

SOMMAIRE

RECOMMANDATIONS DE LA SFC

I. ÉVALUATION DU RISQUE D'ÉVÉNEMENTS APRÈS IDM	698
A. Évaluation non invasive	700
1. Recherche d'une ischémie myocardique	700
a. Épreuve d'effort	
b. Scintigraphie myocardique	
c. Échocardiographie	
d. Enregistrement ambulatoire de l'électrocardiogramme	
2. Appréciation de la fonction ventriculaire gauche et de la taille de l'IDM	701
3. Étude de la viabilité myocardique	702
4. Appréciation du risque rythmique et de mort subite	702
B. Coronaro(ventriculo)graphie	702
C. Stratégies des explorations après IDM	705
II. THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES	705
A. Bêtabloquants	705
B. Antagonistes calciques	706
C. Dérivés nitrés	707
D. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	708
E. Antithrombotiques	709
1. Antiagrégants plaquettaires	709
2. Anticoagulants	710
F. Médicaments anti-arythmiques et défibrillateurs	712
G. Antioxydants	713
H. Traitement hormonal substitutif	714
III. PRISE EN CHARGE AU PLAN LIPIDIQUE	715
A. Régime alimentaire	715
B. Médicaments	716
IV. REVASCULARISATION CORONAIRE	718
A. Place de la chirurgie	718
B. Place de l'angioplastie	719
V. AUTRES MESURES	719
A. Contrôle de la pression artérielle	719
B. Contrôle du diabète	719
C. Arrêt du tabagisme	720
D. Réadaptation cardiovasculaire	721
VI. QUELQUES ASPECTS COMPLÉMENTAIRES	722
A. Nouveaux marqueurs de risque	722
B. Facteurs psychologiques	723
C. Rôle de la famille et de l'environnement	723
D. Reprise du travail	724
E. Activité sexuelle	724
F. Personnes âgées	724
G. Conduite automobile	725
CONCLUSION	725
Références	726

Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë

F. Delahaye, M. Bory, A. Cohen, N. Danchin, G. de Gevigney, A. Dellinger, J.-Y. Fraboulet, J.-L. Gayet, L. Guize, B. Iung, P. Mabo, C. Monpère, P.-G. Steg et D. Thomas, pour le Groupe épidémiologie et prévention

La Société française de cardiologie a souhaité publier des recommandations concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde (IDM) après la phase aiguë, car c'est une affection fréquente, et qui nécessite la mise en œuvre de nombreuses mesures. On estime classiquement qu'il y a, en France, chaque année, environ 100 000 victimes d'IDM. C'est une affection grave : la mortalité globale à la phase aiguë n'est pas inférieure à 15 % dans les séries tout venant récentes [1-3]. Elle a suscité de très nombreux essais thérapeutiques, permettant des progrès majeurs (la mortalité hospitalière atteignait encore 25 à 30 % dans les années 1960). Chez les survivants de la phase hospitalière, la mortalité pendant la première année est de l'ordre de 10 % ; elle est ensuite d'environ 5 % par an. C'est dire l'importance d'une prise en charge correcte du patient après la phase aiguë.

Le groupe souhaite souligner les points suivants.

- Pendant la rédaction de ces recommandations sont parues les recommandations américaines [4]. Le groupe a attentivement lu ce document mais s'en est parfois nettement démarqué.

- Il eût été plus aisé d'envisager la prise en charge après la sortie de l'hôpital, mais l'essentiel de l'évaluation (avec les conséquences qui en découlent) est réalisé pendant la phase hospitalière, et le groupe a donc décidé que la prise en charge commençait après la phase initiale (dans le service de soins intensifs).

- Les recommandations qui suivent sont faites selon trois classes :

- classe I : situations pour lesquelles il y a des preuves et/ou un consensus général qu'un examen ou un traitement est utile et/ou bénéfique ;

- classe II : situations pour lesquelles il y a des preuves controversées et/ou des divergences d'opinions concernant l'utilité et/ou l'efficacité d'un examen ou d'un traitement. Le groupe a préféré ne pas conserver la séparation de la classe II en sous-classes IIA (niveau de preuve et/ou opinion en faveur de l'utilité et/ou l'efficacité) et IIB (utilité et/ou efficacité moins bien établie par le niveau de preuve et/ou l'opinion), intellectuellement logique mais d'application difficile ;

- classe III : situations pour lesquelles il y a des preuves et/ou un consensus général qu'un examen ou un traitement n'est ni utile ni bénéfique et, dans certains cas, peut être délétère.

(Tirés à part : Pr F. Delahaye).

Société française de cardiologie, 15, rue Cels, 75010 Paris.

◦ La nosologie de l'IDM a évolué ces dernières années et la définition consensuelle actuelle [5] considère comme IDM tout syndrome coronaire aigu s'accompagnant d'une augmentation de la troponine T ou I ou de la fraction myocardique de la créatine-kinase (CK-MB) au-dessus de la limite de normalité. En fonction de l'électrocardiogramme (ECG) initial sont distingués les syndromes coronaires aigus :

– avec sus-décalage du segment ST, qui justifient une reperfusion en urgence dans les 12 premières heures (par thrombolyse ou angioplastie primaire) et dont la plupart évoluent vers un IDM avec onde Q ;

– sans sus-décalage du segment ST, pour lesquels le diagnostic d'IDM sans onde Q ne peut être porté que rétrospectivement en fonction de l'élévation de la troponine ou de la CK-MB ;

– outre les considérations physiopathologiques, la distinction de ces deux entités se justifie par des différences de pronostic et de prise en charge. La majeure partie de ces recommandations concerne les IDM avec sus-décalage du segment ST, qu'ils aient fait ou non l'objet d'une reperfusion en phase aiguë. Les passages relatifs aux IDM sans sus-décalage du segment ST sont explicitement désignés comme tels.

I. ÉVALUATION DU RISQUE D'ÉVÉNEMENTS APRÈS IDM

La mortalité à la phase aiguë de l'IDM a sensiblement diminué durant les trente dernières années [6] : elle est actuellement de 5 à 15 % selon qu'elle est appréciée par les données issues d'essais thérapeutiques ou par des études incluant tous les patients, quels que soient leur âge et le type de structure hospitalière. En revanche, la mortalité à moyen terme (5 ans) chez les survivants de la phase hospitalière semble diminuer très lentement par rapport aux 30 % qui faisaient référence dans les années 1960 [6].

Les patients victimes d'IDM n'ont pas tous le même pronostic. L'évaluation du risque après IDM est fondamentale, car elle permet d'estimer le pronostic, de décider quelles investigations complémentaires sont nécessaires, et d'établir la meilleure stratégie thérapeutique pour le patient. Cette évaluation dépend des données cliniques, des investigations fonctionnelles, et de l'imagerie.

Le risque potentiel et le coût des examens susceptibles d'affiner le pronostic sont des éléments déterminants dans le choix des stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Une classification des patients en fonction de leur niveau de risque clinique peut être proposée comme un préalable à la mise en œuvre d'examens plus complexes. Les éléments cliniques péjoratifs sont des facteurs démographiques (âge élevé, sexe féminin), la persistance de facteurs de risque (tabagisme, hypercholestérolémie...), l'existence d'antécédents d'IDM, et certaines caractéristiques de l'IDM.

Dans toutes les études, l'âge supérieur à 65 ou 70 ans est un facteur de pronostic péjoratif [7-17]. Les mortalités hospitalière et tardive augmentent de façon exponentielle avec l'âge [14]. Même après prise en compte des facteurs qui pourraient, à eux seuls, expliquer un plus mauvais pronostic, et qui sont plus fréquents chez les patients âgés – antécédents d'IDM, diabète, insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) plus basse... – ou moins fréquents (thrombolyse), l'âge reste un facteur prédictif indépendant de la mortalité précoce et tardive.

Les mortalités précoce et tardive sont plus élevées chez la femme [18-23]. Ce surcroît de mortalité est en grande partie lié au fait que les femmes sont plus âgées au moment de l'IDM et qu'elles ont plus de facteurs pronostiques péjoratifs que les hommes (diabète, antécédents d'IDM, insuffisance cardiaque...).

Les antécédents d'IDM sont un facteur de mauvais pronostic [8, 24-26].

La mortalité à long terme et le taux de récurrence d'IDM sont significativement plus bas chez les patients qui ont cessé de fumer que chez ceux qui continuent [27-30]. Ce bénéfice persiste au-delà de 6 ans [31]. En analyse multivariée, la poursuite du tabagisme après IDM est un facteur de risque de décès indépendant [32, 33].

Le diabète est un facteur de mauvais pronostic, même après analyse multivariée [10, 34, 35]. Dans le *Multi-center Postinfarction Research Group* [35], après un suivi de 19 mois, la mortalité était de 25 % chez les diabétiques, vs 8 % chez les non-diabétiques ($p < 0,01$).

Le *Coronary Drug Project Research Group* [36] et Ulvenstam et coll. [37] ont montré l'existence d'une relation significative entre l'élévation de la cholestérolémie d'une part, la mortalité globale ou cardiovasculaire ou les récurrences d'IDM non fatales d'autre part.

Après analyse multivariée, l'existence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche à la phase aiguë reste un facteur de pronostic très péjoratif [10, 12, 38, 39].

On estime qu'un *angor* survient chez environ un tiers des patients venant de faire un IDM non thrombolysé [40, 41]. La valeur pronostique de l'*angor* après IDM est controversée : pour certains, c'est un facteur péjoratif [24, 41-43], mais pas pour d'autres [8, 40].

À la phase hospitalière, les IDM antérieurs ont un taux de complications plus élevé, une FEVG plus basse et une mortalité tardive plus élevée que les IDM inférieurs ou postéro-inférieurs [44-47]. La localisation antérieure reste un facteur de mauvais pronostic même après ajustement sur le taux des CPK [47] : mortalité à 28 jours : 10 % vs 6 % pour les IDM inférieurs ; mortalité à 1 an : 18 % vs 11 %.

La valeur pronostique de l'absence d'onde Q est controversée. D'après une revue de 18 études – mais elles ont été réalisées avant l'ère de la thrombolyse – la survie à long terme est comparable qu'il y ait une onde Q ou non [48]. Dans les séries plus récentes, les ondes Q, et leur persistance, sont associées à un plus mauvais pronostic. En revanche, les IDM avec sus-décalage initial du segment ST et dont les ondes Q ont « avorté » sous l'effet de la thrombolyse ont un excellent pronostic [49, 50]. Il y aurait plus d'IDM sans onde Q chez les sujets âgés [51].

Sur l'électrocardiogramme, ont une valeur pronostique péjorative, en termes de mortalité hospitalière ou à long terme, l'étendue du sus-décalage du segment ST, qui reflète l'importance des dégâts myocardiques [52-58], la déformation de la partie terminale du complexe QRS (mortalité hospitalière) [58, 59], et le sous-décalage transitoire ou permanent du segment ST (mortalité à long terme) [60-62].

Les patients peuvent ainsi être classés dans trois catégories de risque [63], les pourcentages de risque donnés ici n'ayant de valeur qu'indicative :

Risque élevé (mortalité à 1 an > 10 %) : les patients au plus haut risque sont ceux ayant une insuffisance cardiaque persistante, une fonction ventriculaire gauche sévèrement altérée, une angine de poitrine persistante ou réapparaissant au repos ou lors d'efforts minimes, des arythmies ventriculaires, une tachycardie persistante, et ceux ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort avant la sortie [6, 7, 10, 64]. De tels patients tendent à être plus âgés, à avoir plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire, et à avoir eu déjà un IDM. La fonction ventriculaire gauche doit être évaluée. La coronarographie apporte des informations pronostiques indépendantes et permet de guider la prise en charge ultérieure, en particulier la revascularisation [65].

Risque intermédiaire (mortalité à 1 an entre 5 et 10 %) : ce sont en général des patients de plus de 55 ans, qui ont eu une insuffisance cardiaque transitoire, qui ont un antécédent d'IDM, des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle ou le diabète. Une évaluation de la dysfonction ventriculaire gauche et la recherche d'une ischémie myocardique résiduelle doivent être réalisées.

Risque bas (mortalité à 1 an < 5 %) : ce sont les patients plus jeunes (âge < 55 ans), sans antécédent d'IDM, et d'évolution simple. La fonction ventriculaire gauche doit être évaluée. Pour certains, l'investigation première la plus utile est l'épreuve d'effort (ou autre technique de recherche de l'ischémie myocardique). Pour d'autres, et parce que chez le patient jeune il faut se projeter plus loin qu'à un an – à 10, 15 ans – il est concevable de proposer d'emblée chez lui une exploration invasive.

Les patients à bas risque, sans aucun élément péjoratif, ont un bon pronostic (mortalité à 1 an : 2 à 3 %) qu'il sera probablement difficile d'améliorer, quelles que soient les interventions. Les patients à haut risque, avec plusieurs de ces éléments péjoratifs, doivent bénéficier de toutes les thérapeutiques disponibles, en particulier de la revascularisation coronaire après évaluation de la viabilité et de l'ischémie myocardiques. Entre les deux se situe le groupe des patients à risque intermédiaire, sans que le cadre puisse en être donné avec précision.

A. Évaluation non invasive

1. Recherche d'une ischémie myocardique

Recherche d'une ischémie myocardique : recommandations

Classe I :

- électrocardiogramme d'effort ;
- épreuve d'effort sous-maximale (70 % de la fréquence maximale théorique) à 4 à 6 jours ;
- épreuve d'effort limitée par les symptômes à 10 à 14 jours ;
- épreuve d'effort à 3 à 6 semaines si l'épreuve d'effort précoce était sous-maximale ;
- scintigraphie myocardique avec épreuve d'effort ou vasodilatateur ou échocardiographie à l'effort ou sous stress pharmacologique (dobutamine) lorsque les anomalies de base de l'ECG en empêchent l'interprétation (bloc de branche gauche, hypertrophie ventriculaire gauche, préexcitation ventriculaire, rythme électro-entraîné...), ou à la place de l'ECG d'effort.

Classe II :

- scintigraphie myocardique avec vasodilatateur ou échocardiographie sous stress pharmacologique (dobutamine) avant la sortie pour l'évaluation du pronostic chez les patients ne pouvant pas faire d'épreuve d'effort ;
- avant la sortie chez les patients ayant eu une coronarographie ; cependant, dans cette situation, une épreuve d'effort pour évaluation fonctionnelle ou identification d'une ischémie myocardique résiduelle peut être utile après la coronarographie en cas de lésions coronaires limites.

Classe III :

- angine de poitrine instable après l'IDM ;
- insuffisance cardiaque non compensée, arythmies ventriculaires ;
- maladies non cardiaques empêchant l'épreuve d'effort.

a. Épreuve d'effort

Le rôle de l'épreuve d'effort pour l'évaluation des patients après IDM est bien établi [24, 66-70]. Les buts de l'épreuve d'effort précoce sont :

- d'apprécier la capacité fonctionnelle et les possibilités du patient de réaliser des efforts à domicile ou au travail ;
- d'évaluer l'efficacité du traitement médical ;
- d'évaluer le risque d'événements cardiaques.

Pour la recherche d'une ischémie myocardique résiduelle, l'épreuve d'effort doit idéalement être réalisée après arrêt des traitements anti-ischémiques.

Le groupe de patients à plus haut risque est celui des patients qui ne peuvent pas réaliser l'épreuve d'effort, quelle qu'en soit la raison [71, 72]. La durée de l'exercice est aussi un élément prédictif important du pronostic. L'atteinte d'au moins 5 équivalents métaboliques sans sous-décalage du segment ST et avec une montée normale de la pression artérielle a une valeur prédictive négative importante [73].

Deux protocoles différents sont utilisés [74-77] : épreuve d'effort sous-maximale traditionnelle (fréquence cardiaque maximale de 120 à 130 battements/minute ou 70 % de la fréquence cardiaque maximale théorique pour l'âge), réalisée 4 à 6 jours après l'IDM chez des patients sans complication, épreuve d'effort limitée par les symptômes, réalisée 10 à 14 jours après l'IDM. Le moment optimal de l'épreuve d'effort après IDM n'est pas connu.

b. Scintigraphie myocardique

Dans plusieurs études, réalisées avant l'utilisation de la thrombolyse, la valeur pronostique de la scintigraphie myocardique avec épreuve d'effort était supérieure à celle de l'ECG d'effort [78-81]. La scintigraphie myocardique avec vasodilatateurs a aussi une bonne valeur pronostique [82-84]. Chez les patients qui ont eu une thrombolyse, plusieurs études ont montré que la scintigraphie myocardique avait une valeur pronostique moindre qu'auparavant [85-87], du fait surtout du risque plus bas d'événements cardiaques. Il faut rappeler les limites d'interprétation des défauts septaux, notamment en cas de bloc de branche gauche.

c. Échocardiographie

L'efficacité de l'échocardiographie de stress pour évaluer l'ischémie myocardique chez des patients coronariens est bonne, avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 89 % [88-93], mais sa valeur pour la prédiction d'événements cardiaques après IDM n'est pas clairement établie. Après IDM, la supériorité de l'échocardiographie de stress par rapport à celle de l'ECG d'effort n'est pas définitivement établie [94], même si des travaux récents le suggèrent [95-98].

d. Enregistrement ambulatoire de l'électrocardiogramme

La valeur de cet examen pour la détection de l'ischémie myocardique a été étudiée dans plusieurs travaux [99-106]. Presque un quart des patients ont des signes d'ischémie myocardique résiduelle sur l'enregistrement ambulatoire de l'ECG. La plupart des épisodes d'ischémie myocardique transitoire sont silencieux et surviennent au repos ou pendant des moments d'activité physique ou mentale modérée [107]. La présence d'une ischémie myocardique sur l'enregistrement ambulatoire de l'ECG augmente le risque d'événement cardiaque [99-106]. Dans une étude récente, l'*odds-ratio* de décès ou d'IDM non fatal à 1 an, pour les patients avec, par rapport aux patients sans ischémie myocardique ambulatoire, était de 2,3 [106]. Il n'y a cependant pas suffisamment de preuves de l'apport de l'enregistrement ambulatoire de l'ECG par rapport à l'ECG d'effort pour recommander sa réalisation chez tous les patients après IDM dans le but de rechercher une ischémie myocardique.

2. Appréciation de la fonction ventriculaire gauche et de la taille de l'IDM

La fonction ventriculaire gauche après IDM est un des éléments les plus importants du pronostic [40, 108-110]. De nombreuses méthodes permettent de l'apprécier :

- éléments cliniques : symptômes (dyspnée), classe maximale de la classification de Killip et Kimball pendant le séjour dans l'unité de soins intensifs ;
- examen clinique (râles crépitants, fréquence cardiaque, B3, augmentation de la pression veineuse jugulaire, cardiomégalie) ;
- durée de l'épreuve d'effort ;
- appréciation de la FEVG par ventriculographie de contraste, ventriculographie isotopique, ou échocardiographie bidimensionnelle.

Dans l'étude de White et al. [32], chez 605 patients ayant eu une ventriculographie de contraste 1 à 2 mois après l'IDM, la dilatation ventriculaire (volume télésystolique > 130 mL) prédisait la mortalité mieux qu'une FEVG < 40 % ou un volume télédiastolique augmenté.

La taille finale de l'IDM est un déterminant majeur de la survie et de la qualité de vie après IDM. Au-delà de la valeur pronostique du pic enzymatique, la détermination isotopique de la FEVG est performante pour préciser la taille de l'IDM [40, 111-114]. La scintigraphie myocardique peut aussi être utilisée pour apprécier la taille de l'IDM [112, 115-120]. Deux études ont montré l'association entre taille de l'IDM et mortalité [112, 121].

3. Étude de la viabilité myocardique

Jusqu'à un tiers des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche importante peuvent être améliorés par la revascularisation [122], ce qui est en grande partie la conséquence de l'amélioration de la fonction contractile des segments myocardiques hibernants. Les phénomènes de sidération et d'hibernation concernent des territoires myocardiques qui sont le siège d'une dysfonction segmentaire réversible. Le myocarde hibernant est le siège d'une hypoperfusion chronique et il est susceptible de récupération contractile après revascularisation coronaire [123]. L'identification d'une dysfonction ventriculaire gauche étendue et réversible a une valeur pronostique importante et peut aider à optimiser la prise en charge médicale [124]. Plusieurs méthodes permettent d'évaluer la viabilité myocardique : scintigraphie myocardique au thallium au repos avec redistribution, échocardiographie à l'effort ou sous stress pharmacologique (dobutamine à faible dose), la plus sensible étant la tomographie à émission de positons dont la disponibilité est toutefois très restreinte en France. La documentation d'une viabilité dans une zone hypokinétique ne permet cependant pas de prédire avec certitude une récupération contractile après revascularisation.

4. Appréciation du risque rythmique et de mort subite

Appréciation du risque rythmique et de mort subite : recommandations

Classe II :

Enregistrement ambulatoire de l'ECG, ECG à haute amplification, étude de la variabilité de la fréquence cardiaque, évaluation de la sensibilité du baroréflexe, examens isolés ou associés entre eux ou à d'autres examens, y compris les tests fonctionnels (FEVG, épreuve d'effort) pour l'évaluation du risque après IDM, en particulier chez les patients considérés comme à risque élevé (notamment FEVG < 40 %), quand les résultats peuvent influencer la prise en charge ou dans un but de recherche clinique.

Ce paragraphe ne concerne que les patients qui n'ont pas présenté de troubles du rythme ventriculaire graves après la phase initiale de l'IDM. Les patients qui ont présenté un épisode de tachycardie ventriculaire (TV) soutenue ou un épisode de fibrillation ventriculaire (FV) après la phase aiguë doivent avoir un bilan électrophysiologique approfondi, incluant la stimulation ventriculaire droite programmée.

La fonction ventriculaire gauche est le paramètre le plus important pour distinguer les patients à haut et à faible risque rythmique. Dans toutes les études, le risque de mort subite est très faible quand la FEVG est supérieure à 40 % [38, 40]. Quand la FEVG est supérieure à 40 %, aucune intervention thérapeutique « prophylactique » n'a démontré de bénéfice en termes de mortalité subite. Les stratégies de stratification du risque n'ont donc que peu d'intérêt. En revanche, quand la FEVG est inférieure à 40 %, il est important d'évaluer le risque rythmique, car des interventions thérapeutiques peuvent être justifiées. Outre le traitement bêtabloquant et les interrogations vis-à-vis de l'amiodarone, le défibrillateur a aujourd'hui démontré son efficacité chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche et des troubles du rythme ventriculaire (TV non soutenues) asymptomatiques, documentés soit par le test d'effort soit par l'enregistrement ambulatoire de l'ECG, à partir du 4^e jour après l'IDM [125, 126]. Ces patients doivent avoir une stimulation ventriculaire droite programmée car l'étude MUSTT [125] a démontré que, lorsqu'il y avait un trouble du rythme ventriculaire soutenu et inductible, l'implantation prophylactique d'un défibrillateur automatique entraînait une réduction significative de la mortalité globale et de la mortalité subite.

Le risque d'arythmie ventriculaire maligne après la sortie est plus élevé durant la première année [127-131]. Une TV monomorphe soutenue induite lors de l'étude électrophysiologique est associée à un taux élevé d'événements arythmiques [132], mais il faut un examen invasif, qui a une spécificité basse. Des ESV fréquentes, ou des TV non soutenues, sur un enregistrement ambulatoire de l'ECG avant la sortie, sont associées à une mortalité plus élevée [127-136].

L'ECG à haute amplification permet d'identifier une conduction fragmentée et retardée dans la zone de l'IDM, sous forme de potentiels tardifs à la fin du complexe QRS, ce qui représente un substrat anatomique prédisposant aux TV par réentrée. La présence de potentiels tardifs est associée à une augmentation de l'incidence de la mort subite chez les patients après IDM [137-139]. La valeur prédictive de l'ECG à haute amplification est variable d'une étude à l'autre [133-135].

La variabilité de la fréquence cardiaque est un reflet de l'interaction des systèmes sympathique et vagal. Elle peut être étudiée de plusieurs façons [140, 141]. Une variabilité basse de la fréquence cardiaque, qui indique une diminution du tonus vagal, est associée à une mortalité accrue, y compris mortalité subite, chez les patients ayant eu un IDM [140, 142] et peut avoir une valeur pronostique complémentaire de celle d'autres paramètres [135, 142].

La sensibilité du barorécepteur quantifie également l'influence du tonus parasympathique sur le cœur [143]. Dans des études préliminaires, la diminution de la sensibilité du baroréflexe est associée à une augmentation de la susceptibilité aux événements arythmiques [144-147].

En pratique, on ne peut cependant recommander la réalisation systémique de ces divers examens, pour deux raisons. Premièrement, alors que leur valeur prédictive négative est bonne (généralement > 90 %), la valeur prédictive positive est trop basse (< 30 %). Deuxièmement, même si la valeur prédictive positive peut être un peu augmentée par la combinaison de plusieurs examens, les implications thérapeutiques ne sont pas claires [148]. En revanche, en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche, l'épreuve d'effort et l'enregistrement ambulatoire de l'ECG doivent toujours être réalisés, la mise en évidence de TV non soutenues devant conduire à un bilan approfondi.

B. Coronaro(ventriculo)graphie

Coronaro(ventriculo)graphie : recommandations

Classe I :

- ischémie myocardique spontanée ou provoquée par un effort minime ;
- avant le traitement d'une complication mécanique (insuffisance mitrale, communication interventriculaire, pseudo-anévrisme, anévrisme ventriculaire...) ;
- instabilité hémodynamique persistante ;
- IDM sans sus-décalage initial du segment ST.

Classe II :

- suspicion de mécanisme physiopathologique inhabituel (embolie coronaire, certaines maladies métaboliques ou hématologiques, spasme coronaire, traumatisme...) ;
- dysfonction ventriculaire gauche importante (FEVG = 40 %), insuffisance cardiaque, antécédent de revascularisation ou arythmie ventriculaire maligne ;
 - insuffisance cardiaque à la phase aiguë, transitoire, avec FEVG > 40 % lors du bilan après IDM ;
 - TV récidivante ou FV chez des patients chez lesquels il n'y a pas de preuve d'ischémie myocardique résiduelle ;
 - coronarographie systématique et angioplastie de l'artère responsable de l'IDM dans les jours suivant une thrombolyse ;
 - IDM d'excellent pronostic spontané, sans éléments en faveur d'une diffusion de la maladie athéromateuse ;

- profession à risque (chauffeurs professionnels, travail en hauteur...) ;
- coronarographie après IDM avec sus-décalage du segment ST.

Classe III :

- patients considérés comme non candidats à une revascularisation coronaire, pour des raisons médicales non cardiaques ou personnelles liées au patient.

Ne sont pas envisagées ici les indications de coronarographie pendant le séjour dans l'unité de soins intensifs.

Les indications de coronarographie après un IDM sont conditionnées par le bénéfice escompté de la revascularisation.

Dans les IDM avec sus-décalage initial du segment ST, il n'existe pas d'argument en faveur d'une revascularisation systématique de l'artère responsable de l'IDM après la phase aiguë, qu'il s'agisse d'une sténose résiduelle (après thrombolyse notamment) ou d'une occlusion. Les indications de revascularisation devraient être envisagées après documentation de l'ischémie et/ou de la viabilité résiduelles [149].

L'étude DANAMI [150] a comparé une stratégie de revascularisation et une stratégie conservatrice chez 1 008 patients ayant eu un IDM thrombolysé et chez lesquels il existait une ischémie spontanée ou documentée par un ECG d'effort systématique sous traitement. Dans les 2 mois suivant l'infarctus, la fréquence des revascularisations était de 82 % dans le groupe revascularisation et de 1,6 % dans le groupe conservateur. Après un suivi moyen de 2,4 ans, la stratégie de revascularisation se traduisait par une incidence moindre de récurrences d'IDM (5,6 % vs 10,6 % ; $p = 0,004$) et d'hospitalisations pour angor instable (17,9 % vs 29,5 % ; $p < 0,0001$), sans qu'il y ait de différence significative en termes de mortalité (3,6 % vs 4,4 %).

Il est de plus en plus fréquent que, à la phase aiguë de l'IDM, les patients aient une coronarographie en urgence après une thrombolyse du fait d'une suspicion d'échec de celle-ci et/ou soient traités par angioplastie primaire. Chez ces patients, le problème des explorations durant la phase hospitalière se pose différemment puisqu'il s'agit alors, le réseau coronaire étant connu, d'évaluer le potentiel ischémique des lésions situées dans les autres territoires coronaires, la fonction ventriculaire gauche et le risque rythmique. Sauf cas particulier, il n'est pas recommandé de réaliser précocement une angioplastie des sténoses dans les territoires autres que celui de l'IDM en l'absence d'ischémie documentée. Si elle est indiquée, il est préférable de la repousser de plusieurs semaines afin de limiter les risques de dysfonction ventriculaire gauche aiguë.

Dans les IDM sans sus-décalage initial du segment ST, plusieurs essais cliniques récents ont conduit à des conclusions contradictoires sur l'intérêt d'une coronarographie précoce systématique en vue d'une stratégie de revascularisation. Les études en défaveur d'une stratégie invasive [151-153] sont toutefois critiquables en raison de l'exclusion de patients à haut risque, du faible taux de revascularisations effectives ou de complications anormalement fréquentes chez les patients revascularisés. En revanche, l'étude FRISC II montre un bénéfice significatif de la stratégie invasive.

Dans FRISC II [154, 155], 2 457 patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST ont été randomisés entre des stratégies invasive et non invasive ; 57 des patients avaient une élévation de la troponine T. Les fréquences respectives de coronarographie étaient de 96 % et 10 % à 1 semaine, celle des revascularisations de 71 % et 9 % à 1 semaine et 78 % et 43 % à 1 an. À 1 an, il existait un bénéfice significatif de la stratégie invasive en termes de mortalité (2,2 % vs 3,9 % ; $p = 0,016$) et en termes de survenue d'un IDM (8,6 % vs 11,6 % ; $p = 0,015$). La réduction du risque était de 26 % (intervalle de confiance à 95 % : 8 %-40 % ; $p = 0,005$) pour le critère composite décès ou IDM.

C. Stratégies des explorations après IDM

Les patients considérés cliniquement comme à haut risque doivent avoir une coronarographie, afin d'identifier les candidats à une revascularisation [156]. Les patients sans complication après IDM doivent avoir une épreuve d'effort, idéalement réalisée après arrêt des traitements anti-ischémiques, soit sous-maximale (70 % de la fréquence maximale théorique) avant la sortie, soit limitée par les symptômes deux semaines après la sortie. Les patients qui atteignent au moins 5 équivalents métaboliques sont traités médicalement. S'il y a des signes d'ischémie myocardique sévère à un niveau d'effort faible, ou impossibilité d'atteindre 3 à 4 équivalents métaboliques, ou chute de la pression artérielle pendant l'épreuve d'effort, une coronarographie est indiquée.

Il faut cependant souligner que la valeur prédictive positive des divers tests non invasifs a diminué avec l'amélioration du pronostic à long terme, en particulier chez les patients à haut risque et qui ont reçu une thrombolyse.

Chez les patients chez lesquels l'ECG de repos est ininterprétable du fait par exemple d'un bloc de branche gauche, d'anomalies importantes du segment ST, ou d'un traitement digitalique, une scintigraphie myocardique isotopique avec épreuve d'effort ou une échocardiographie de stress doit être réalisée, le choix de la méthode dépendant de l'expérience et des disponibilités locales. Des faux positifs de la scintigraphie myocardique sont toutefois possibles en cas de bloc de branche gauche. Chez le patient ne pouvant pas réaliser un effort, des agents pharmacologiques peuvent être utilisés. Avec l'épreuve d'effort (ou équivalent), les patients peuvent être classés dans un groupe à relativement haut ou bas risque d'événements cardiaques futurs.

II. THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES

A. Bêtabloquants

Bêtabloquants : recommandations

Classe I :

- tous les patients (y compris en cas d'insuffisance cardiaque, sous réserve d'une surveillance étroite) sauf ceux à bas risque, sans contre-indication au traitement bêtabloquant. Le traitement doit être commencé dans les premiers jours suivant l'IDM (s'il n'a pas été mis en œuvre à la phase tout aiguë) et continué indéfiniment.

Classe II :

- patients à bas risque ;
- IDM sans sus-décalage initial du segment ST.

L'évaluation de l'intérêt des bêtabloquants après un IDM est déjà ancienne. Leur efficacité a été clairement démontrée, pourtant ils paraissent moins souvent utilisés qu'ils ne le devraient.

Après celles de Yusuf et al. [157] et du *Beta-Blocker Pooling Project* [158], une méta-analyse récente [159] a inclus 82 essais randomisés [160-242] – 54 234 patients – pour lesquels il y avait des données de mortalité globale ; 31 essais étudiaient l'effet des bêtabloquants à long terme, de 6 à 48 mois. Dans les essais à long terme, la mortalité est de 11,0 % dans les groupes placebo et de 8,4 % dans les groupes traités ; la réduction relative du risque (RRR) de décès est de 23 % (intervalle de confiance à 95 % : 15 à 31 %). La réduction annuelle absolue est de 1,2 décès pour 100 patients traités. En d'autres termes, 84 patients doivent être traités pour éviter – ou retarder – un décès. Il faut traiter 107 patients pendant un an pour éviter une récurrence d'IDM.

Quels sont les facteurs prédictifs du bénéfice à long terme ?

- il y a une tendance au bénéfice lorsque le traitement a été commencé par voie intraveineuse (RRR : 13 %), mais cela n'est pas significatif ;
- il y a une tendance à un *moins* bénéfice avec les bêtabloquants cardioselectifs (RRR : -10 %), mais cela n'est pas significatif ;
- il y a une tendance forte à un *moins* bénéfice en cas d'activité sympathomimétique intrinsèque forte (RRR : - 19 %), presque significative (intervalle de confiance à 95 % : - 47 % ± 4 %) ;
- il n'y a pas de différence de bénéfice selon que les essais ont été réalisés avant ou depuis l'utilisation des thrombolytiques d'une part, de l'aspirine d'autre part ;
- il y a une réduction significative de la mortalité avec 4 bêtabloquants seulement : acébutolol (RRR : 51 %), métoprolol (RRR : 20 %), propranolol (RRR : 29 %), timolol (RRR : 41 %).

Alors qu'il y avait classiquement des contre-indications relatives, interdisant de prescrire des β -bloquants chez certains patients, des éléments nouveaux suggèrent que les bénéfices des β -bloquants en termes de réduction du risque de récurrence d'IDM et du risque de décès dépassent le risque de ce traitement, même chez des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (voire un asthme contrôlé), une atteinte vasculaire périphérique sévère, un intervalle PR supérieur à 0,24 s ou une insuffisance cardiaque, sous réserve d'une surveillance attentive. Un diabète, même insulino-dépendant, ne représente pas une contre-indication au traitement β -bloquant, bien au contraire, car le bénéfice est important [243-250].

Un bénéfice semblant exister quels que soient l'âge, le sexe et le pronostic, tous les patients doivent recevoir un β -bloquant en l'absence de contre-indication, même s'il apparaît que ce sont les patients les plus graves qui tirent le plus avantage du traitement. On peut ainsi discuter de l'intérêt de la prescription d'un β -bloquant chez les patients considérés à bas risque.

Les essais cliniques ont un suivi moyen d'un an. Le gain de mortalité apparaît très tôt puis se maintient. Après la première année, la mortalité devient faible, les études perdent leur puissance et ne permettent plus de déterminer si le traitement reste efficace. Si bénéfice il y a à traiter après la première année, il est minime, il ne pourra probablement jamais être mis en évidence, et il faut le mettre en balance avec l'observance, le coût, et les risques d'un traitement β -bloquant au long cours.

Il est licite d'utiliser les molécules qui ont montré la plus grande efficacité et de rejeter celles dont l'effet n'est pas prouvé ou délétère. En France, l'Agence du Médicament n'a autorisé l'indication « traitement au long cours après IDM (réduction de la mortalité) » que pour 4 molécules – propranolol, métoprolol, acébutolol, timolol – suivant ainsi les résultats des essais thérapeutiques ayant montré individuellement l'efficacité de la molécule testée.

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

B. Antagonistes calciques

Du fait des effets des antagonistes calciques, et de leur utilisation, dans l'angine de poitrine, il était concevable de les utiliser également après IDM. Il existe six essais de la prévention secondaire à long terme : l'essai MIS de la lidoflazine [251], les deux essais danois DAVIT I [252] et II [253] et l'essai italien CRIS du vérapamil [254], l'essai SPRINT de la nifédipine [255], et l'essai MDPIT du diltiazem [256].

Il n'y a pas eu de diminution de la mortalité sous lidoflazine dans la Myocardial Infarction Study.

Dans le premier essai DAVIT [252], le traitement était commencé par voie intraveineuse. Le taux de décès à 6 mois fut de 12,8 % dans le groupe vérapamil et de 13,9 % dans le groupe placebo, différence non significative. Les décès étaient plus fréquents dans le groupe vérapamil que dans le groupe placebo durant les trois premières semaines (9,5 %

vs 8,1 %), ce qui a conduit à l'étude DAVIT II [253] dans laquelle le vérapamil était introduit au moins après la première semaine après l'IDM, et pendant une durée plus longue – 12 à 18 mois. La moindre mortalité dans le groupe vérapamil n'était pas statistiquement différente de celle du groupe placebo : 11,1 % vs 13,8 %. Les récurrences d'IDM étaient significativement moins fréquentes ($p = 0,04$) dans le groupe traité : 11,0 % vs 13,2 %. Le vérapamil avait une efficacité nette lorsqu'il n'y avait pas d'insuffisance cardiaque : mortalité : 7,7 % vs 11,8 % ($p = 0,02$). En revanche, il n'y avait pas de différence dans le sous-groupe des patients avec insuffisance cardiaque : mortalité : 17,9 % sous vérapamil, 17,5 % sous placebo (NS). Dans l'essai italien [254], il n'y a pas eu de diminution de la mortalité ou du taux de récurrence d'IDM.

Dans l'essai israélien SPRINT [255] de la nifédipine à libération immédiate (30 mg/j), après une surveillance moyenne de 10 mois, le taux de décès fut similaire dans les deux groupes : 5,8 % dans le groupe nifédipine, 5,7 % dans le groupe placebo. Ces résultats négatifs pouvant être attribués à une posologie trop faible, un début du traitement trop tardif, les investigateurs ont décidé de réaliser l'essai SPRINT II [257]. La nifédipine à libération immédiate (ou son placebo) à la dose de 60 mg/j, était introduite le plus tôt possible après l'IDM. L'essai a été arrêté prématurément du fait d'un surcroît de mortalité précoce sous nifédipine.

L'essai de Gibson et al. [258] dans l'IDM sans onde Q est exclu, l'évaluation de l'effet du diltiazem étant faite au 14^e jour. L'effet à long terme du diltiazem a été étudié dans le Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial [256]. Après un suivi moyen de 25 mois, la mortalité fut identique dans les deux groupes : 13,4 % dans le groupe traité, 13,6 % dans le groupe placebo. Le taux de premiers événements majeurs – décès d'origine cardiaque ou récurrence d'IDM – était légèrement inférieur dans le groupe traité à celui du groupe placebo (16,4 % vs 18,3 %), ce de façon non significative (risque relatif : 0,90 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,74 - 1,08).

Plusieurs méta-analyses [259-261] confirment ces données.

Ainsi, au seul titre de la prévention secondaire, il n'y a pas de justification en provenance des essais thérapeutiques à la prescription systématique d'un antagoniste calcique après IDM. Cela est sûrement toujours vrai pour la nifédipine. Le diltiazem et le vérapamil, s'ils ne diminuent pas le taux de mortalité, paraissent influencer favorablement le taux de récurrence d'IDM. Les contre-indications doivent bien entendu être respectées. La prescription d'un β -bloquant, quand elle est possible, doit être privilégiée.

Les antagonistes calciques peuvent être utilisés à titre symptomatique chez les patients ayant, après IDM, une angine de poitrine ou une hypertension artérielle mal contrôlée par les β -bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Si les β -bloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés, les antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil ou diltiazem) peuvent être justifiés chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche préservée [262-274]. Le vérapamil est le seul antagoniste calcique ayant une autorisation de mise sur le marché pour la « prévention secondaire de l'IDM en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par β -bloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque ».

C. Dérivés nitrés

Pendant longtemps, les dérivés nitrés ont été utilisés presque systématiquement dans l'IDM, par habitude clinique. Cette pratique justifiée par des essais cliniques effectués dans les années 1970-1980 [275-281] est remise en cause par les résultats des études ISIS-4 et GISSI-3.

L'essai ISIS-4 a inclus 58 050 patients ayant une suspicion d'IDM depuis moins de 24 heures [282]. Le mononitrate d'isosorbide était donné à la dose de 30 mg per os au moment de la prise en charge, 60 mg chaque matin pendant 5 semaines ensuite. Il n'y a pas eu de réduction significative de la mortalité à 5 semaines : groupe traité : 7,3 % ; groupe placebo : 7,5 %. En revanche, la mortalité très précoce (J0-J1) était significativement abaissée dans le groupe recevant du mononitrate : 1,77 % vs 2,16 % ($p < 0,001$). Le traitement n'apportait pas de bénéfice quels que soient les sous-groupes étudiés.

L'essai GISSI-3 a inclus 19 394 patients présentant une suspicion d'IDM [283]. Les patients recevaient de la trinitrine par voie intraveineuse pendant 24 heures, avec un relais par un patch de 10 mg de glycéryl-trinitrate. La trinitrine n'a pas eu d'effet sur la mortalité à 6 semaines : groupe traité : 6,5 % ; groupe contrôle : 6,9 % (NS). La fonction ventriculaire gauche n'était pas améliorée par les nitrés. En revanche, la mortalité était plus faible dans le groupe recevant lisinopril et nitrés que dans le groupe recevant du lisinopril seul.

L'étude ESPRIM a évalué l'effet de la molsidomine [284]. Ce traitement débuté par voie intraveineuse avec relais per os n'a pas permis d'améliorer la mortalité à 35 jours par rapport au groupe placebo. Là encore, la mortalité était relativement faible : groupe traité : 8,4 % ; groupe contrôle : 8,8 %.

En conclusion, la prescription systématique (au seul titre de la prévention secondaire) de dérivés nitrés ne doit pas être recommandée. Il est cependant possible qu'ils aient un intérêt chez les patients ayant un mauvais pronostic, particulièrement ceux qui ne peuvent bénéficier d'un traitement optimal et en premier lieu les patients qui ne peuvent avoir une thrombolyse.

D. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les essais à court terme ne sont pas envisagés ici, car n'entrant pas dans le cadre de ces recommandations.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) diminuent les conditions de charge du ventricule gauche et limitent à terme l'hypertrophie myocardique. Dans l'IDM :

- à court terme, sur la zone infarctée : les IEC limitent son expansion, par diminution des forces intracavitaires ;
- à long terme, sur le myocarde non infarcté : les IEC diminuent la dilatation ventriculaire et l'hypertrophie.

Quatre essais thérapeutiques ont testé les IEC à long terme, dans des groupes à haut risque [285] :

- AIRE [286] : insuffisance cardiaque ;
- SAVE [287] : dysfonction ventriculaire gauche (FEVG isotopique $\geq 0,40$) sans insuffisance cardiaque ;
- SMILE [288] : IDM antérieurs non thrombolysés, traités par IEC pendant 6 semaines, évaluation à 6 semaines et à 1 an ;
- TRACE [289] : dysfonction ventriculaire gauche (à l'échocardiographie, *wall motion index* $< 1,2$, soit une FEVG $< 0,35$).

Les IDM à haut risque ont une mortalité spontanée élevée ; ce sont ceux qui bénéficient le plus des IEC (tableau I).

Un traitement IEC à long terme doit être proposé à tous les patients à haut risque hémodynamique, c'est-à-dire ceux ayant présenté une insuffisance cardiaque clinique ou une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG = 40 %). L'exploration isotopique est coûteuse, et il serait déraisonnable de réaliser cet examen face à tout IDM. L'échographie - bien faite - à la façon de l'essai TRACE paraît devoir être recommandée, en appui de la clinique. Parce que l'hypotension orthostatique est nettement plus fréquente dans les essais dans lesquels le traitement est commencé tôt, il semble raisonnable d'attendre le 2^e jour pour commencer le traitement, en l'absence d'hémodynamique instable.

TABLEAU I - EFFETS DES IEC DANS L'IDM

Essai	durée suivi	% décès		réduction du risque		P	nombre de vies « sauvées » en traitant 100 patients pendant 1 an
		placebo	IEC	relative	absolue		
AIRE	15 mois	22,6	16,9	27 %	5,7 %	0,002	4,6
SAVE	42 mois	24,6	20,4	19 %	4,2 %	0,02	1,2
SMILE	1 an*	14,1	10,0	29 %	4,1 %	0,01	4,1
TRACE	24-50 mois	42,3	34,7	22 %	7,6 %	0,001	2,4

* : traitement pendant 6 semaines

Quatre IEC ont l'autorisation de mise sur le marché en prévention secondaire après IDM : le captopril (25 à 50 mg 3 fois par jour), le lisinopril (10 mg 1 fois par jour), le ramipril (5 mg 2 fois par jour), et le trandolapril (2 à 4 mg 1 fois par jour).

Plus récemment, l'étude HOPE apporte des arguments en faveur d'un élargissement des indications des IEC après IDM, en particulier chez le diabétique [290].

Cette étude a porté sur 9541 patients âgés d'au moins 55 ans et présentant un antécédent clinique de localisation d'athérome (coronaire, cérébral ou des membres inférieurs) ou un diabète associé à au moins un autre facteur de risque. À 5 ans, le critère composite (décès cardiovasculaire, IDM ou accident vasculaire cérébral) était diminué de 22 % (14 % vs 17,8 % ; $p < 0,001$) dans le groupe ramipril (10mg/j) et la mortalité cardiovasculaire était diminuée de 26 % (6,1 % vs 8,1 % ; $p < 0,001$). Cet effet des IEC ne pouvait être imputé au seul effet hémodynamique dans la mesure où les patients avaient tous une FEVG ≥ 40 %.

E. Anti-thrombotiques

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

1. Antiagrégants plaquettaires

Plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés ont apporté des arguments en faveur de la prescription au long cours des AAP, mais il a fallu attendre la publication de la méta-analyse de l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* pour démontrer un effet bénéfique de ces traitements, essentiellement l'aspirine, sur la mortalité [291, 292].

Cette méta-analyse inclut tous les essais randomisés qui ont testé l'efficacité des AAP par rapport à un placebo, cela dans la plupart des indications cardio-vasculaires. Onze essais ont testé les AAP après IDM. Le traitement prescrit est l'aspirine dans la plupart des cas (sulfinpyrazone : deux essais ; dipyridamole : un essai). La durée moyenne de suivi des patients est de 27 mois. Le bénéfice des AAP sur les événements vasculaires (somme des décès cardio-vasculaires, des IDM non fatals et des accidents vasculaires cérébraux non fatals) est évident, que ce soit en termes de réduction relative du risque (25 %) ou de réduction absolue (3,6 % ; $p < 0,00001$).

La *Coronary Drug Project Aspirin Study* a testé l'aspirine (972 mg par jour) vs placebo en double insu chez 1 529 patients après IDM [293, 294]. La mortalité annuelle fut de 4,5 % dans le groupe placebo et de 3,2 % dans le groupe traité, soit une réduction relative du risque de 32 %, à la limite de la signification statistique ($p = 0,057$). Il faut noter que l'antécédent d'IDM remontait à plus de 5 ans pour 75 % des patients inclus. L'étude AMIS (*Aspirin Myocardial Infarction Study*) a également inclus des patients tardivement après IDM (délai moyen : 25 mois) [295, 296]. Malgré un effectif plus important (4 524) et une durée de suivi de 3,2 ans, cet essai d'un gramme d'aspirine par jour n'a pas montré de réduction significative de la mortalité totale. En revanche, il y a eu une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux.

Dans la *Persantine-Aspirin Reinfarction Study* (PARIS), l'association aspirine (972 mg/j) et dipyridamole (225 mg/j) était comparée à l'aspirine seule (972 mg/j) et à un placebo [297]. Avec l'association aspirine-dipyridamole par rapport au placebo, il y a eu une réduction absolue de 14 accidents coronariens majeurs (décès coronaire et/ou récurrence d'IDM) pour 1 000 patients-années, soit une réduction relative du risque de 30 % ($p = 0,03$). Comme une analyse en sous-groupes suggérait une meilleure efficacité du traitement chez les patients inclus le plus précocement après l'IDM, l'étude PARIS II a testé l'association aspirine-dipyridamole vs placebo chez des patients ayant présenté un IDM moins de quatre mois auparavant [298]. Les résultats de cet essai sont similaires à ceux du précédent, avec une réduction encore plus significative du risque d'accident coronarien majeur, mais sans effet sur la mortalité.

CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) est un essai thérapeutique randomisé en double insu comparant les effets du clopidogrel (75 mg/j) et de l'aspirine (325 mg/j) sur le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'IDM ou de décès de cause vasculaire, chez 19 185 patients ayant un accident vasculaire cérébral ischémique récent, un IDM récent, ou une artériopathie des membres inférieurs [299]. Le suivi moyen a été de 1,9 an. Le taux annuel d'événement combiné IDM non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal ou décès d'origine vasculaire a été de 5,32 % sous clopidogrel et de 5,83 % sous aspirine, soit une réduction relative du risque de 8,7 % ($p = 0,043$). Une stratification avait été prévue

a priori selon l'événement justifiant l'inclusion dans l'étude. Le taux annuel d'événements primaires était de 5,03 % dans le groupe clopidogrel et de 4,84 % dans le groupe aspirine pour les patients inclus du fait d'un IDM.

Ainsi, c'est surtout l'aspirine qui a été étudiée et qui a fait la preuve de son efficacité ; l'association aspirine-dipyridamole ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire ; le bénéfice apporté concerne surtout le risque d'accident coronarien majeur ou d'accident vasculaire cérébral ; l'aspirine diminue également la mortalité, mais à la limite de la signification statistique, dans un seul essai.

La dose d'aspirine testée était supérieure à 900 mg/j. À telle dose, les effets secondaires sont le plus souvent plus fréquents dans les groupes traités, à type d'ulcère, de gastrite, de gastralgies ou de syndromes hémorragiques. Cependant, de nombreux essais conduits dans d'autres indications (prévention secondaire après accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire [300, 301], angor stable [302], fibrillation atriale [303]) sont clairement en faveur d'une efficacité de l'aspirine prescrite à faible dose (300 mg, voire 75 mg) et montrent que ces doses faibles ne sont ni plus, ni moins, efficaces que les fortes doses, mais qu'elles permettent de réduire nettement les complications hémorragiques et gastro-intestinales. Ces données, et l'absence d'hétérogénéité entre les essais conduits chez les patients à haut risque vasculaire (après IDM, après accident vasculaire cérébral, en cas d'angor stable ou instable...) dans l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* autorisent à penser qu'après IDM également, le bénéfice de l'aspirine est conservé pour des doses plus faibles (inférieures à 300 mg), qui sont par ailleurs mieux tolérées.

L'aspirine doit être prescrite indéfiniment.

En cas d'allergie ou d'intolérance à l'aspirine, un autre antiagrégant doit être prescrit. Les données les plus solides concernent les thiénopyridines (clopidogrel et ticlopidine). Compte tenu des risques hématologiques de la ticlopidine et des résultats de CAPRIE, le clopidogrel apparaît alors un choix logique dans ce contexte.

2. Anticoagulants

Anticoagulants : recommandations

Classe I :

- patients ne pouvant pas prendre d'antiagrégant plaquettaire ;
- fibrillation atriale persistante ;
- thrombus intraventriculaire gauche (jusqu'à sa disparition ?).

Classe II :

- fibrillation atriale paroxystique (pendant quelques mois ?) ;
- dysfonction systolique du ventricule gauche sévère, avec ou sans insuffisance cardiaque.

Les indications du traitement anticoagulant au long cours après IDM restent controversées.

En 1970, l'*International Anticoagulant Review Group* analysait les résultats de neuf études prospectives (cinq études randomisées, et quatre dont l'allocation était considérée comme acceptable par les auteurs) [304]. Les AVK diminuaient de 20 % la mortalité chez les sujets victimes d'IDM. En 1983, une méta-analyse des essais randomisés confirmait l'efficacité des AVK au long cours après un IDM [305].

La *Sixty Plus Reinfarction Study* a étudié les effets de la poursuite des AVK chez 878 patients de plus de 60 ans ayant eu un IDM et recevant des AVK depuis au moins 6 mois [306, 307]. La poursuite du traitement s'accompagnait d'une réduction, à la limite de la signification statistique ($p = 0,07$), de la mor-

talité globale, et d'une réduction significative ($p < 0,001$) des récurrences d'IDM (tableau II). WARIS (*Warfarin Reinfarction Study*) a inclus 1 214 hommes et femmes de moins de 76 ans [308]. Il y a eu dans le groupe traité une réduction de la mortalité globale de 25 ($p = 0,03$) – soit 15 décès évités pour 1000 patients traités –, une réduction des récurrences d'IDM de 34 % ($p < 0,001$) et une réduction des accidents vasculaires cérébraux, hémorragiques ou non, de 55 % ($p = 0,001$). Le taux d'accidents hémorragiques sévères, ayant nécessité une transfusion ou une intervention chirurgicale, était plus élevé dans le groupe traité par AVK (environ 6 pour 1000 patients traités par an). ASPECT (*Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis*) a inclus 3 404 hommes et femmes, sans limite d'âge [309]. L'effet des AVK (nicoumalone ou phenprocoumon) sur la mortalité globale était modéré et non significatif. En revanche, il existait une diminution significative des récurrences d'IDM et des accidents vasculaires cérébraux. Par ailleurs, il y avait une augmentation significative des hémorragies graves dans le groupe AVK : risque relatif = 3,87 ; intervalle de confiance à 95 % = 2,33-6,41.

TABLEAU II – RÉSULTATS DES ESSAIS DES AVK À LONG TERME

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

Ainsi :

- les AVK prescrits en prévention secondaire après un IDM ont entraîné une réduction de la mortalité globale dans toutes les études ;
- cette réduction est significative uniquement dans l'étude WARIS ;
- toutes les études montrent une réduction significative du taux de récurrence d'IDM ;
- toutes les études mettent également en évidence un risque hémorragique important ;
- l'INR visé dans ces études est compris entre 2,8 et 4,8 ;
- la durée de suivi de ces études est de 2 ans ; on peut raisonnablement penser que le bénéfice des AVK persiste au-delà ; le rapport bénéfice/risque mérite certainement d'être reconsidéré fréquemment, au cas par cas.

Quelques études comparent AVK et AAP.

L'étude EPSIM a comparé les effets d'un AVK, laissé au choix de l'investigateur (taux de prothrombine entre 25 et 35 %) et de l'aspirine à forte dose (1,5 g par jour) [310]. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes de mortalité globale. Les récurrences d'IDM semblaient plus fréquentes avec l'aspirine (5 % vs 3 %), mais cette différence n'était pas significative. Les accidents hémorragiques ont été plus fréquents dans le groupe AVK et les ulcères gastriques plus fréquents dans le groupe aspirine. L'essai APRICOT est une étude angiographique, dans une population particulière : patients de moins de 70 ans, ayant fait un IDM, thrombolysé, et dont l'artère en cause n'était pas occluse sur la coronarographie réalisée dans les 48 heures suivant l'IDM [311]. Les patients ont reçu soit de l'aspirine (325 mg/jour), soit de la warfarine, soit un placebo. Une nouvelle coronarographie était réalisée après 3 mois. Le taux de réocclusion n'était pas différent dans les 3 groupes. Dans l'étude CARS (*Coumadine Aspirin Reinfarction Study*), les investigateurs ont testé des associations fixes des deux produits à doses faibles [312]. Les 8 803 patients inclus 3 à 21 jours après IDM étaient randomisés dans un des trois groupes suivants : 160 mg d'aspirine ou 1 mg de warfarine + 80 mg d'aspirine ou 3 mg de warfarine + 80 mg d'aspirine. Le suivi médian a été de 14 mois. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre les 3 types de traitement (IDM non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, mortalité). Cet essai a permis

de montrer que, après IDM, une association fixe d'aspirine et d'une faible dose de warfarine n'était pas plus efficace qu'une monothérapie par l'aspirine. Une étude coût-efficacité a montré un meilleur rapport coût-efficacité pour l'aspirine que pour la warfarine [313].

L'étude ASPECT-2 [314] a comparé 3 stratégies chez 993 patients après un syndrome coronaire aigu (dont 87 % d'IDM) : 80 mg d'aspirine, 80 mg d'aspirine + coumadine (INR moyen 2,4) ou coumadine seule (INR moyen 3,2). À 1 an, la fréquence du critère principal (décès, IDM et AVC) était respectivement de 9,2 %, 5,1 % et 5,2 %, avec une différence significative en faveur des deux groupes comportant des AVK par rapport au groupe aspirine seule.

En conclusion, les AVK et les AAP ont fait la preuve de leur efficacité après IDM. La dernière étude semble privilégier les AVK. Cependant, il paraît raisonnable de prescrire de l'aspirine à faibles doses à tout patient victime d'IDM, en réservant les AVK à certaines situations : IDM étendu, en particulier avec anévrisme, thrombus intracavitaire, fibrillation atriale.

F. Médicaments antiarythmiques et défibrillateurs

Un traitement b-bloquant doit être prescrit selon les recommandations données ci-dessus.

Il est particulièrement difficile d'individualiser une population qui pourrait bénéficier d'un traitement antiarythmique. La prévention de la mort subite et des troubles du rythme graves après IDM reste délicate.

Dans la méta-analyse de Teo et Yusuf [315], les antiarythmiques de la classe I sont néfastes, qu'il s'agisse de la classe IA, de la classe IB, ou de la classe IC.

L'objectif de l'essai CAST était de tester la réduction de la mortalité après IDM en traitant l'arythmie ventriculaire a- ou paucisymptomatique – plus de 6 ESV/h sur l'enregistrement ambulatoire de l'ECG, sans salve de TV – dépistée sur l'enregistrement ambulatoire de l'ECG, par l'encainide, la flécaïnide, ou la moricizine [316]. L'étude a été interrompue prématurément du fait de résultats défavorables du traitement anti-arythmique : mortalité totale (% par mois) : groupe traité : 7,4 ; groupe placebo : 3,4 ($p = 0,0006$) ; décès par arrêt cardiaque ou arythmie : groupe traité : 5,7 ; groupe placebo : 2,2 ($p = 0,0005$). Dans CAST II, poursuite de CAST avec la moricizine (non commercialisée en France), il n'y avait pas non plus de bénéfice à long terme. Dans une méta-analyse avec et sans CAST, il apparaît que la différence importante entre CAST et l'ensemble des autres essais réside dans le taux de mortalité dans le groupe témoin : 3,2 % à un an pour CAST vs 15 % en moyenne dans les autres études [317]. La prescription systématique d'anti-arythmiques de la classe I est contre-indiquée.

Huit essais de l'amiodarone à long terme sont inclus dans la méta-analyse de Teo et Yusuf [315].

Un seul essai montre un bénéfice en termes de mortalité, l'étude BASIS [318]. Un groupe traité de 98 personnes a été opposé à un groupe de 114 témoins, avec un suivi d'un an. La mortalité était de 13 % sous placebo, et de 5 % sous traitement ($p = 0,05$). La fréquence des événements rythmiques – mort subite, TV soutenue, FV – a été réduite de 66 % dans le groupe traité (5,1 % vs 16,7 %). La fréquence de l'arythmie ventriculaire (ESV : au moins classe III de la classification de Lown) a diminué significativement, avec un effet maximal à 6 mois, plus tenu à 12 mois. Cependant, 13 patients ont interrompu l'amiodarone du fait d'effets secondaires et 14 n'ont pas été observants. Avec les autres essais, dont certains sont également en faveur du traitement mais de façon non significative [319, 320], la méta-analyse permet de retrouver un bénéfice en termes de mortalité.

Comme un sous-groupe plus à risque pourrait tirer un plus grand bénéfice que le bénéfice observé globalement, des analyses en sous-groupes ont été menées. Avec toutes les réserves nécessaires, ces analyses semblent suggérer que l'effet de l'amiodarone est surtout présent quand la FEVG est supérieure à 40 %, alors que paradoxalement le risque est plus faible dans ce groupe [321].

Pour explorer plus avant l'effet de l'amiodarone sur la survie de patients considérés comme à risque accru de mort subite après IDM, les essais CAMIAT et EMIAT ont été réalisés.

CAMIAT, au Canada, est un essai randomisé, en double insu contre placebo, chez 1 202 patients ayant présenté un IDM 6 à 45 jours auparavant et ayant des arythmies ventriculaires spontanées fréquentes, au moins 10 ESV par heure, ou TV non soutenues [322]. L'amiodarone était administrée à la dose de

10 mg/kg par jour pendant deux semaines, puis 200 à 400 mg/j. À deux ans, la fréquence du critère de jugement principal (décès de cause arythmique ou FV ressuscitée) a été de 6,9 % sous placebo et de 4,5 % sous amiodarone, soit une réduction relative du risque de 32 % ($p = 0,03$). La mortalité globale annuelle était de 6,4 % dans le groupe placebo et de 5,2 % dans le groupe sous amiodarone. 36 % des patients sous amiodarone ont arrêté le traitement du fait d'effets indésirables, contre 25 % des patients sous placebo.

EMIAT, en Europe, est aussi un essai randomisé, en double insu, contre placebo, chez 1 486 patients ayant eu un IDM, en moyenne 15 jours avant la randomisation, et ayant une FEVG \circ 40 % [323]. Il n'y avait pas nécessité d'arythmie ventriculaire pour l'inclusion. Les patients ont reçu 800 mg d'amiodarone par jour pendant deux semaines, puis 400 mg/j pendant 3 mois, puis 200 mg/j. Il y a eu 102 décès dans le groupe placebo et 103 sous amiodarone, pendant un suivi de 21 mois. Les décès de cause arythmique ont été au nombre de 50 dans le groupe placebo et de 33 dans le groupe sous amiodarone, soit une réduction relative du risque de 35 % ($p = 0,052$). Là aussi, les effets secondaires liés à l'amiodarone ont été fréquents.

Bien que ces deux essais n'aient pas mis en évidence de bénéfice en termes de mortalité globale, la tendance paraît être à la réduction des décès de cause arythmique.

Un autre produit de classe III a été testé dans un essai à grande échelle : le d-sotalol (isomère du l-sotalol), qui n'a que des propriétés de la classe III. L'étude SWORD (*Survival With Oral d-sotalol*) fut interrompue prématurément, après un recul moyen de 5 mois, car il existait une surmortalité dans le groupe traité : 3,9 % vs 2 % ($p = 0,006$) [324].

Ainsi, hormis les b-bloquants, aucun antiarythmique ne possède d'effet majeur de réduction de la mortalité après IDM. L'amiodarone est la molécule la plus « efficace », mais ses effets secondaires fréquents et les résultats mitigés d'EMIAT et CAMIAT n'autorisent pas à la prescrire de manière systématique. L'amiodarone doit être associée aux b-bloquants car l'analyse a posteriori des données d'EMIAT et de CAMIAT suggère que la réduction du risque de décès cardiaque ou d'arrêt circulatoire sous amiodarone n'est significative que chez les patients traités par b-bloquants [325].

Les indications « prophylactiques » (n'est pas envisagé le cas des patients ayant présenté un événement rythmique grave spontané) du défibrillateur automatique implantable sont basées sur les résultats de deux essais, MUSTT [125] et MADIT [126]. Les recommandations françaises reconnaissent trois indications de classe I pour l'implantation d'un défibrillateur automatique [326] :

- arrêt cardiaque par FV ou TV sans cause aiguë ou réversible ;
- TV non soutenue avec séquelle d'IDM et FEVG \circ 35 % et TV soutenue ou FV déclenchable sous traitement médical ;
- TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile.

Il s'agit d'une faible proportion des patients ayant présenté un IDM, mais ces patients justifient une approche agressive.

La question des indications du défibrillateur reste très « évolutive » : des études sont en cours chez des patients jugés à risque sur différents critères (notamment la variabilité sinusale), et chez des patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux maximal (notamment utilisation large des b-bloquants, des IEC et des statines : MADIT II).

G. Antioxydants

Des études épidémiologiques ont suggéré qu'une augmentation de l'apport en vitamines anti-oxydantes liposolubles (vitamine E et bêta-carotène) est associée à des taux moindres d'événements cardiovasculaires, en particulier IDM [327-329].

Dans l'essai randomisé CHAOS (*Cambridge Heart Antioxidant Study*) [330], il y a eu une réduction de 77 % du taux d'IDM non fatal, mais pas d'effet sur la mortalité cardiovasculaire ou sur la mortalité globale. Cependant, les résultats sont difficilement interprétables du fait d'une modification de la dose de vitamine E et d'une répartition dif-

férente des patients prenant des β -bloquants dans les deux groupes. En ce qui concerne le bêta-carotène, plusieurs études prospectives ont montré de façon concordante une absence d'effets bénéfiques sur les événements cardiovasculaires [331-333], et deux études ont montré une augmentation de la fréquence des cancers du poumon avec le traitement par bêta-carotène [331, 332]. L'absence d'effet favorable de la vitamine E a été confirmée dans deux grands essais prospectifs randomisés récents, GISSI-Prevenzione [334] et HOPE [335].

Il y a encore moins de preuve en faveur des antioxydants hydrosolubles. Bien qu'une étude suggère une réduction du risque cardiovasculaire chez les patients prenant une supplémentation en vitamine C [336], la majorité des autres études n'ont pas montré de bénéfice [327-329]. Une utilisation systématique de la vitamine C n'est pas recommandée.

Il n'y a pas d'argument scientifique faisant recommander la prescription d'antioxydants après IDM.

H. Traitement hormonal substitutif

Traitement hormonal substitutif : recommandations

Classe II :

- un traitement hormonal substitutif avec œstrogènes et progestérone, au titre de la prévention secondaire, ne doit pas être donné *de novo* aux femmes ménopausées ayant eu un IDM ;
- les femmes ménopausées qui prenaient déjà un traitement hormonal substitutif avec œstrogènes et progestérone au moment de l'IDM peuvent continuer ce traitement.

La question de l'intérêt du traitement hormonal substitutif est loin d'avoir une réponse claire. Des études d'observation ont fait suggérer qu'un traitement œstrogénique seul, par voie orale, était efficace en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires [337, 338]. Cependant, des facteurs de confusion, tels que la compliance ou l'état de santé de base, rendent les conclusions difficiles [339].

L'essai HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), essai randomisé en double insu vs placebo testant l'intérêt de l'association œstrogène-progestérone (0,625 mg d'œstrogènes équins et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone) en prévention secondaire chez les femmes ménopausées, a été réalisé chez 3 763 femmes, coronariennes, d'âge moyen 66,7 ans [340]. Cet essai n'a pas mis en évidence de réduction du risque d'IDM non fatal ou de décès de cause coronaire ou de tout autre événement cardiovasculaire, après un suivi de 4,1 ans. Cette absence d'effet a été observée malgré une diminution de la cholestérolémie des LDL de 11 % et une augmentation de la cholestérolémie des HDL de 10 % dans le groupe traité. Il y avait cependant un effet différent avec le temps : dans le groupe traité par rapport au groupe placebo il y a eu plus d'événements coronariens pendant la première année, et moins d'événements pendant la quatrième et la cinquième année. Il y a eu plus d'événements thrombo-emboliques veineux dans le groupe traité (risque relatif : 2,89 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,50 à 5,58) et plus d'atteintes de la vésicule biliaire (risque relatif : 1,38 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,00 à 1,92).

Il est donc recommandé de ne pas introduire un traitement hormonal substitutif chez des femmes ménopausées venant d'avoir un IDM, mais ce traitement, s'il est introduit avant un accident coronarien, peut être poursuivi.

Cette étude n'a pas étudié l'effet des œstrogènes seuls, et n'a pas étudié d'autres associations œstrogéno-progestatives (l'hormonothérapie utilisée en France est très différente de celle de l'essai HERS). Certaines questions seront peut-être résolues par le *Hormone Replacement Trial*, qui a fini d'inclure 27 348 femmes, et dont les résultats sont attendus en 2005.

III. PRISE EN CHARGE SUR LE PLAN LIPIDIQUE

Prise en charge sur le plan lipidique : recommandations

Classe I :

– le régime dit « méditerranéen » (riche en pain, en fruits et légumes, en poisson, et pauvre en viandes autres que la volaille ; huile d'olive) doit être mis en œuvre chez tous les patients après IDM ;

– les patients dont la cholestérolémie des LDL est supérieure à 1,3 g/L doivent recevoir un traitement médicamenteux (statine) avec le but de réduire la cholestérolémie des LDL à moins de 1,0 g/L ;

– les patients dont la cholestérolémie est normale mais qui ont une cholestérolémie des HDL inférieure à 0,35 g/L doivent avoir une thérapeutique non médicamenteuse (par exemple, activité physique) augmentant ce taux.

Classe II :

– un traitement médicamenteux peut être institué chez les patients dont la cholestérolémie des LDL est comprise entre 1 et 1,3 g/L ;

– un traitement par fibrates peut être ajouté au régime quels que soient les taux de cholestérolémie des LDL et des HDL quand la triglycéridémie est supérieure à 2,0 g/L.

A. Régime alimentaire

Plusieurs essais de régime alimentaire ont fait la preuve de leur efficacité en prévention secondaire pour prévenir l'évolution de la maladie coronaire. Ils sont tous basés sur une réduction des apports en acides gras saturés ou en graisses animales, et ils varient par l'ajout de diverses recommandations complémentaires. Parmi tous ces régimes, le régime méditerranéen a sans doute les effets les plus spectaculaires. Si le but des régimes a été pendant longtemps de diminuer la cholestérolémie, des études récentes montrent qu'un régime spécifique ou l'apport de certains aliments peut avoir un effet favorable sur les coronaropathies indépendamment de la cholestérolémie.

Un régime consistant en une alimentation pauvre en graisses saturées et en cholestérol et riche en graisses poly-insaturées a été testé dans la *Oslo Diet Heart Study*, dans laquelle 412 hommes ont été randomisés, un à deux ans après un IDM, soit pour ce régime (groupe expérimental), soit pour la poursuite du régime habituel (groupe contrôle) [341]. La réduction de la cholestérolémie a été de 18 % dans le groupe expérimental et de 4 % dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). Avec 11 ans de recul, il y a eu une réduction de la mortalité cardiaque (41 % vs 49 % ; $p = 0,1$) et du taux de récurrence d'IDM fatal (19 % vs 33 % ; $p = 0,004$) dans le groupe expérimental. En revanche, il n'y a pas eu de différence significative en termes de mortalité globale.

Plusieurs études ont visé non seulement à réduire l'apport en acides gras saturés mais également à augmenter l'apport en acides gras poly-insaturés oméga-3. L'essai indien est un essai d'intervention précoce qui a porté sur 406 patients randomisés 24 à 48 heures après un IDM [342]. Le groupe expérimental recevait un régime enrichi en fruits, en légumes, en noix, en céréales, et en poisson. Dans ce groupe, les taux de cholestérol total, de cholestérol des LDL et de triglycérides ont diminué de façon significative ($p < 0,02$) sans diminution du cholestérol des HDL. À un an, il y a eu une diminution significative de la mortalité globale (10,3 % vs 18,8 % ; réduction du risque : 45 %), de la mortalité cardiaque (10,2 % vs 16,8 % ; réduction du risque : 42 %) et du taux de récurrences d'IDM non fatales (14,7 % vs 23,8 % ; réduction du risque : 38 %).

L'étude DART (*Diet And Reinfarction Trial*) a été réalisée chez 2 033 hommes victimes d'IDM et randomisés pour recevoir l'un des trois régimes suivants [343] :

– régime portant sur les graisses : diminution des graisses à 30 % de la ration énergétique totale ; augmentation des graisses poly-insaturées pour obtenir un rapport graisses poly-insaturées/graines saturées égal à 1 ;

- régime portant sur les poissons : augmentation de la consommation de poisson gras (au moins 300 g, deux fois par semaine) ;
- régime portant sur les fibres : augmentation de la consommation de fibres (18 g/j).

Seul le régime augmentant la consommation de poisson a montré une diminution de la mortalité globale (à deux ans, 9,3 % vs 12,8 % ; réduction de 29 %). La mortalité par cardiopathie ischémique a aussi été réduite (7,7 % vs 11,4 %). Un an après l'arrêt de l'étude, lorsque les habitudes alimentaires antérieures ont été reprises, la mortalité a ré-augmenté dans le groupe expérimental.

L'étude lyonnaise a comparé, après un IDM survenu au moins 6 mois auparavant, les effets d'un régime méditerranéen riche en acide alpha-linolénique, à ceux d'un régime standard traditionnellement préconisé par les médecins et les diététiciens [344]. Le régime méditerranéen est riche en pain, en fruits et légumes, en poisson, et pauvre en viandes autres que la volaille. Le beurre et la crème y sont remplacés par de l'huile d'olive dont les constituants bénéfiques essentiels étaient, dans l'étude, fournis sous la forme d'une margarine (non commercialisée). Les recommandations du régime standard sont habituellement calquées sur celles de l'*American Heart Association* et mettent l'accent sur la réduction de la consommation des graisses animales. Cet essai randomisé en simple insu a inclus 605 patients âgés de 54 ans en moyenne. Le suivi a duré de 2 à 5 ans (suivi moyen : 27 mois). L'essai a été arrêté prématurément du fait d'une analyse intermédiaire montrant un bénéfice dans le groupe expérimental. La fréquence du critère combiné principal (mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal) après 27 mois a été de 5 % dans le groupe expérimental et de 21,3 % ($p < 0,001$) dans le groupe témoin. La mortalité globale a, elle aussi, diminué (4,5 % vs 18 % ; $p = 0,002$). Un tel régime pourrait permettre d'éviter 2 à 6 accidents pour 100 patients traités pendant un an. Cet effet protecteur se maintient 4 ans après l'épisode d'IDM [345]. Il n'y a pas eu de différence significative des principaux paramètres lipidiques entre les deux groupes.

L'approche diététique ayant fait la preuve de son efficacité, la prévention secondaire après un IDM doit passer par un entretien systématique avec un(e) diététicien(ne) afin d'apprécier les habitudes alimentaires du patient et par la poursuite d'un suivi diététique en cas de déséquilibre nutritionnel important [346]. Cette rencontre est idéalement faite en présence du conjoint.

B. Médicaments

Avant les essais des statines, une méta-analyse des essais de prévention secondaire, qu'il s'agisse du régime ou des médicaments, mettait en évidence une réduction, significative, de 25 % des IDM non fatals, de 16 % des IDM fatals, et de 12 % de la mortalité cardiovasculaire [347, 348]. Une réduction de la cholestérolémie de 10 % conduisait à une réduction de 19 % du nombre d'IDM non fatals, de 12 % du nombre d'IDM fatals et de 15 % de l'ensemble des IDM. La diminution de la mortalité globale n'était pas significative.

Les statines agissent par inhibition compétitive de l'HMG-CoA-réductase, enzyme qui catalyse l'étape précoce et limitante de la synthèse intracellulaire du cholestérol. Dans les essais, les courbes de survie divergent précocement, soit tôt par rapport à l'histoire naturelle de la maladie athéroscléreuse. Leur efficacité pourrait donc ne pas passer seulement par leur action sur les lipides sanguins, mais aussi par des modifications de la progression de l'athérome coronaire, la stabilisation de la plaque coronaire, et la correction de la dysfonction endothéliale coronaire.

Trois grands essais des statines en prévention secondaire ont été publiés entre 1994 et 1998. Ces trois essais ont, parmi d'autres mérites, ceux d'avoir pris la mortalité globale comme critère de jugement principal (pour deux d'entre eux) et d'avoir inclus des patients de plus de 65 ans et des femmes. Ces essais ont clairement démontré l'intérêt des statines en prévention secondaire.

L'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), essai thérapeutique scandinave randomisé multicentrique en double insu, a été réalisée chez 4 444 hommes et femmes de 35 à 70 ans ayant des antécédents d'angor ou d'IDM et une cholestérolémie normale ou modérément élevée après huit semaines de régime adapté (5,5-8 mmol/L ; 2,1-3,1 g/L) [349]. Les patients ayant des antécédents d'IDM compliqués de dysfonctionnement myocardique important ou nécessitant un traitement médicamenteux pour insuffisance cardiaque ont été exclus de l'étude, ce qui a amené à sélectionner des patients à plus faible risque que ceux que l'on rencontre habituellement après IDM. La triglycéridémie devait être inférieure à 2,5 mmol/L. Le traitement avait

pour objectif de réduire la cholestérolémie totale à des valeurs comprises entre 3 et 5,2 mmol/L (1,2-2,0 g/L). La simvastatine (20 à 40 mg/j) a diminué la cholestérolémie totale de 25 %, la cholestérolémie des LDL de 35 %, et a augmenté la cholestérolémie des HDL de 8 %. Après un suivi moyen de 5,4 ans, le traitement a réduit significativement la mortalité globale, objectif principal de l'étude : 8 % vs 12 % ; $p = 0,0003$. Le taux d'événements combinés décès d'origine coronaire-IDM non fatals-IDM silencieux-arrêts cardiaques ressuscités a été également diminué (19 % vs 28 % ; $p < 0,00001$). La réduction relative du risque était la même quel que soit le quartile de cholestérolémie des LDL à l'entrée dans l'essai.

Dans l'étude CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*), 4 159 hommes et femmes américains de 21 à 75 ans ont été randomisés, 3 à 20 mois après un IDM, pour recevoir soit 40 mg/j de pravastatine, soit un placebo [350]. Après une période de régime, les patients devaient avoir une cholestérolémie totale et une cholestérolémie des LDL normales ou modérément élevées : cholestérol total $< 6,2$ mmol/L (2,4 g/L) et cholestérol des LDL entre 3 et 4,5 mmol/L (1,2-1,8 g/L). Après un suivi de 5 ans, il y a eu, pour les patients traités par pravastatine, une réduction du risque de 24 % du critère de jugement principal (mortalité coronaire et IDM non fatals) : 10,2 % vs 13,2 % ($p = 0,003$). Les courbes de Kaplan-Meier divergent dès la deuxième année. Cette réduction du risque se retrouve chez les hommes comme chez les femmes, chez les patients âgés, chez les patients hypertendus, diabétiques, fumeurs ou ayant une FEVG supérieure à 40 % ou entre 25 et 40 %. En revanche, la réduction du risque est influencée par le taux initial du cholestérol des LDL : il semble que le bénéfice soit moindre pour les cholestérolémies des LDL les plus basses.

Dans l'essai LIPID, ont été randomisés 9014 patients australiens ou néo-zélandais âgés de 31 à 75 ans, ayant présenté, dans les 3 à 36 mois précédents, un IDM ou un épisode d'angor instable, pour recevoir soit 40 mg/j de pravastatine, soit un placebo [351]. Après régime pendant 2 mois, la cholestérolémie devait être entre 3,9 et 7,0 mmol/L (1,5 et 2,7 g/L), et la triglycéridémie inférieure à 5,0 mmol/L (4,4 g/L). Le suivi moyen a été de 6,1 ans. Sous pravastatine, il y a eu significativement moins de décès de toutes causes (11,0 % vs 14,1 % ; réduction : 22 % ; $p < 0,001$) ou de cause coronaire (6,4 % vs 8,3 % ; réduction : 24 % ; $p < 0,001$), d'IDM (7,4 % vs 10,3 % ; réduction : 29 % ; $p < 0,001$), et d'hospitalisations pour angor instable (22,3 % vs 24,6 % ; réduction : 12 % ; $p = 0,005$). La réduction de la mortalité totale et de la mortalité de cause coronaire était de même grandeur, que les patients aient été inclus du fait d'un IDM ou d'un angor instable. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité selon le sexe, l'âge, l'existence ou non d'une HTA, d'un diabète, d'un tabagisme ou selon la cholestérolémie à l'inclusion. Il n'y a pas eu plus (en fait un peu moins) de cancers, ou d'accidents, homicides, tentatives de suicide sous pravastatine. Le taux d'effets secondaires n'était pas plus important sous pravastatine (3,2 %) que sous placebo (2,7 %).

Dans les trois études, il a par ailleurs été constaté une réduction significative :

- des revascularisations coronaires par angioplastie et/ou pontage, de 37 % dans 4S (de 17,2 % à 11,3 %), 27 % dans CARE (de 18,8 % à 14,1 %) et 20 % dans LIPID (de 15,7 % à 13,0 %) ; le nombre moyen de patients à traiter pour y parvenir est d'environ 25 ;

- des accidents vasculaires cérébraux, de 30 % dans 4S (de 4,4 à 3,1 %), 31 % dans CARE (de 3,8 % à 2,6 %), et 19 % dans LIPID (de 4,5 à 3,7 %) ; le nombre moyen de patients à traiter pour y parvenir est d'environ 97.

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

Environ 25 à 40 % des patients après IDM ont une cholestérolémie totale normale, mais une cholestérolémie des HDL basse [352]. Cette dernière est un facteur de risque indépendant de la maladie coronaire [353], il y a donc des arguments pour tenter d'augmenter la cholestérolémie des HDL lorsqu'elle est basse chez un patient coronarien. L'effet de l'hypertriglycéridémie est moins clair, car très souvent son niveau varie de façon inverse avec celui de la cholestérolémie des HDL. Cependant, si une hypertriglycéridémie existe chez un coronarien, il est probablement souhaitable de tendre à abaisser cette triglycéridémie.

La baisse du cholestérol total obtenue avec les fibrates est relativement modeste par rapport à celle obtenue avec les statines. En revanche, ils sont responsables d'une baisse des triglycérides et d'une élévation du cholestérol des HDL ; ils modifient relativement peu les taux du cholestérol des LDL mais ils rendent ces particules moins denses, plus grosses et ainsi moins athérogènes.

Chez les patients ayant un tel profil, l'intérêt des fibrates a été démontré avec l'étude VA-HIT dans laquelle un bénéfice significatif, en termes de morbi-mortalité coronaire, a été observé chez des coronariens précisément inclus sur la base d'un taux bas du cholestérol.

térol des HDL sans élévation du cholestérol des LDL ($< 1,40$ g/L) [352]. Dans l'étude BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*), les critères d'inclusion étaient moins sélectifs puisque les patients devaient simplement avoir eu un IDM au moins 6 mois auparavant, sans critère métabolique d'inclusion [354]. Globalement, il n'y a pas eu de différence significative de fréquence du critère de jugement principal (mortalité subite et/ou IDM). Un bénéfice significatif a toutefois été observé chez les patients qui avaient au départ une triglycéridémie supérieure à 2 g/L ou chez ceux dont le taux de cholestérol des HDL avait augmenté d'au moins 0,05 g/L.

Chez le patient ayant eu un IDM, le bilan lipidique doit être réalisé aussitôt l'entrée ou dans les 24 premières heures, sinon au moins 4 semaines après [347]. Si le bilan initial était normal, il doit être répété 4 à 6 semaines plus tard. Lorsque la cholestérolémie des LDL est supérieure à 1,3 g/L, un traitement médicamenteux doit être mis en œuvre, avec pour but d'abaisser la cholestérolémie des LDL au-dessous de 1 g/L. Les médicaments disponibles sont les inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase (à privilégier) et les résines échangeuses d'ions. L'utilisation des fibrates doit être réservée aux patients ayant une élévation modérée ou marquée de la triglycéridémie, ou une cholestérolémie des HDL basse.

Des programmes de réadaptation ont montré des réductions significatives de la cholestérolémie totale et des LDL, et une augmentation de la cholestérolémie des HDL [355-358]. L'activité physique, l'amaigrissement, la modification de l'alimentation, la prise en charge du stress, et l'arrêt du tabac sont des mesures qui améliorent le profil lipidique, même sans intervention médicamenteuse. Parce que la plupart des programmes sont multifactoriels, il est difficile de savoir quelle composante est la plus efficace.

IV. REVASCULARISATION CORONAIRE

Le nombre de vaisseaux coronaires lésés ou l'atteinte du tronc commun de la coronaire gauche, et la diminution de la FEVG sont parmi les facteurs de pronostic les plus importants [359].

Un mois après l'IDM, les processus de cicatrisation se terminent, permettant de rigidifier la zone infarctée pour la rendre moins vulnérable à la tension pariétale qui, elle, contribue à son amincissement et à son élongation. Il s'ensuit une dilatation du myocarde et le ventricule tend à prendre une forme sphérique [360]. La restauration précoce de la perméabilité artérielle améliore les processus de remodelage ventriculaire [361]. Au contraire, l'occlusion persistante favorise la dilatation ventriculaire progressive [362].

L'amélioration espérée du pronostic par une meilleure vascularisation ne passe pas uniquement par la limitation du remodelage ventriculaire. La revascularisation tente en effet de protéger d'autres territoires menacés par d'autres lésions coronaires.

A. Place de la chirurgie

Au cours des années 80, trois grandes études prospectives menées chez les coronariens (*Coronary Artery Surgery Study*, *Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study*, *European Coronary Surgery Study*) ont comparé le traitement médical au traitement chirurgical [363-365]. L'un des groupes de CASS correspondait à des patients asymptomatiques ayant fait un IDM au moins 3 semaines avant l'inclusion. Pourtant, le plus souvent, ces patients n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique. La chirurgie améliorait significativement l'espérance de vie en cas de sténose du tronc commun de la coronaire gauche, de lésions tritronculaires avec altération de la fonction ventriculaire gauche ou ischémie myocardique sévère à l'épreuve d'effort. En termes de qualité de vie, le traitement chirurgical avait une meilleure efficacité anti-angineuse que le traitement médical mais il ne diminuait pas de façon statistiquement significative le risque d'IDM secondaire. Cependant, la supériorité de la chirurgie s'atténue avec le temps et disparaît après 7 à 10 ans.

Toutefois, ces études sont anciennes, et la généralisation de l'utilisation systématique d'au moins un pontage mammaire interne sur l'interventriculaire antérieure a probablement modifié le pronostic de l'intervention à long terme [366]. Par ailleurs, et paradoxalement,

la morbi-mortalité de la chirurgie de pontage a augmenté ces 20 dernières années, car on opère aujourd'hui des patients plus sévères (plus âgés, avec des lésions plus diffuses et une fonction ventriculaire plus altérée) [367]. La mortalité varie selon les séries, allant jusqu'à 5 % [368]. Parmi les facteurs de mortalité accrue, les antécédents d'IDM n'ont qu'une faible valeur prédictive, contrairement à l'altération de la fonction ventriculaire gauche [369].

B. Place de l'angioplastie

Dans le domaine de l'angioplastie systématique à distance de l'épisode aigu d'IDM, les études cliniques sont quasi inexistantes. L'intérêt de la technique doit toutefois être envisagé puisque, à distance d'un IDM, une angioplastie réussie permet d'améliorer une FEVG initialement basse [370]. Par ailleurs, la lecture, prudente, des études descriptives de patients traités médicalement ou par angioplastie semble indiquer de meilleurs taux de survie à 4 ans avec la dilatation qu'avec le traitement médical en cas d'atteinte monotronculaire ou bitronculaire avec une FEVG < 50 %. C'est en particulier ce qui a été trouvé dans une comparaison entre les patients dilatés du registre de l'Emory University et les patients du registre de la CASS traités médicalement (survie à 99 % vs 92 %). Des études sont en cours pour évaluer l'effet de la reperfusion tardive sur la morbi-mortalité des patients ayant fait un IDM [371].

En conclusion, en dehors des situations cliniques particulières dans lesquelles la revascularisation est souhaitable (atteinte du tronc commun de la coronaire gauche, atteinte tritronculaire à mauvaise fonction ventriculaire gauche, ischémie myocardique résistante au traitement médical...), il y a peu d'arguments pour avoir recours systématiquement à la chirurgie ou à l'angioplastie, en l'absence d'ischémie documentée, au seul titre de la prévention secondaire après un IDM avec sus-décalage du segment ST.

Dans le cas de l'IDM sans sus-décalage du segment ST, malgré certains résultats contradictoires, il existe désormais des arguments en faveur d'une revascularisation coronaire précoce (cf. chapitre : Coronarographie).

V. AUTRES MESURES

A. Contrôle de la pression artérielle

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

B. Contrôle du diabète

L'étude DIGAMI a montré que la poursuite d'une insulinothérapie durant au moins 3 mois après son institution à la phase aiguë de l'IDM réduisait la mortalité totale à 1 an de 30 % ($p = 0,027$) [372].

L'étude UKPDS, en prévention primaire, a démontré le bénéfice de la metformine chez les diabétiques non insulino dépendants avec surcharge pondérale. L'incidence des complications liées au diabète était diminuée de 32 % ($p = 0,002$) et la mortalité globale de 36 % ($p = 0,011$) [373]. Même en l'absence d'étude spécifique après IDM, l'optimisation du contrôle glycémique est souhaitable, en privilégiant les biguanides ou l'insuline. Les biguanides sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale et doivent être interrompus en cas de syndrome coronaire aigu et avant toute injection iodée.

Le contrôle des autres facteurs de risque, en particulier l'HTA et les dyslipidémies, doit être renforcé chez le diabétique. Les β -bloquants et les IEC doivent être utilisés de principe.

C. Arrêt du tabagisme

C'est une mesure essentielle chez les patients ayant eu un IDM. Le tabac favorise le spasme coronaire, réduit les effets anti-ischémiques des β -bloquants, et double la mortalité après IDM [374-376]. L'arrêt du tabagisme réduit le taux de récurrence d'IDM et de décès. Mais un tiers à la moitié des patients ayant eu un IDM reprennent le tabagisme dans les 6 à 12 mois [377].

La dépendance vis-à-vis du tabac est à la fois pharmacologique (tolérance et symptômes de sevrage à l'arrêt) et non pharmacologique (pression sociale et environnementale négative) [378]. Pour tester la dépendance à la nicotine, il existe deux types de méthodes : les questionnaires spécifiques comme le questionnaire de dépendance de Fagerström (tableau III) [379] et les marqueurs biologiques (oxyde de carbone expiré, cotinine urinaire et plasmatique).

Les modalités de prise en charge du sevrage tabagique sont le plus souvent inconnues du grand public. Un frein à l'impact des campagnes menées en France par le Comité français d'éducation pour la Santé et la Fédération française de cardiologie a été l'absence d'intérêt et de formation des professionnels de santé à la prévention et à l'éducation sanitaire. Les méthodes pour aider les patients à arrêter de fumer ont été détaillées au cours d'une conférence de consensus qui s'est tenue à Paris en octobre 1998 sur le thème de l'aide à l'arrêt du tabac [380].

Même si les substituts nicotiniques sont désormais en vente libre en pharmacie, tous les professionnels de santé – notamment les médecins généralistes et les cardiologues – doivent participer à l'aide au sevrage, qui passe par une amélioration de l'accès aux

TABLEAU III – QUESTIONNAIRE DE DÉPENDANCE À LA NICOTINE DE FAGERSTRÖM

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	
Oui	1
Non	0
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	
La première	1
Une autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	
10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?	
Oui	1
Non	0
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	
Oui	1
Non	0
Interprétation du score total :	
0-2 pas de dépendance	
3-4 dépendance faible	
5-6 dépendance moyenne	
7-8 dépendance forte	
9-10 dépendance très forte	

informations sur les moyens et les structures d'aide, l'optimisation de la prise en charge et l'accompagnement du fumeur. L'intérêt supplémentaire des centres de tabacologie est :

- d'assurer une prise en charge des formes graves de dépendance tabagique ;
- de promouvoir l'enseignement et la formation continue des médecins et des personnels soignants ;
- de mettre en place un réseau d'aide à l'arrêt du tabac ;
- de développer la recherche ;
- de participer aux actions politiques de lutte contre le tabagisme.

La survenue d'une complication aiguë comme un IDM est une occasion privilégiée de motivation pour l'arrêt du tabac pourvu que l'accompagnement se poursuive au-delà de la période d'hospitalisation et de convalescence. Une substitution nicotinique précoce et adaptée est une aide importante au sevrage – et elle a prouvé son efficacité –, sans risque cardiovasculaire notable, même chez les coronariens [378, 381, 382]. Elle n'est pas nécessaire lorsque le score de Fagerström est inférieur à 5. Elle doit être utilisée dans le cadre d'une prise en charge globale comportant un soutien psychologique et un accompagnement du fumeur et prenant en compte des situations particulières comme un éthyisme ou un état anxiodépressif. L'efficacité de la prise en charge d'un état dépressif par le bupropion, qui sera prochainement disponible en France, est démontrée [383]. Des techniques comme l'acupuncture, l'homéopathie, la mésothérapie ou l'hypnose n'ont pas été évaluées de façon scientifique, mais si elles peuvent dans certains cas donner des résultats. Elles ne peuvent être préconisées comme des moyens prioritaires d'aide au sevrage.

D. Réadaptation cardiovasculaire

Selon l'Organisation mondiale de la santé, « la réadaptation cardiovasculaire est l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible, afin qu'ils puissent par leurs propres efforts, préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de communauté » [384]. Dans une série d'études datant d'avant l'ère de la thrombolyse et de l'angioplastie primaire, la réadaptation cardiovasculaire semble diminuer la mortalité totale et coronaire à long terme dans les suites d'un IDM [385, 386]. En revanche, il n'y a pas d'effet sur les récurrences d'IDM. La réadaptation permet une augmentation de l'endurance physique, elle confère une fréquence cardiaque plus basse au repos et à l'exercice, et elle a un effet favorable sur de nombreux facteurs de risque.

Bien qu'il existe une relation inverse entre l'activité physique et le risque coronaire [387, 388], il est probable que les effets favorables de la réadaptation cardiovasculaire sont également attribuables aux autres mesures de prévention secondaire. En effet, le programme de réadaptation doit permettre une prise en charge globale et individualisée du patient, comprenant :

- l'évaluation fonctionnelle et la stratification du risque ;
- la prescription d'un programme de reconditionnement adapté visant à augmenter les capacités physiques de l'organisme ;
- la prise en charge des facteurs de risque (y compris nutritionnels, psychologiques, addictifs...) ;
- l'aide à la réinsertion professionnelle ;
- et l'éducation des patients.

La réadaptation doit être réalisée par des équipes multidisciplinaires : cardiologues, infirmières, diététicien, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, médecin du travail... Il semble que les bénéfices sont équivalents, que la réadaptation soit réalisée sur le mode hospitalier en centre spécialisé ou en ambulatoire, à condition que le contenu du programme ambulatoire comporte les éléments cités ci-dessus. Dans ses recommandations, la Société française de cardiologie préconise la réadaptation en ambulatoire pour les patients victimes d'un IDM non compliqué et habitant à proximité de la structure de réadaptation, et la réadaptation en hospitalisation pour les patients avec complications graves à la phase aiguë ou dont le risque est considéré comme élevé lors de la reprise de l'activité physique ou habitant à distance de la structure de réadaptation [389].

Des contre-indications précises ont été bien définies concernant l'entraînement physique, contre-indications qui sont le plus souvent transitoires (tableau IV) [389].

TABLEAU IV – CONTRE-INDICATIONS AU RECONDITIONNEMENT À L'EFFORT

Angor instable
Insuffisance cardiaque décompensée
Arythmie ventriculaire sévère
Hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg)
Hypertension artérielle sévère
Thrombus intracavitaire volumineux et/ou pédiculé
Épanchement péricardique de moyenne à grande abondance
Antécédent récent de thrombophlébite avec ou sans embolie pulmonaire
Cardiomyopathie obstructive sévère
Rétrécissement aortique serré ou symptomatique
Affection inflammatoire ou infectieuse évolutive
Handicap locomoteur interdisant réellement la pratique de l'exercice

L'activité physique doit être adaptée selon l'âge et les capacités physiques antérieures. Le contenu du programme de réadaptation est élaboré après une stratification du risque évolutif qui prend en compte l'ischémie myocardique résiduelle, la dysfonction ventriculaire gauche et les troubles du rythme ventriculaire. Un test d'effort est réalisé avant le démarrage du programme de réadaptation afin de préciser ses modalités. Un deuxième test de référence est effectué en fin de programme.

Les conditions pratiques de cette réadaptation physique ont été précisées dans les recommandations de la Société française de cardiologie [389]. Au cours de la phase II (phase post-hospitalière immédiate, durant 3 à 6 semaines), l'objectif est d'atteindre 60 % de la consommation maximale d'oxygène, soit 70 à 75 % de la fréquence cardiaque maximale obtenue lors du test d'effort (seuil anaérobie). Le reconditionnement optimal est obtenu avec des séances de 30 minutes, durée qui sera progressivement atteinte, à raison de 3 à 5 séances par semaine avec un nombre minimum de 20 séances.

Au terme de cette réadaptation en phase II, les bénéfices ne pourront être conservés que si le patient adhère au nouveau mode de vie qui lui est proposé. Il s'agit là sans doute de l'aspect le plus difficile de la prise en charge, nécessitant l'aide (et la conviction !) des médecins, des associations de patients coronariens... et de l'entourage familial et social.

VI. QUELQUES ASPECTS COMPLÉMENTAIRES

A. Nouveaux marqueurs de risque

De nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire ont été décrits assez récemment.

L'hyperhomocystéinémie a été tenue pour responsable d'un excès de risque de coronaropathie sur la base d'études épidémiologiques de cohortes et cas-contrôles [390, 391]. L'intérêt d'une correction par un traitement associant acide folique et vitamine B6 doit

encore être précisé par des études en cours mais cette intervention paraît légitime chez des patients à haut risque (homocystéinémie = 11 $\mu\text{mol/L}$; supplémentation en acide folique – au moins 400 $\mu\text{g/j}$ – et en vitamine B6 – 3 mg/j) [392, 393].

La Lp(a) est caractérisée par l'excès de risque que l'élévation de son taux sanguin implique mais aucune thérapeutique ne permet actuellement d'en modifier les concentrations [394].

B. Facteurs psychologiques

La prévention secondaire après IDM comprend aussi la prise en charge des facteurs psychologiques. Plusieurs aspects du comportement (type A, notamment l'hostilité [395], type D, anxiété, dépression, et détresse psychologique...) sont associés aux coronaropathies.

Le stress est un facteur important, que ce soit dans les événements de la vie quotidienne, en cas de mauvaise intégration sociale ou encore de conditions de travail difficiles [396]. La prise en charge du stress est un élément très important de la réadaptation et de la prévention secondaire, et le soutien social est un élément important de cette prise en charge.

La dépression aggrave le pronostic des patients après un IDM [397-399]. Les dépressions et les troubles de l'humeur chez les patients coronariens sont mal diagnostiqués et peu traités [400]. Le traitement a un bénéfice fonctionnel certain mais on ne sait pas s'il améliore la survie. Le *National Heart, Lung, and Blood Institute* a initié un essai clinique (ENRICHD, *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*) afin d'étudier l'effet du traitement de la dépression et de l'isolement social sur la mortalité et les récives d'IDM. Une évaluation psychologique personnalisée des patients est nécessaire afin de proposer à ceux qui en ont besoin une prise en charge dans le cadre d'un programme de réadaptation cardiaque.

Il existe un haut niveau d'affliction et d'anxiété après un IDM, et cela est dû en grande partie à un manque d'information [401]. Lorsque l'information est fournie, et cela de façon répétée, il y a amélioration de l'état psychique et de l'observance du traitement. Cette prise en charge doit être assurée de façon suivie et concerner aussi la famille du patient. Elle doit débuter à l'hôpital et être poursuivie à la sortie [402].

C. Rôle de la famille et de l'environnement

Il semble que le faible soutien social soit associé à des manifestations de coronaropathie après prise en compte des autres facteurs comportementaux [403]. Après un IDM, les patients qui bénéficient d'un soutien social sont moins susceptibles de devenir dépendants de la maladie et vivent plus longtemps que ceux avec moins de soutien [404].

Les patients qui vivent seuls après un IDM ont un risque de décès et d'événements cardiaques augmenté à un an. Ce sur-risque n'est pas expliqué par les facteurs de risque cardiaque habituels [405].

L'éducation du patient et de son (sa) partenaire à propos de son mode de vie est un élément important de la réadaptation cardiaque. Le programme d'éducation permet de mieux faire connaître la maladie, ses causes et les facteurs susceptibles d'entraîner une aggravation [406]. Il semble que les conjoints soient peu ou mal informés des modifications de vie et d'exercice souhaitables pour le patient [407]. Une étude cas-contrôles américaine portant sur les habitudes alimentaires des familles dont le père avait eu un IDM a montré une amélioration de l'alimentation des patients en termes de graisses totales et saturées, de *ratio* graisses poly-insaturées/graises saturées et de cholestérol [408]. Parallèlement, l'alimentation des épouses s'est améliorée par rapport à la période avant l'IDM, mais il n'y a pas eu d'effet sur l'alimentation des enfants. Si les conseils diététiques sont souvent pris en compte, les conseils concernant l'exercice physique le sont beaucoup moins [409].

Ainsi, le rôle de l'entourage immédiat paraît primordial pour aider et soutenir le patient dans ses efforts pour adhérer aux conseils qui lui sont prodigués et pour modifier ses habitudes de vie.

D. Reprise du travail

Le taux de reprise du travail après un IDM est d'environ 50 à 70 % dans des études faites pendant les années 80 [410]. Le taux de retour au travail paraît plus élevé aujourd'hui qu'il y a 15 ans, mais on ne sait pas si cette augmentation est due à un meilleur bien-être physique et à des meilleures capacités physiques, ou si elle est le résultat de conseils professionnels spécifiques et adaptés [411].

Le retour au travail est conditionné, au-delà de la récupération physique, par de nombreux autres facteurs, tels le niveau socio-économique, les facteurs psychologiques (anxiété, dépression), le type d'emploi, le type d'entreprise et l'environnement psychosocial. La prise en charge psychologique et la réadaptation cardiaque devraient permettre un meilleur retour au travail [412].

L'épreuve d'effort, bien que souvent éloignée des conditions réelles de travail, permet une première évaluation des possibilités de reprise en fonction des contraintes énergétiques du poste. Dans les cas litigieux, une évaluation par enregistrement ambulatoire de l'ECG ou par cardiofréquencemètre sur le lieu de travail permet une approche plus objective de la pénibilité du travail et de la compatibilité avec l'état clinique du patient.

La cicatrisation tissulaire nécessitant environ 3 semaines, il paraît prudent, même lorsque l'IDM n'est pas compliqué, de ne pas conseiller la reprise du travail avant ce délai. Les délais de la reprise du travail sont variables selon l'évaluation du risque d'événements et selon le type de poste, de quelques semaines (risque faible, poste sédentaire) à 6 mois (IDM compliqué, profession avec manutention). Afin de permettre un retour au travail dans de bonnes conditions, la visite de pré-reprise, que tout salarié peut solliciter, permet d'adapter au mieux les conditions de la réinsertion professionnelle [413].

E. Activité sexuelle

Les problèmes sexuels sont fréquents après un IDM mais il y a peu de données disponibles sur leur prise en charge [414]. L'augmentation du travail physique que provoque un rapport sexuel n'exige pas un niveau de performance cardiaque plus important que la plupart des efforts de la vie quotidienne. Pourtant, le risque d'IDM est augmenté après un rapport sexuel, surtout en cas d'antécédents cardiaques [415]. Beaucoup de patients sont inquiets à l'idée de reprendre une activité sexuelle après un IDM. Les problèmes sexuels sont fréquents au cours de cette période, ils toucheraient 50 à 75 % des patients [416]. L'âge, le psychisme, et l'activité sexuelle avant l'accident coronarien sont les facteurs les plus prédictifs d'une reprise d'activité sexuelle après l'IDM [417, 418]. La réalisation d'une épreuve d'effort peut guider le praticien pour donner des conseils sur les possibilités de reprise d'une activité sexuelle mais, dans tous les cas, la prise en charge, en particulier psychique, doit se faire dès la phase hospitalière [416].

Le sildénafil ne peut pas être prescrit en même temps que des dérivés nitrés ou assimilés. Les études cliniques avec le sildénafil ont exclu les patients ayant eu un IDM moins de 8 semaines auparavant.

F. Personnes âgées

Les coronaropathies sont particulièrement fréquentes chez les personnes âgées, comme le sont aussi les facteurs de risque cardiovasculaire, le manque d'activité physique, la dépression, et la solitude. Pourtant, les personnes âgées souvent ne sont pas encouragées à suivre un programme de réadaptation [419]. Ces programmes de réadaptation doivent être proposés aux personnes âgées [420]. L'exercice physique en est un pan essentiel : malgré une diminution de l'endurance et de la force et une augmentation des graisses corporelles avec l'âge, les hommes et les femmes âgés sont capables d'une adaptation physique significative à l'endurance et à l'entraînement.

G. Conduite automobile

Concernant la reprise de la conduite automobile, il existe un arrêté français (7 mai 1997 ; JO, pages 8161-8165) et des recommandations de la Société européenne de cardiologie [421].

Texte de l'arrêté français :

- groupe 1 : léger (catégories A, B et E [B]) : aucune mention ;
- groupe 2 : lourd (catégories C, D, E [C] et E [D]) : incompatibilité (voir colonne observations) ; observations : ECG et avis de spécialiste nécessaires ; dans certains cas exceptionnels où une réadaptation suffisante à l'effort a été contrôlée par exploration fonctionnelle coronarienne, une compatibilité temporaire peut être envisagée ; les risques additionnels liés à la conduite de ce type de véhicule, en particulier par des professionnels, seront envisagés soigneusement. En pratique, la mise en œuvre est moins restrictive que la formulation de l'arrêté.

Recommandations de la Société européenne de cardiologie :

- groupe 1 (motocycles, voitures et autres petits véhicules avec ou sans remorque) : aucune interdiction ; conduite autorisée de manière usuelle 4 semaines après l'IDM ;
- groupe 2 (véhicules de plus de 3,5 tonnes et véhicules de plus de 8 places en plus du chauffeur) : conduite interdite pendant au moins 6 semaines après l'IDM ; si le sujet est asymptomatique et s'il n'y a pas nécessité d'anti-angineux, la conduite est autorisée sous réserve d'une évaluation à l'effort régulière.

CONCLUSION

La prévention secondaire après IDM est multifactorielle (médicaments, hygiène de vie, rééducation...) et multidisciplinaire (cardiologie, médecine générale, rééducation, diététicien...).

Certaines mesures doivent être proposées à tous les patients après IDM (aspirine, b-bloquants, réalisation d'un bilan lipidique précoce et prescriptions médicamenteuses appropriées, éducation et motivation du patient dès la phase hospitalière en vue de l'arrêt du tabac, y compris par la prescription de substituts nicotiniques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en cas de dysfonction du ventricule gauche...), d'autres ne doivent l'être que chez les patients à haut risque, qu'il s'agisse du risque rythmique, du risque hémodynamique ou du risque ischémique. C'est ainsi que la première étape doit être celle de l'évaluation du risque.

La liste est longue des prescriptions au titre de la prévention secondaire après un IDM. Cependant, les risques des associations n'ont pas été étudiés dans de grands essais. Les prescriptions médicamenteuses sont importantes mais les prescriptions non médicamenteuses le sont tout autant.

Références

1. De Gevigney G, Ecochard R, Colin C, Rabilloud M, Excoffier S, Cao D, Cheneau E, Milon H, Delahaye F, and the PRIMA group. Characteristics, management, and in-hospital mortality of acute myocardial infarction in the "real world" in France. Data from a large unselected cohort of 2,519 consecutive patients in a French region. *Acta Cardiol* 2000 ; 55 : 357-66.
2. Rustige J, Schiele R, Burczyk U, Koch A, Gottwik M, Neuhaus KL, Tebbe U, Uebis R, Senges J. The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 1438-46.
3. Mahon NG, O'Rorke C, Codd MB, McCann HA, McGarry K, Sugrue DD. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Heart* 1999 ; 81 : 478-82.
4. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of acute myocardial infarction): [http : //www.acc.org/clinical/guidelines](http://www.acc.org/clinical/guidelines) ou [http : //www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)
5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 1502-13.
6. De Vreede JJM, Gorgels PM, Verstraaten GMP et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 698-706.
7. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B et al. Myocardial infarction patients in the 1990s. Their risk factors, stratification and survival in Canada : the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1119-27.
8. Martin CA, Thompson PL, Armstrong BK et al. Long-term prognosis after recovery from myocardial infarction: a nine year follow-up of the Perth Coronary Register. *Circulation* 1983 ; 68 : 961-9.
9. Ahnve S, Gilpin E, Dittrich H et al. First myocardial infarction: age and ejection fraction identify a low-risk group. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 925-32.
10. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analysis of patient subgroup in The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase II. *Circulation* 1992 ; 85 : 1254-64.
11. Tofler GH, Muller JE, Stone OH et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 860-7.
12. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS and the MITI Project Group. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 657-62.
13. Rich MW, Bosner MS, Chung MK et al. Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with acute myocardial infarction? *Am J Med* 1992 ; 92 : 7-12.
14. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C. Aged-related increase mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1442-8.
15. Lew AS, Hod H, Cercek B et al. Mortality and morbidity rates of patients older and younger than 75 years with acute myocardial infarction treated with intravenous streptokinase. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 1-5.
16. Williams BO, Begg TB, Semple T et al. The elderly in a coronary unit. *Br Med J* 1976 ; 2 : 451-3.
17. Dellborg M, Held P, Swedberg K et al. Rupture of the myocardium: occurrence and risk factors. *Br Heart J* 1985 ; 54 : 11-6.
18. Becker RC, Terrin M, Ross R et al. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 638-45.
19. Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B et al. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994 ; 73 : 319-22.
20. Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J et al. A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993 ; 87 : 1947-53.
21. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al. In hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction. Comparison with 4315 men. *Circulation* 1991 ; 83 : 484-91.
22. Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R et al. The 15-year prognosis of a first acute coronary episode in women. *Eur Heart J* 1992 ; 13 : 67-9.
23. Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM et al. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984 ; 4 : 867-74.
24. DeBusk RF, Kraemer HC, Nash E, Berger WE, Lew H. Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983 ; 52 : 1161-6.
25. Merrilees MA, Scott PJ, Norris RM. Prognosis after myocardial infarction : results of 15-year follow up. *Br Med J* 1984 ; 288 : 356-9.
26. Benhorim J, Moss AJ, Oakes D. Prognosis of non fatal myocardial reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 253-8.
27. Mulcahy R, Hickey N, Graham I et al. Factors influencing long-term prognosis in male patients surviving a first coronary attack. *Br Heart J* 1975 ; 37 : 158-65.
28. Wilhelmson C, Vedin JA, Elmfeldt D et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975 ; i : 415-20.
29. Mulcahy R, Hickey N, Graham I et al. Factors influencing the 5-year survival rate of men following acute coronary heart disease. *Am Heart J* 1977 ; 93 : 556-9.
30. Salonen JK. Stopping smoking and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1980 ; 43 : 463-9.
31. Daly LE, Mulcahy R, Graham IM et al. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Br Med J* 1983 ; 287 : 324-6.
32. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987 ; 76 : 44-51.
33. Van Berkel TFM, Boersma H, Roos-Hesselink JW, Erdman RAM, Simoons ML. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 1773-82.

Références (suite)

34. **Abott RD, Donahue RP, Kannel WB et al.** The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988 ; 269 : 3456-60.
35. **Smith JW, Marcus FI, Serokman R.** Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 718-21.
36. **Coronary Drug Project Research Group.** Natural history of myocardial infarction in the Coronary Drug Project : long term prognostic importance of serum lipid levels. *Am J Cardiol* 1978 ; 42 : 489-98.
37. **Ulvenstam G, Bergstrand R, Johansson S.** Prognostic importance of cholesterol levels after myocardial infarction. *Prev Med* 1984 ; 13 : 355-66.
38. **Nicod P, Gilpin E, Dittrich H.** Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 1165-71.
39. **Gottlieb S, Moss AJ, Mc Dermott M.** Interrelation of left ventricular ejection fraction, pulmonary congestion and outcome in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 977-84.
40. **Multicenter Postinfarction Research Group.** Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1983 ; 309 : 331-6.
41. **Schulman SP, Achuff SC, Griffith LSC et al.** Prognostic cardiac catheterization variables in survivors of acute myocardial infarction: a five year prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 1164-72.
42. **Ross J, Gilpin E, Madsen EB et al.** A decision scheme for coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation* 1989 ; 79 : 292-303.
43. **Benhorim J, Andrews ML, Carleen ED et al.** Occurrence characteristics and prognostic significance of early post acute myocardial infarction angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 679-85.
44. **Maisel AS, Gilpin E, Hoit B.** Survival after hospital discharge in matched populations with inferior or anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 6 : 731-6.
45. **Coronary Drug Project Research Group.** The prognostic importance of the electrocardiogram after myocardial infarction: experience in the Coronary Drug Project. *Ann Intern Med* 1972 ; 77 : 677-82.
46. **Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS et al.** Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 453-63.
47. **Hands ME, Lloyd BL, Robinson JS et al.** Prognostic significance of electrocardiographic site of infarction after correction for enzymatic size. *Circulation* 1986 ; 73 : 885-91.
48. **Eclavitch SA, Crow R, Burke GL.** Secular trends in Q-wave and non Q-wave acute myocardial infarction. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1991 ; 83 : 492-503.
49. **Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB et al.** Thrombolysis and Q wave versus non-Q wave first acute myocardial infarction: a GUSTO-I substudy. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 770-7.
50. **Coll S, Betriu A, de Flores T et al.** Significance of Q-wave regression after transmural acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 739-42.
51. **Nicod P, Gilpin E, Dittrich H.** Short and long-term clinical outcome after Q-wave and non Q-wave myocardial infarction in a large patient population. *Circulation* 1989 ; 79 : 528-36.
52. **Maroko PR, Libby P, Covell JW et al.** Precordial ST segment elevation mapping : an atraumatic method for assessing alternations in the extent of myocardial ischemic injury. *Am J Cardiol* 1972 ; 29 : 223-30.
53. **Muller JE, Maroko PR, Braunwald E.** Evaluation of precordial electrocardiographic mapping as a means of assessing changes in myocardial ischemic injury. *Circulation* 1975 ; 52 : 16-27.
54. **Madias JE, Venkataraman K, Hood WB.** Precordial ST segment mapping : clinical studies in the coronary care unit. *Circulation* 1975 ; 52 : 799-809.
55. **Muller JE, Maroko PR, Braunwald E.** Precordial electrocardiographic mapping: a technique to assess the efficacy of interventions designed to limit infarct size. *Circulation* 1978 ; 57 : 1-18.
56. **Yusuf S, Lopez R, Mddison et al.** Value of the electrocardiogram in predicting and estimating infarct size in man. *Br Heart J* 1979 ; 42 : 286-93.
57. **Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK et al.** The influence of location and extent of myocardial infarction on long term ventricular dysrhythmia and mortality. *Circulation* 1979 ; 60 : 805-14.
58. **Garcia-Rubira JC, Perez-Leal I, Garcia-Martinez JT et al.** The initial electrocardiogram pattern is a strong predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1995 ; 51 : 301-5.
59. **Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S.** Prognostic significance of the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1128-32.
60. **Krone RJ, Greenberg H, Dwyer EM et al.** Long-term prognostic significance of ST segment depression during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 361-7.
61. **Gheorghiadu M, Shivkumar K, Schultz L et al.** Prognostic significance of electrocardiographic persistent ST depression in patients with their first myocardial infarction in the placebo arm of the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1993 ; 126 : 271-8.
62. **Dissmann R, Schröder R, Busse U et al.** Early assessment of outcome by ST-segment analysis after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994 ; 128 : 851-7.
63. **Monpère C, Sellier P, Broustet JP.** Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte. *Arch Mal Cœur* 1997 ; 90 : 271-83.
64. **Campbell S, Hern RA, Quigley P, Vincent R, Jewitt D, Chamberlain D.** Identification of patients at low risk of dying after myocardial infarction by simple clinical and submaximal exercise criteria. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 938-47.
65. **De Feyter P, van Eenige NJ, Dighton DH, Visser FC, de Long J, Roos JP.** Prognostic value of exercise testing, coronary angiography, and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 1982 ; 66 : 527-36.
66. **DeBusk RF.** Specialized testing after recent acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 470-81.
67. **Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF.** Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 341-5.
68. **Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ.** Low-level exercise testing after myocardial infarction : usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation* 1985 ; 71 : 80-9.
69. **Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB.** Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 793-800.

Références (suite)

70. Ross JJ, Gilpin EA, Madsen EB et al. A decision scheme for coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation* 1989 ; 79 : 292-303.
71. Chaitman BR, McMahan RP, Terrin M et al. Impact of treatment strategy on predischarge exercise test in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Trial. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 131-8.
72. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents : the GISSI-2 data base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet* 1995 ; 346 : 523-9.
73. Piccalo G, Pirelli S, Massa D, Cipriani M, Sarullo FM, De Vita C. Value of negative predischarge exercise testing in identifying patients at low risk after acute myocardial infarction treated by systemic thrombolysis. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 31-3.
74. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, Hannan P. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989 ; 63 : 1193-7.
75. Juneau M, Colles P, Theroux P et al. Symptom-limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 927-33.
76. Jain A, Myers GH, Sapin PM, O'Rourke RA. Comparison of symptom-limited and low level exercise tolerance tests early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1816-20.
77. Sellier P, Monpère C, Broustet JP. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique des épreuves d'effort chez l'adulte en cardiologie. *Arch Mal Cœur* 1997 ; 90 : 77-91.
78. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischarge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983 ; 68 : 321-36.
79. Hung J, Goris ML, Nash E et al. Comparative value of maximal treadmill testing, exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy and exercise radionuclide ventriculography for distinguishing high- and low-risk patients soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 1221-7.
80. Abraham RD, Freedman SB, Dunn RF et al. Prediction of multivessel coronary artery disease and prognosis early after acute myocardial infarction by exercise electrocardiography and thallium-201 myocardial perfusion scanning. *Am J Cardiol* 1986 ; 58 : 423-7.
81. Wilson WW, Gibson RS, Nygaard TW et al. Acute myocardial infarction associated with single vessel coronary artery disease: an analysis of clinical outcome and the prognostic importance of vessel patency and residual ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 223-34.
82. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1014-8.
83. Pirelli S, Inglese E, Suppa M, Corrada E, Campolo L. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the early post-infarction period : safety and accuracy in predicting the extent of coronary disease and future recurrence of angina in patients suffering from their first myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 1324-31.
84. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic value of intravenous dipyridamole thallium scintigraphy after an acute myocardial ischemic event. *Am J Cardiol* 1989 ; 64 : 161-6.
85. Tilkemeier PL, Guiney TE, LaRaia PJ, Boucher CA. Prognostic value of predischarge low-level exercise thallium testing after thrombolytic treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 1203-7.
86. Hendel RC, Gore JM, Alpert JS, Leppo JA. Prognosis following interventional therapy for acute myocardial infarction: utility of dipyridamole thallium scintigraphy. *Cardiology* 1991 ; 79 : 73-80.
87. Miller TD, Gersh BJ, Christian TF, Bailey KR, Gibbons RJ. Limited prognostic value of thallium-201 exercise treadmill testing early after myocardial infarction in patients treated with thrombolysis. *Am Heart J* 1995 ; 130 : 259-66.
88. O'Keefe JH, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 25D-34D.
89. Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease : analysis of 292 patients. *Circulation* 1992 ; 85 : 1026-31.
90. Marwick TH, Nemecek JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 74-81.
91. Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Felgenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 10 : 531-8.
92. Brown KA. Prognostic value of cardiac imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: comparison of myocardial perfusion imaging, stress echocardiography, and position emission tomography. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 35D-41D.
93. Hoffman R, Lethen H, Kleinhaus E, Weiss M, Flachskampf FA, Hanrath P. Comparative evaluation of bicycle and dobutamine stress echocardiography with perfusion scintigraphy and bicycle electrocardiogram for identification of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 555-9.
94. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997 ; 95 : 1686-744.
95. Malergue MC, Abergel E, Bernard Y et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les indications de l'échocardiographie-doppler. *Arch Mal Cœur* 1999 ; 92 : 1347-79.
96. Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 95 : 1402-10.
97. Smart SC, Knickelbine T, Stoiber TR, Carlos ME, Wynsen JC, Sagar KB. Safety and accuracy of dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct-related artery and multivessel disease during the first week after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 95 : 1394-401.
98. Greco CA, Salustri A, Seccareccia F et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction : a comparison with exercise electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 261-7.

Références (suite)

99. **Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC et al.** Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* 1988 ; 259 : 1030-5.
100. **Tzivoni D, Gavish A, Zin D et al.** Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 661-4.
101. **Bonaduce D, Petretta M, Lanzillo T et al.** Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischaemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991 ; 12 : 186-93.
102. **Langer A, Minkowitz J, Dorian P et al.** Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST segment depression after myocardial infarction : the Tissue Plasminogen Activator Toronto (TPAT) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1313-7.
103. **Petretta M, Bonaduce D, Bianchi V et al.** Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on predischARGE electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 579-83.
104. **Jereczek M, Andresen D, Schroder J et al.** Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 8-13.
105. **Currie P, Ashby D, Saltissi S.** Prognostic significance of transient myocardial ischemia on ambulatory monitoring after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 773-7.
106. **Gill FB, Cairns JA, Roberts RS et al.** Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 65-70.
107. **Deedwania PC.** Asymptomatic ischemia during predischARGE Holter monitoring predicts poor prognosis in the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 859-61.
108. **Zaret BL, Wackers FJ, Terrin M et al.** Does left ventricular ejection fraction following thrombolytic therapy have the same prognostic impact described in the prethrombolytic era? Results of the TIMI II Trial. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 214A.
109. **Roig E, Magrina J, Garcia A et al.** Prognostic value of exercise radionuclide angiography in low risk acute myocardial infarction survivors. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 213-8.
110. **Kober L, Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Holberg S, Camm AJ.** Importance of congestive heart failure and interaction of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 1124-8.
111. **Corbett JR, Dehmer GJ, Lewis SE et al.** The prognostic value of submaximal exercise testing with radionuclide ventriculography before hospital discharge in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 1981 ; 64 : 535-44.
112. **Cerqueira MD, Maynard C, Ritchie JL, Davis KB, Kennedy JW.** Long-term survival in 618 patients from the Western Washington Streptokinase in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1452-9.
113. **Christian TF, Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Chesebro JH, Gibbons RJ.** Mismatch of left ventricular function and infarct size demonstrated by technetium-99m isonitrite imaging after reperfusion therapy for acute myocardial infarction : identification of myocardial stunning and hyperkinesia. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 16 : 1632-8.
114. **Simoons ML, Vos J, Tijssen JG et al.** Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction : 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 1609-15.
115. **Cannon CP, Braunwald E.** Time to reperfusion : the critical modulator in thrombolytic and primary angioplasty. *J Thrombosis Thrombolysis* 1996 ; 3 : 109-17.
116. **Hakki AH, Nestico PF, Heo J, Unwala AA, Iskandrian AS.** Relative prognostic value of rest thallium-201 imaging, radionuclide ventriculography and 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 10 : 25-32.
117. **Wackers FJ, Gibbons RJ, Verani MS et al.** Serial quantitative planar technetium-99m isonitrite imaging in acute myocardial infarction : efficacy for noninvasive assessment of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 861-73.
118. **Gibson WS, Christian TF, Pellikka PA, Behrenbeck T, Gibbons RJ.** Serial tomographic imaging with technetium-99m-sestamibi for the assessment of infarct-related arterial patency following reperfusion therapy. *J Nucl Med* 1992 ; 33 : 2080-5.
119. **Christian TF, Schwartz RS, Gibbons RJ.** Determinants of infarct size in reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992 ; 86 : 81-90.
120. **Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T et al.** Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrite imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989 ; 80 : 1277-86.
121. **Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ.** Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995 ; 92 : 334-41.
122. **Rahimtoola SH.** A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985 ; 72 : V-123-V-135.
123. **Redwood SR, Ferrari R, Marber MS.** Myocardial hibernation and stunning : from physiological principles to clinical practice. *Heart* 1998 ; 80 : 218-22.
124. **Dilsizian V, Bonow RO.** Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993 ; 87 : 1-20.
125. **Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators.** A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1882-90.
126. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al.** Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1933-40.
127. **Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S.** Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 750-7.
128. **Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW.** Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 1979 ; 60 : 998-1003.

Références (suite)

129. **Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM.** The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984 ; 69 : 250-8.
130. **Mukharji J, Rude RE, Poole WK et al.** Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction : two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 31-6.
131. **Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C.** Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 10 : 231-42.
132. **Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB.** What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991 ; 83 : 756-63.
133. **McClements BM, Adgey AA.** Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 21 : 1419-27.
134. **Hohnloser SH, Franck P, Klingenhoben T, Zabel M, Just H.** Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era : a prospective trial. *Circulation* 1994 ; 90 : 1747-56.
135. **Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al.** Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 687-97.
136. **Califf RM, Topol EJ, Van der Werf F, Lee KL, Woodlief L, for the GUSTO Investigators.** One year followup from the GUSTO I Trial. *Circulation* 1994 ; 90 : I-325.
137. **Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL.** Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 9 : 531-8.
138. **Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A.** The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 13 : 377-84.
139. **El-Sherif N, Denes P, Katz R et al.** Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period : the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST / SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 908-14.
140. **Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC.** The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993 ; 88 : 927-34.
141. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996 ; 93 : 1043-65.
142. **Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ.** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 256-62.
143. **Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E.** Autonomic nervous system and sudden cardiac death : experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992 ; 85 : I-77-I-91.
144. **Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD.** Autonomic mechanisms and sudden death : new insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988 ; 78 : 969-79.
145. **La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988 ; 78 : 816-24.
146. **Farrell TG, Paul V, Cripps TR et al.** Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991 ; 83 : 945-52.
147. **La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction). *Lancet* 1998 ; 351 : 478-84.
148. **Gilman JK, Jalal S, Naccarelli GV.** Predicting and preventing sudden death from cardiac causes. *Circulation* 1994 ; 90 : 1083-92.
149. **Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology.** Acute myocardial infarction : pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 43-63.
150. **Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al.** Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997 ; 96 : 748-55.
151. **Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et al.** Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1785-92.
152. **Barbash GI, Roth A, Hod H et al.** Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 538-45.
153. **Ellis SG, Mooney MR, George BS et al.** Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction : Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group. *Circulation* 1992 ; 86 : 1400-6.
154. **Wallentin L, Swahn E, Kontny F et al.** Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease : FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999 ; 354 : 708-15.
155. **Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E.** Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 9-16.
156. **Antman EM.** General hospital management. In : Julian DG, Braunwald E (eds.). *Management of Acute Myocardial Infarction*. London, England : WB Saunders ; 1994 : 42-4.
157. **Yusuf S, Peto R, Lewis J, Sleight P.** Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985 ; 27 : 335-71.

Références (suite)

158. **Beta-Blocker Pooling Project Research Group.** The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP) : subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 8-16.
159. **Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.** Beta-blockade after myocardial infarction : systematic review and meta-regression analysis. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1730-7.
160. **Ahlmark G, Saestre H.** Long-term treatment with betablockers after myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1976 ; 10 : 77-83.
161. **Ahlmark G, Saestre H, Korsgren M.** Reduction of sudden deaths after myocardial infarction. *Lancet* 1974 ; 1 : 1563.
162. **Andersen MP, Bechgaard P, Frederiksen J, Hansen DA, Jurgensen HJ, Nielsen B et al.** Effect of alprenolol on mortality among patients with definite or suspected acute myocardial infarction. Preliminary results. *Lancet* 1979 ; 2 : 865-7.
163. **Aronow WS, Ahn C, Kronzon AI.** Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure and left ventricular ejection fraction <40% treated with diuretics plus angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997 ; 80 : 207-9.
164. **Australian and Swedish Pindolol Study Group.** The effect of pindolol on the two years mortality after complicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983 ; 4 : 367-75.
165. **Azancot I, Lorente P, Georgiopoulos G, Beaufilets P, Masquet C, Baudouy Y et al.** Effects of acebutolol on myocardial infarct extension : a randomized electrocardiographic enzymatic and angiographic study. *Circulation* 1982 ; 66 : 986-94.
166. **Baber NS, Wainwright Evans D, Howitt G, Thomas M, Wilson C, Lewis JA et al.** Multicentre post-infarction trial of propranolol in 49 hospitals in the United Kingdom, Italy and Yugoslavia. *Br Heart J* 1980 ; 44 : 96-100.
167. **Balcon R, Jewitt DE, Davies JPH, Oram S.** A controlled trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1996 ; 2 : 917-20.
168. **Barber JM, Boyle DMcC, Chaturvedi NC, Singh N, Walsh MJ.** Practolol in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1975 ; 587(suppl) : 213-9.
169. **Barber JM, Murphy FM, Merrett JD.** Clinical trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Ulster Med J* 1967 ; 36 : 127-30.
170. **Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A.** Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo controlled, randomized trial. *Circulation* 1997 ; 96 : 183-91.
171. **Bath JCJL, Blake S, Bloom RA, Brown R, Fleming HA, Franklin AJ et al.** Propranolol in acute myocardial infarction: a multicentre trial. *Lancet* 1966 ; 2 : 1435-8.
172. **Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group.** A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA* 1982 ; 247 : 1707-14.
173. **Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Ducruet T, and the Acébutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus du myocarde Investigators.** Efficacy of acebutolol after acute myocardial infarction (the APSI trial). *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 24C-31C.
174. **Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H et al.** Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 251-60.
175. **Campbell RC.** Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. In réf. 157.
176. **Clausen J, Felsby M, Jorgensen FS, Nielsen BL, Roin J, Strange B.** Absence of prophylactic effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1966 ; 2 : 920-4.
177. **Coronary Prevention Research Group.** An early intervention secondary prevention study with oxprenolol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1981 ; 2 : 389-93.
178. **Curtis JL, Houghton JL, Patterson JH, Koch G, Bradley DA, Adams KF.** Propranolol therapy alters estimation of potential cardiovascular risk derived from submaximal postinfarction exercise testing. *Am Heart J* 1991 ; 121 : 1655.
179. **Darasz KH, Bayliss J, Underwood SR, Keegan J, Poole Wilson PA, Sutton GC.** Left ventricular volume in thrombolysed patients with acute anterior myocardial infarction: the effect of captopril and xamoterol. *Int J Cardiol* 1995 ; 51 : 137-42.
180. **Dotremont G, De Geest H.** The use of propranolol (Inderal) in acute myocardial infarction. *Acta Clinica Belgica* 1968 ; 23(3) : 163-76.
181. **European Infarction Study Group.** European infarction study (EIS). A secondary prevention study with slow release oxprenolol after myocardial infarction: morbidity and mortality. *Eur Heart J* 1984 ; 5 : 189-202.
182. **Evemy KL, Pentecost BL.** Intravenous and oral practolol in the acute stages of myocardial infarction. *Eur J Cardiol* 1978 ; 7 : 391-8.
183. **Federman J, Pitt A, Harris P.** Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. In réf. 157.
184. **First International Study of Infarct Survival Collaborative Group.** Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS 1. *Lancet* 1986 ; 2 : 57-67.
185. **Fuccella LM.** Report on the double blind trial with compound CIBA 39089 (trasicor) in myocardial infarction. In : Sowton E (ed). *Prog Cardiovasc Dis* 1968 ; 10 : 561-74.
186. **Greene KG, Chamberlain DA, Ruiton RM et al.** Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta adrenoceptor blockade. Multicentre international study (MIS). Supplementary report. *Br Med J* 1977 ; 2 : 419-21.
187. **Gupta RC, Butaney B, Narang NK.** Effect of iv propranolol on the extent of myocardial ischemic injury in patients of acute anterior myocardial infarction. *J Assoc Physicians India* 1984 ; 32 : 67-8.
188. **Gupta RC, Sharma SK, Mittal SR.** Effect of oral propranolol on the extent of acute anterior myocardial infarction. Abstracts of the ninth world congress on cardiology, Moscow, 1982 ; 2 : 616.
189. **Hansteen V, Moinichen E, Lorentsen E, Andersen A, Strom O, Soiland K et al.** One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of the Norwegian multicentre trial. *Br Med J* 1982 ; 284 : 155-60.

Références (suite)

190. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double blind randomised trial. *Lancet* 1981 ; 2 : 823-7.
191. Heber ME, Rosenthal E, Thomas N, Haskett VL, Burwood RD, Lutkin J et al. Effect of labetalol on indices of myocardial necrosis in patients with suspected acute infarction. *Eur Heart J* 1987 ; 8 : 11-8.
192. Hutton I, Vallance BD, Beattie JM. A prospective randomized trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Excerta Med Inst Congr Ser* 1979 ; 2 : 824-6.
193. International Collaborative Study Group. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 9-15.
194. Johansson BW. A comparative study of cardioselective-blockade and diazepam in patients with acute myocardial infarction and tachycardia. *Acta Med Scand* 1980 ; 207 : 47-53.
195. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982 ; 1 : 1142-7.
196. Kahler RL, Brill SJ, Perkins WE. The role of propranolol in the management of acute myocardial infarction. In : Kattus AA, Ross G, Hall YE, eds. Cardiovascular beta-adrenergic responses. Los Angeles, CA : California Press, 1968 : 213-22.
197. Kaul AU, Venma R, Garg KC. Early intervention with propranolol after acute myocardial infarction: serial left ventricular function determined by M-mode and cross sectional echocardiography. *Int J Cardiol* 1988 ; 21 : 301-10.
198. Ledwich JR. A trial of propranolol in myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 1968 ; 98 : 988-94.
199. Lloyd EA, Charles RG, Gordon GD, Adams CM, Mabin TA, Commerford PJ et al. Beta-blockade by sotalol in early myocardial infarction decreases ventricular arrhythmias without increasing left ventricular volume. *S Afr Med J* 1988 ; 74 : 5-10.
200. Lombardo M, Selvini A, Belli C, Motolese M, Pedroni P. Beta-blocking therapy in 440 cases of acute myocardial infarction: a double-blind trial with oxprenolol. Proceedings of the Florence international meeting on myocardial infarction, 1979 ; 2 : 803-7.
201. Lopez FN, Cosin J, Marrugat J, Guindo J, Lunda ABD for the Spanish Study on Sudden Death Investigators. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 1234-8.
202. Lopressor Intervention Trial Research Group. The Lopressor Intervention Trial : multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987 ; 8 : 1056-64.
203. Manger Cats V, van Capelle FJL, Lie KI, Durrer D. Effect of treatment with 2 x 100 mg metoprolol on mortality in a single-center study with low placebo mortality rate after infarction. *Circulation* 1983 ; 68 (suppl. 3) : 181.
204. Mazur NA, Kulginskaya IV, Ivanova LA, Ostrovskaya TP, Smirnova TM, Svet EA et al. Results of long term propranolol treatment in myocardial infarction survivors with advanced grades of ventricular extrasystoles : randomized study. *Cor Vasa* 1984 ; 26 : 241-7.
205. McLeod A, Fananapazir L, Kitchin AH, Murray A, Neilson J.M. Prophylactic selective beta-blockade in acute myocardial infarction. Abstracts of the VIIIth European Congress on Cardiology, Paris, 1980.
206. McMurray J, Lang CC, Maclean D, Struthers AD, McDevitt DG. Effects of xamoterol in acute myocardial infarction : blood pressure, heart rate, arrhythmias and early clinical course. *Int J Cardiol* 1991 ; 31 : 295-304.
207. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985 ; 6 : 199-226.
208. Mueller HS, Ayres SM. Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. *J Clin Invest* 1980 ; 65 : 338-46.
209. Multicentre international study. Improvement in prognosis of myocardial infarction by long term beta-adrenoreceptor-blockade using practolol. *Br Med J* 1975 ; 3 : 735.
210. Nigam PD, Popli R, Charan S. Cardioprotection by beta-blockade in acute myocardial infarction. Abstracts of the ninth world congress of cardiology, Moscow, 1983 ; 2 : 616.
211. Norris RM, Barnaby PF, Brown MA, Geary GG, Clarke ED, Logan RL et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet* 1984 ; 2 : 883-6.
212. Norris RM, Caughey DE, Scott PJ. Trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1968 ; 2 : 398-400.
213. Norris RM, Clarke ED, Sanunel NL, Smith WM, Williams B. Protective effect of propranolol in threatened myocardial infarction. *Lancet* 1978 ; 2 : 907-9.
214. Norwegian Multicentre Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 801-7.
215. Owensby DA, O'Rourke MF. Failure of pindolol to alter determinants of myocardial oxygen requirements, enzyme release or clinical course in acute myocardial infarction. *Circulation* 1984 ; 70 : II-156.
216. Peter T, Norris RM, Clarke ED, Heng MK, Singh BN, Williams B et al. Reduction of enzyme levels by propranolol after acute myocardial infarction. *Circulation* 1978 ; 57 : 1091-5.
217. Pitt B, Weiss JL, Schulze RA, Taylor DR, Kennedy HL, Caralis D. Reduction of myocardial infarct extension in man by propranolol. *Circulation* 1976 ; 29 (suppl. 2) : 53-4.
218. Ranganathan N, Rautaharju PM, Jablonsky GC, Laroche P, Lopez JF, Matangi MF. Prophylaxis of post myocardial infarction dysrhythmias by long term timolol therapy. *Am Heart J* 1988 ; 115 : 340-50.
219. Rehnqvist N, Ahnve S, Erhardt L, Lindvall K, Lundman T, Olsson G et al. Effect of metoprolol after acute myocardial infarction. Proceedings of the European Congress of Cardiology, 1980 ; 16.
220. Rehnqvist N, Olsson G. Influence on ventricular arrhythmias by chronic post infarction treatment with metoprolol. *Circulation* 1983 ; 68 (suppl. 3) : 69.
221. Reynolds JL, Whitlock RML. Effects of a beta-adrenergic receptor-blocker in myocardial infarction treated for one year from onset. *Br Heart J* 1972 ; 34 : 252-9.
222. Roberts R, Croft C, Gold HK, Hartwell TD, Jaffe AS, Muller JE et al. Effect of propranolol on myocardial infarct size in a randomized blinded multicenter trial. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 218-25.

Références (suite)

223. **Roqué F, Amuchastegui LM, Morillos MAP, Mon GA, Girotti AL, Drajer S et al.** Beneficial effects of timolol on infarct size and late ventricular tachycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1987 ; 76 : 610-7.
224. **Salathia KS, Barber JM, McIlmoyle EL, Nicholas J, Evans AE, Elwood JH et al.** Very early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985 ; 6 : 190-8.
225. **Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G, Lotto A, Ruberti U, Trazzi R et al.** Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992 ; 3 : 2-16.
226. **Singh S, Saxena PC, Shukla SK.** Intravenous propranolol in acute myocardial infarction. *Clinician* 1985 ; 49 : 384-91.
227. **Sloman G, Stannard M.** Beta-adrenergic-blockade and cardiac arrhythmias. *Br Med J* 1967 ; 4 : 508-12.
228. **Snow 1980.** Beta-blockade during and after myocardial infarction : an overview of the randomized trials. In réf. 157.
229. **Taylor SH, Silke B, Ebbutt A, Sutton GC, Prout BJ, Burley DM.** A long term prevention study with oxprenolol in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1293-301.
230. **Thompson PL, Jones AS, Noon D, Katavatis V.** A randomised trial of oral beta-blockade during myocardial infarction: lack of effect on enzymatic indices of myocardial necrosis. *Aust NZ J Med* 1979 ; 9 : 757.
231. **TIMI Study Group.** Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 618-27.
232. **Tonkin AM.** Beta-blockade in acute myocardial infarction: inability of relatively late administration to influence infarct size and arrhythmias. *Med J Aust* 1981 ; 2 : 145-6.
233. **UK Collaborative Study Group (UKCSG).** Mortality results from the timolol trials in various British hospitals. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. In réf. 157.
234. **Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers F, Willems GM et al.** Short term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic-blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 407-16.
235. **Von Essen R, Merx W, Neis W, Ritz R.** Wirkung von Metoprolol auf die Infarktgröße beim Akuten Myokardinfarkt: Doppelblindstudie. *Deutsches Medizin Wochenschr* 1982 ; 107 : 1267-73.
236. **Waagstein F, Hjalmarson AC.** Double blind study of the effect of cardioselective beta-blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1975 ; 587 (suppl.) : 201-11.
237. **Wilcox RG, Roland JM, Banks DC, Hampton JR, Mitchell JRA.** Randomised trial comparing propranolol with atenolol in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *Br Med J* 1980 ; 280 : 885-8.
238. **Wilcox RG, Rowley JM, Hampton JR, Mitchell JRA, Rolan JM, Banks DC.** Randomised placebo-controlled trial comparing oxprenolol with diopyramide phosphate in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1980 ; 2 : 765-9.
239. **Wilhelmsson C, Vedin JA, Wilhelmssen L, Tibblin G.** Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol: preliminary results. *Lancet* 1974 ; 2 : 1157-60.
240. **Yang XS, Coupez R, Ector H, Kesteloot H, Geest HD.** Effects of betaxolol on heart rate in patients with a recent transmural myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1987 ; 42 : 273-86.
241. **Yusuf S, Lopez R, Sleight P.** Effect of atenolol on recovery of the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Lancet* 1979 ; 2 : 868-9.
242. **Yusuf S, Ramsdale D, Peto R, Furse L, Bennet D, Bray C et al.** Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1980 ; 2 : 273-6.
243. **Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D et al.** Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997 ; 277 : 115-21.
244. **Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ et al.** Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction : results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998 ; 279 : 1351-7.
245. **Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y et al.** National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction : National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998 ; 280 : 623-9.
246. **Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA.** Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 489-97.
247. **Gheorghiadu M, Schultz L, Tilley B, Kao W, Goldstein S.** Effects of propranolol in non-Q wave acute myocardial infarction in the beta blocker heart attack trial. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 129-33.
248. **American College of Physicians.** Guidelines for risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 556-60.
249. **Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM.** Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 561-82.
250. **Cardiovascular Disease : Update on Management of Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, and Cardiac Arrhythmias.** *Am Fam Physician.* Monograph 1. Kansas City, Mo : American Academy of Family Physicians ; 1998.
251. **Myocardial Infarction Study Group.** Secondary prevention of ischaemic heart disease : a long-term controlled lidoflazine study. *Acta Cardiol* 1979 ; 34 (suppl. 24) : 7-64.
252. **Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction.** Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984 ; 5 : 516-28.
253. **Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction.** Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 779-85.
254. **Rengo F, Carbonin P, Pahor M et al.** A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996 ; 77 : 365-9.
255. **Israeli SPRINT Study Group.** Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 354-64.

Références (suite)

256. **Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group.** The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 385-92.
257. **Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E.** Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 345-53.
258. **Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al.** Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 423-9.
259. **Held PH, Yusuf S, Furberg CD.** Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina : an overview. *Br Med J* 1989 ; 299 : 1187-92.
260. **Delahaye F, Genoud JL, Colin C et al.** Quel traitement anti-ischémique prescrire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et après ? *Arch Mal Cœur* 1992 ; 85 : 1567-74.
261. **Lièvre M, Nony P.** Antagonistes calciques en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. *Thérapie* 1993 ; 48 : 677-83.
262. **Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH.** Calcium channel blockers and myocardial infarction: a hypothesis formulated but not yet tested. *JAMA* 1995 ; 274 : 654-5.
263. **Furberg CD, Psaty BM, Mayer JV.** Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1326-31.
264. **Opie LH, Messerli FH.** Nifedipine and mortality : grave defects in the dossier. *Circulation* 1995 ; 92 : 1068-73.
265. **Hilton TC, Miller DD, Kern MJ.** Rational therapy to reduce mortality and reinfarction following myocardial infarction. *Am Heart J* 1991 ; 122 : 1740-50.
266. **Hansen JF.** Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction : review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991 ; 42 (suppl. 2) : 43-53.
267. **Rafflenbeul W, Ebner F.** Myocardial infarction : secondary prevention with nifedipine. *Drugs* 1991 ; 42 (suppl. 2) : 38-42.
268. **Frishman WH, Skolnick AE, Miller KP.** Secondary prevention post infarction : the rule of β -adrenergic blockers, calcium channel blockers, and aspirin. In : Gersh BJ, Rahimtoola SH (eds). *Acute Myocardial Infarction*. New York, NY : Elsevier Science Publishing Co ; 1990 : 469-92.
269. **Yusuf S, Held P, Furberg C.** Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991 ; 67 : 1295-7.
270. **Hansen JF.** Secondary prevention with calcium antagonists after a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2281-2.
271. **Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction.** Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 (suppl.) : 331-40I.
272. **Kloner RA.** Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1074-8.
273. **Yusuf S.** Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension: time for reevaluation? *Circulation* 1995 ; 92 : 1079-82.
274. **Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al.** The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995 ; 274 : 620-5.
275. **Jugdutt BI, Warnica JW.** Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988 ; 78 : 906-19.
276. **Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R.** Effect of intravenous nitrates on mortality in myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988 ; i : 1088-92.
277. **Pipilis A, Flather M, Collins R et al.** Hemodynamic effects of captopril and isosorbide mononitrate started early in acute myocardial infarction: a randomised placebo controlled study. *J Am Cardiol* 1993 ; 21 : 73-9.
278. **Hockings BEF, Cope GD, Clarke GM, Taylor RR.** Randomized controlled trial of vasodilator therapy after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981 ; 48 : 345-51.
279. **Durrer JD, Lie KI, Van capelle FJL, Durrer D.** Effect of nitroprusside on mortality in myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1121-8.
280. **Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS et al.** Effect of short term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure. Results of a VA cooperative study. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1129-36.
281. **Nelson GIC, Silke B, Ahuja RC, Hussain M, Taylor SH.** Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart-failure following myocardial infarction. *Lancet* 1983 ; i : 730-3.
282. **ISIS-4 : a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction.** *Lancet* 1995 ; 345 : 669-85.
283. **GISSI-3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction : Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico.** *Lancet* 1994 ; 343 : 1115-22.
284. **European study of prevention of infarct with molsidomine (ESPRIM) group.** The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994 ; 344 : 91-7.
285. **Lastini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G.** ACE-inhibitor use in patients with myocardial infarction : summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995 ; 92 : 3132-7.
286. **Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators.** Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993 ; 324 : 821-8.
287. **Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al.** Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 669-77.
288. **Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B.** The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 80-5.
289. **Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al.** A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1670-6.

Références (suite)

290. **HOPE Investigators.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.
291. **Antiplatelet Trialists' Collaboration.** Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I : prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994 ; 308 : 81-106.
292. **Antiplatelet Trialists' Collaboration.** Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, II : maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994 ; 308 : 159-68.
293. **Coronary Drug Project Research Group.** Aspirin in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976 ; 29 : 625-42.
294. **Coronary Drug Project Research Group.** Aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980 ; 62 : V59-V62.
295. **Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group.** A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980 ; 243 : 661-9.
296. **Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group.** The Aspirin Myocardial Infarction Study: final results. *Circulation* 1980 ; 62 : V79-V84.
297. **Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group.** Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980 ; 62 : 449-61.
298. **Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J et al.** Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with Persantine and Aspirine. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 7 : 251-69.
299. **CAPRIE steering committee.** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-39.
300. **SALT Collaborative Group.** Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebral ischaemic events. *Lancet* 1991 ; 338 : 1345-9.
301. **Dutch TIA Trial Study Group.** A comparison of two doses of aspirin (30 mg versus 282 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991 ; 323 : 1261-6.
302. **Juul-Muller S, Edvardsson N, Janmatz B et al.** for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992 ; 340 : 1421-5.
303. **European Atrial Fibrillation Trial Study Group.** Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993 ; 342 : 1255-62.
304. **International Anticoagulant Review Group.** Collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction. *Lancet* 1970 ; 1 : 203-9.
305. **Leizorovicz A, Boissel JP.** Oral anticoagulant in patients surviving myocardial infarction : a new approach to old data. *Eur J Clin Pharmacol* 1983 ; 24 : 333-6.
306. **Sixty Plus Reinfarction Research Group.** A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly after myocardial infarction. *Lancet* 1980 ; 2 : 989-94.
307. **Sixty Plus Reinfarction Research Group.** Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1982 ; 1 : 64-8.
308. **Smith P, Arnesen H, Holme I.** The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 147-52.
309. **Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group.** Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994 ; 343 : 499-503.
310. **EPSIM Research Group.** A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 701-8.
311. **Meijer A, Verheugt F, Werter C et al.** Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993 ; 87 : 1524-30.
312. **Fuster V, Califf RM, Chesebro JH et al.** Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997 ; 350 : 389-96.
313. **Cairns JA, Markham BA.** Economics and efficacy in choosing oral anticoagulants or aspirin after myocardial infarction. *JAMA* 1995 ; 273 : 965-7.
314. **Hotline sessions at the 22nd European Congress of Cardiology.** *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 1984-8.
315. **Teo K, Yusuf S.** Effect of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993 ; 270 : 1589-95.
316. **Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.** Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 781-8.
317. **Boissel JP.** Anti-arythmiques de classe I et prévention de la mort subite après infarctus du myocarde. *Arch Mal Cœur* 1991 ; 84 : II-49-II-54.
318. **Burkart F, Pfisterer M.** Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 16 : 1711-8.
319. **Navarro-Lopez F, Cosin J, for the SSSD investigators.** Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 1243-8.
320. **Ceremuzynski L, Kleczar E.** Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction : a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1056-62.
321. **Pfisterer M, Kiowski W.** Beneficial effect of amiodarone on cardiac mortality in patients with asymptomatic complex ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction and preserved but not impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 1399-402.
322. **Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M.** Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT). *Lancet* 1997 ; 349 : 675-82.
323. **Julian D, Camm AJ, Frangin G et al.** Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction : European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT). *Lancet* 1997 ; 349 : 667-74.

Références (suite)

324. **Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter et al.** Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction). *Lancet* 1996 ; 348 : 7-12.
325. **Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ et al.** Amiodarone interaction with beta-blockers. Analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. *Circulation* 1999 ; 99 : 2268-75.
326. **Groupe de rythmologie de la Société française de cardiologie.** Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. La version française. *Arch Mal Cœur* 2000 ; 93 : 1227-32.
327. **Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC.** Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1450-6.
328. **Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC.** Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1444-9.
329. **Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK.** Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 53 : 326S-334S.
330. **Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al.** Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease : Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996 ; 347 : 781-6.
331. **Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.** The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1029-35.
332. **Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al.** Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1150-5.
333. **Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al.** Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1145-9.
334. **Valagussa F, Franzosi MG, Geraci E et al.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 447-55.
335. **Yusuf S, Phil D, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P.** Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 154-60.
336. **Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA.** Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992 ; 3 : 194-202.
337. **Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI.** Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs* 1994 ; 47 (suppl. 2) : 35-41
338. **Kafonek SD.** Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction: a review. *Drugs* 1994 ; 47 (suppl. 2) : 16-24
339. **Petitti DB.** Coronary heart disease and estrogen replacement therapy : can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol* 1994 ; 4 : 115-8.
340. **Hulley S, Grady D, Bush T et al.** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
341. **Leren P.** The Oslo Diet-Heart Study. Eleven year report. *Circulation* 1970 ; 42 : 935-42.
342. **Singh RB, Rastogi SS, Verma R et al.** Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction : results of one year follow-up. *Br Med J* 1992 ; 304 : 1015-9.
343. **Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989 ; 334 : 757-61.
344. **De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al.** Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994 ; 343 : 1454-9.
345. **De Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al.** Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* 1999 ; 99 : 779-85.
346. **Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1434-503.
347. **National Cholesterol Education Program.** Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994 ; 89 : 1333-445.
348. **Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM.** The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1112-8.
349. **Scandinavian Simvastatin Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 ; 344 : 1383-9.
350. **Sachs FM, Pfeffer MA, Moye LA et al.** for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-9.
351. **Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1349-57.
352. **Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al., for the Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial study group.** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 410-8.
353. **Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al.** Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1700-7.
354. **Rubins HB.** Late-breaking clinical trials: plenary session XII. Présentation lors des 71st scientific sessions of the American Heart Association ; 8-12 novembre 1998 ; Dallas, États-Unis.
355. **Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK et al.** Cardiac Rehabilitation as Secondary Prevention : Clinical Practice Guideline. Quick Reference Guide for Clinicians, no 17. Rockville, Md : US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute ; October 1995. AHCPR publication 96-0673.

Références (suite)

390. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995 ; 274 : 1049-57.
391. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997 ; 277 : 1775-81
392. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease : pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1301-6.
393. Rimm EB, Willett WC, Hu FB et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998 ; 279 : 359-64.
394. Seman LJ, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein (a), homocysteine, and remnantlike particles: emerging risk factors. *Curr Opin Cardiol* 1999 ; 14 : 186-91.
395. Barefoot JC, Larsen S, Von der Lieth L et al. Hostility, incidence of acute myocardial infarction, and mortality in a sample of older Danish men and women. *Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 477-84.
396. Pignatelli C, Patti G, Chimenti C, Pasceri V, Maseri A. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 613-9.
397. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction : impact on 6-month survival. *JAMA* 1993 ; 270 : 1819-25.
398. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB et al. Depression and long term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 613-7.
399. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Borggrefe M. Extracardiac contributions to chest pain perception in patients 6 months after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999 ; 137 : 528-35.
400. Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. *Depress Anxiety* 1998 ; 8 (suppl. 1) : 71-9.
401. Lloyd GG, Cowley RH. Psychiatric morbidity in men after myocardial infarction. *Br Med J* 1978 ; ii : 1953.
402. Task Force on cardiac rehabilitation of the European Society of Cardiology. Cardiac rehabilitation. *Eur Heart J* 1992 ; 13 (suppl. C) : 1-45.
403. Knox SS, Siegmund KD, Weidner, Ellison RC, Adelman A, Paton C. Hostility, social support, and coronary heart disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 1192-6.
404. Anderson D, Deshaies G, Jobin J. Social support, social networks and coronary artery disease rehabilitation. A review. *Can J Cardiol* 1996 ; 12 : 739-44.
405. Case RB, Moss AJ, Case N, McDermott M, Eberly S. Living alone after myocardial infarction: impact on prognosis. *JAMA* 1992 ; 267 : 515-9.
406. van Elderen, van Kemenade T, Maes S, van den Broek Y. Effects of a health education programme with telephone follow-up during cardiac rehabilitation. *Br J Clin Psychol* 1994 ; 33 : 367-78.
407. Newens A, Bond S, McColl E. The experience of women during their partners' hospital stay after myocardial infarction. *Nurs Stand* 1995 ; 10 : 1-6.
408. Russell BS, Harris BV, Huster GA, Sprecher DL. Effect of premature myocardial infarction in men on the eating habits of spouses and offspring. *J Am Diet Assoc* 1994 ; 94 : 859-64.
409. Carlsson R, Lindberg G, Westin L, Israelsson B. Influence of coronary nursing management follow up on lifestyle after acute myocardial infarction. *Heart* 1997 ; 77 : 256-9.
410. Varnauskas E, and the European Coronary Surgery Study Group. Survival after myocardial infarction and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. *Circulation* 1985 ; 72 : V-90.
411. Gohlke H, Gohlke-Bärwolf C. Cardiac rehabilitation : where are we going? *Eur Heart J* 1998 ; 19 (suppl. O) : 5-12.
412. Sellier P, Varaillac P, Iliou MC, Corona P, Prunier L, Audouin A. La reprise de travail après infarctus du myocarde. Quand redouter une invalidité ultérieure et comment la prévenir ? *Ann Psychiatr* 1995 ; 10 : 208-14.
413. Boudrez H, De Baker G, Combaire B. Return to work after myocardial infarction: results of a longitudinal population based study. *Eur Heart J* 1994 ; 15 : 32-6.
414. Hellerstein HK, Friedman EH. Sexual activity and the postcoronary patient. *Arch Intern Med* 1970 ; 125 : 987-99.
415. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH for the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996 ; 275 : 1405-9.
416. Grand A, Delorme P, Tabet-Derraz R. Le comportement sexuel des insuffisants coronariens après un infarctus du myocarde. *Arch Mal Cœur* 1982 ; 75 : 1215-21.
417. Kolman PBR. Sexual dysfunction and the post-myocardial infarction patient. *J Cardiac Rehabil* 1984 ; 4 : 334-40.
418. Drory Y, Kravetz S, Florian V, Weingarten M. Sexual activity after first acute myocardial infarction in middle-aged men: demographic, psychological and medical predictors. *Cardiology* 1998 ; 90 : 207-11.
419. Heldel M, Steine K, Dale J. Elderly patients are still deprived the benefits of cardiac rehabilitation. *Cardiol Elderly* 1996 ; 4 : 167-70.
420. Lavie CJ, Milani RV, Litmann AB. Benefits of cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary prevention in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 678-83.
421. Task Force of the European Society of Cardiology. Driving and heart disease. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1165-77.