant de 2008 et émanant de l'OMS, du réseau MONICA, d'Eurostat (statistiques provenant de la Commission Européenne), de la Food and Agriculture Organisation, de la Société Européenne de Cardiologie et de sources nationales font apparaître un gradient nord-sud et surtout est-ouest dans l'incidence des maladies cardiovasculaires, et notamment de la maladie coronaire. Des données récentes montrent également une diminution de l'ordre de 2 à 3% par an de l'incidence des infarctus en Europe entre 2002 et 2008 (14,16–18). Parallèlement la mortalité coronarienne a diminué de façon spectaculaire entre 1980 et 2009 en Europe

avec toutefois de fortes disparités entre les pays (19,20). Dans les pays du nord et de l'ouest, la baisse de la mortalité a été la plus impressionnante atteignant jusqu'à -72% au Danemark. A l'inverse, dans les pays de l'Est la baisse de la mortalité cardiovasculaire est beaucoup moins marquée (-7% en Pologne et en Hongrie). Les registres de morbidité MONICA avaient pour objectif de vérifier si la baisse observée du nombre des infarctus (correspondant à la définition de l'OMS de 1979) était réelle et si oui, quels en étaient les déterminants (21,22). Ces travaux publiés dans le Lancet ont montré que cette baisse était due pour 1/3 à une baisse de létalité de la maladie et pour les 2/3 à une baisse du nombre des événements composés pour l'essentiel de récurrences (23). Ce nombre des événements correspond en fait à une baisse de l'incidence (primo événement chez un individu sans antécédent) et à une baisse des événements survenant chez des sujets avec antécédents. En pratique, c'est surtout la baisse de récurrences qui explique cette diminution, baisse des récurrences rattachée, grâce aux analyses complémentaires publiées ensuite, à une amélioration des prises en charges pour la majorité des cas et beaucoup moins à une amélioration du niveau des facteurs de risque cardiovasculaires (24). Enfin, l'OMS a utilisé les DALYs (*Disability adjusted life years*), un index prenant en compte à la fois les morts prématurées et les années de vie en bonne santé perdues en raison d'une pathologie invalidante, pour estimer le poids des maladies cardiovasculaires. En 2002, la maladie coronaire représentait 10% des années perdues (DALYs) sur l'ensemble des pays européens, et 8% pour les pays de l'Union Européenne (25–29).

Plusieurs travaux récents notent une tendance générale à la baisse de l'incidence des SCA. Ainsi, une toute récente étude californienne montre une diminution de plus de 60%, entre 1999 et 2008, de l'incidence des infarctus avec sus-décalage de ST (17). L'évolution des infarctus sans sus-décalage est plus complexe : entre 1999 et 2004, on constate une augmentation d'incidence, très vraisemblablement liée à la généralisation de l'utilisation des dosages de troponines ; à partir de 2005, en revanche, l'incidence des infarctus sans sus-décalage diminue, avec une pente proche de celle observée pour les infarctus avec sus-décalage. Ces tendances sont confirmées par celles issues de l'étude Framingham (30) qui montre une diminution de 50% en 40 ans de la prévalence des infarctus avec séquelles ECG, tandis que l'incidence des infarctus diagnostiqués uniquement par l'élévation de marqueurs biologiques augmente (de façon contemporaine à la généralisation de l'utilisation de ces

marqueurs). Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), il est également retrouvé une baisse relative de la gravité des primo évènements (infarctus avec sus-décalage) entre 1987 et 2002 (31). Aux Pays-Bas, l'incidence des hospitalisations pour infarctus a également diminué d'environ 10% entre 1995 et 2000 (32). En France, le nombre de patients hospitalisés pour un infarctus a diminué de 7,4% entre 2002 et 2008, et le taux standardisé (par rapport à la population française de 1999) de 17,2%. Avant 65ans, l'étude par sexe et classe d'âge décennale montre des évolutions différenciées: on observe une réduction significative des taux d'hospitalisation dans toutes les classes d'âge masculines au-delà de 25 ans, mais une augmentation significative pour les femmes entre 35 et 54 ans. À partir de 65 ans, il y a eu réduction significative et notable des taux standardisés, tant pour les hommes (-22,7%) que pour les femmes (-23,7%) (14). À travers les différentes enquêtes réalisées par la Société Française de Cardiologie (USIK, USIC 2000 et FAST-MI 2005), on constate une augmentation de la proportion des infarctus sans sus-décalage entre 2000 et 2005, augmentation artificielle, liée à la généralisation de l'utilisation des dosages de troponine pendant cette période (12,33,34). Il est, en revanche, difficile de vérifier si le nombre des infarctus avec sus-décalage est en réelle diminution. Dans l'enquête FAST-MI 2005, ceux-ci représentaient encore plus de la moitié des cas d'infarctus (12).

En l'espace de 20 ans, la prise en charge de l'infarctus aigu a radicalement changé. Dans les infarctus avec sus-décalage, le traitement de reperfusion, initialement par thrombolyse intraveineuse et dorénavant principalement par angioplastie primaire, a permis de fortement limiter l'étendue des lésions ventriculaires. Dans les formes les plus sérieuses d'infarctus sans sus-décalage, les stratégies de prise en charge invasive, débouchant sur de fréquents gestes de revascularisation myocardique ont, elles aussi, contribué à réduire la mortalité précoce. En outre l'environnement pharmacologique a fortement changé : amélioration de l'efficacité du traitement antiagrégant plaquettaire par l'utilisation d'une double anti-agrégation, bloquant à la fois la voie du thromboxane et la voie de l'ADP ; utilisation de nouveaux anticoagulants, mieux adaptés au profil de risque spécifique des patients : enoxaparine, fondaparinux, bivalirudine ; introduction précoce des traitements par statines ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)/ antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ; prescription de bêtabloquants ; meilleure codification de la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire, et développement des indications des

défibrillateurs implantables. En France, la mortalité à 30 jours des infarctus STEMI a ainsi diminué de 50% entre 1995 et 2005. La baisse de mortalité est pratiquement équivalente, quelle que soit la prise en charge initiale : angioplastie primaire, fibrinolyse intraveineuse, et même absence de traitement de reperfusion, témoignant des améliorations de la prise en charge globale des patients (35–37). Ces résultats purement français sont confortés par ceux de registres émanant d'autres pays, comme le registre GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) (38), où la mortalité hospitalière des SCA ST+ passe de 8,4 % en 1999 à 4,6 % en 2005. Dans ce même registre, la mortalité initiale des SCA non ST+ diminue moins (de 2,9% à 2,2%). Toutefois, dans les 6 mois suivant l'accident aigu, la tendance s'inverse et la mortalité baisse significativement de 1,6% dans les SCA non ST+, alors qu'elle ne recule que très légèrement dans les SCA ST+.

Pourtant, en dépit de ces progrès remarquables dans la prise en charge des SCA, ceux-ci restent des accidents graves. Dans les essais randomisés, qui sélectionnent toujours des populations à relativement faible risque, l'incidence des accidents ischémiques (mortalité cardiovasculaire, infarctus ou AVC) dans l'année suivant l'épisode initial, reste élevée : ainsi, dans l'étude CURE (39), près de 10 % des patients du groupe recevant une bithérapie anti-agrégante ont un accident ischémique dans l'année qui suit et 17 % ont un accident ischémique grave ou doivent être réhospitalisés pour une ischémie réfractaire. Plus récemment, dans l'étude HORIZONS-AMI, 18,3% des sujets du groupe contrôle ont un accident ischémique ou hémorragique sévère dans l'année qui suit l'infarctus avec sus-décalage traité par angioplastie primaire et ce pourcentage reste élevé (15,6%) même dans le groupe ayant reçu un traitement par bivalirudine (40). Dans la « vraie vie », les accidents sont encore plus fréquents. Dans le registre FAST-MI 2005, la proportion de décès, infarctus ou AVC à un an est de 16% pour les SCA ST+ et de 17% pour les SCA non ST+. Au sein de la population des SCA ST+, les accidents sont nettement plus rares s'il a été possible d'administrer un traitement de reperfusion (10%), mais touchent 24% des patients qui n'ont pas bénéficié d'un tel traitement. Les complications graves sont plus fréquentes au début pour les SCA ST+, mais les courbes d'événements se croisent après quelques mois, de telle sorte que les complications deviennent même un peu plus nombreuses au bout d'une année de suivi pour les SCA non ST+, une évolution liée aux caractéristiques spécifiques de cette population : patients plus âgés, avec plus de facteurs de risque et une atteinte artérielle

coronaire plus étendue. Dans une étude portant sur une série de près de 5000 patients coronarographiés dans les suites d'un infarctus aigu à la Duke University, la moyenne d'âge des patients avec SCA ST+ est de 5 ans plus élevée que celle des patients avec SCA non ST+, et les comorbidités, cardiovasculaires ou autres, sont beaucoup plus fréquentes. La proportion de patients tritronculaires est de 43% pour les SCA non ST+ contre 28% pour les SCA ST+, et la fréquence des atteintes du tronc commun de la coronaire gauche est double (23% contre 11%). De ces différences de profil résulte une mortalité à long terme nettement plus élevée dans les SCA non ST+ : dans cette même série, la mortalité après un suivi médian de 4 ans est de 29% pour les SCA ST+ et de 45% pour les SCA non ST+, soit pratiquement un patient sur deux (41). De même, une récente publication sur la cohorte britannique et belge du registre GRACE a permis d'évaluer les devenir des patients, 5 ans après un SCA (42). La mortalité est de 20%, 9% des patients font un nouvel infarctus et 8% ont eu un AVC ; enfin, 17% ont été réhospitalisés pour une intervention de revascularisation myocardique. Ces chiffres sont constatés alors que la plupart des patients ont reçu les traitements recommandés : environ 60% ont eu une angioplastie coronaire, 90% ont reçu un traitement par aspirine, environ 75% ont reçu du clopidogrel et des bêtabloquants et les deux-tiers des statines et des IEC ou des ARA2. À la différence de la cohorte de Duke University, la mortalité à 5 ans ne diffère pas selon le type du SCA : 19% après SCA ST+, 22% après SCA non ST+ et 17% après un angor instable, ce qui s'explique sans doute par la moindre différence d'âge entre SCA ST+ et SCA non ST+ (2 ans en moyenne) dans la cohorte GRACE. Au total, ces deux études montrent que le pronostic à long terme des SCA est moins favorable qu'on ne pourrait le penser ; en particulier, la mortalité est pratiquement 5 fois plus importante pendant le suivi que lors de l'événement initial.

1.1.3. Problématique méthodologique

En épidémiologie, on oppose schématiquement l'étude expérimentale, représentant le modèle de référence, aux études non expérimentales. La première est caractérisée par le recours à la randomisation ou tirage au sort des sujets dans les groupes à comparer, qui seule autorise en théorie à conclure en termes de causalité ; l'essai thérapeutique constitue le prototype de l'étude expérimentale. Les études non expérimentales, ou enquêtes

observationnelles, rassemblent principalement les enquêtes de cohorte et les enquêtes cas-témoins, qui comportent des groupes de comparaison non randomisés. Si l'on hiérarchise ces différentes approches en fonction de leur degré de crédibilité scientifique, l'étude expérimentale représente le schéma épidémiologique le plus robuste, loin devant l'enquête de cohorte, suivie de l'enquête cas-témoins. Aussi ne doit-on envisager de recourir à une approche non expérimentale que lorsqu'une étude expérimentale n'est pas réalisable. Pourtant cette situation est très souvent rencontrée en pratique, au regard de considérations éthiques ou logistiques (en termes de délai et/ou de coût financier). En outre, les études observationnelles apportent des renseignements complémentaires et reflètent davantage « la vie réelle » car le recrutement des patients est moins restrictif que dans les études expérimentales. Enfin, il faut rappeler que la différence majeure entre les études expérimentales et les études observationnelles est le contrôle des biais.

Parmi les études possibles, les enquêtes transversales offrent « un cliché de la population » pendant un laps de temps déterminé. Les enquêtes transversales portent sur les sujets de la population étudiée présents au moment de l'enquête et mesurent classiquement l'exposition et/ou l'état de santé à ce même moment. Elles ont donc un objectif principalement descriptif, visant à évaluer la fréquence d'une exposition (à un facteur de risque, par exemple), ou d'une pathologie, ou la distribution d'un paramètre de santé. Cependant la facilité de mise en œuvre de ces enquêtes a conduit à les utiliser également dans la recherche étiologique. C'est ainsi qu'elles sont largement utilisées en épidémiologie des risques professionnels, dans le domaine particulier de la recherche et de l'évaluation de marqueurs fonctionnels ou biologiques, indicateurs précoces d'une atteinte infra clinique. Les enquêtes transversales posent principalement deux types de problèmes. D'une part, la relation temporelle entre le facteur de risque étudié et la pathologie peut être difficile à établir (l'exposition précède-t-elle ou non la survenue de la pathologie ?). D'autre part, le recrutement transversal exclut les sujets absents ou ayant quitté la population avant le début de l'étude et peut être à l'origine de biais de sélection. Les études longitudinales (suivi de cohortes) permettent de mesurer les liens entre des paramètres recueillis lors de l'inclusion et le devenir clinique à plus ou moins long terme. Elles sont particulièrement intéressantes lorsqu'il s'agit d'évaluer le possible lien entre une intervention thérapeutique et les événements cliniques survenant par la suite. En revanche, sauf à inclure les patients

pendant une période de temps très longue, elles ne permettent pas d'apprécier l'évolution dans le temps des pratiques de prise en charge et du devenir des patients.

En ce qui concerne l'évolution de la prise en charge des SCA, la réalisation d'enquêtes transversales répétées, avec chacune un suivi longitudinal, nous a paru représenter une alternative séduisante (la réalisation d'une étude observationnelle sur 15 ans n'étant pas réaliste pour des raisons évidentes en particulier économiques). Toutefois la comparaison entre plusieurs enquêtes transversales est envisageable sous réserve que la méthodologie globale des enquêtes soit la même, en particulier en ce qui concerne le recrutement des patients. USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010 sont quatre enquêtes successives conçues avec une méthodologie globalement similaire, répétées à 5 ans d'intervalle, et comprennent un suivi allant de 1 an à 10 ans selon l'enquête. On peut donc considérer qu'il s'agit à la fois d'études transversales offrant une capture de la prise en charge des SCA en 1995, 2000, 2005 et 2010 respectivement, mais aussi d'études longitudinales. Les comparaisons entre les différentes enquêtes concernant l'évolution et en particulier la mortalité peuvent être envisagées sous réserve que les populations des quatre enquêtes soient comparables. Si ce n'est pas le cas, plusieurs solutions peuvent être utilisées comme l'utilisation de scores (validés), ou mieux encore en réalisant une standardisation qui permet d'estimer ce qu'aurait été la mortalité en 1995, 2000 et 2005 si les patients avaient eu les mêmes caractéristiques cliniques que ceux de 2010. Enfin, les définitions utilisées doivent être les mêmes. Pour ce qui est de l'infarctus nous avons utilisé le terme de SCA avec sus décalage et de SCA sans sus décalage avec élévation des biomarqueurs de nécrose myocardique (CK-MB ou troponine) bien qu'il ait été introduit après la première enquête (10,11).

1.2. Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier l'évolution de la prise en charge des SCA en France, leur devenir ainsi que les profils des patients sur une période de 15 ans (entre 1995 et 2010) à l'aide de quatre enquêtes prospectives nationales réalisées à cinq ans d'intervalle : USIK 1995, USIC 2000, *French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction* (FAST-MI) 2005 et FAST-MI 2010 ; et, de l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI).

2. PRESENTATION DES BASES DE DONNEES

2.1. Organisation générale des 4 enquêtes nationales

USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010 représentent quatre enquêtes prospectives réalisées à cinq ans d'intervalle (entre 1995 et 2010). Les deux premières ont été mises en place à l'initiative d'un laboratoire pharmaceutique et les deux suivantes par la Société Française de Cardiologie, avec un financement provenant de laboratoires pharmaceutiques et, pour l'enquête FAST-MI 2005, de la Caisse National d'Assurance Maladie (CNAM). Ces enquêtes ont été améliorées au fur et à mesure mais conçues globalement avec la même méthodologie.

L'objectif principal de ces enquêtes était d'évaluer la prise en charge des SCA « dans la vie réelle » et de mesurer son impact sur le devenir à court, moyen et long termes des patients admis dans une unité de soins intensifs pour un infarctus du myocarde.

Les objectifs secondaires fixés, étaient de :

- ✓ comparer la survie à moyen et à long termes (six mois, un an ; cinq ans et dix ans pour FAST-MI) selon la prise en charge des patients depuis l'admission dans une unité de soins intensifs cardiologiques jusqu'à leur sortie ;
- ✓ de valider, à l'échelle nationale, des recommandations actualisées pour la prise en charge « dans la vie réelle » des SCA ;
- ✓ de rechercher d'éventuelles disparités régionales sur la prise en charge des SCA et de rechercher des facteurs prédictifs (positifs ou négatifs) sur le devenir des patients ;
- ✓ d'évaluer l'impact des différentes prises en charge selon les facteurs de risque cardiovasculaire des patients ;
- ✓ d'évaluer l'impact de la prise au long cours de médicaments avant l'admission en soins intensifs sur le pronostic au cours puis au décours de l'hospitalisation ;
- ✓ de déterminer les liens entre polymorphismes génétiques et morbi-mortalité et les éventuelles interactions avec les traitements médicamenteux (FAST-MI 2005 et 2010) ;
- ✓ de déterminer les associations entre marqueurs biologiques et morbi-mortalité après un infarctus du myocarde ;

- ✓ et enfin, d'évaluer le changement des pratiques en France par rapport aux données des quinze dernières années obtenues à partir de différents registres nationaux.

Pour pouvoir être inclus, les patients devaient présenter plusieurs critères : être âgés de plus de 18 ans (hommes ou femmes) ; avoir été admis aux soins intensifs de cardiologie dans les 48 heures après le début des symptômes. L'infarctus était défini par une élévation des marqueurs biologiques de nécrose (CK, CK-MB, ou troponines dans les enquêtes les plus récentes) associée à l'un des éléments suivants : douleur thoracique ou symptomatologie évocatrice d'ischémie myocardique aiguë, modifications électriques compatibles avec une ischémie myocardique (ondes Q pathologiques, troubles de la repolarisation, sus ou sous décalage du segment ST) ; accepter de participer au registre et de signer un formulaire de consentement.

A l'opposé, les patients présentant l'un des critères suivant étaient exclus : refus de participer au registre ou de signer un formulaire de consentement ; patients admis au-delà des 48 premières heures après le début des symptômes ; ischémie myocardique survenue dans les 48 heures d'une intervention (angioplastie, pontages, ou toute autre intervention chirurgicale) ; angor instable (SCA sans élévation du segment ST et sans élévation des enzymes cardiaques) ; erreur diagnostique initiale.

Le diagnostic de SCA avec élévation du segment ST était retenu en présence d'un sus décalage du segment ST (≥ 1 mm) dans au moins deux dérivations d'un même territoire ou en cas d'apparition d'un bloc de branche sur l'électrocardiogramme. Dans les autres cas (absence d'élévation du segment ST) le diagnostic de SCA sans élévation du segment ST était retenu.

Les patients décédés très rapidement après leur admission et pour lesquels les prélèvements biologiques n'avaient pas encore été réalisés ont été inclus en cas de signes (cliniques ou électrocardiographiques) évocateurs. De même, les données des patients décédés très précocement ont été utilisées parfois sans obtention formelle du consentement par les patients, à condition qu'il n'y ait pas d'opposition de la famille ou de la personne de confiance.

Le recrutement des centres était assez similaire pour les quatre enquêtes : participation volontaire ; proposée à tous les types d'établissement (centres hospitaliers universitaires, centres hospitaliers généraux ou régionaux, cliniques privées, hôpitaux militaires) prenant en charge des infarctus aigus, avec une unité de soins intensifs cardiologique ou une réanimation générale avec cardiologue attaché (pour certains petits hôpitaux).

L'inclusion des patients a été réalisée dans les quatre enquêtes à la même période (automne) pour s'affranchir des variations saisonnières, pendant un mois à l'exception de FAST-MI 2005 (recrutement des patients diabétiques pendant un mois supplémentaire) et FAST-MI 2010 (recrutement poursuivi jusqu'à un mois supplémentaire dans tous les centres volontaires). La participation à ces enquêtes ne devait pas modifier la prise en charge thérapeutique. Toutes ces études ont été menées dans le respect des bonnes pratiques cliniques, de la loi française et de la protection des informations médicales. Les protocoles ont été examinés par le comité pour la protection des sujets humains dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de l'hôpital Saint-Antoine (FAST-MI 2005) ou le Comité de Protection des Personnes de l'Hôpital St Louis (FAST-MI 2010). Les données de ces registres ont également été déclarées à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Les données ont été collectées prospectivement au sein de chaque centre conformément aux cahiers d'observation (*Case Report Form, CRF*) préalablement définis pour chaque enquête. Les CRF de USIK 1995 et USIC 2000 étaient des CRF papier tandis que ceux de FAST-MI 2005 et 2010 étaient électroniques avec génération instantanée de demandes de vérifications (« *queries* ») en cas d'incohérences. Un responsable par centre a été désigné. Le nombre de variables recueillies a progressivement augmenté au fil des enquêtes avec une base commune permettant des comparaisons entre les quatre enquêtes. Toutes les variables ne sont donc pas disponibles dans les quatre bases de données. Globalement, les informations recueillies portaient sur :

- ✓ le lieu de prise en charge initiale (région géographique, type d'institution, lieu de la prise en charge initiale dans la structure de soins) ;
- ✓ des données démographiques et cliniques : l'âge, le sexe, poids, taille, les antécédents (angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, antécédents de

pontage coronarien ou d'angioplastie, artériopathie périphérique, insuffisance rénale chronique, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, broncho-pneumopathie chronique obstructive, cancer, ...), les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme actif, diabète, hypertension artérielle traitée ou non, obésité, dyslipidémie traitée ou non, hérédité cardiovasculaire,...) ;

- ✓ le type d'infarctus retenu à l'admission (avec ou sans sus décalage du segment ST, STEMI ou NSTEMI) ;
- ✓ certains paramètres cliniques à l'admission : les symptômes (douleur angineuse typique, douleur thoracique atypique, insuffisance cardiaque, syncope, arrêt cardiorespiratoire récupéré ...), la fréquence cardiaque (< ou ≥ 100 battements / minute), l'hypertension artérielle diastolique et / ou systolique, la classe Killip et le score GRACE ;
- ✓ les délais de prise en charge ;
- ✓ la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) au cours de l'hospitalisation obtenue par ventriculographie radiologique, échocardiographie, ou scintigraphie ;
- ✓ la prise en charge au cours des premières 48 heures : thrombolyse, coronarographie, angioplastie ;
- ✓ les classes de médicaments prescrits au cours de l'hospitalisation et à la sortie (statines, bêtabloquant, aspirine, clopidogrel, IEC, ARA-2, HBPM, HNF, anticoagulants oraux, anti GPIIb/IIIa), avec le nom de la molécule et la posologie pour les enquêtes FAST MI 2005 et 2010 ;
- ✓ enfin, des prélèvements sanguins ont été effectués pour analyses génétiques avec constitution d'une DNAtèque pour la recherche de polymorphismes génétiques dans les enquêtes FAST MI 2005 et 2010.

Le recueil des données a été réalisé au sein de chaque centre par les cardiologues en 1995 et 2000 et par des attachés de recherche clinique (ARC) ou des techniciens d'étude clinique (TEC) envoyés sur place par une CRO (*Contract Research Organization*, Société ICTA, Fontaine-lès-Dijon) en 2005 et 2010. Les données biologiques ont été collectées et centralisées dans les centres volontaires en 2005 et 2010 (recueil assuré par la société CEMO).

Le suivi clinique a été réalisé dans les deux premières enquêtes (USIK 1995 et USIC 2000) jusqu'à un an. En 1995, l'objectif initial de l'enquête était de recueillir les données et les complications à 5 jours. Devant le succès rencontré, il a été décidé de mettre en place un suivi à un an pour les centres volontaires. Environ 85% des centres ont accepté de fournir les données de suivi. C'est ce qui explique que, pour 1995, les données de la phase hospitalière en tant que telles ne soient pas disponibles (nous avons la mortalité à 30 jours et les complications des 5 premiers jours, mais pas les complications hospitalières, ni le traitement à la sortie de l'hôpital, seuls les traitements administrés lors des 5 premiers jours sont disponibles). En 2000, le suivi à un an a été prévu dès le départ et tous les centres participant se sont engagés à fournir ces données. Contrairement aux enquêtes précédentes, en 2005 et 2010, le suivi clinique a été centralisé à la Société Française de Cardiologie et coordonné par Mme Geneviève Mulak. Le suivi a été réalisé par les TEC de l'URCEST (Hôpital St Antoine) sous la direction du Professeur Tabassome Simon et de Mlle Elodie Drouet. Un suivi à 6 mois, un an, cinq ans et dix ans est prévu par questionnaire ou contact téléphonique auprès des patients eux-mêmes, de leur famille ou de leurs médecins. Les données des registres d'état civil des mairies de naissances, ainsi que celles de Cepi-DC sont également utilisées.

Ces enquêtes ont été financées principalement par l'industrie pharmaceutique :

- **USIK 1995** : laboratoire Roussel
- **USIC 2000** : laboratoire Aventis
- **FAST-MI 2005** : laboratoires Pfizer et Servier. Financement complémentaire par une bourse de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie
- **FAST-MI 2010** : laboratoires MSD, alliance Daiichi-Sankyo / Eli-Lilly, AstraZeneca, GSK, Novartis, Sanofi-Aventis

Les investigateurs principaux étaient :

- **USIK 1995** : Nicolas Danchin, Jean-Pierre Cambou
- **USIC 2000** : Nicolas Danchin, Jean-Pierre Cambou
- **FAST-MI 2005** : Nicolas Danchin, Tabassome Simon
- **FAST-MI 2010** : Nicolas Danchin, Tabassome Simon

2.2. USIK 1995

USIK 1995 est la première enquête réalisée selon les modalités décrites ci-dessus. Les patients ont été inclus au cours d'un mois entre le 1er et le 30 novembre 1995 (12).

Au total, 2563 patients (âge moyen $66,6 \pm 14.2$; 71% d'homme) ont été inclus dans cette enquête au sein de 373 centres participants (parmi les 501 unités de soins intensifs recensées à cette période) dont une large majorité d'hôpitaux généraux (61,5%), 23% de CHU et 15% de cliniques privées; 71% des patients ont été pris en charge pour un SCA avec sus décalage ST. Enfin, la majorité des centres ont participé au suivi à un an (33,37,43).

2.3. USIC 2000

USIC 2000 a été réalisée 5 ans après USIK 1995 selon les mêmes modalités avec toutefois une augmentation des informations collectées et un suivi à un an programmé (35,44). Les patients ont été inclus à la même période que l'enquête précédente (entre le 1er et le 30 novembre 2000) pour s'affranchir du problème des variations saisonnières pour les comparaisons des résultats entre les deux enquêtes.

Au total, 2320 patients (âge moyen $65,4 \pm 14.5$; 73% d'homme) ont été inclus au sein de 369 centres participants (parmi les 443 unités de soins intensifs recensées à cette période), avec comme en 1995 une excellente représentativité de toutes les formes d'hospitalisation (52% d'hôpitaux généraux, 29% de CHU et 15% de cliniques privées) ; 72% des patients ont été pris en charge pour un SCA avec sus décalage ST. A un an, le suivi clinique a été obtenu chez 99% des patients (35,44).

2.4. FAST-MI 2005

FAST-MI 2005 est la troisième enquête réalisée de la série. C'est la première des enquêtes de la Société Française de Cardiologie. Elle a été conçue avec la même méthodologie mais a en plus bénéficié des expériences des deux enquêtes précédentes.

Ainsi, le nombre de données recueillies a été considérablement augmenté avec notamment la prise en compte de l'intégralité des médicaments prescrits (incluant les molécules et les posologies). Des prélèvements sanguins ont été effectués dans les centres volontaires pour constituer une DNAtèque afin de réaliser des analyses génétiques à la recherche de polymorphismes génétiques. L'inclusion des patients a été réalisée à la même période qu'en 1995 et 2000 (entre le 1er octobre et le 3 novembre 2005) mais à la différence des enquêtes précédentes avec une extension d'un mois supplémentaire pour les patients diabétiques. Enfin, le suivi clinique a été étendu jusqu'à 10 ans (12).

Au total, ce registre contient les données de 3670 patients (3059 patients pendant un mois et 611 patients diabétiques supplémentaires au cours du mois d'extension) dont 68% d'hommes (âge moyen $66,9 \pm 14,4$ ans) ; 52% des patients ont été pris en charge pour un SCA avec sus décalage ST ; 223 centres (sur les 374 existants) ont participé à ce registre, soit environ 60% des institutions françaises prenant en charge les patients au stade aigu d'infarctus, dont 17,5% de CHU, 59,2% d'hôpitaux publics (CHG ou CHR), 19,7% de cliniques privées et 3,6% d'autres structures. En d'autres termes, 93% des CHU, 59% des CHR et CHG, 46% des cliniques privées et 73% des autres structures ont participé à ce registre ce qui traduit encore une fois une participation importante et de tous les types d'institution (12).

Toutes les régions administratives de France métropolitaine sont représentées au sein de ce registre avec des taux de participation par région (défini par le nombre de centres par région ayant participé à ce registre par rapport au nombre de centres existant) supérieur à 50% à l'exception de trois régions : la Provence Alpes Côte d'Azur (33.3%), la Bourgogne (44.4%) et la Basse Normandie (40%) **[Figure 4]**.

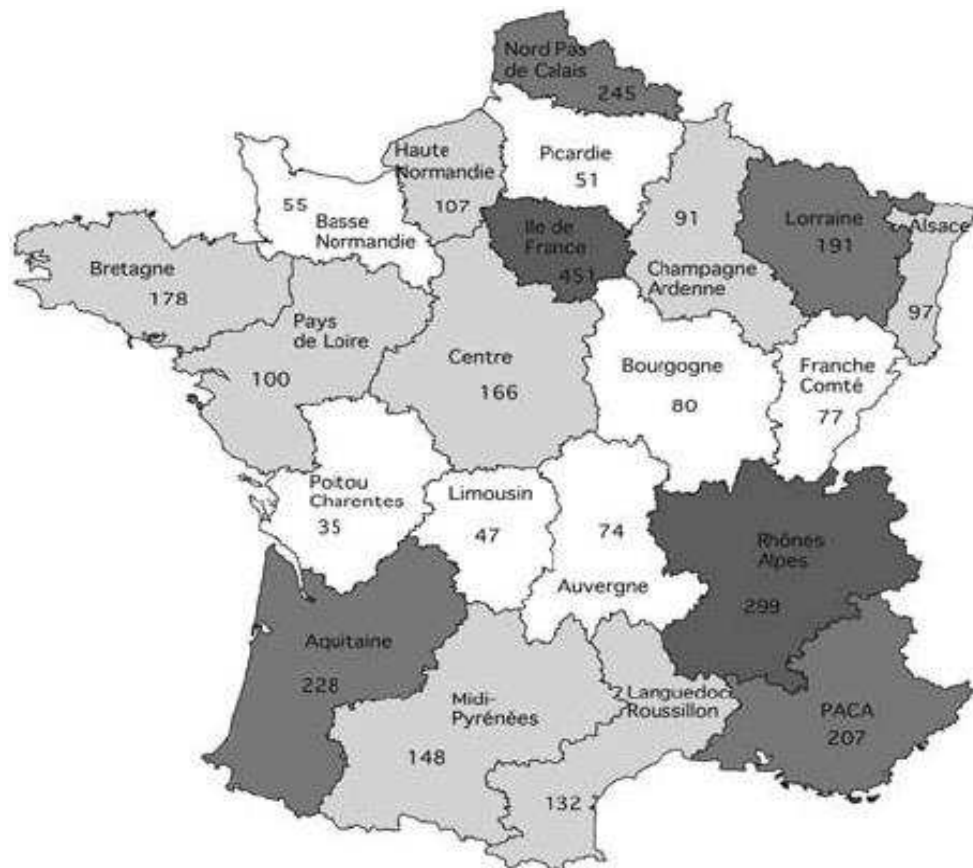


Figure 4. Recrutement des patients dans l'enquête FAST-MI 2005 par région administrative (12).

2.5. FAST-MI 2010

FAST-MI 2010 est la dernière enquête réalisée. Par rapport à FAST-MI 2005, des informations complémentaires ont été collectées notamment sur les procédures interventionnelles. Les patients ont été inclus sur une période d'un mois (entre le 1er octobre et le 3 novembre 2010) avec une extension pouvant aller jusqu'à un mois supplémentaire dans tous les centres volontaires (et pas limitée uniquement aux patients diabétiques). Un suivi clinique à 6 mois, 1 an, 5 ans et 10 ans est prévu, coordonné par la SFC (45).

Au total, 4169 patients ont été inclus (73% d'homme, âge moyen $66,9 \pm 14.4$ ans) dans ce registre dont 3079 durant le premier mois; 56% des patients ont été pris en charge pour un SCA avec sus décalage ST ; 213 centres ont participé au cours du premier mois (sur les 279 centres recensés) dont 52% d'hôpitaux généraux, 29% de cliniques privées, 18% d'hôpitaux universitaires et 1% d'hôpitaux militaires. Comme pour le registre précédent, toutes les régions sont représentées **[Figure 5]**. Cent trente-deux centres (principalement des CHU) ont accepté de poursuivre les inclusions au cours du mois supplémentaire (45).



Figure 5. Recrutement des patients dans l'enquête FAST-MI 2010 par région administrative (45).

Les principales caractéristiques des quatre enquêtes successives sont représentées dans le **[Figure 6]**.

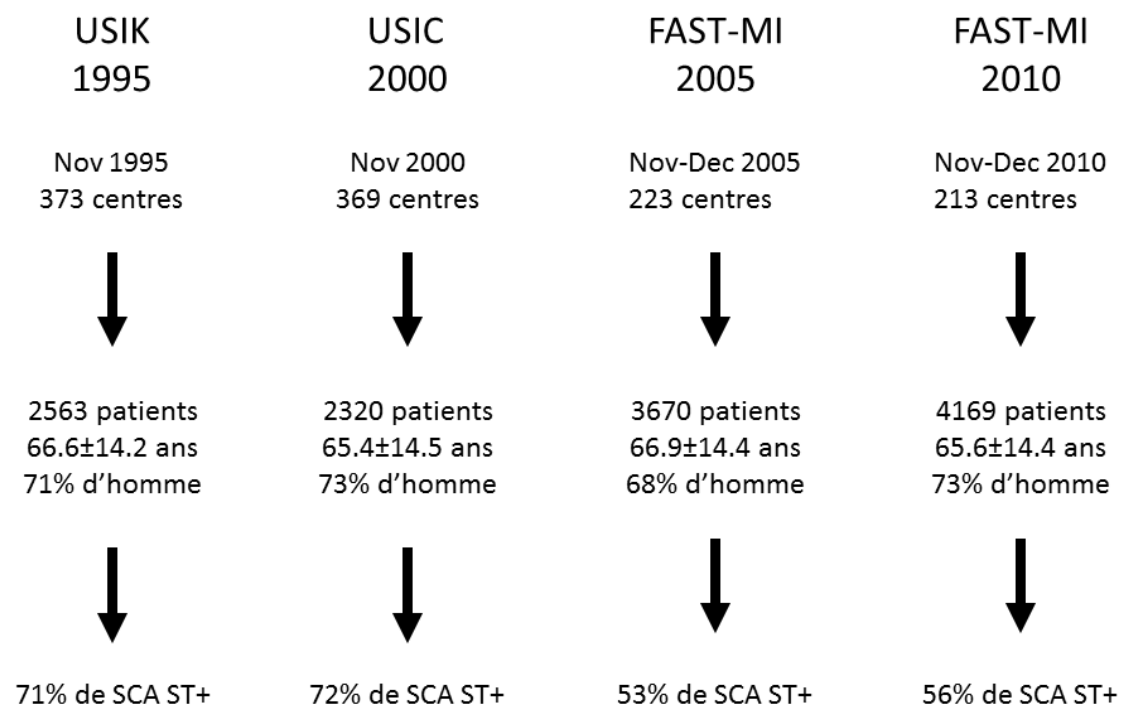


Figure 6. Principales caractéristiques les enquêtes USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et 2010.

2.6. ONACI

L'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) est une base de données nationale multicentrique incluant les actes de cardiologie interventionnelle réalisés dans la majorité des centres publics et privés français depuis le début des années 2000. Le nettoyage de cette base de données et l'analyse des résultats ont été réalisés au sein de l'unité INSERM 970. Pour les analyses, nous n'avons conservé que les actes de coronarographie et d'angioplastie réalisés entre 2004 et 2008 (peu de données avant 2004, données après 2008 non disponibles au moment de l'exploitation de la base de données) (46,47).

Les données ont été collectées prospectivement dans chaque centre puis envoyées à la SFC. La liste des invariants (ou variables) a été préalablement décrite (46) et comprend schématiquement :

- ✓ les caractéristiques démographiques (âge, sexe et indice de masse corporelle);
- ✓ les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, obésité définie par un indice de masse corporelle ≥ 30 , diabète, tabagisme et dyslipidémie);
- ✓ les principaux antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angioplastie, pontage aorto-coronaire, maladie artérielle périphérique, insuffisance rénale chronique);
- ✓ les indications des procédures (douleur thoracique atypique, angor stable ou ischémie silencieuse, SCA, infarctus du myocarde récent);
- ✓ les choix thérapeutiques (traitement médical, angioplastie ou pontage aorto-coronaire);
- ✓ les caractéristiques des procédures interventionnelles (voie d'abord, nombre d'angioplastie(s) réalisée(s) par procédure, proportion de stents actifs);
- ✓ et les complications au cours des 24 premières heures (décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, saignements et insuffisance rénale).

En revanche aucun suivi clinique n'était prévu pour ONACI.

Au cours de cette période, 805 796 procédures ont été réalisées mais seules 319 304 (30%) étaient exploitables. Ces procédures ont été divisées en deux groupes **[Figure 7]**:

- ✓ 298 105 coronarographies \pm angioplasties: afin d'évaluer les caractéristiques cliniques et angiographiques de la population ;
- ✓ 176 166 angioplasties \pm coronarographies: afin d'évaluer les procédures et les complications au cours des 24 premières heures (47).

Les principales indications et caractéristiques de la population sont résumées dans le **[Tableau 4]**.

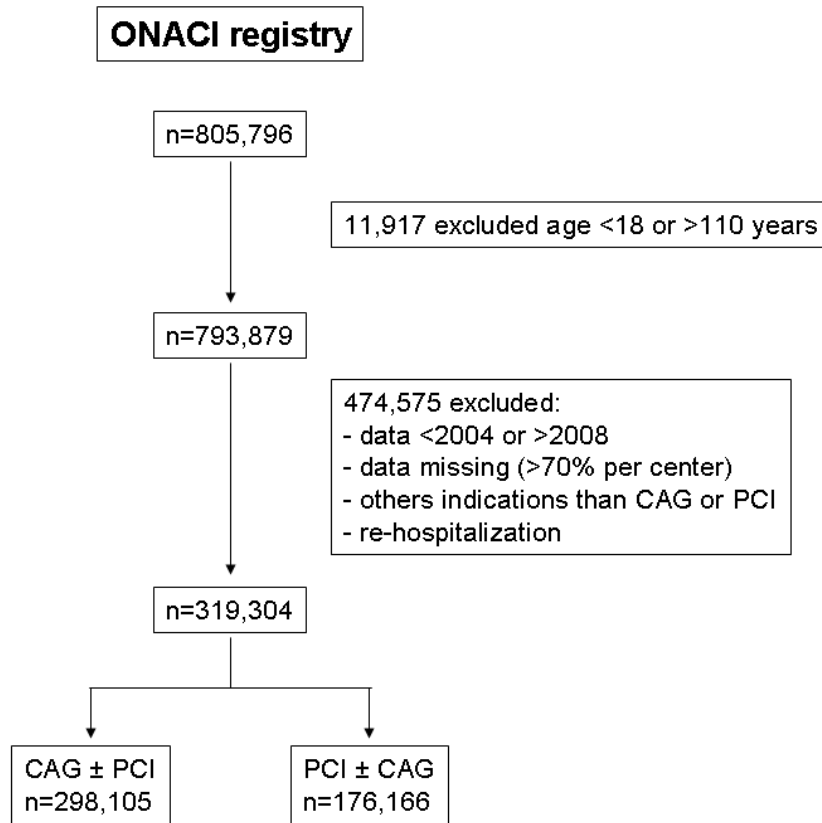


Figure 7. Organigramme de l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI).

	Douleur					Population globale
	Angor stable	thoracique atypique	SCA	IDM récent	Autres [†]	
	(n=69187)	(n=25893)	(n=64932)	(n=8078)	(n=37807)	(n=298105)
Age	66.6±10.7	63.5±12.3	65.67±13.3	66.1±13.2	66.4±12.1	65.9±12.2
Homme	53245 (77%)	16625 (64%)	47628 (73%)	5917 (73%)	27251 (72%)	219545 (74%)

Tableau 4. Principales indications et caractéristiques de la population de l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

La majorité des centres français (publics et privés) réalisant des actes de cardiologie interventionnelle ont participé (25% de CHU, 20% de CHG et 55% de clinique). Toutes les régions à l'exception de la Franche-Comté sont représentées **[Figure 8]**. La participation à ce registre ne modifiait en rien la prise en charge des patients.

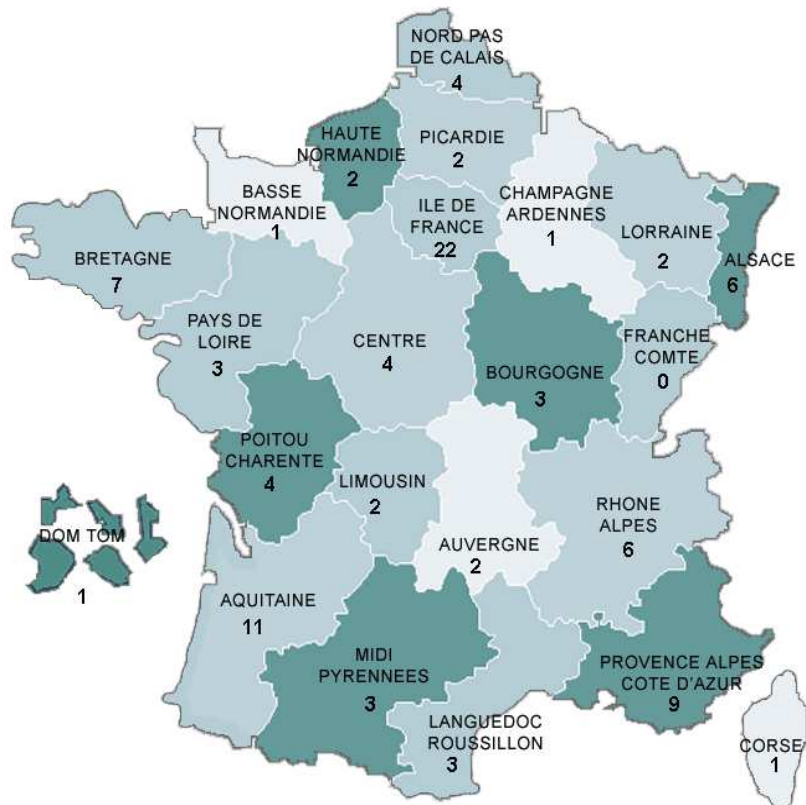


Figure 8. Centres de cardiologie interventionnelle ayant participé à l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

L'exploitation de cette base de données est extrêmement limitée en raison d'un nombre important de données manquantes. Toutefois, nous avons observé entre 2004 et 2008 plusieurs tendances :

- ✓ une diminution de la proportion des SCA et des infarctus récent **[Figure 9]**;
- ✓ des prises en charges proches (selon le diagnostic retenu) de celles observées dans d'autres registres à la même période **[Figure 10]**;

- ✓ des changements de pratiques en cardiologie interventionnelle avec en particulier le développement de la voie d'abord radiale au dépend de la voie d'abord fémorale [Figure 11].

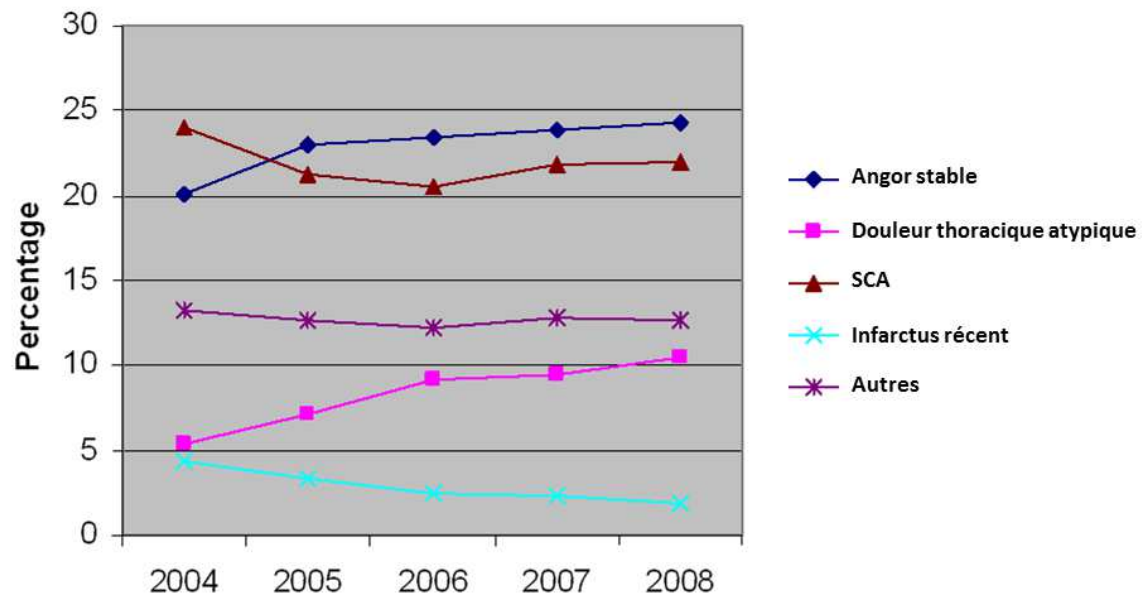
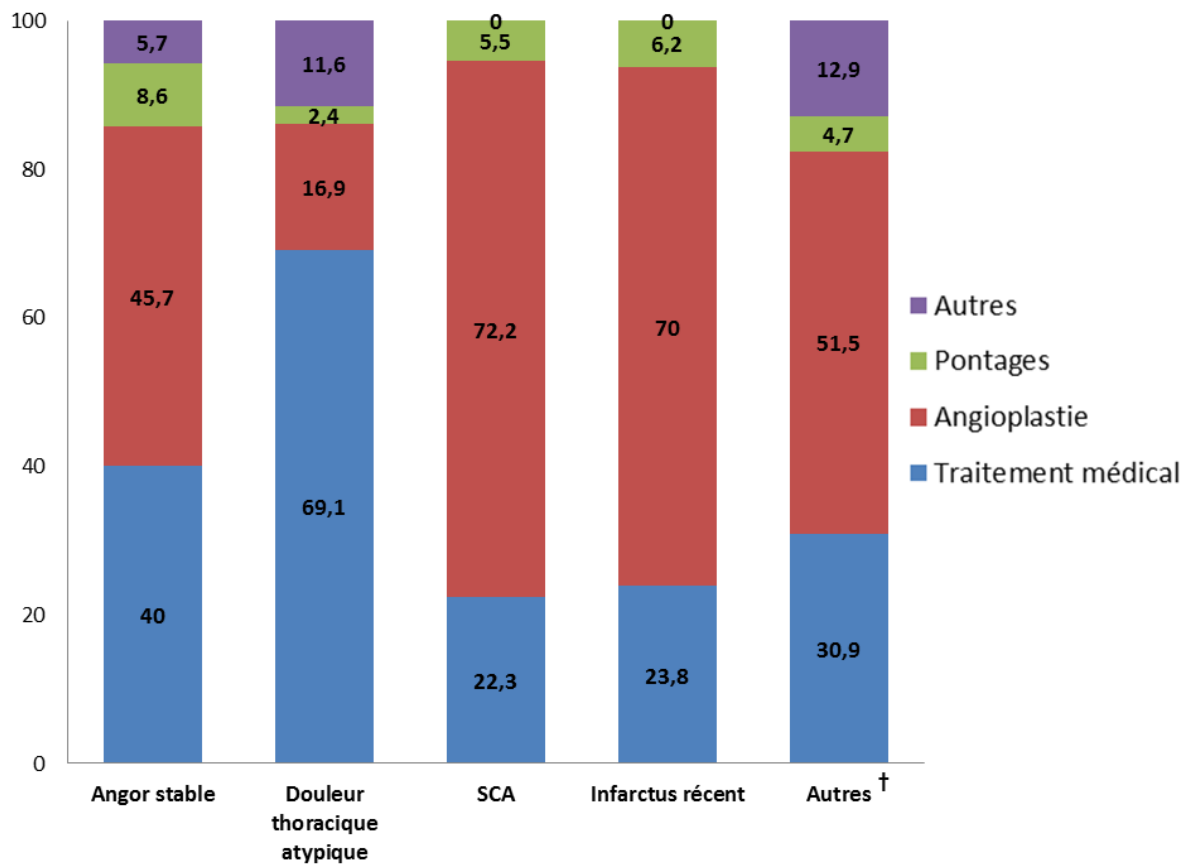


Figure 9. Evolution des indications de coronarographies entre 2004 et 2008, d'après l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).



† Arrêt cardiaque, bilan de cardiopathie, bilan préopératoire

Figure 10. Choix thérapeutiques selon le diagnostic retenu dans l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

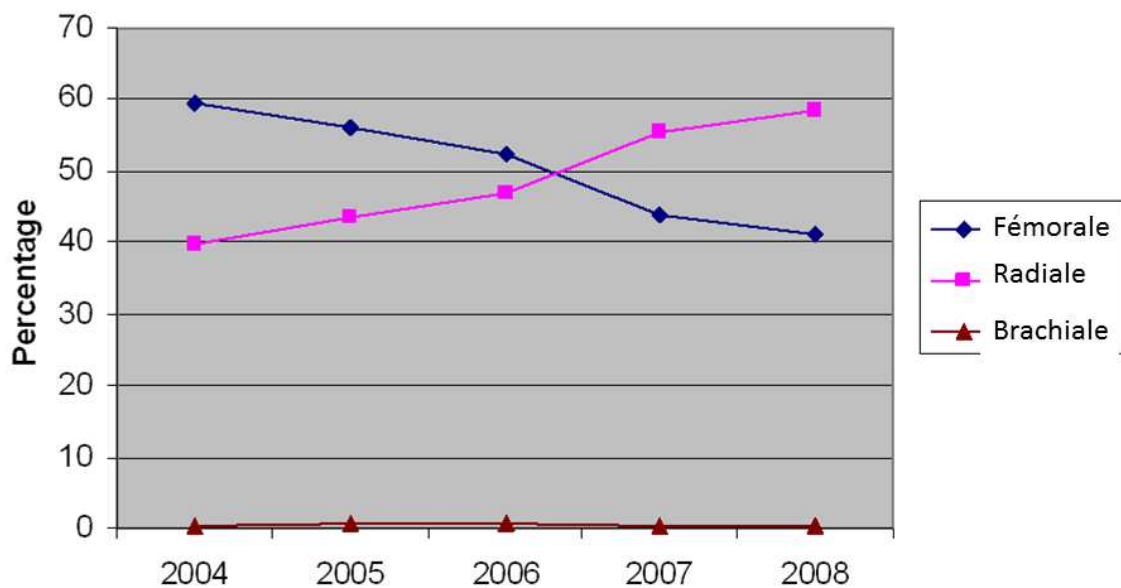


Figure 11. Evolution de la voie d'abord entre 2004 et 2008 d'après l'Observatoire National des Actes de Cardiologie Interventionnelle (ONACI) (47).

3. EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES ET DE LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS AVEC SUS DECALAGE DU SEGMENT ST

3.1. Introduction

Les données récentes de la littérature montrent une diminution de la mortalité chez les patients hospitalisés pour un STEMI au cours des 10-15 dernières années (17,38,48–54). Cette évolution est principalement attribuée au développement des traitements de reperfusion et notamment de l'angioplastie primaire.

Pour ce travail, nous avons fait l'hypothèse qu'en plus de l'angioplastie primaire et des traitements adjuvants d'autres facteurs comme le changement de profil des patients pourraient également expliquer cette évolution.

3.2. Objectifs

L'objectif de ce travail est de rechercher des modifications des caractéristiques des patients hospitalisés pour un STEMI et d'évaluer l'impact de cette évolution sur la mortalité précoce (à 30 jours) à partir des quatre enquêtes présentées précédemment (USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005, FAST-MI 2010) (12,33,34,45).

3.3. Méthodes

La méthodologie de ces 4 bases de données a été détaillée dans le chapitre 2.

Pour ce travail, nous avons sélectionné uniquement les patients hospitalisés (≤ 48 heures) avec un STEMI.

Le devenir des patients a été évalué à 30 jours. Ces informations ont été obtenues par le médecin responsable dans chaque centre participant pour USIK 1995 et USIC 2000. Pour FAST-MI 2005 et 2010, le suivi clinique a été centralisé à la SFC. Le suivi a été réalisé par

questionnaire ou contact téléphonique auprès des patients eux-mêmes, de leur famille ou de leurs médecins.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc IBM). Pour les variables quantitatives, les moyennes et les écarts types ont été calculés ainsi que les médianes et les intervalles interquartiles lorsque cela était approprié. Les variables discrètes sont présentées en nombres et pourcentages. Les comparaisons des variables discrètes ont été effectuées avec le test du χ^2 ou le test exact de Fisher. Les variables continues ont été étudiées par analyse de variance. Les tendances au cours de ces 15 ans ont été testées en utilisant des tests d'association linéaire pour les variables catégorielles et de Jonckheere-Terpstra pour les variables continues. Les odds ratios (OR) sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Pour évaluer l'évolution du profil clinique des patients hospitalisés pour un STEMI entre 1995 et 2010, nous avons calculé un score de risque à partir de la population de 2010 en utilisant une régression logistique. Pour cela, nous avons inclus les données démographiques, les facteurs de risque, les antécédents, le BMI et la région. Ce score (C statistique 0,75) nous a ainsi permis de standardiser la proportion de décès des trois premières enquêtes par rapport à celle de 2010. En d'autres termes, cette standardisation nous a permis d'estimer ce qu'aurait été la mortalité en 1995, 2000 et 2005 si les patients avaient eu les mêmes caractéristiques cliniques que ceux de 2010. Entre 2000 et 2010, nous avons également utilisés deux scores « validés » (*simple risk index, SRI ; evaluation of the methods and management of acute coronary events, EMMACE*) pour apprécier l'évolution du profil des patients sur cette période (non calculable sur 1995) (55).

Nous avons également examiné la mortalité en fonction de la participation des centres dans chaque registre. Cependant nous n'avons pu comparer que l'évolution des tendances sur la mortalité entre 2000 et 2010 (car les codes des centres n'étaient pas disponibles pour USIK 1995) entre les centres ayant participé à toutes les enquêtes et les autres.

Les analyses multi variées sur la mortalité à 30 jours ont été réalisées par une régression logistique multiple, en utilisant un seuil de 0,10 pour l'élimination des variables. Les variables

incluses dans les modèles finaux ont été choisies *ad hoc*, en fonction de leur pertinence physiologique et de leur potentiel à modifier les résultats. Ainsi, nous avons inclus les variables susceptibles d'influencer négativement les résultats (âge avancé, diabète, antécédent d'insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus, antécédent d'AVC, antécédent d'artériopathie périphérique, infarctus antérieur défini à partir de l'électrocardiogramme de base lorsque l'élévation du segment ST était présent dans au moins 2 dérivations contiguës de V1 à V4) ou positivement (antécédent d'hypertension artérielle, tabagisme en cours, utilisation et type de traitement de reperfusion) en plus de la région, du type d'établissement, de l'index de masse corporel, du sexe et de la période étudiée (1995, 2000, 2005, 2010). Les valeurs maximales de CK totale ont été collectées dans toutes les enquêtes, la fraction CK-MB a été enregistrée dans les enquêtes de 2000 et 2005, et la troponine dans les enquêtes de 2005 et 2010. Une analyse de sensibilité a également été réalisée, en ajoutant le pic de CK aux covariables dans l'analyse principale. Les analyses ont été répétées en utilisant une analyse pas à pas ascendante pour vérifier la cohérence des résultats. La colinéarité a été testée par le calcul des facteurs d'inflation de la variance. Pour toutes les analyses, une valeur de $P < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3.4. Résultats

Au total, 6 707 patients hospitalisés en France pour un STEMI ont été répertoriés dans les quatre enquêtes. Le pourcentage des centres participants par rapport à l'ensemble des centres prenant en charge les patients avec infarctus en France était de 62% en 1995 (312 centres, 1536 patients), 83% en 2000 (369 centres, 1844 patients), 60% en 2005 (223 centres, 1611 patients) et 76% en 2010 (213 centres, 1716 patients).

Caractéristiques cliniques

Au cours de ces 15 ans, la moyenne l'âge des patients avec un STEMI a diminué de près de 3 ans en passant de $66,2 \pm 14,0$ à $63,3 \pm 14,5$ ans [**Tableau 5**]; la proportion de patients tabagique, obèse, hypertendu et hypercholestérolémique a augmenté alors que les antécédents cardiovasculaires (infarctus, insuffisance cardiaque, artériopathie périphérique, AVC ou AIT) ont diminué [**Figure 12**].

Bien que la proportion globale de femmes n'ait pas évolué entre 1995 et 2010, la proportion des femmes jeunes (de moins de 60 ans) a plus que doublé passant de 11,8% à 25,5%. Dans cette sous population, nous avons observé une nette augmentation de la prévalence du tabagisme actif (37,3% à 73,1%) et de l'obésité (17,6% à 27,1%). La répartition des facteurs de risque varie sensiblement selon l'âge et le sexe **[Figure 13]**. Enfin, la proportion des patients jeunes développant un STEMI a considérablement augmenté en particulier chez les patients ayant peu de facteurs de risque cardiovasculaire et chez les femmes.

Globalement, le profil de risque cardiovasculaire des patients s'est sensiblement amélioré entre 1995 et 2010 comme le démontre le score de risque calculé sur l'année 2010 (0,053 en 1995 ; 0,048 en 2000 ; 0,048 en 2005 ; et 0,045 en 2010; soit -15% de 1995 à 2010 [IC 95%, -9,9 à -20,4], $p = 0,001$) ; ces données sont corroborées par l'évaluation des scores SRI et EMMACE calculés entre 2000 et 2010 (SRI : 27,1 en 2000 ; 25,9 en 2005 et 24,2 en 2010 ; -11% [IC 95%, -6.9 à -14.5], $p < 0,001$; EMMACE score : 0,188 en 2000 ; 0,176 en 2005 et 0,156 en 2010 ; -17% [95% CI, -10.9 à -23.2], $p < 0,001$).

	1995 (n=1536)	2000 (n=1844)	2005 (n=1611)	2010 (n=1716)	P de Tendance	Changement des pourcentages entre 1995 et 2010 (95% CI)
Caractéristiques cliniques						
Age, moy (SD), années	66.2±14.0	64.5±14.6	64.0±14.7	63.3±14.5	<.001	-2.9 (-1.9 to -3.9)
Hommes						
<60	421 (38.1)	622 (46.3)	585 (50.7)	634 (49.0)	<.001	10.9 (7.0 to 14.8) -8.9 (-5.0 to -12.8) -2.1 (1.1 to -5.3)
60-74	457 (41.4)	455 (33.9)	353 (30.6)	420 (32.5)		
≥75	227 (20.5)	267 (19.9)	215 (18.6)	239 (18.5)		
Femmes						
<60	51 (11.8) 148 (34.3)	87 (17.4) 166 (33.2)	107 (23.4) 121 (26.4)	108 (25.5) 117 (27.7)	<.001	13.7 (8.5 to 18.8) -6.7 (-0.05 to -12.8) -7.0 (-0.03 to -13.6)
60-74	232 (53.8)	247 (49.4)	230 (50.2)	198 (46.8)		
≥75						
Femmes, Nb. (%)	431 (28.1)	500 (27.1)	458 (28.4)	423 (24.7)	.06	-3.4 (-0.4 to 6.4)
IMC, moy (SD)	25.9±3.9	26.3±4.1	26.9±4.6	26.7±4.4	<.001	0.8 (0.5 to 1.1)
Nb. de patients	1454	1654	1440	1615		
Type d'institution, Nb. (%)						
- CHU	380 (25)	518 (28)	609 (38)	634 (37)	<.001	12.2 (9.0 to 15.3) -16.2 (-12.8 to -19.6) 4.0 (1.4 to 6.6)
- CHR/CHG/hôpital militaire	925 (60)	972 (53)	751 (47)	755 (44)		
- Clinique privée	231 (15)	354 (19)	251 (16)	327 (19)		
Nombre de patients par centre, par mois (SD)	5.1±3.6	5.8±5.6	7.6±7.1	8.7±8.0	<.001	3.6 (3.4 to 3.8)
Facteurs de risques, Nb.(%)						
Hypertension	673 (43.8)	804 (43.6)	792 (49.2)	806 (47.0)	.006	3.1 (-0.03 to 6.6)
Hypercholestérolémie	534 (34.8)	719 (39.0)	699 (43.4)	675 (39.3)	.001	4.6 (1.2 to 7.9)
Diabète	242 (15.8)	364 (19.7)	302 (18.7)	283 (16.5)	.92	0.7 (-1.8 to 3.3)
Tabac en cours	491 (32.0)	651 (35.3)	600 (37.2)	701 (40.9)	<.001	8.9 (5.6 to 12.2)
Obésité	208 (14.3)	269 (16.3)	299 (20.8)	324 (20.1)	<.001	5.8 (3.1 to 8.4)
ATCD cardiovasculaire, Nb. (%)						
Infarctus du myocarde	225 (14.6)	276 (15.0)	180 (11.2)	187 (10.9)	<.001	-3.7 (-1.5 to -6.1)
AVC ou AIT	96 (6.2)	78 (4.2)	91 (5.6)	68 (4.0)	<.001	-2.3 (-0.08 to -3.8)
Insuffisance cardiaque	98 (6.4)	84 (4.6)	56 (3.5)	41 (2.4)	<.001	-4.0 (-2.6 to -5.5)
Artériopathie périph	148 (9.7)	145 (7.9)	85 (5.3)	83 (4.8)	<.001	-4.8 (-3.0 to 6.6)
Angioplastie transluminale	-	139 (7.5)	140 (8.7)	175 (10.2)	.005	-
Pontages aorto coronariens	-	50 (2.7)	34 (2.1)	96 (5.6)	<.001	-
Comorbidités, Nb. (%)						
Insuffisance rénale chronique	-	66 (3.6)	50 (3.1)	42 (2.1)	.15	-
BPCO	-	-	47 (2.7)	85 (5.0)	.003	-
Cancer	-	-	100 (6.2)	147 (8.6)	.01	-
Médicaments à l'entrée, Nb. (%)						
Antiagrégants plaquettaire	-	389 (21.1)	336 (20.9)	335 (19.5)	.25	-
Statines	-	304 (16.5)	342 (21.2)	374 (21.8)	<.001	-
β-Bloquant	-	338 (18.3)	296 (18.4)	313 (18.2)	.95	-
IEC ou ARA2	-	349 (18.9)	395 (24.5)	478 (27.9)	<.001	-

Tableau 5. Caractéristiques cliniques des patients avec un STEMI entre 1995 et 2010.

Abréviations: AIT, accident ischémique transitoire; BPCO, Bronchopathie chronique obstructive ; CHG, centre hospitalier général ; CHR, centre hospitalier régional ; CHU, centre hospitalier universitaire ; ARA2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion; IMC, indice de masse corporelle

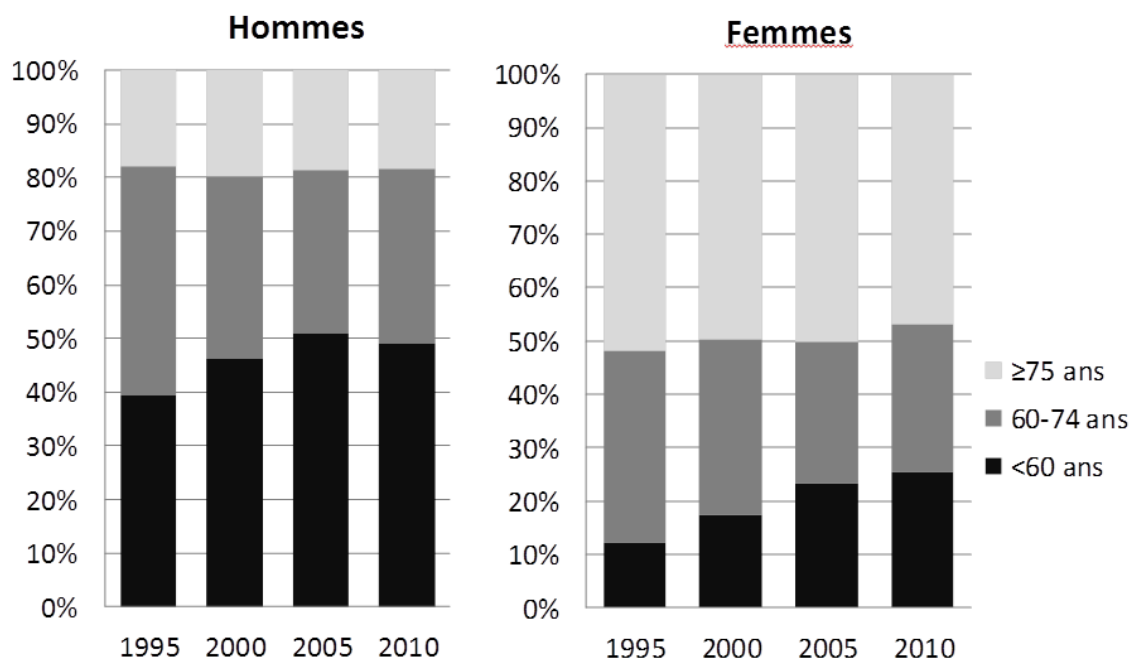


Figure 12. Répartition des patients par tranche d'âge et selon le sexe entre les quatre enquêtes.

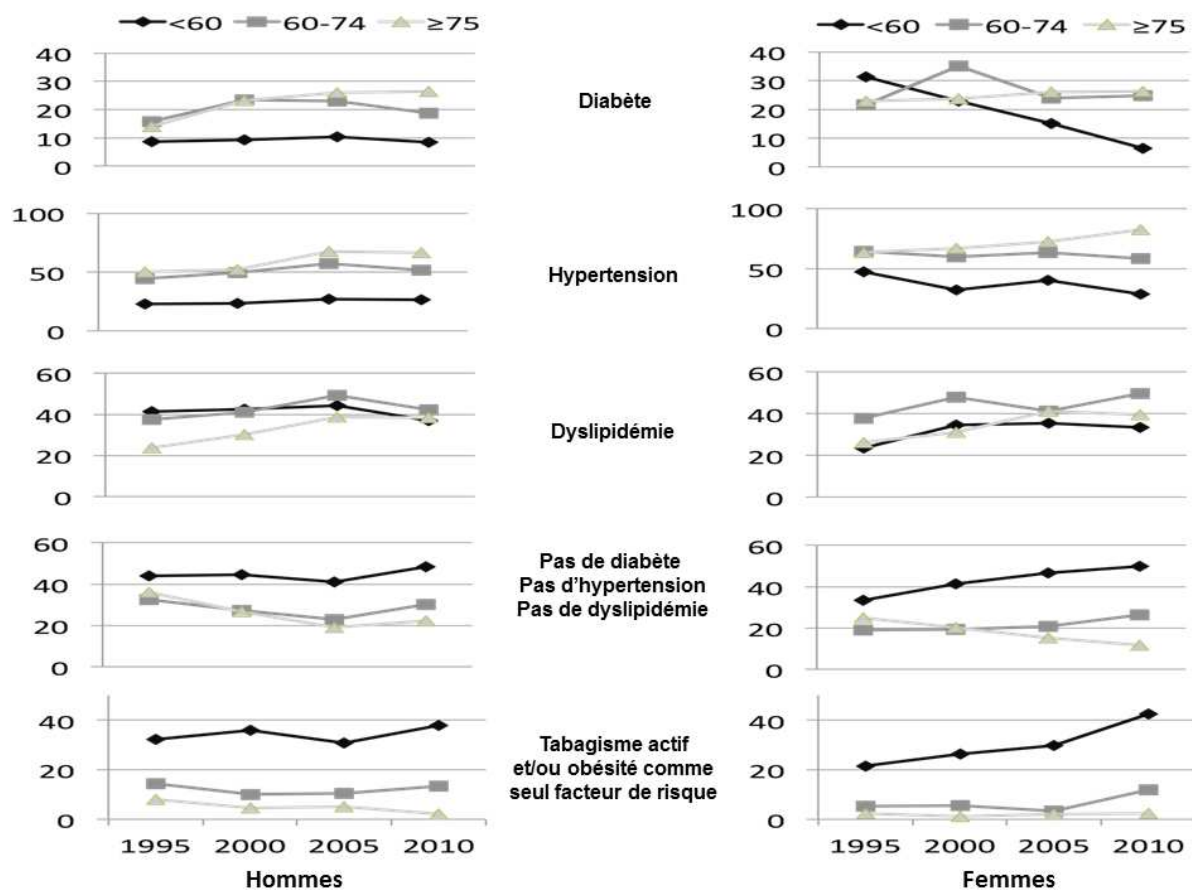


Figure 13. Evolution des principaux facteurs de risque cardiovasculaire entre 1995 et 2010 selon le sexe.

Admissions des patients

Entre 2000 et 2010, le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital est passé de 240 minutes (IQR, 140-540 minutes) à 175 minutes (IQR, 107-380 minutes), et le délai médian entre l'apparition des symptômes et le premier appel de 120 minutes (IQR, 41-360 minutes) à 74 minutes (IQR, 30-240 minutes). Parallèlement, la proportion de patients pris en charge initialement par une unité mobile de soins intensifs a augmenté de 23,2% à 48,8% (+25,6% [IC 95%, 22,5 % à -28,6%]; **Tableau 4**).

Le pourcentage des admissions dans les hôpitaux généraux a diminué, passant de 60,2% à 44,0% (-16,2% [IC 95%, -12,8% à -19,6%]), avec une diminution du nombre d'établissements prenant en charge les patients avec un STEMI conformément aux

recommandations des autorités sanitaires (501 en 1995 ; 279 en 2010). Le nombre de patients par centre est ainsi passé de $5,7 \pm 3,6$ en 1995 à $8,7 \pm 8,0$ en 2010.

Prise en charge hospitalière

Durant cette période, l'utilisation des traitements de reperfusion est passée de 49,4% à 74,7% (+25,2% [IC 95%, 22,0%-28,4%]), avec une utilisation plus fréquente de l'angioplastie primaire, (11,9% à 60,8%; soit +48,9% [IC 95%, 46,0%-51,6%]) aux dépens de la fibrinolyse (37,5% à 13,9%; soit -23,6% [IC 95%, -20,7% à -26,5%] ; **Tableau 6**). Le recours à la coronarographie au cours de l'hospitalisation a progressivement augmenté pour atteindre 96,3% en 2010. De même, l'angioplastie est passée de 19,5% à 86,7% (+67,2% [IC 95%, 64,5%-69,6%]).

Parallèlement, l'utilisation des traitements adjuvants au cours des 48 premières heures, recommandés par les sociétés savantes, a augmenté progressivement : les bêta bloquants, de 65,2% à 80,7% (+15,5% [IC 95%, 12,4%-18,5%]) ; les IEC ou ARA 2, de 47,7% à 64,8% (+17,1% [IC 95%, 13,7%-20,4%]) ; les statines, de 9,8% à 89,9% (+80,1% [IC 95%, 77,9%-82,0%]; P de tendance <0,001 pour tous).

De même, l'utilisation des médicaments anti thrombotiques au cours des 48 premières heures a évolué : augmentation des d'agents antiplaquettaires de 92,4% à 97,4% (+5,0% [IC 95%, 3,6% à 6,6%]), des anti GPIIb/IIIa de 19,0% en 2000 à 42,7% en 2010 (+23,6% [IC 95%, 20,6% à 26,5%]) et des HBPM de 27,4% en 2000 à 62,3% en 2010 (+34,9% [IC 95%, 31,7% à 37,9%]) ; en revanche diminution de l'HNF passant de 96,4% à 44,8% (-51,7% [IC 95%, -49,1% à -54,1%]; P de tendance < 0,001 pour tous).

La rapidité de mise en place du traitement de reperfusion et des traitements recommandés était similaire entre les régions et les types d'hôpitaux sur la période étudiée. Toutefois, l'angioplastie primaire, a augmenté de façon plus importante chez les patients âgés de plus de 75 ans (5,4% à 54,0%, soit +48,6% [IC 95%, 43,1% à 53,6%]) par rapport aux patients de moins de 60 ans (15,9% à 64,0%, soit +48,1% [IC 95%, 43,0% à 52,8%]), avec peu de différence selon le sexe.

	1995 ^a (n=1536)	2000 ^a (n=1844)	2005 (n=1611)	2010 (n=1716)	P de Tendance	Changement des pourcentages entre 1995 et 2010 (95% CI)
Prise en charge initiale, Nb. (%)						
Transport médicalisé	-	427 (23.2)	666 (41.3)	837 (48.8)	<.001	-
Délais, médiane (IQR), jours						
Symptômes – Contact médical	-	120 (41 to 360)	90 (30 to 295)	74 (30 to 240)	<.001	-
Nb. de patients		1486	1600	1674		
Symptômes – Admission	240 (140 to 540)	255 (150 to 540)	200 (120 to 430)	175 (107 to 380)	<.001	-62 (-28.7 to - 95.3)
Nb. de patients	1427	1706	1610	1698		
Caractéristiques de l'infarctus						
Infarctus antérieur	636 (41.4)	746 (40.5)	647 (40.2)	648 (38)	.07	-3.1 (.03 to - 6.5)
Pic de CPK, U/L						
Moy (SD)	1664 (1671)	1722 (1780)	1654 (1946)	1628 (1881)		-36 (-166 to 94)
Médiane (IQR)	1200 (608-2112)	1209 (600-2175)	993 (362-2775)	985 (370-2218)	.50	
Nb. of patients	1527	1832	1437	1366		
Traitement de reperfusion, Nb. (%)						
- aucun	777 (50.6)	870 (47.2)	591 (36.7)	340 (20.1)		-25.2 (-21.9 to - 28.5)
- Fibrinolyse	576 (37.5)	545 (29.6)	465 (28.9)	238 (14.7)	<.001	-23.6 (-20.7 to - 26.5)
- ATL primaire	183 (11.9)	429 (23.3)	555 (34.5)	1043 (65.2)		48.9 (46.0 to 51.6)
Procédures réalisées au cours de l'hospitalisation, Nb. (%)						
Coronary angiography	-	1489 (80.7)	1449 (89.9)	1642 (96.3)	<.001	-
ATL primaire	300 (19.5)	1132 (61.4)	1221 (75.8)	1488 (86.7)	<.001	67.2 (64.5 to 69.6)
Traitements utilisés au cours des premières 48 heures^b, Nb. (%)						
Antiagrégant plaquettaire	1419 (92.4)	1759 (95.4)	1544 (95.8)	1672 (97.4)	<.001	5.0 (3.6 to 6.6)
Thienopyridine	-	-	1415 (87.8)	1646 (95.9)	<.001	-
Anti GPIIb/IIIa	-	351 (19.0)	595 (36.9)	732 (42.7)	<.001	-
HNF	1481 (96.4)	1463 (79.3)	715 (44.4)	768 (44.8)	<.001	-51.7 (-49.1 to - 54.1)
HBPM	-	506 (27.4)	924 (57.4)	1069 (62.3)	<.001	-
Statines	151 (9.8)	842 (45.7)	1262 (78.3)	1543 (89.9)	<.001	80.1 (77.9 to 82.0)
β-Bloquant	1001 (65.2)	1348 (73.1)	1162 (72.1)	1384 (80.7)	<.001	15.5 (12.4 to 18.5)
IEC ou ARA2	733 (47.7)	764 (41.4)	853 (52.9)	1112 (64.8)	<.001	17.1 (13.7 to 20.4)

^a Pour 1995 and 2000, les cases sont vides en cas de données manquantes

^b Pour 1995, seuls les médicaments utilisés au cours des 5 premiers jours sont disponibles

Abréviations: ATL, angioplastie transluminale ; ARA2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2; CPK, créatine phosphates kinases ; HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; HNF, héparine non fractionnée ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Tableau 6. Prise en charge initiale des patients avec un STEMI entre 1995 et 2010.

Devenir

En l'espace de 15 ans, la mortalité à 30 jours est passée de 13,7% en 1995 à 4,4% en 2010 [Tableau 7]). En analyse multivariée (par rapport à 1995) le risque de décès était plus faible en 2000 (OR, 0,64 [IC 95%, 0,51-0,81]; P <0,001), en 2005 (OR, 0,52 [IC 95%, 0,40-0,68] ; P <0,001) et en 2010 (OR, 0,39 [IC 95%, 0,29-0,53], P <.001) et ce, quel que soit le type de traitement de reperfusion : fibrinolyse (8,2% à 2,1%; OR ajusté, 0,29 [IC 95%, 0,11-0,76]) ; angioplastie primaire, (8,7% à 3,2%; OR ajusté, 0,29 [IC 95%, 0,15-0,58]) ; y compris même chez les patients non reperfusés (18,9% à 8,7%; OR ajusté 0,47 [IC 95%, 0,2-0,70]) [Figure 14].

Année	Nb. Evènements	Nb. Patients	Mortalité Observée	Mortalité standardisée	Régression logistique, HR (95% CI) ^a	P value
1995	210	1536	13.7 (12.0-15.4)	11.3 (9.5-13.2)	1 [Reference]	-
2000	160	1844	8.7 (7.4-10.0)	7.6 (5.7-9.5)	0.64 (0.51-0.81)	.001
2005	111	1611	6.9 (5.7-8.2)	6.4 (5.1-7.7)	0.52 (0.40-0.68)	.001
2010	75	1716	4.4 (3.5-5.4)	4.4 (3.5-5.4)	0.39 (0.29-0.53)	.001

^a ajusté sur le profil de risque des patients, la localisation de l'infarctus, la région et le type d'institution et le type de traitement de reperfusion.

Tableau 7. Mortalité à 30 jours des patients avec un STEMI (observée et ajustée).

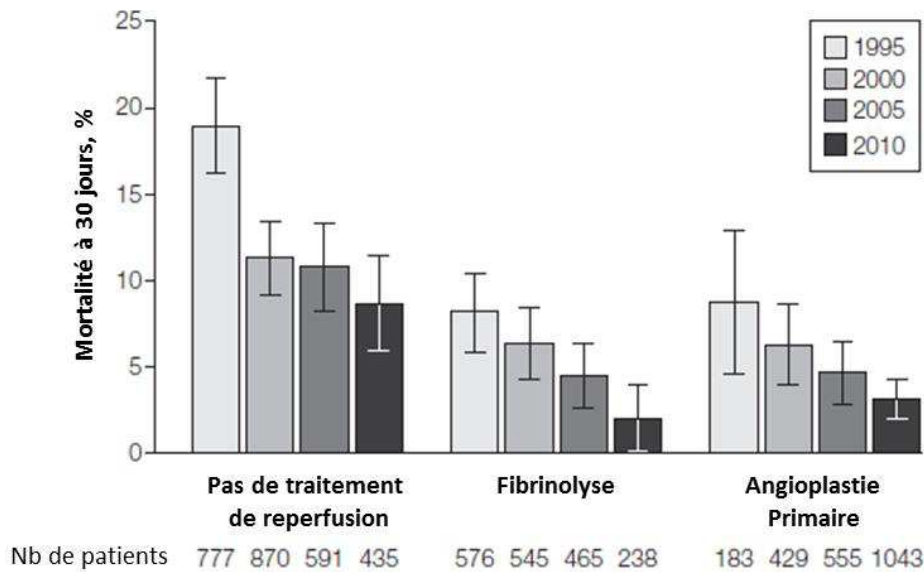


Figure 14. Mortalité à 30 jours selon le type de traitement de reperfusion utilisé (aucun, fibrinolyse, angioplastie primaire).

Par ailleurs, la mortalité a constamment diminué indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau de risque des patients. Entre 1995 et 2010, la mortalité a diminué de 9,8% à 2,6% chez les hommes (OR ajusté 0,30 [IC 95%, 0,20-0,46]) et de 23,7% à 9,8% chez les femmes (OR ajusté 0,48 [IC à 95%, 0,32-0,74]). Enfin, la baisse de la mortalité observée dans les centres ayant participé à toutes les enquêtes (8,3% en 2000, 6,6% en 2005 et 4,6% en 2010; $P < 0,001$), était similaire de celle des autres centres (9,1 % en 2000, 7,6% en 2005 et 4,1% en 2010, $P < 0,001$).

Au cours de ces 15 ans, la mortalité a diminué quel que soit le type de centre : universitaire (9,2% en 1995 à 4,7% en 2010), hôpitaux généraux (15,5% à 5,5%) ; et le type d'institution n'était pas un facteur indépendant de mortalité à 30 jours dans les analyses multivariées. Par ailleurs, l'analyse des décès précoces et des décès plus tardifs était cohérente : décès dans les 48 heures, 4,0% en 1995, 3,7% en 2000, 2,0% en 2005 et 1,5% en 2010 (p de tendance $< 0,001$) ; décès de 48 heures à 30 jours, 10,1% en 1995, 5,2% en 2000, 5,0% en 2005 et 3,0% en 2010 (p de tendance $< 0,001$).

Après standardisation (sur le profil de risque de la population de 2010) : la mortalité a également diminué: 11,3% en 1995, 7,6% en 2000, 6,4% en 2005 et 4,4% en 2010 (**Figure 15**). L'ajout des CPK comme covariable dans le modèle a donné des résultats similaires lorsqu'on a comparé les OR par rapport à 1995 : 0,62 (IC 95%, 0,49-0,80) en 2000; 0,55 (IC 95%, 0,41-0,72) en 2005 et 0,37 (IC 95%, 0,26-0,53) en 2010.

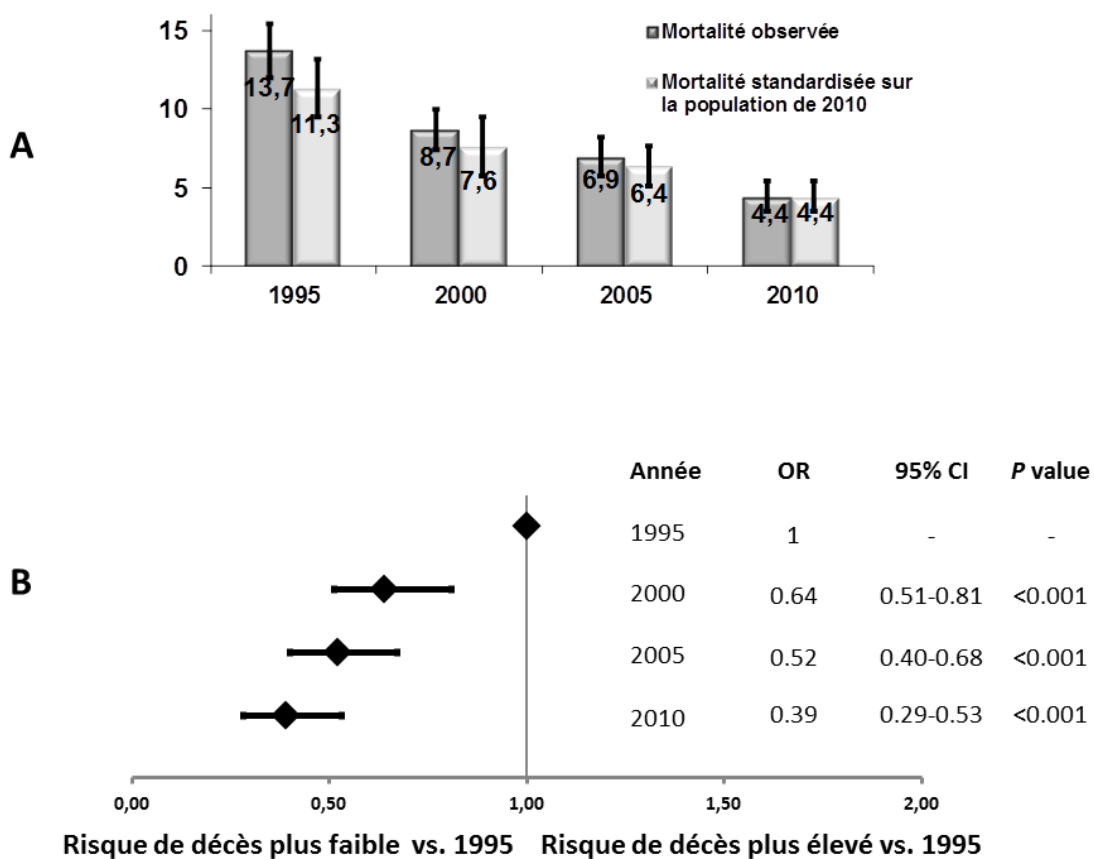


Figure 15. Evolution de la mortalité à 30 jours observée et standardisée sur le profil de risque de la population de 2010 (A) ; Mortalité à 30 jours en 2000, 2005 et 2010 par rapport à celle de 1995 (B).

Au même titre que la mortalité, les complications hospitalières majeures ont aussi diminué au fil du temps: choc cardiogénique, de 7,4% à 4,7% (OR ajusté, 0,66 [IC 95%, 0,48-0,92]); récurrence d'infarctus du myocarde, 2,6% en 2000 à 1,0% (OR ajusté, 0,51 [IC 95%, de 0,29-0,90]); fibrillation ventriculaire ou arrêt cardiaque, de 4,2% à 2,7% (OR ajusté, 0,68 [IC 95%, de 0,46-1,01]); fibrillation auriculaire, de 12,5 % à 5,6% (OR ajusté, 0,46 [IC 95%, 0,36-0,60]) et bloc auriculo-ventriculaire, de 7,8% à 2,6% (OR ajusté, 0,32 [IC 95%, 0,22 à 0,45]). Enfin, les complications hémorragiques ont diminué de 1,9% en 2005 à 0,8% en 2010 ; le taux de transfusion est resté inchangé.

3.5. Discussion

Les principales conclusions de cette étude sont que mortalité à 30 jours des patients hospitalisés en France pour un STEMI a diminué d'environ 9% entre 1995 et 2010, soit une baisse relative de 68% en 15 ans. Cette évolution est bien sûr liée à une amélioration de la prise en charge des STEMI marquée par une augmentation des traitements de reperfusion (en particulier l'angioplastie primaire) et des traitements associés mais est également liée à une modification des profils de risque des patients. Plus précisément, la mortalité à 30 jours a diminué de 9,3% (en mortalité observée) et de 6,9% (en mortalité standardisée), attestant d'une réduction de 26% directement liée à l'évolution du profil de risque des patients. Au cours de la période étudiée, la proportion des patients âgés (≥ 75 ans) a diminué tandis que la proportion des patients jeunes (< 60 ans) a augmenté (en particulier chez les femmes). Ces observations suggèrent donc de cibler de futures actions de prévention et de sensibilisation chez ces patients.

La baisse de la mortalité précoce observée dans ces enquêtes est cohérente avec les données des études et des registres Américains (48,50–52) et Européens (49,53,54,56). Cette évolution s'explique en grande partie par l'amélioration de la prise en charge des patients avec un STEMI comprenant la mise en œuvre plus fréquente et plus rapide des traitements de reperfusion (angioplastie primaire ou fibrinolyse) et l'optimisation des traitements adjuvants conformément aux recommandations (agents anti thrombotiques, statines, B-bloquants, IEC/ARA2). D'autres éléments pourraient également être impliqués dans cette évolution : 1) changement de comportement des patients (appel plus précoce des

aides médicales lors de l'apparition des symptômes, utilisation plus fréquente du SAMU/SMUR) ; 2) changements dans l'organisation générale des soins (diminution des centres prenant en charge ce type de patient qui sont de ce fait amenés à gérer plus de patients). Il est important de rappeler que les autorités sanitaires françaises ont lancé plusieurs campagnes dans les médias au cours des 10 dernières années pour accroître la sensibilisation du public aux premiers symptômes de la « crise cardiaque » et encourager l'utilisation du numéro d'urgence national, le « 15 ». Ceci montre bien que l'évolution de la mortalité précoce va bien au-delà de la thérapie de reperfusion.

Outre ces changements de comportement et d'organisation des soins, les caractéristiques cliniques des patients ont également beaucoup évolué au cours des 15 dernières années avec notamment la présentation des STEMI à un âge plus jeune, en particulier chez les femmes. Comme on pouvait s'y attendre, la survenue plus précoce des STEMI est associée à une réduction de la prévalence des comorbidités et des antécédents cardio-vasculaires. Cette proportion accrue de patients jeunes est surtout liée à une réduction de la proportion des patients âgés de 60 à 74 ans (39,3% à 31,3%), et à moindre mesure des patients ≥ 75 ans (30,0% à 25,5%).

Quoiqu'il en soit le nombre de patients de plus de 65 ans a sensiblement diminué entre 1995 et 2010, ce qui est d'autant plus étonnant que la population française a vieilli sur cette période. Pourtant cette diminution du nombre de patients âgés est également constatée dans d'autres bases de données épidémiologiques montrant bien une diminution progressive de l'âge moyen des patients hospitalisés pour un STEMI aussi bien en France (57) que dans les autres pays (49).

Le bénéfice de la prévention primaire sur la survenue d'événements cardiovasculaires et des décès ayant été bien démontré (58), nous pouvons donc supposer que la baisse de l'âge moyen des patients avec un STEMI pourrait aussi résulter de l'efficacité de la prévention primaire sur les facteurs de risque modifiables (hypertension, diabète, hypercholestérolémie) et de la baisse du tabagisme chez les patients âgés.

L'incidence des cas de STEMI hospitalisés a diminué d'environ 2,5% par an ces dernières années, tant en France (14), qu'aux États-Unis (17) et dans d'autres pays (54) ce qui conforte nos résultats.

En France, la diminution de l'incidence standardisée des infarctus est plus marquée chez les hommes et chez les femmes âgées de plus de 65 ans. En revanche, la tendance inverse (incidence accrue) a été observée chez les femmes jeunes (14). Dans nos différentes enquêtes, la proportion des femmes de moins de 50 ans hospitalisées pour STEMI a considérablement augmenté (passant de 3,7% à 11,1%), une population au sein de laquelle on note une augmentation très nette du tabagisme actif au cours des 30 dernières années (59).

Paradoxalement, l'augmentation relative la plus importante de l'angioplastie primaire a été constatée chez les patients âgés, ce qui était un peu inattendu mais qui peut s'expliquer car les patients plus jeunes pourraient avoir moins de lésions obstructives et plus de thromboses.

Enfin, l'écart de la baisse de mortalité entre les hôpitaux généraux et les CHU pourrait s'expliquer par le recrutement des centres (les patients les plus sévères autrefois traités dans les hôpitaux généraux sont maintenant préférentiellement orientés vers des centres universitaires), et par la fermeture ou le regroupement des hôpitaux plus petits qui ont moins d'expérience pour prendre en charge ce type de patient.

Limitations

Comme pour toute étude observationnelle, il existe plusieurs limites à notre analyse. Aucune des quatre enquêtes n'a pris en compte l'ensemble de la population française et le recrutement peut avoir légèrement varié au fil du temps, même si tout a été fait pour inclure le maximum de centres dans l'ensemble du pays. Durant ces 15 ans, le nombre de centres a diminué en raison de la politique de santé publique mise en œuvre, qui visait à faire hospitaliser les patients victimes de STEMI dans des centres dotés d'un plateau de cardiologie interventionnelle.

Dans les quatre enquêtes, les patients ont été inclus pendant les mois d'Octobre ou Novembre. Nous ne pouvons pas écarter d'éventuelles variations saisonnières mais nous n'avons aucun moyen pour les rechercher. En outre, nous n'avons pas enregistré les contre-indications spécifiques à chaque médicament, ce qui peut avoir influencé les différentes prescriptions et ainsi constituer un facteur de confusion. Quoi qu'il en soit, avec la diminution de l'âge observée on pourrait s'attendre à une diminution (modeste) des contre-indications.

Les critères d'admission enUSIC ont également évolué au fur et à mesure des enquêtes ce qui a pu avoir une influence sur le type et le nombre de patients inclus. Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure qu'un très petit nombre de patients soient morts d'une autre pathologie comme d'une dissection aortique avec un sus décalage du segment ST sur leurs électrocardiogrammes avant que toute autre technique d'imagerie ait pu être réalisée.

En raison de l'absence de certaines variables dans les premières enquêtes, nous n'avons pas pu utiliser les scores validés pour estimer le risque évolutif, tels que le score GRACE (*Global Registry on Acute Coronary Events*) ou le score TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*). C'est pour cette raison que nous avons fait une standardisation des profils de risque des populations de 1995, 2000 et 2005 sur celle de 2010 pour évaluer la mortalité avec un pouvoir discriminant suffisant (C statistique 0,75).

Enfin, même si nous avons fait l'hypothèse que la réduction de la proportion des patients âgés atteints de STEMI est liée à l'efficacité de la prévention, nous ne pouvons pas dans le cadre de cette étude le mettre en évidence. Nos résultats sont toutefois conformes aux données de la littérature qui suggèrent que la réduction de la mortalité cardiovasculaire observée ces dernières années en Amérique du Nord et en Europe occidentale est aussi une conséquence des efforts de prévention, autant que de l'amélioration des thérapeutiques (60,61).

3.6. Conclusion

En France, le taux de mortalité et d'événements cardiovasculaires chez les patients hospitalisés pour un STEMI a diminué de façon considérable entre 1995 à 2010. Ceci s'est accompagné de changements des caractéristiques de la population avec notamment l'augmentation de la proportion des femmes jeunes, d'une réduction du nombre des centres prenant en charge ces patients, d'un meilleur suivi des thérapeutiques recommandées et enfin de changements de comportement des patients confrontés aux symptômes d'infarctus. Ainsi, nos données suggèrent que l'amélioration pronostique observée est la résultante d'une modification globale du "paysage" de l'infarctus STEMI, et non pas uniquement de modifications du traitement de reperfusion en phase aiguë.

4. EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES ET DE LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS SANS SUS DECALAGE DU SEGMENT ST

4.1. Introduction

Le pronostic des SCA s'est donc considérablement amélioré au cours des 15 dernières années. Des données récentes montrent une diminution très nette de la mortalité à court terme quel que soit le SCA (17,38,49–54,62). Toutefois, la mortalité à court terme reste plus importante chez les patients présentant un STEMI comparés à ceux avec un NSTEMI (41,63–70) dont le pronostic à long terme est en revanche plus défavorable. Ceci s'explique car il s'agit d'une population plus âgée, présentant d'avantages de facteurs de risques cardiovasculaire (hypertension, dyslipidémie, obésité et diabète notamment) et de comorbidités. L'atteinte coronaire est par conséquent plus diffuse et plus sévère. Les bénéfices à long terme du traitement médical et de la revascularisation sont donc plus incertains chez ces patients.

4.2. Objectifs

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'évolution de la mortalité à un an chez les patients hospitalisés pour un NSTEMI selon leur profil et leur prise en charge initiale à partir des quatre enquêtes présentées précédemment (USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010) (12,33,34,45).

4.3. Méthodes

La méthodologie de ces 4 enquêtes a été détaillée dans le chapitre 2.

Pour ce travail, nous avons sélectionné uniquement les patients hospitalisés avec un SCA non ST+ avec élévation des enzymes ou marqueurs de nécrose myocardique (NSTEMI).

Le devenir des patients a été évalué à 30 jours et à un an. Ces informations ont été obtenues par le médecin responsable dans chaque centre participant pour USIK 1995 et USIC 2000. Pour FAST-MI 2005 et 2010, le suivi clinique a été centralisé à la SFC. Le suivi a été réalisé par questionnaire ou contact téléphonique auprès des patients eux-mêmes, de leur famille ou de leurs médecins.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS 20 (SPSS Inc IBM). Pour les variables quantitatives, les moyennes et les écarts types ont été calculés ainsi que les médianes et les intervalles interquartiles lorsque cela était approprié. Les variables discrètes sont présentées en nombre et pourcentage. Les comparaisons des variables discrètes ont été effectuées avec le test du χ^2 ou le test exact de Fischer. Les variables continues ont été étudiées par analyse de variance. Les tendances au cours de ces 15 ans ont été testées en utilisant des tests d'association linéaire pour les variables binaires et de Jonckheere-Terpstra pour les variables continues. Les odds ratios (OR) sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Les analyses multivariées sur la mortalité à 30 jours ont été réalisées par une régression logistique multiple, en utilisant un seuil de 0,10 pour l'élimination de variables. Les variables incluses dans les modèles finaux ont été choisis *ad hoc*, en fonction de leur pertinence physiologique et leur potentiel à modifier les résultats : sexe, âge, BMI, tabagisme actif, antécédent de diabète, antécédent d'HTA, antécédent d'insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus, antécédent d'AVC, antécédent d'artériopathie périphérique, infarctus antérieur, région, type d'établissement et période étudiée (1995, 2000, 2005, 2010). Pour évaluer la survie à 1 an, nous avons également pris en compte la réalisation d'une angioplastie (dans les 72 heures après admission) et les traitements recommandés au cours des deux premiers jours (ou des cinq premiers jours pour USIK 1995) comme covariable. Nous avons créé un algorithme basé sur les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [2]. Le traitement médical a été considéré comme « approprié » si les patients avaient reçus des antiagrégants plaquettaires, des statines dans les 48 heures après admission ; des IEC en cas d'antécédent d'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection abaissée (FEVG < 40%), des signes d'insuffisance cardiaque au cours de l'hospitalisation (Killip > 1), des antécédents de diabète ou d'HTA ; et des bêtabloquants chez les patients avec des antécédents

d'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection abaissée (FEVG < 40%) ou des signes d'insuffisance cardiaque au cours de l'hospitalisation (Killip > 1). Les valeurs maximales de CK totale ont été collectées dans toutes les enquêtes ; la fraction CK-MB a été enregistrée dans les enquêtes de 2000 et 2005, et la troponine dans les enquêtes de 2005 et 2010. Une analyse de sensibilité a également été réalisée, en ajoutant le pic de CK aux covariables dans l'analyse principale. De la même façon, une analyse de sensibilité a également été réalisée chez les patients survivants au 3^{ème} jour pour conforter les résultats précédents. Les analyses ont été répétées en utilisant une analyse pas à pas ascendante pour vérifier la cohérence des résultats. La colinéarité a été testée par le calcul des facteurs d'inflation de la variance. Pour toutes les analyses, une valeur de P <0,05 était considérée comme statistiquement significative.

4.4. Résultats

Un total de 3,903 patients hospitalisés en France pour un NSTEMI ont été répertoriés dans les quatre enquêtes. Le pourcentage de centres participants par rapport à l'ensemble des centres prenant en charge les patients avec infarctus en France était de 62% en 1995 (312 centres, 616 patients), 83% en 2000 (369 centres, 476 patients), 60% en 1995 (223 centres, 1448 patients) et 76% en 2010 (213 centres, 1363 patients). Le type d'institution (hôpitaux universitaires, hôpitaux généraux, cliniques privées) où les patients ont été admis n'a pas varié sur cette période.

Caractéristiques cliniques

En l'espace de 15 ans, la moyenne d'âge des patients avec NSTEMI est restée sensiblement identique ($68,5 \pm 14,2$ en 1995, $68,6 \pm 13,6$ en 2010) tout comme la proportion de fumeurs (26% en 1995, 24,5% en 2010) [Tableau 8]; la proportion de patients hypertendus a augmenté (49,2% à 66,4%), tout comme celle des obèses (13,4% à 22,5%), des diabétiques (19,8% à 27,1%) et des patients avec une hypercholestérolémie (35,9% à 47,9%) ; alors que les patients avec des antécédents cardiovasculaires, que cela soit des antécédents d'infarctus (27,4% à 22,8%), d'insuffisance cardiaque (16,4% à 7,7%), d'artériopathie périphérique (12,0% à 11,8%), ou encore d'AVC ou d'AIT (7,2% à 5,2%) ont

diminué. La proportion globale de femmes n'a pas évolué sur cette période (environ 30%). Toutefois la proportion de femmes jeunes (< 60 ans) a augmenté de 9,0% à 15,0% en 15 ans.

	USIK 1995 ^a (n=616)	USIC 2000 (n=476)	FAST-MI 2005 (n=1448)	FAST-MI 2010 (n=1363)	P de Tendance	Changement des pourcentages entre 1995 et 2010 (95% CI)
Caractéristiques cliniques						
Age, moy (SD), années	68.5±14.2	68.9±13.5	70.2±13.3	68.6±13.6	.07	0.1 (-1.2 to 1.4)
Femmes, Nb. (%)	188 (30.5)	129 (27.2)	510 (35.2)	406 (29.8)	.75	-0.7 (-5.2 to -3.6)
Facteurs de risques, Nb. (%)						
Hypertension	303 (49.2)	272 (57.1)	962 (66.4)	847 (62.1)	<.001	12.9 (8.2 to 17.6)
Hypercholestérolémie	221 (35.9)	225 (47.9)	749 (51.7)	653 (47.9)	<.001	12.0 (7.3 to 16.6)
Diabètes	122 (19.8)	123 (25.8)	422 (29.1)	370 (27.1)	.002	7.3 (3.3 to 11.2)
Tabac (en cours)	157 (26.0)	103 (21.9)	322 (22.2)	334 (24.5)	.75	-1.0 (-5.2 to -3.1)
Obésité (IMC ≥30)	77 (13.4)	93 (22.5)	268 (21.0)	306 (23.9)	<0.001	10.0 (6.4 to 13.2)
ATCD cardiovasculaire, Nb. (%)						
Infarctus du myocarde	169 (27.4)	135 (28.4)	345 (23.8)	311 (22.8)	.006	-4.6 (-8.9 to 0.5)
Angioplastie coronaire	-	77 (16.2)	260 (18.0)	314 (23.0)	<.001	-
Pontages aorto coronariens	-	48 (10.1)	132 (9.1)	116 (8.5)	.30	-
AVC ou AIT	44 (7.2)	33 (6.9)	141 (9.7)	71 (5.2)	.14	-1.9 (-4.5 to 0.3)
Insuffisance cardiaque	100 (16.4)	65 (13.7)	117 (8.1)	105 (7.7)	<.001	-8.5 (-11.9 to -5.4)
Artériopathie périph	73 (12.0)	70 (14.7)	197 (13.6)	161 (11.8)	.57	-0.04 (-3.3 to 2.9)
Comorbidités, Nb. (%)						
Insuffisance rénale chronique	-	42 (8.8)	113 (7.8)	87 (6.4)	.05	-
Medicaments à l'entrée, Nb. (%)						
Antiagrégants plaquettaires	-	192 (40.3)	610 (42.1)	538 (39.5)	.43	-
Statines	-	119 (25.0)	472 (32.6)	490 (36.0)	<.001	-
β-Bloquant	-	132 (27.7)	437 (30.2)	425 (31.2)	.18	-
IEC ou ARA2	-	147 (30.9)	615 (42.5)	552 (40.5)	.01	-

Abréviations: AIT, accident ischémique transitoire; ARA2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion; IMC, indice de masse corporelle

^a Pour 1995, les données manquantes apparaissent vides

Tableau 8. Caractéristiques cliniques des patients avec un NSTEMI entre 1995 et 2010.

Prise en charge hospitalière

L'utilisation de l'angioplastie coronaire a progressivement augmenté (de 12,5% à 65,4%) et notamment les procédures réalisées au cours des 72 heures après admission (7,6% à 48,1%) **[Tableau 9]**. La réalisation d'une coronarographie au cours de l'hospitalisation a également augmenté pour atteindre 90,4% des patients en 2010. Par ailleurs, la proportion d'utilisation de stents actifs a doublé entre 2005 et 2010 passant de 21,1% à 40,9%.

Parallèlement, l'utilisation des traitements médicamenteux recommandés au cours des 48 premières heures a également beaucoup évolué au cours de ces 15 ans **[Tableau 9]**. L'utilisation des bêtabloquants a augmenté de 60,4% à 77,4%, les statines de 10,1% à 85,2%, les IEC ou ARA2 de 42,0% à 61,4% ($p < 0,001$ pour tous). Il en est de même pour les traitements anti thrombotiques : augmentation de l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (de 88,6% à 98,2%) ; des anti GIIIBIIIA (de 12,4% en 2000 à 24,2% en 2010) ; et des HBPM ou nouveaux anticoagulants (incluant la bivalirudine et le fondaparinux) de 40,8% en 2000 à 78,9% en 2010 aux dépens de l'héparine non fractionnée (94,6% à 38,2%).

	USIK 1995 ^a (n=616)	USIC 2000 ^a (n=476)	FAST-MI 2005 (n=1448)	FAST-MI 2010 (n=1363)	P de Tendance	Changement des pourcentages entre 1995 et 2010 (95% CI)
Présentation clinique à l'admission						
FC, moy (SD), bpm	-	82.9±22.0	81.0±20.9	81.1±19.9	.88	-
PAS, moy (SD), mmHg	-	139.9±26.9	143.3±28.5	148.2±27.8	<.001	-
Classe Killip, Nb. (%)						
- I	-	335 (70.5)	1027 (71.5)	1050 (80.1)		-
- II	-	79 (16.6)	206 (14.3)	136 (10.4)	<.001	-
- III	-	51 (10.7)	181 (12.6)	101 (7.7)		-
- IV	-	10 (2.1)	22 (1.5)	24 (1.8)		-
Pic de CPK, U/L						
Moy (SD)	919	774	554	487	<.001	-432.5 (- 459.9 to - 405.2)
Médiane (IQR)	592	547	264	240		
Nb. of patients	585	452	1264	1015		
Procédures réalisées au cours de l'hospitalisation, Nb. (%)						
ATL	77 (12.5)	209 (43.9)	736 (50.8)	892 (65.4)	<.001	52.9 (52.9 to 53.0)
Admission - ATL						
Moyenne	1.7 (2.0)	4.2 (5.2)	2.8 (5.0)	2.0 (3.3)	<.001	0.3 (-0.5 to 1.1)
IQR	1 (0 - 3)	3 (1 - 6)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)		
Nb. de patients	72	204	736	870		
ATL au cours des 72 heures, Nb. (%)	47 (7.6)	93 (19.5)	494 (34.1)	656 (48.1)	<.001	40.5 (36.9 to 43.7)
Traitements utilisés au cours des premières 48 heures^b, Nb. (%)						
Antiagrégant plaquettaire	546 (88.6)	445 (93.5)	1365 (94.3)	1338 (98.2)	<.001	9.5 (7.1 to 12.3)
Thienopyridine	-	-	1196 (82.6)	1281 (94.0)	<.001	-
Anti GPIIb/IIIa	-	59 (12.4)	491 (33.9)	330 (24.2)	.06	-
HNF	583 (94.6)	298 (62.6)	498 (34.4)	520 (38.2)	<.001	-56.5 (-59.4 to -53.2)
HBPM	546 (88.6)	445 (93.5)	1365 (94.3)	1338 (98.2)	<.001	9.5 (7.1 to 12.3)
Bivalirudine	0	0	0	19 (1.4)	-	-
Fondaparinux	0	0	0	239 (17.5)	-	-
Statines	62 (10.1)	203 (42.6)	427 (70.5)	1161 (85.2)	<.001	75.1 (71.8 to 77.9)
β-Bloquant	372 (60.4)	306 (64.3)	955 (66.0)	1055 (77.4)	<.001	17.0 (15.4 to 18.7)
IEC ou ARA2	259 (42.0)	174 (36.6)	741 (51.2)	837 (61.4)	<.001	19.4 (14.6 to 24.0)
Diurétiques	236 (38.3)	166 (34.9)	585 (40.4)	452 (33.2)	.06	-5.2 (-9.7 to - 0.6)

^a Pour 1995 and 2000, les cases sont vides en cas de données manquantes

^b Pour 1995, seuls les médicaments utilisés au cours des 5 premiers jours sont disponibles

Tableau 9. Prise en charge initiale des patients avec un SCA non ST+ entre 1995 et 2010.

Abréviations: ATL, angioplastie transluminale ; ARA2, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2; CPK, créatine phosphates kinases ; FC, fréquence cardiaque ; HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; HNF, héparine non fractionnée ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion; PAS, pression artérielle systolique

Devenir clinique

Entre 1995 et 2010, la mortalité à 30 jours a été divisée par trois, passant de 10,9% à 3,2% **[Tableau 10]**. Les complications intra hospitalières (fibrillation atriale, fibrillation ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire) ont également diminué tout comme les saignements majeurs (0,4% en 2010).

La mortalité à un an a été divisée par deux en l'espace de 15 ans passant de 20% (en 1995) à 9,8% (en 2010). En analyse multivariée, par rapport à 1995, le risque de décès n'était significativement pas différent en 2000 (HR, 0,91; 95% CI, 0,66-1,25; p=0,68) alors qu'il était plus faible en 2005 (HR, 0,70; 95% CI, 0,54-0,90; p=0,005) et en 2010 (HR, 0,47; 95% CI, 0,35-0,62; p<0,001) **[Tableau 11, Figure 16]**. Ces résultats étaient concordants avec ou sans les CPK inclus dans le modèle final d'analyse (HR, 2010 vs. 1995: 0,50; 95% CI, 0,36-0,69). L'analyse de sensibilité réalisée en excluant les patients de 2005 et 2010 avec un NSTEMI diagnostiqué uniquement sur l'augmentation des troponines et ceux avec un taux de CPK inférieur à deux fois la normale, a montré des résultats similaires (HR ajusté en 2010 versus 1995: 0,50 [95% CI, 0,34-0,73]).

	USIK 1995 ^a (n=616)	USIC 2000 ^a (n=476)	FAST-MI 2005 (n=1448)	FAST-MI 2010 (n=1363)	P de Tendance	Changement des pourcentages entre 1995 et 2010 (95% CI)
Evolution intra hospitalière						
FEVG ≤ 40%, Nb. (%)	80 (19.0)	64 (17.3)	248(21.6)	190 (16.6)	.33	-2.4 (-7.0 to 1.7)
Classe Killip max durant l'hospitalisation, Nb. (%)						
- I	408 (66.2)	313 (65.9)	957 (66.6)	1052 (77.2)		11.0 (6.7 to 15.3)
- II	124 (20.1)	69 (14.5)	216 (15.0)	153 (11.2)	<.001	-8.9 (-12.6 to -5.4)
- III	50 (8.1)	60 (12.6)	186 (13.0)	116 (8.5)		0.4 (-2.4 to 2.9)
- IV	34 (5.5)	33 (6.9)	77 (5.4)	42 (3.1)		-2.4 (-4.7 to -0.6)
Complications, Nb. (%)						
Fibrillation auriculaire	68 (11.0)	52 (11.0)	76 (5.2)	62 (4.5)	<.001	-6.5 (-9.4 to -3.9)
Fibrillation ventriculaire	19 (3.1)	13 (2.8)	18 (1.2)	10 (0.7)	<.001	-2.3 (-4.1 to -1.1)
BAV	24 (3.9)	11 (2.3)	17 (1.2)	18 (1.3)	<.001	-2.6 (-4.5 to -1.1)
Récidive IDM	-	10 (2.1)	33 (2.3)	17 (1.2)	.09	-
Saignements majeurs	-	-	37 (2.6)	5 (0.4)	<.001	-
AVC	-	3 (0.6)	13 (0.9)	2 (0.1)	.05	-
Mortalité à 30 jours	67 (10.9)	33 (6.9)	84 (5.8)	43 (3.2)	<.001	-7.7 (-10.5 to -5.3)
Mortalité à 1 an	123 (20.0)	87 (18.3)	221 (15.3)	133 (9.8)	<.001	-10.2 (-13.9 to -6.8)

Abréviations: AVC, accident vasculaire cérébral; BAV, bloc auriculo-ventriculaire; FEVG, fraction éjection du ventricule gauche, IDM, infarctus du myocarde

^a Pour 1995 and 2000, les cases sont vides en cas de données manquantes

Tableau 10. Evolution intra hospitalière et complications des patients avec un NSTEMI entre 1995 et 2010.

Année	Nb. Evènements	Nb. Patients	Mortalité Observée	Régression logistique, HR (95% CI) ^a	P value
1995	123	616	0.20 (0.17-0.23)	1 [Reference]	-
2000	87	476	0.18 (0.15-0.22)	0.88 (0.60-1.28)	0.51
2005	221	1448	0.15 (0.13-0.17)	0.71 (0.52-0.96)	0.03
2010	133	1363	0.10 (0.08-0.11)	0.43 (0.31-0.60)	<0.001

^a ajusté sur le profil de risque des patients, la région et le type d'institution.

Tableau 11. Mortalité à un an des patients avec un NSTEMI (observée et ajustée).

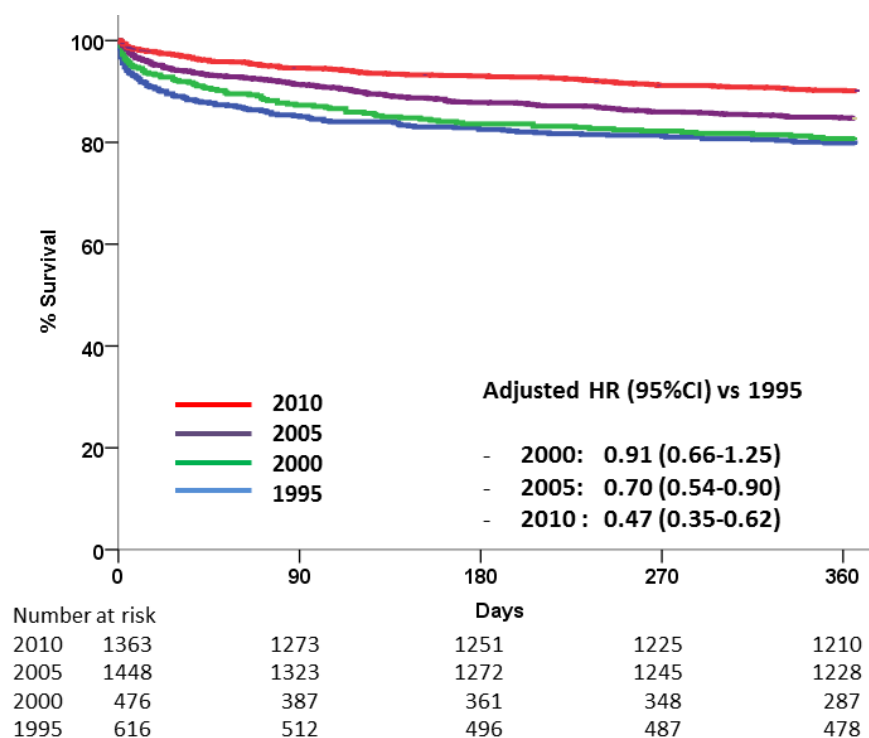


Figure 16. Mortalité à un an des patients pris en charge pour un NSTEMI entre 1995 et 2010 (ajusté par rapport à 1995).

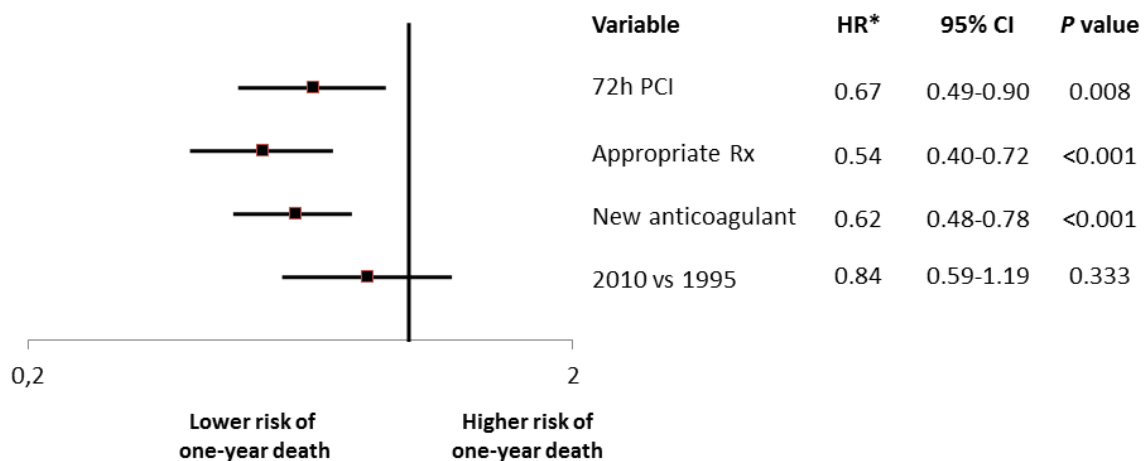
Devenir selon la prise en charge initiale

Concernant la prise en charge initiale, les changements les plus importants observés sont : une plus grande utilisation de l'angioplastie coronaire précoce (≤ 72 heures), une augmentation des traitements médicamenteux recommandés (traitement médical approprié), et une utilisation plus importante des nouveaux anti anticoagulants (HBPM, bivalirudine, fondaparinux) [Figure 17]. Lorsque ces trois paramètres sont inclus dans le modèle, le risque de mortalité à un an ne dépend plus de la période (HR 0,84; 95% CI, 0,59-1,19, en 2010 vs. 1995), alors que l'angioplastie précoce (HR 0,67; 95% CI, 0,49-0,90), l'utilisation des nouveaux anticoagulants (HR 0,62; 95%CI 0,48-0,78) et le traitement médical approprié (HR 0,54; 95% CI, 0,40-0,72) apparaissent comme des facteurs indépendants de survie. Des résultats similaires sont retrouvés lorsqu'on exclut les patients décédés dans les trois jours (pour éviter un « biais de survie ») ; l'année de l'enquête n'est plus liée au risque de décès (HR 2010 vs. 1995: 1,02; 95% CI, 0,75-1,39), contrairement au traitement médical

approprié (HR 0,58; 95% CI, 0,45-0,75), à l'utilisation des nouveaux anticoagulants (HR, 0,62; 95% CI, 0,51-0,76) et à l'angioplastie précoce (HR 0,65; 95% CI, 0,50-0,86).

Dans le sous-groupe des patients ayant eu une angioplastie dans les 72 heures après admission, l'année de l'enquête reste un facteur prédictif indépendant de survie (HR 0,23; 95% CI, 0,10-0,54), contrairement aux patients qui n'ont pas eu d'angioplastie précoce (HR pour le décès à un an, 2010 vs. 1995 : 0,89; 95% CI, 0,66-1,22). Dans les deux groupes, le risque de décès à un an était plus faible avec l'utilisation d'un traitement médical approprié (HR 0,64; 95% CI, 0,37-1,09 et HR 0,55; 95% CI, 0,42-0,72, respectivement pour les patients avec et sans angioplastie précoce), et avec l'utilisation des nouveaux anticoagulants (HR 0,34; 95% CI, 0,21-0,56 et HR 0,69; 95% CI, 0,57-0,85, respectivement).

Lorsque la mortalité à long terme est analysée selon le moment où est effectuée l'angioplastie, l'angioplastie réalisée le jour de l'admission est associée à une augmentation des risques de décès par rapport aux patients ayant eu une procédure le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour (HR 1,70; 95% CI, 1,10-2,62) y compris en intégrant le taux de CPK dans le modèle (HR 1,16; 95% CI, 0,71-1,92) et en excluant les patients décédés au cours des trois premiers jours (HR 1,18; 95% CI, 0,73-1,93).



*: adjusted for study year, age, sex, BMI, region, history of heart failure, diabetes, AMI, stroke, peripheral artery disease, anterior MI, hypertension, current smoking, type of institution, and maximal CK.

Figure 17. Facteurs liés à la prise en charge initiale et corrélés à une baisse de mortalité à un an

4.5. Discussion

Ce travail montre une diminution de moitié de la mortalité à un an chez les patients hospitalisés en France pour un NSTEMI. Ces résultats s'expliquent par une augmentation de la stratégie invasive (SI), par l'utilisation de nouveaux anticoagulants et par un meilleur suivi des traitements recommandés. En revanche, cette évolution est peu expliquée par le changement de profil des patients comme constaté chez les patients avec un STEMI (62).

Une baisse progressive de la mortalité précoce au fil du temps a été rapportée quel que soit le type de SCA. Les NSTEMI représentent cependant une population spécifique associée à une maladie coronaire plus sévère et à un risque accru de mortalité à long terme (41,63–70). L'évaluation de la survie à long terme est donc plus pertinente chez ces patients mais peu de données sont actuellement disponibles. La baisse de la mortalité observée à un an dans ces quatre enquêtes est toutefois compatible avec celles rapportée dans d'autres sources aux Etats-Unis et en Europe (17,38,52).

Cette évolution paraît s'expliquer essentiellement par d'importantes améliorations dans la prise en charge des NSTEMI, en particulier trois éléments qui, lorsqu'on les intègre dans le modèle multivarié, font que l'année de l'enquête n'est plus associée de manière significative à une amélioration de la survie à long terme:

1) L'utilisation précoce de la SI. Plusieurs essais contrôlés randomisés et plusieurs méta-analyses ont démontré les bénéfices de la SI sur un critère combiné associant décès et infarctus notamment chez les patients à haut risque (71–78). La différence observée était principalement due à un excès d'infarctus dans les groupes traités de façon « conservatrice » dans ces essais. Le bénéfice sur la mortalité est par contre plus controversé. Quatre études randomisées majeures, dont la dernière n'incluant que des NSTEMI, montrent des résultats contradictoires sur les bénéfices réels de la SI (74–77). Une méta-analyse récente sur les données de survie à 5 ans de l'étude FRISC (*Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease*) II, RITA (*Randomized Intervention Trial of Unstable Angina*) 3, et ICTUS (*Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes*) montrent une réduction du critère combiné décès et infarctus (78). Le bénéfice

sur la mortalité n'était cependant pas significatif (tendance en faveur de la SI). Dans notre étude, l'utilisation de l'angioplastie au cours des 72 premières heures suivant l'admission apparaît comme un facteur indépendant d'amélioration de la survie à long terme, y compris lorsque l'on exclue les patients décédés précocement. Ces résultats confirment nos données antérieures sur le bénéfice de la SI chez les patients pris en charge pour un NSTEMI à la fois sur la mortalité et sur le risque de récurrence d'infarctus à long terme quel que soit l'âge, le niveau de risque et le traitement médical concomitant (79). Le délai optimal de l'angiographie coronaire et si besoin d'une angioplastie (immédiatement après admission ou après pré traitement) reste toutefois débattu (80–82). Une méta-analyse regroupant les données de quatre études majeures incluant plus de 4,000 patients a récemment démontré qu'une intervention précoce pouvait être réalisée en toute sécurité avec en plus des avantages en termes de récurrence d'ischémie (RR 0,59 ; IC à 95%, 0,38 – 0,92, P =0,002) et de durée d'hospitalisation (RR 28% ; IC à 95%, 22% - 35%, P <0,001) ; dans cette étude, le moment de réalisation de l'angiographie n'interagissait pas avec le risque de décès (83). Dans notre population, le délai entre l'admission et l'angiographie à progressivement diminué au cours de la période étudiée. En revanche, nous n'avons pas retrouvé que l'angioplastie réalisée dans les 24 heures était associée à une amélioration de la survie à un an contrairement à celle réalisée dans les 72 heures (une tendance non significative a même été constatée pour le groupe traité au-delà).

2) Changement du traitement anticoagulant : diminution de l'HNF au profit des HBPM ou des anticoagulants plus récents (fondaparinux, bivalirudine). Plusieurs études ont démontré que les HBPM étaient supérieures à l'HNF en termes de survie chez les patients présentant un SCA (84–89). Ceci s'explique par une diminution concomitante des complications hémorragiques et ischémiques quel que soit le type de SCA. *Silvain et al* ont publié en 2012 une méta-analyse incluant plus de 30 000 patients avec un SCA subissant une angioplastie coronaire dans laquelle l'enoxaparine était associée à une réduction de 34% du risque relatif de mortalité et une réduction de 20% du risque relatif d'hémorragie majeure ou de transfusion par rapport à l'HNF (90). Dans notre étude, l'utilisation des HBPM ou des nouveaux anticoagulants (fondaparinux, bivalirudine) a progressivement augmenté (passant de 40,8% en 2000 à 78,9% en 2010) alors que l'utilisation de l'HNF est passée de 95% en 1995 à 38% en 2010. Dans les analyses multivariées, l'utilisation des HBPM ou des nouveaux

anticoagulants est associée à une diminution de la mortalité à un an au même titre que la stratégie invasive.

3) L'utilisation précoce du traitement médical recommandé. L'impact de l'utilisation précoce des antiagrégants plaquettaires, des statines, des bêta bloquants, et des IEC est moins bien documenté. Seuls les agents antiplaquettaires ont été testés dans des essais contrôlés randomisés très rapidement après admission à l'hôpital (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*, CURE (39); *The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TRITON-TIMI 38 (91); et, *PLATelet inhibition and patient Outcomes*, PLATO (92)). Les statines ont été étudiées dans des essais où la randomisation a été réalisée quelques jours après l'admission (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) (93), *A to Z* (94)); enfin, les bêtabloquants et les IEC n'ont pas été évalués précocement. En utilisant un algorithme basé sur les recommandations européennes (10), l'utilisation précoce du traitement approprié était associée à une réduction de l'ordre de 50% de mortalité à un an après ajustement (y compris sur la SI et le type de traitement anticoagulant).

Comme pour toute étude observationnelle, il existe plusieurs limites à notre analyse. Aucune des quatre enquêtes n'a pris en compte l'ensemble de la population française et le recrutement peu avoir légèrement varié au fil du temps même si tout a été fait pour inclure le maximum de centres dans l'ensemble du pays. Durant ces 15 ans, le nombre de centres a diminué pour des raisons de politique de santé publique, afin d'éviter que des patients soient adressés dans de petits centres non spécialisés. En outre, la définition des NSTEMI a changé au cours de la période étudiée avec l'utilisation généralisée des mesures de troponine pour documenter la nécrose myocardique (au lieu des CPK utilisés dans les 2 premières enquêtes). En conséquence, une proportion non négligeable de patients (avec une troponine augmentée mais des CPK <2 fois la normale), n'auraient pas été inclus dans USIK 1995 et USIC 2000. Toutefois, nous avons pu utiliser les valeurs des CPK dans les analyses multivariées pour les ajustements. Enfin, une analyse de sensibilité portant sur les patients avec une augmentation des CPK en 2005 et 2010 a été réalisée, retrouvant des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

4.6. Conclusion

En conclusion, la mortalité à un an des patients avec un NSTEMI a diminué de plus de 50% au cours des 15 dernières années en France. Nos données suggèrent que l'utilisation accrue de la stratégie invasive, le changement de type d'anticoagulant et l'utilisation précoce d'un traitement médical approprié sont les principaux facteurs expliquant cette évolution.

5. DISCUSSION

En l'espace de 15 ans, nous avons observé une baisse spectaculaire de la mortalité chez les patients hospitalisés en France pour un infarctus du myocarde. Plusieurs paramètres selon le type de SCA expliquent cette évolution.

La baisse de la mortalité observée chez les patients présentant un STEMI est liée à une amélioration globale de la prise en charge de ces patients qui sont de plus en plus regroupés dans des centres spécialisés (suite à des décisions politiques de fermer les petits centres « non experts »). Les campagnes de sensibilisation, le développement des services médicaux d'urgences ont permis au fil des années de débiter de plus en plus précocement un traitement de reperfusion (angioplastie primaire ou fibrinolyse) ainsi que les traitements adjuvants recommandés par les sociétés savantes. D'autres facteurs sont également impliqués pour expliquer cette évolution comme la prévention des facteurs de risque cardiovasculaire et le changement de profil de risque des patients. Enfin, l'évolution des techniques de coronarographie et d'angioplastie mise en évidence dans ONACI avec notamment la miniaturisation du matériel et l'utilisation de la voie d'abord radiale ont permis de diminuer les complications hémorragiques et ainsi influencer indirectement sur la mortalité (47).

Ces résultats sont cohérents avec un travail réalisé précédemment sur les infarctus du myocarde compliqués de choc cardiogénique (entre 1995 et 2005) ce qui correspond aux patients les plus sévères (95). En 10 ans, la survenue d'un choc cardiogénique après infarctus a diminué de 6,9% en 1995 à 5,7% en 2005 traduisant bien un changement de profil des patients sur cette période. Cette baisse du choc cardiogénique se poursuit d'ailleurs, puisque la prévalence n'est plus que de 4,0 % dans l'enquête FAST-MI 2010. Grâce à une prise en charge de plus en plus précoce et notamment au développement de l'angioplastie primaire chez ces patients (utilisée dans 20% des cas en 1995 contre 50% en 2005), la mortalité à 30 jours est passée de 70% en 1995 à 51% en 2005. Après ajustement sur les caractéristiques cliniques, l'angioplastie primaire apparaît comme un facteur indépendant de survie chez ces patients (OR, 0,38; IC à 95% : 0,24-0,58, P <0,001).

L'évolution de la mortalité des NSTEMI est plus complexe car il s'agit d'une population plus âgée, avec davantage de facteurs de risque et de comorbidités. A l'inverse des STEMI, nous n'avons pas retrouvé de changement majeur sur le profil de risque de ces patients sur la période étudiée. Il faut tenir compte cependant du changement de définition des infarctus sans sus-décalage du segment ST, qui fait que certains patients, ceux avec augmentation des troponines sans augmentation des CK, sont inclus dans les 2 enquêtes les plus récentes, alors qu'ils ne pouvaient pas l'être dans les deux premières car les dosages de troponine n'étaient pas utilisés alors. Quoi qu'il en soit, la baisse de la mortalité est corrélée à trois paramètres indépendants : l'utilisation plus fréquente et plus rapide de la stratégie invasive, un traitement médical plus optimal selon les recommandations actuelles et l'utilisation de nouvelles thérapeutiques (en particulier les nouveaux anticoagulants).

Précédemment, nous avons confirmé les bénéfices de la stratégie invasive dans le NSTEMI rapportés dans les essais randomisés sur les données de FAST-MI 2005 (79). Sur les 1645 NSTEMI répertoriés, 80% ont été traités avec une stratégie invasive. Par rapport aux patients traités de façon conservatrice, il s'agissait de patients plus jeunes (67 ± 12 ans vs. 80 ± 11 ans), préférentiellement de sexe masculin, avec un score GRACE plus faible (137 ± 36 vs. 178 ± 34). Les complications intra hospitalières et les transfusions étaient plus fréquentes chez les patients traités de façon conservatrice (13,1% vs. 2,0% et 9,1% vs. 4,6% respectivement) ; mais surtout, l'utilisation de la stratégie invasive était associée après ajustement à une réduction de la mortalité globale (17% vs. 60%, HR ajusté : 0,44, IC à 95%: 0,35 à 0,55) et de la mortalité cardiovasculaire à 3 ans (8% vs. 36%, HR ajusté : 0,37 ; IC à 95%: 0,27 à 0,50). Pour conforter nos résultats nous avons réalisé un appariement, c'est-à-dire créé deux cohortes de patients comparables (181 patients par groupe) avec l'aide d'un score de propension et mis en évidence la supériorité de la stratégie invasive sur la stratégie conservatrice en ce qui concerne la survie à 3 ans.

Parallèlement, nous avons également démontré sur les données de FAST-MI 2005 les bénéfices en termes d'efficacité clinique et de sécurité des HBPM par rapport à l'HNF quel que soit le type de SCA et quel que soit l'âge (notamment chez les patients de plus de 75 ans (89,96). Dans la population globale, l'utilisation des HBPM était associée après ajustement à une diminution des saignements majeurs ou transfusions (3% vs. 7% ; OR 0,51 ; IC à 95% :

0,34-0,76) et à une diminution de la mortalité intra hospitalière (3,2% vs. 9,2%; OR 0,53 ; IC à 95% : 0,37-0,76). La survie à 3 ans était supérieure chez les patients traités par HBPM (HR ajusté 0,73, IC à 95% : 0,61-0,87) ; et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs associant décès, AVC et récurrence d'infarctus était en faveur des HBPM (HR ajusté 0,73, IC à 95% : 0,62-0,85). Là encore nous avons conforté nos résultats en réalisant un appariement avec un score de propension (834 patients par groupe). Nous avons retrouvé des résultats très similaires chez les patients de plus de 75 ans démontrant ainsi l'efficacité et la sécurité des HBPM quel que soit l'âge.

Limites

Les résultats observés à partir des enquêtes successives USIK 1995, USIK 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010 sont très cohérents avec les données actuelles de la littérature (études expérimentales et non expérimentales). Cependant plusieurs limites inhérentes à la méthodologie choisie méritent d'être rappelées :

- Tout d'abord, aucun lien de causalité ne peut être affirmé de façon certaine (même si ces liens peuvent paraître plausibles, notamment entre la baisse de la mortalité observée et l'amélioration des thérapeutiques et des efforts de prévention) ;

- D'autre part, aucune des quatre enquêtes n'a pris en compte l'ensemble de la population française (enquêtes non exhaustives) et nous ne pouvons pas écarter que le recrutement ait pu légèrement varier au fil du temps. Toutefois nous avons fait l'hypothèse que les contraintes du recrutement devaient être à peu près les mêmes pour les quatre enquêtes et ainsi n'avoir pas beaucoup d'influence sur nos résultats. En réalité ceci n'est pas tout à fait exact puisque durant ces 15 ans le nombre des centres prenant en charge les SCA en France a diminué avec la fermeture des petits centres non experts. Les critères d'admission en USIC ont également évolué au fur et à mesure des enquêtes ce qui a pu avoir également un impact sur le type et le nombre de patients inclus ; la variation au fil du temps du nombre de centres prenant en charge des patients ayant un infarctus a fait que le recrutement des centres ayant continué cette activité tout au long de la période étudiée a également varié, puisque ces centres prennent maintenant en charge les patients initialement traités dans les plus petits centres. Il est donc pratiquement impossible de faire

des comparaisons pertinentes au fil du temps pour chacun des centres pris individuellement, ce qui rend "l'effet centre" difficile à prendre en compte.

- Dans les quatre enquêtes, les patients ont été inclus pendant la même période (pendant les mois d'Octobre ou Novembre). Nous ne pouvons donc pas écarter d'éventuelles variations saisonnières mais nous n'avons aucun moyen pour les rechercher ;

- Certaines variables pouvant avoir une influence sur le pronostic comme les contre-indications spécifiques à chaque médicament non pas été enregistrées ce qui a pu avoir un impact sur nos résultats ;

- Enfin, la notion de SCA a été introduite en 2000 soit après la réalisation de la première enquête. La définition des NSTEMI a changé au cours de la période étudiée avec l'utilisation généralisée des mesures de troponine pour documenter la nécrose myocardique (au lieu des CPK utilisés dans les 2 premières enquêtes). En conséquence, une proportion non négligeable de patients (avec une troponine augmentée mais des CPK <2 fois la normale), n'auraient pas été inclus dans USIK 1995 et USIC 2000.

Quelles perspectives ?

Il semble assez illusoire d'attendre une baisse supplémentaire majeure de la mortalité précoce dans les années à venir malgré les probables avancés thérapeutiques, d'une part car le pourcentage de mortalité intra hospitalier est déjà très bas et d'autre part car la population française est vieillissante et donc plus fragile. En revanche, il est indispensable de poursuivre les efforts de prévention et les campagnes de sensibilisation pour maintenir ces résultats.

Récemment, nous avons comparé à partir des données de FAST-MI 2010, le délai entre le début des symptômes et le premier contact médical chez 2193 patients présentant un STEMI selon que les patients avaient ou non des antécédents de coronaropathie (article en soumission). Les résultats sont assez alarmants puisqu'aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes (délai moyen de 222 ± 420 mn, médiane de 68 mn chez les patients avec antécédents coronariens vs. un délai moyen de 240 ± 4423 min, médiane de 75 mn chez les patients sans antécédent coronarien; $p=0,28$). En analyse multivariée, cinq facteurs sont associés à un appel précoce : la survenue de la douleur dans la journée entre

7h00 et 23h00 (OR, 0,55 ; IC à 95% 0,45-0,69); la survenue de l'événement chez des patients avec une classe socioéconomique élevée (OR, 1,35 ; IC à 95% 1,07-1,69) ; un arrêt cardiaque inaugural (OR, 2,27 ; IC à 95% 1,09-4,70) ; un infarctus antérieur (OR, 1,22 ; IC à 95% 1,03-1,46) et dans un second modèle l'intensité de la douleur thoracique (EVA \geq 7) (OR, 1,52 ; IC à 95% 1,14-2,01) ; en revanche les antécédents de coronaropathie n'apparaissent pas comme un facteur prédictif d'appel précoce (OR, 0,86 IC 95% 0,70-1,05) traduisant un défaut majeur d'éducation thérapeutique. Or la rapidité de prise en charge est cruciale pour améliorer le pronostic. Les dernières recommandations de la société européennes de cardiologie préconisent un délai maximum de 120 minutes entre le premier contact médical et l'angioplastie primaire (voire 90 minutes si les patients sont déjà dans un centre spécialisé) et moins de 30 minutes en cas de fibrinolyse (11). Sur les données de FAST-MI 2010, seuls 57% des patients ayant eu une angioplastie primaire et 68% des patients ayant eu une fibrinolyse étaient traités dans les délais recommandés. La mortalité intra hospitalière était significativement augmentée en cas de non-respect de ces délais (1,1% vs. 3,0% en cas d'angioplastie primaire ; 1,4% vs. 3,0% en cas de fibrinolyse). En analyse multivariée, la réalisation d'un traitement de reperfusion (angioplastie primaire ou fibrinolyse) hors délai est corrélée à une augmentation de la mortalité hospitalière (OR, 3,12 ; IC à 95% : 1,10-8,85).

L'éducation thérapeutique représente donc un enjeu majeur pour améliorer le pronostic de ces patients à long terme. Les données de la CNAM sont là encore assez alarmantes. *Tuppin et al* ont démontré qu'en 2006, 50% des patients ayant eu un infarctus ne prenaient pas correctement le traitement recommandé (associant bêtabloquant, statine, IEC/ARA2 et aspirine/clopidogrel) à 30 mois de l'événement ; 32% avaient arrêté les bêtabloquants, 24% les statines, 22,7% les IEC/ARA2 et 18,3% l'aspirine/clopidogrel. Cette mauvaise adhérence aux traitements était directement corrélée à une augmentation de la mortalité et des ré-hospitalisation (HR 1,43). Par exemple, chez les patients survivants de la phase hospitalière et traités par statines, le pourcentage de décès ou de ré-hospitalisation pour un nouveau SCA à 30 mois était de 17,7 % chez les patients ne suivant pas bien leur traitement, contre 7,3 % chez ceux ayant une bonne observance (13).

La baisse de la mortalité et des complications après un SCA peut entraîner chez les patients une banalisation de l'événement, qu'ils risquent de considérer comme une

pathologie aiguë, sans mesurer l'impact que cela peut avoir sur leur devenir. La baisse de la durée de séjour pour un SCA, le manque de place dans les structures de réadaptation cardiovasculaire (dont les bénéfices sont aujourd'hui démontrés) ne les aident pas à prendre conscience de leur pathologie. Un renforcement des mesures d'éducation semble donc indispensable.

Enfin, l'augmentation de certains facteurs de risque cardiovasculaire comme le tabac, l'obésité et le diabète observée en l'espace de 15 ans et retrouvée dans autres études (registres MONICA (97), ...) laisse présager dans les années à venir une hausse des événements cardiovasculaires en particulier chez les femmes jeunes. En effet, les Baromètres santé ont observé une augmentation de la prévalence du tabagisme quotidien entre 2000 et 2010 chez les femmes de 45 à 64 ans (59,98). L'augmentation de la prévalence de l'obésité durant la dernière décennie en France est attestée par les études Obépi (de 10,1% en 2000 à 14,5% en 2009, 15,0% en 2012), qui constatent de surcroît une accélération de cette tendance pour les cohortes nées après le milieu des années soixante et ce, spécialement dans la population féminine (99). L'obésité est un facteur favorisant la survenue du diabète, dont la prévalence a augmenté de 69% entre 2000 et 2009 (100). Tout ceci justifie donc un renforcement des mesures de prévention primaire et secondaire.

6. CONCLUSION

En l'espace de 15 ans, la mortalité précoce et à long terme des patients hospitalisés en France pour un SCA a diminué de manière spectaculaire. Nos résultats suggèrent que les raisons de cette amélioration ne sont pas univoques : amélioration de la prise en charge globale, meilleur suivi des recommandations par les praticiens, changement des profils de patients (pour les STEMI), développement des stratégies invasives et utilisation de nouveaux traitements, évolution des techniques de cardiologie interventionnelle...

L'enjeu aujourd'hui est de maintenir, à défaut d'améliorer encore, ces résultats. Le pronostic long terme après un infarctus reste nettement plus sombre que celui d'une population de même sexe et âge n'ayant pas fait d'infarctus : le développement des programmes d'éducation thérapeutique devrait permettre d'améliorer les choses, en attendant le développement de nouveaux traitements destinés à freiner l'évolution de la maladie coronaire, voire à "réparer" le myocarde nécrosé. Enfin, le renforcement des mesures de prévention, en particulier chez les femmes jeunes, devrait contribuer également à faire reculer l'incidence d'une maladie qui, en dépit des progrès, reste grave.

7. REFERENCES

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 15 déc 2012;380(9859):2095-2128.
2. WHO | The top 10 causes of death [Internet]. WHO. [cité 30 oct 2013]. Disponible sur: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. mars 1979;59(3):607-609.
4. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. sept 2000;36(3):959-969.
5. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J*. mai 1997;133(5):596-598.
6. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 17 juill 2001;104(3):365-372.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 27 nov 2007;50(22):2173-2195.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. oct 2012;33(20):2551-2567.
9. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. oct 2010;31(20):2501-2555.
10. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. déc 2011;32(23):2999-3054.
11. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial

- infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* oct 2012;33(20):2569-2619.
12. Cambou J-P, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss.* juill 2007;100(6-7):524-534.
 13. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti C, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2009;102(4):279-292.
 14. BEH_41_2012.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2013]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/content/download/49607/212151/version/16/file/BEH_41_2012.pdf
 15. European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2013]. Disponible sur: http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf
 16. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:e356.
 17. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 10 juin 2010;362(23):2155-2165.
 18. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* janv 2011;124(1):40-47.
 19. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J.* oct 2013;34(39):3017-3027.
 20. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* oct 2013;34(39):3028-3034.
 21. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-114.
 22. Richard JL. [The MONICA project. A WHO research project in cardiovascular diseases]. *Rev Épidémiologie Santé Publique.* 1988;36(4-5):325-334.
 23. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart

- disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 8 mai 1999;353(9164):1547-1557.
24. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 26 févr 2000;355(9205):688-700.
 25. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 15 déc 2012;380(9859):2197-2223.
 26. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 15 déc 2012;380(9859):2129-2143.
 27. Chamie M. What does morbidity have to do with disability? *Disabil Rehabil*. oct 1995;17(7):323-337.
 28. Grosse SD, Lollar DJ, Campbell VA, Chamie M. Disability and disability-adjusted life years: not the same. *Public Heal Reports Wash DC* 1974. avr 2009;124(2):197-202.
 29. Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB, Kostanjsek N, Chatterji S, MHADIE Consortium. The definition of disability: what is in a name? *Lancet*. 7 oct 2006;368(9543):1219-1221.
 30. Parikh NI, Gona P, Larson MG, Fox CS, Benjamin EJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart study. *Circulation*. 10 mars 2009;119(9):1203-1210.
 31. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr, ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 3 févr 2009;119(4):503-514.
 32. Koek HL, Kardaun JWPF, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, Grobbee DE, et al. Acute myocardial infarction incidence and hospital mortality: routinely collected national data versus linkage of national registers. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(11):755-762.
 33. Danchin N, Vaur L, Genès N, Renault M, Ferrières J, Etienne S, et al. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol*. déc 1997;30(7):1598-1605.
 34. Hanania G, Cambou J-P, Guéret P, Vaur L, Blanchard D, Lablanche J-M, 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 Br Card Soc*. déc 2004;90(12):1404-1410.

35. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*. 5 oct 2004;110(14):1909-1915.
36. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg P-G, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation*. 15 juill 2008;118(3):268-276.
37. Danchin N, Vaur L, Genès N, Etienne S, Angioï M, Ferrières J, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the « real world »: one-year results from a nationwide French survey. *Circulation*. 25 mai 1999;99(20):2639-2644.
38. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA J Am Med Assoc*. 2 mai 2007;297(17):1892-1900.
39. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 16 août 2001;345(7):494-502.
40. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 3 oct 2009;374(9696):1149-1159.
41. Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 23 juin 2009;119(24):3110-3117.
42. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. nov 2010;31(22):2755-2764.
43. Cambou JP, Genès N, Vaur L, Dubroca I, Etienne S, Ferrières J, et al. [Epidemiology of myocardial infarction in France. One-year survival in the Usik study]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. sept 1998;91(9):1103-1110.
44. Cambou JP, Danchin N, Boutalbi Y, Hanania G, Humbert R, Clerson P, et al. [Evolution of the management and outcomes of patients admitted for acute myocardial infarction in France from 1995 to 2000: data from the USIK 1995 and USIC 2000 nationwide registries]. *Ann Cardiol Angéiologie*. janv 2004;53(1):12-17.

45. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart Br Card Soc.* mai 2012;98(9):699-705.
46. Blanchard D, Chevalier B, Danchin N, Finet G, Lablanche JM, Lancelin B, et al. [National observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology: list and definition of basic data]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* sept 2002;95(9):843-849.
47. Puymirat E, Blanchard D, Perier M-C, PiaDonataccio M, Gilard M, Lefèvre T, et al. Study design and baseline characteristics of the national observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology. *Am J Cardiol.* 1 août 2013;112(3):336-342.
48. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation.* 17 avr 2012;125(15):1848-1857.
49. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA J Am Med Assoc.* 27 avr 2011;305(16):1677-1684.
50. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, Moreyra AE, Kostis JB, Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS14) Study Group. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* nov 2010;3(6):581-589.
51. Movahed M-R, John J, Hashemzadeh M, Jamal MM, Hashemzadeh M. Trends in the age adjusted mortality from acute ST segment elevation myocardial infarction in the United States (1988-2004) based on race, gender, infarct location and comorbidities. *Am J Cardiol.* 15 oct 2009;104(8):1030-1034.
52. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* déc 2008;156(6):1026-1034.
53. Stolt Steiger V, Goy J-J, Stauffer J-C, Radovanovic D, Duvoisin N, Urban P, et al. Significant decrease in in-hospital mortality and major adverse cardiac events in Swiss STEMI patients between 2000 and December 2007. *Swiss Med Wkly.* 8 août 2009;139(31-32):453-457.
54. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. *Circulation.* 5 févr 2008;117(5):598-604.

55. Gale CP, Manda SOM, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart Br Card Soc.* mars 2009;95(3):221-227.
56. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M, et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* nov 2010;31(21):2614-2624.
57. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Ferrières J, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol.* 20 juin 2012;
58. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 26 janv 2012;366(4):321-329.
59. beh_20_21_2011.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2013]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2011/20_21/beh_20_21_2011.pdf
60. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation.* 28 févr 2012;125(8):987-995.
61. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 7 juin 2007;356(23):2388-2398.
62. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA J Am Med Assoc.* 12 sept 2012;308(10):998-1006.
63. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 15 août 2002;90(4):358-363.
64. Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow C-M, Fowles RA, McAviney TG, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol.* 1 juill 2004;94(1):25-29.
65. Goodman SG, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kannel BM, Gore JM, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* août 2009;158(2):193-201.e1-5.
66. Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction

without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J.* sept 2000;21(17):1450-1457.

67. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J.* sept 2000;21(17):1440-1449.
68. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, 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.* août 2002;23(15):1190-1201.
69. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J.* juin 2005;26(12):1169-1179.
70. Liebson PR, Klein LW. The non-Q wave myocardial infarction revisited: 10 years later. *Prog Cardiovasc Dis.* avr 1997;39(5):399-444.
71. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA J Am Med Assoc.* 15 juin 2005;293(23):2908-2917.
72. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 3 oct 2006;48(7):1319-1325.
73. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 2 juill 2008;300(1):71-80.
74. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet.* 28 août 1999;354(9180):708-715.
75. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 21 juin 2001;344(25):1879-1887.
76. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet.* 7 sept 2002;360(9335):743-751.

77. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 15 sept 2005;353(11):1095-1104.
78. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 1 juin 2010;55(22):2435-2445.
79. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, et al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv*. sept 2012;5(9):893-902.
80. Montalescot G, Cayla G, Collet J-P, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2 sept 2009;302(9):947-954.
81. Neumann F-J, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn H-P, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (« cooling-off » strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 24 sept 2003;290(12):1593-1599.
82. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 21 mai 2009;360(21):2165-2175.
83. Katriotis DG, Siontis GCM, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann F-J, Siontis KCM, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. janv 2011;32(1):32-40.
84. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. févr 2002;23(4):308-314.
85. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 6 avr 2006;354(14):1477-1488.
86. Cohen M, Thérout P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. sept 2002;144(3):470-477.
87. Fitchett DH, Langer A, Armstrong PW, Tan M, Mendelsohn A, Goodman SG, et al. Randomized evaluation of the efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving

- the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Long-term results of the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) trial. *Am Heart J.* févr 2006;151(2):373-379.
88. Mahaffey KW, Ferguson JJ. Exploring the role of enoxaparin in the management of high-risk patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the SYNERGY trial. *Am Heart J.* avr 2005;149(4 Suppl):S81-90.
 89. Puymirat É, Aissaoui N, Silvain J, Bonello L, Cuisset T, Motreff P, et al. Comparison of bleeding complications and 3-year survival with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction: the FAST-MI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* juill 2012;105(6-7):347-354.
 90. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e553.
 91. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 15 nov 2007;357(20):2001-2015.
 92. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 10 sept 2009;361(11):1045-1057.
 93. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol.* 15 déc 2009;54(25):2358-2362.
 94. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 15 sept 2004;292(11):1307-1316.
 95. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* oct 2012;33(20):2535-2543.
 96. Puymirat E, Aïssaoui N, Collet J-P, Chaib A, Bonnet J-L, Bataille V, et al. Comparison of bleeding complications and one-year survival of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction in elderly patients. The FAST-MI registry. *Int J Cardiol.* 5 juin 2013;166(1):106-110.

97. Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B, et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2009;102(4):293-301.
98. INPES - Baromètre santé 2000 [Internet]. [cité 31 oct 2013]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/Baro2000/Integral/telechargement.asp>
99. Diouf I, Charles MA, Ducimetière P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B. Evolution of obesity prevalence in France: an age-period-cohort analysis. *Epidemiol Camb Mass.* mai 2010;21(3):360-365.
100. BEH_42_43.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2013]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/42_43/BEH_42_43.pdf

ANNEXES

Articles issus de la thèse :

✓ Articles obtenus à partir de l'exploitation de la base de données ONACI :

1) **Puymirat E**, Blanchard D, Perier MC, Piadonataccio M, Gilard M, Lefèvre T, Mulak G, le Breton H, Danchin N, Spaulding C, Jouven X. Study Design and Baseline Characteristics of the National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization by the French Society of Cardiology. *Am J Cardiol.* 2013 Aug 1;112(3):336-42.

✓ Articles obtenus à partir de l'exploitation des bases de données USIK 1995, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010 :

2) **Puymirat E**, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrières J, Danchin N; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2012 Sep 12;308(10):998-1006.

3) Aissaoui N*, **Puymirat E***, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou JP, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2535-43.

* These authors contributed equally to the work

4) **Puymirat E**, Schiele F, Steg PG, Blanchard D, Silvain J, Goldstein P, Guéret P, Mulak G, Berard L, Bataille V, Cattan S, Ferrières J, Simon T, Danchin N; for the FAST-MI investigators. Determinants of improved one-year survival in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: insights from the French FAST-MI

programme over 15 years. *BMJ, soumission en cours*

- 5) **Puymirat E**, Taldir G, Aïssaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrières J, Simon T, Danchin N. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Sep;5(9):893-902.
- 6) **Puymirat E**, Aïssaoui N, Silvain J, Bonello L, Cuisset T, Motreff P, Bataille V, Durand E, Cottin Y, Simon T, Danchin N; FAST-MI investigators. Comparison of bleeding complications and 3-year survival with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction: the FAST-MI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Jun-Jul;105(6-7):347-54.
- 7) **Puymirat E**, Aïssaoui N, Collet JP, Chaib A, Bonnet JL, Bataille V, Drouet E, Mulak G, Ferrières J, Blanchard D, Simon T, Danchin N. Comparison of bleeding complications and one-year survival of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for acute myocardial infarction in elderly patients. The FAST-MI registry. *Int J Cardiol.* 2013 Jun 5;166(1):106-10.
- 8) Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, **Puymirat E**, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrières J, Simon T, Danchin N; FAST-MI 2010 Investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart.* 2012 May;98(9):699-705.