

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Section des Sciences pharmaceutiques

FACULTÉ DES SCIENCES

Professeur Farshid Sadeghipour

PD Dr. Pierre Voirol

**L'adhésion aux guidelines chez les médecins et l'adhésion aux médicaments chez les patients dans le domaine de la cardiologie
: état des lieux et stratégies d'optimisation**

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences, mention Sciences Pharmaceutiques

par
Christel Bruggmann
de
Genève (GE)

GENÈVE

2020

« Ce qui nous fait vivre, c'est l'hypothèse selon laquelle les problèmes,
insurmontables de nuit, sont surmontables de jour. »

Thomas Bernhard (1967)

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans la collaboration de nombreuses personnes.

Je tiens tout d'abord à remercier particulièrement mes directeurs de thèse, le Professeur Farshid Sadeghipour, Pharmacien Chef de la pharmacie du CHUV, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant de diriger cette thèse et en m'accompagnant tout au long de cette dernière, et le Dr Pierre Voirol, Pharmacien Chef Adjoint de la pharmacie du CHUV et codirecteur de la thèse, pour sa disponibilité et ses conseils avisés tout au long de ce travail de recherche, et plus particulièrement pour sa positivité et ses encouragements qui m'ont aidée à aller jusqu'au bout de ce travail.

Je tiens également à remercier le Professeur Pierre Vogt, ancien Médecin Chef du Service de Cardiologie du CHUV, qui m'a accueillie dans son service lors de mes débuts et qui m'a permis de débiter ce travail de recherche.

Un grand merci également au Professeur Olivier Muller, Médecin Chef de service de cardiologie du CHUV, qui m'a permis de poursuivre mes projets et pour sa précieuse collaboration durant ce travail.

Je souhaite aussi remercier le Professeur Piergiorgio Tozzi, Médecin Adjoint du Service de Chirurgie Cardiaque, pour m'avoir accueillie dans son service, pour ses précieux conseils, et pour m'avoir soutenue dans le projet sur la FAPO.

Je tiens également à remercier Dr Juan Iglesias, Dr Stéphane Fournier, Dr Julien Adjedj et Dr Henri Lu du service de cardiologie, qui ont participé à différentes études de cette thèse. J'aimerais remercier les collaborateurs en général des services de cardiologie et de chirurgie cardiaque, qui m'ont accueillie les bras ouverts dans leur service.

J'aimerais également remercier le Professeur Bertrand Décaudin, le Dr Grégoire Girod et La Professeure Marie-Paule Schneider pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Les analyses statistiques de cette thèse n'auraient pas pu aboutir sans l'aide précieuse de Madame Marianne Gex-Fabry, du Dr Alice Panchaud et du Professeur Sylvain Sardy, qui m'ont accordé un temps précieux m'ont donné des conseils avisés. Je les remercie donc chaleureusement.

La vidéo « Mon cœur, Mon BASIC » n'aurait pas pu voir le jour sans la collaboration précieuse du Service Multimédia du CHUV. Je tiens particulièrement à remercier Aliénor Held pour la qualité de son travail et pour son implication dans le projet. Merci également à Annaëlle Morf et Anne-Sylvie Diezi pour avoir accepté de participer à ce projet, et surtout pour leur professionnalisme.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes anciens collègues de la Pharmacie du CHUV et plus particulièrement à Carole, Isi, Maé, David et Anne, pour tous les bons moments passés en leur compagnie. Un merci particulier à Nancy et Ermino, mes anciens collègues de bureau, qui m'ont offert un soutien précieux, des rires et des émotions pendant mes cinq ans passés à la pharmacie du CHUV.

Je remercie aussi mes nouveaux collègues de la pharmacie des HUG, et particulièrement Bertrand, Christian et Mégane, qui m'ont soutenue jusqu'au bout dans la rédaction de cette thèse, et pour leur bonne humeur au quotidien.

Merci à ma bande de copains, Kasia, Camille, Céline, Anat, Jul et Hikmat, pour leur amitié inconditionnelle depuis tant d'années.

Je tiens à remercier du fond du cœur ma famille et plus particulièrement mes parents pour leur affection et leur soutien sans faille durant toutes ces années d'étude.

Merci à toi Luca, pour ta présence et ton soutien au quotidien depuis plusieurs années, et pour avoir supporté mes humeurs de fin de thèse. Tu as été un pilier important de l'aboutissement de ce projet.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	III
SOMMAIRE	V
PRÉFACE	IX
COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	XI
ABRÉVIATIONS	XII
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1 INTRODUCTION	1
1.2 LES GUIDELINES DE PRATIQUE CLINIQUE	3
1.2.1 L'ÉMERGENCE DE L'ÉVIDENCE-BASED MEDICINE	3
1.2.2 LE DÉVELOPPEMENT DES GUIDELINES DE PRATIQUE CLINIQUE (GPCs)	5
1.2.3 LES CLASSES D'ÉVIDENCE ET NIVEAUX DE RECOMMANDATION	5
1.2.4 LIMITES ET CRITIQUES DES GUIDELINES DE PRATIQUE CLINIQUE	7
1.3 LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES	11
1.4 LA MALADIE CORONARIENNE	13
1.4.1 CLASSIFICATION DES SCA	13
1.4.2 FACTEURS DE RISQUE	14
1.4.3 PRISE EN CHARGE AIGUE DU SCA	15
1.4.4 ANGIOPLASTIE CORONAIRE	17
1.4.5 LE PONTAGE AORTO-CORONARIEN (PAC)	20
1.4.6 L'ÉVOLUTION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE	21
1.4.7 LE DÉVELOPPEMENT DE FILIÈRES STEMI	21
1.4.8 MORBI-MORTALITÉ DU SCA	22
1.4.9 PRÉVENTION SECONDAIRE POST-SCA	23
1.5 LA FIBRILLATION AURICULAIRE POST-OPÉRATOIRE (FAPO)	31
1.5.1 INCIDENCE, DÉCOURS TEMPOREL ET IMPACT CLINIQUE	31
1.5.2 PATHOGÉNÈSE	31
1.5.3 FACTEURS DE RISQUE	32

1.5.4	PRÉVENTION DE LA FAPO	33
1.5.5	PRISE EN CHARGE DE LA FAPO	33
1.6	CONCEPT D'ADHÉSION AUX GUIDELINES	37
1.6.1	DÉFINITION ET IMPACT	37
1.6.2	BARRIÈRES À L'ADHÉSION AUX GUIDELINES.....	37
1.6.3	STRATÉGIES D'AMÉLIORATION DE L'ADHÉSION AUX GUIDELINES	39
1.6.4	ÉTAT DES LIEUX SUR L'ADHÉSION AUX GUIDELINES DE LA PRÉVENTION SECONDAIRE DU SCA 40	
1.6.5	LACUNES DANS LA LITTÉRATURE	42
1.7	CONCEPT D'ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE.....	43
1.7.1	DÉFINITION	43
1.7.2	ÉTAT DES LIEUX ET IMPACT DE LA NON-ADHÉSION	44
1.7.3	DÉTERMINANTS DE L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE	45
1.7.4	STRATÉGIES POUR AMÉLIORER L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE	47
1.7.5	L'UTILISATION DE L'EHEALTH POUR PROMOUVOIR L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE	57
1.8	HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS DE LA THÈSE	61
1.9	RÉFÉRENCES	63
<i>CHAPITRE II : RÉSUMÉ DE THÈSE.....</i>		<i>79</i>
2.1	COHORTE FILIÈRE STEMI	81
2.2	ÉTUDE SUR L'ADHÉSION AUX GUIDELINES DE PRÉVENTION SECONDAIRE DU STEMI.....	83
2.3	ÉTUDE SUR LA PRESCRIPTION DE BB AU LONG TERME EN PRÉVENTION SECONDAIRE DU STEMI ...	91
2.4	ÉTUDE SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE POST-OPÉRATOIRE (FAPO)..	101
2.5	DÉVELOPPEMENT D'UN OUTIL D'INFORMATION DESTINÉ AUX PATIENTS POST-INFARCTUS	109
2.6	ÉTUDE RANDOMISÉE SUR L'EFFICACITÉ DE LA VIDÉO BASIC SUR L'ADHÉSION AUX MÉDICAMENTS	117
<i>CHAPITRE III : ARTICLES DE LA THÈSE.....</i>		<i>125</i>
3.1	ARTICLE 1.....	127
3.2	ARTICLE 2.....	141
3.3	ARTICLE 3.....	167
3.4	ARTICLE 4.....	193
<i>CHAPITRE IV : CONCLUSION ET PERSPECTIVES</i>		<i>225</i>
6.1	CONCLUSION	227

6.2	PERSPECTIVES	231
-----	--------------------	-----

<i>ANNEXES</i>		<i>I</i>
----------------------	--	----------

7.1	ALGORITHMES DE PRISE EN CHARGE DU STEMI ET DU NSTEMI AU CHUV.....	I
-----	---	---

7.2	SCORES DE RISQUE TIMI ET GRACE	II
-----	--------------------------------------	----

7.3	ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE LA FAPO.....	III
-----	---	-----

7.4	TRADUCTION FRANÇAISE DU SCORE ARMS	IV
-----	--	----

PRÉFACE

Cette thèse, qui porte sur l'adhésion aux guidelines de pratique clinique et sur l'adhésion médicamenteuse, a été réalisée au sein des services de pharmacie, de cardiologie et de chirurgie cardiaque du CHUV. Ce travail a tout d'abord débuté par une analyse des prescriptions des médicaments recommandés en post-infarctus, dans le but d'évaluer si les médicaments recommandés étaient prescrits et d'en tirer des informations pour permettre d'améliorer la prise en charge des patients. En outre, avec une étude observationnelle sur la prise en charge de la fibrillation auriculaire post-opératoire, nous avons exploré les pratiques de prescription lorsque des guidelines avec des recommandations fortes sont absentes, avec comme but de trouver une stratégie pour standardiser les pratiques au sein du service de chirurgie cardiaque. Enfin, la dernière partie de cette thèse s'est intéressée au développement d'un outil simple mais innovant destiné aux patients post-infarctus, dont le but est d'améliorer l'adhésion aux médicaments de prévention secondaire.

Cette thèse s'articule donc autour de trois principaux axes :

- L'adhésion aux guidelines en post-infarctus ;
- L'impact du manque de données probantes sur la prise en charge de patients développant une fibrillation auriculaire post-opératoire ;
- Le développement d'un outil pour améliorer l'adhésion thérapeutique des médicaments en post-infarctus.

Le présent manuscrit se divise en quatre chapitres :

Le **premier chapitre** introduit sur les principes fondamentaux nécessaires à la compréhension du manuscrit, notamment sur l'origine des guidelines de pratique clinique, le concept d'adhésion aux guidelines ainsi que le concept d'adhésion aux médicaments. Les pathologies qui sont traitées dans cette thèse, soit le syndrome coronarien aigu et la fibrillation auriculaire post-opératoire, sont également introduites pour comprendre les enjeux de l'adhésion dans ces pathologies.

Le **second chapitre** est un résumé des différentes études et du développement de l'outil destinés aux patients qui ont été réalisées dans le cadre de la thèse.

Le **troisième chapitre** regroupe les articles scientifiques issus de cette thèse et qui ont été publiés ou soumis dans des journaux scientifiques.

Finalement, le **quatrième chapitre** conclut le travail de thèse et en expose les perspectives.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

Communications orales

C. Bruggmann, J. F. Iglesias, R. Fesselet, P. Voirol, P. Vogt, F. Sadeghipour. **Is EBM drug therapy well implemented after ST-segment elevation myocardial infarction in contemporary practice? A one-year follow-up study.** ESCP Symposium, 5-7 Octobre 2016, Oslo.

C. Bruggmann, J. F. Iglesias, R. Fesselet, P. Voirol, P. Vogt, F. Sadeghipour. **Do physicians follow the European guidelines in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention? A real life one year follow-up study.** 46th ESCP symposium on Clinical Pharmacy, 9-11 Octobre 2017, Heidelberg.

C. Bruggmann, S. Fournier, O. Muller, F. Sadeghipour, P. Voirol. **Adaptation des doses de β -bloquants en post-infarctus.** Congrès Hopipharm, 15-17 Mai 2019, Marseille.

C. Bruggmann, S. Fournier, O. Muller, F. Sadeghipour, P. Voirol. **Dose adaptation of β -blockers after acute myocardial infarction.** SSC/SSCS Joint annual meeting, 19-21 Juin 2019, Interlaken.

Posters scientifiques

C. Bruggmann, J. F. Iglesias, R. Fesselet, P. Voirol, P. Vogt, F. Sadeghipour. **Is EBM drug therapy well implemented after ST-segment elevation myocardial infarction in contemporary practice? A one-year follow-up study.** JFSPH, 1-2 Décembre 2016, Berne.

C. Bruggmann, S. Fournier, O. Muller, F. Sadeghipour, P. Voirol. **Dose adaptation of beta-blockers (BB) after acute myocardial infarction.** JFSPH 2019, 5-6 Décembre 2019, Lausanne.

C. Bruggmann, M. Astaneh, P. Tozzi, P. Voirol, F. Sadeghipour. **Fibrillation auriculaire post-chirurgie cardiaque (POAF) : quelle prise en charge au CHUV ?** JFSPH 2019, 5-6 Décembre 2019, Lausanne.

C. Bruggmann, J. Adjedj, A. Held, A. Diezi Capcarrere, A. Morf, M. Sohrmann, O. Muller, P. Voirol, F. Sadeghipour. **“Mon Cœur, mon BASIC” : développement d’un outil e-learning destine aux patients en post-infarctus**

de myocarde. JFSPH 2019, 5-6 Décembre 2019, Lausanne. Obtention du prix poster.

Articles scientifiques

C. Bruggmann, J. F. Iglesias, M. Gex-Fabry, R. Fesselet, P. Vogt, F. Sadeghipour, P. Voirol. **Long-term quality of prescription for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients: a real world 1-year follow-up study.** Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Feb; 20(1): 105-115.

C. Bruggmann, S. Fournier, A. Panchaud, O. Muller, F. Sadeghipour, P. Voirol. **Beta-blocker use and up-titration after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a cohort study.** Version révisée soumise dans *Swiss Medical Weekly* à la demande des reviewers et de l'éditeur.

Christel Bruggmann, Mahdiah Astaneh, Henri Lu, Piergiorgio Tozzi, Marco Rusca, Pierre Voirol, Farshid Sadeghipour. **Management of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: observational study and development of a standardized protocol.** Soumis dans *Journal of Evaluation in Clinical Practice*.

C. Bruggmann, J. Adjedj, S. Sardy, O. Muller, P. Voirol, F. Sadeghipour. **Effects of an interactive web-based video « Mon cœur, mon BASIC » on drug adherence in myocardial infarction patients: a randomized study.** Soumis dans *Journal of Medical Internet Research*.

ABRÉVIATIONS

ACC/AHA	American college of cardiology / American heart association
ARA2	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
AVC	Accident vasculaire cérébral
BB	Béta-bloquant
BMJ	British medical journal
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
CV	Cardiovasculaire
EBM	Evidence-based medicine
ECG	Electrocardiogramme
ESC	Société européenne de cardiologie
ETT	Echographie trans-thoracique
FA	Fibrillation auriculaire
FAPO	Fibrillation auriculaire post-opératoire
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GPC	Guidelines de pratique clinique
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluation
ICP	Intervention coronarienne percutanée
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IOM	Institute of medicine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MCV	Maladies cardio-vasculaires
NNT	Number needed to treat
NSTEMI	Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PAC	Pontage aorto-coronarien
POAF	Post-operative atrial fibrillation
RCT	Étude randomisée-contrôlée
SCA	Syndrome coronarien aigu
SCC	Syndrome coronarien chronique
STEMI	Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

UA	Angine instable
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1 Introduction

Le succès thérapeutique résulte d'un processus plus complexe qu'il n'y paraît. Il est bien sûr lié à l'efficacité intrinsèque des médicaments utilisés pour traiter ou prévenir une maladie. Mais, l'efficacité n'est pas suffisante : le traitement doit également être bien choisi par le médecin qui devra faire le bon choix de médicament, le prescrire à la bonne dose et sur la bonne durée. Une fois ce médicament prescrit, un challenge de taille doit encore être relevé : le médicament doit être pris par le patient selon les indications données par le médecin ou le pharmacien. Ces étapes sont primordiales pour obtenir un succès thérapeutique et il est donc important de les optimiser.

Les industries pharmaceutiques ne cessent de chercher des nouvelles molécules. En dix ans, 208 médicaments contenant de nouveaux principes actifs ont été mis sur le marché Suisse [1]. Ce développement constant est accompagné d'un nombre croissant d'études randomisées-contrôlées (RCTs) qui a augmenté de façon exponentielle depuis les années 1940. Aujourd'hui, il a été estimé qu'environ 20'000 RCTs sont publiées chaque année et le nombre total de papiers scientifiques publiés chaque jour dans Medline® avait déjà été estimé à 5'000 en 2005 [2].

Pour choisir la meilleure thérapie pour son patient, un médecin devrait lire toute la littérature scientifique à ce sujet, mais aussi être capable d'évaluer la qualité des études publiées. Afin de faciliter ce travail, des épidémiologistes ont développé un mouvement appelé « *Evidence-based medicine* », dont le but était de promouvoir la réalisation d'études de haute qualité et d'offrir aux médecins un aperçu des informations les plus pertinentes pour leur pratique [2]. Avec l'apparition concomitante des guidelines de pratique clinique, les médecins ont alors à disposition des informations de haute qualité, qui leur permettent de faire les meilleurs choix pour leurs patients. Le challenge d'une thérapie optimale réside alors dans l'application de ces guidelines par les cliniciens. Ce concept s'appelle l'adhésion aux guidelines.

Une fois le médicament prescrit, pour obtenir le succès thérapeutique, le patient doit suivre scrupuleusement le traitement prescrit par le médecin. Ce

concept est appelé l'adhésion thérapeutique en général, ou l'adhésion médicamenteuse pour ce qui a trait à la prise de médicaments. De nombreux facteurs peuvent influencer la bonne prise de médicaments et les problèmes d'adhésion médicamenteuse sont très fréquents dans les maladies chroniques. Il est ainsi primordial d'identifier ces facteurs et de tenter de trouver des moyens d'optimiser l'adhésion médicamenteuse.

Dans un monde où les maladies cardio-vasculaires sont toujours la première cause de mortalité, il est important de trouver des moyens d'améliorer la prise en charge des patients atteints par des cardiopathies. En améliorant d'abord la prescription, notamment par la promotion de l'adhésion aux guidelines, puis en améliorant l'adhésion médicamenteuse, le nombre de décès liés aux maladies cardiovasculaires ne fera que décroître. C'est par ces hypothèses qu'est née cette thèse, qui a pour but général d'optimiser les chances de succès thérapeutique chez des patients atteints de maladies cardio-vasculaires.

Cette introduction a pour but de présenter les bases utiles à la compréhension de cette thèse. On commencera d'abord par une introduction sur l'origine des guidelines de pratique clinique, leur intérêt et leur limite. Comme cette thèse s'est concentrée en majeure partie sur le syndrome coronarien aigu, une introduction sur cette pathologie, l'évolution de ses traitements et sa prise en charge sera également décrite. Un bref rappel d'une complication de chirurgie cardiaque, la fibrillation auriculaire post-opératoire, sera également présenté pour permettre au lecteur de se familiariser avec les enjeux de sa prise en charge. Les deux dernières parties de cette introduction s'intéresseront aux concepts d'adhésion aux guidelines et d'adhésion médicamenteuse. On définira ces deux concepts, on présentera les barrières à la bonne adhésion et on fera un état de lieux de ces deux types d'adhésion dans le domaine de la cardiologie. Il s'agira ensuite de présenter les méthodes à disposition pour améliorer l'adhésion. Ce chapitre se terminera par la présentation des objectifs de la thèse.

1.2 Les guidelines de pratique clinique

Les guidelines de pratique clinique (GPCs) ont été définies par « *The Institute of Medicine* » (IOM) américain (aujourd'hui nommé « *The National Academy of Medicine* ») comme des « propositions élaborées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins de santé les plus appropriés dans des circonstances cliniques spécifiques »[3]. Le but des GPCs est de contribuer à l'amélioration de la qualité des soins en adaptant la pratique en fonction des preuves fournies par la littérature scientifique. Leur but initial était également de réduire le recours à des interventions médicales inutiles, voire dangereuses, mais aussi coûteuses [3].

Les GPCs sont aujourd'hui un des moteurs de la pratique de la médecine et leur développement a été en grande partie influencé par le mouvement de l'Evidence-based medicine (EBM).

1.2.1 L'émergence de l'Evidence-based medicine

Les raisonnements cliniques, l'enseignement sur la lecture critique d'études cliniques et la large utilisation de GPCs sont le résultat de mouvements mis en place au cours de la seconde partie du 20^{ème} siècle. Afin de comprendre l'émergence de l'Evidence-based medicine (EBM), il est nécessaire de se remettre dans le contexte de l'époque. Jusque dans les années soixante, la pratique de la médecine se basait essentiellement sur des expériences cliniques, des avis d'experts ou des raisonnements en lien avec la physiopathologie. Les études sur des tests diagnostiques ou des effets thérapeutiques sur l'humain n'étaient que peu répandues [4].

Sous l'impulsion de certains épidémiologistes de l'Université de McMaster au Canada, le mouvement de l'EBM est né dans les années 1970. Par sa publication « *Effectiveness and efficiency* », Archie Cochrane a suivi ce mouvement et dénoncé les risques liés à une pratique clinique non basée sur des données fiables et a appelé les chercheurs et les cliniciens à se réunir pour

collaborer et s'accorder sur des pratiques basées sur des études de haute qualité [5]. Il s'agissait de la naissance de la « *Cochrane Collaboration* » que l'on connaît aujourd'hui et qui publie des revues systématiques et des méta-analyses de haute qualité. Le terme « *Evidence-based medicine* » à proprement parler n'a été utilisé qu'en 1991 par Gordon Guyatt de l'Université de MacMaster [6]. Il s'agissait d'abord d'une nouvelle approche d'enseignement pour les étudiants en médecine, puis, le mouvement s'est peu à peu développé pour la pratique clinique et sa définition a été donnée en 1996 par David Sackett comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse de la meilleure preuve du moment pour la prise de décision liée à la prise en charge des patients » [7]. L'EBM est un processus complet qui nécessite d'abord de formuler une question clinique selon le modèle PICO (population, intervention, contrôle, outcome), d'effectuer ensuite une recherche de littérature à l'aide des mots-clés identifiés, d'évaluer la qualité de l'information fournie par ces études, pour finalement appliquer les informations retenues à la pratique clinique [8]. Une pyramide était alors utilisée pour évaluer les différents niveaux d'évidence en fonction du type d'étude à disposition (Figure 1).

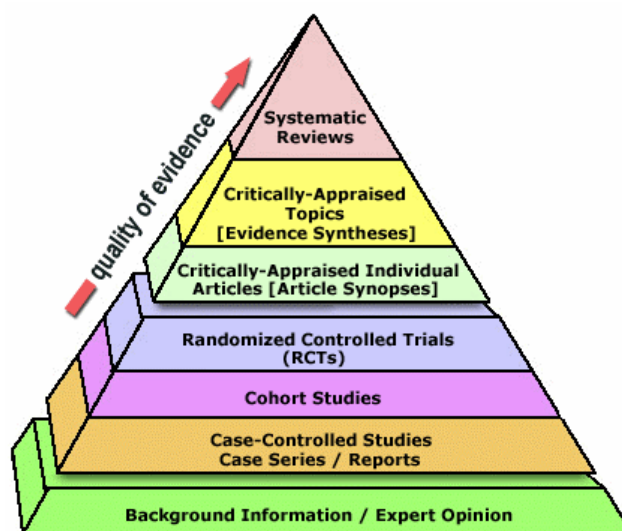


FIGURE 1 : PYRAMIDE D'ÉVIDENCE UTILISÉE POUR HIERARCHISER LES NIVEAUX DE PREUVES EN FONCTION DU TYPE D'ÉTUDE. ADAPTÉ DE [9].

Au vu du temps requis pour effectuer tout ce processus et de l'abondance d'informations scientifiques, le monde médical a vu émerger des revues

systématiques qui permettaient aux cliniciens d'obtenir des informations scientifiques pré-analysées et réalisées avec des méthodologies de plus en plus sophistiquées [4]. Ces revues systématiques sont aujourd'hui utilisées comme base de rédaction de guidelines de pratique clinique.

1.2.2 Le développement des guidelines de pratique clinique (GPCs)

Le début de l'EBM a coïncidé avec un intérêt croissant pour le développement de GPCs [10]. Comme l'EBM, les GPCs ont pour but de rassembler les meilleures preuves disponibles sur des sujets spécifiques [11]. À la différence de l'EBM, le développement des GPCs découle d'une demande du gouvernement américain en 1990 [10]. En cause, les coûts de la santé en constante augmentation, le constat de soins inappropriés ou inutiles par certains praticiens et l'identification de variabilités de pratiques cliniques selon les zones géographiques. Ces variabilités ont été interprétées comme l'expression d'incertitudes quant aux meilleures pratiques, et les guidelines de pratiques cliniques ont ainsi été la solution imaginée par le gouvernement pour réduire les variabilité, aboutir à une meilleure qualité et réduire les coûts de la santé [10].

Avec l'essor concomitant du mouvement de l'EBM, le développement de guidelines est devenu beaucoup plus rigoureux. Il s'agissait de promouvoir l'évidence basée sur les preuves plutôt que sur des opinions d'experts, en s'appuyant notamment sur des études apportant des preuves et de haute qualité. Pour y parvenir, une hiérarchisation des niveaux d'évidence en fonction de la qualité des articles à disposition a été développée [12].

1.2.3 Les classes d'évidence et niveaux de recommandation

La hiérarchie de l'évidence initialement proposée par le mouvement EBM était simplement basée sur le design des études cliniques à disposition (avis

d'expert < case reports < études observationnelles < RCT < revues < revues systématiques < méta-analyses) (Figure 1). Il s'est rapidement avéré que cette classification n'était pas suffisante car elle ne prenait pas en compte les risques de biais des études [4]. Depuis, de nombreux auteurs ont proposé de nouvelles méthodes de hiérarchisation plus sophistiquées impliquant qu'en 2002, 106 systèmes de hiérarchisation existaient [13].

Afin d'uniformiser ces niveaux, le système GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) a été développé puis adopté par un grand nombre d'organisations et de sociétés savantes (notamment UpToDate®) pour évaluer l'évidence et hiérarchiser les recommandations [14]. Il se base sur des critères bien définis, tenant compte du design des études mais également de leurs limites et leurs biais, pour évaluer l'évidence et en déduire un niveau de recommandation [4].

L'European society of cardiology (ESC) n'utilise pas le système GRADE pour émettre ses guidelines, mais propose également des classes de recommandations et des niveaux d'évidence qui permet aux cliniciens de voir en un clin d'œil les recommandations et en connaître leur niveau de preuve. Les différentes classes de recommandations et niveaux d'évidences fournis par l'ESC sont présentées en Figure 2.

Classes of recommendations

Definition		Wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2019

©ESC 2019

©ESC 2019

©ESC 2019

FIGURE 2 : CLASSES DE RECOMMANDATION ET NIVEAUX D'ÉVIDENCE UTILISÉS PAR L'ESC. TIRÉ DE [15].

1.2.4 Limites et critiques des guidelines de pratique clinique

L'EBM et le développement de guidelines font partie des avancées de la médecine du 20^{ème} siècle. Il est néanmoins important d'en connaître les limites et de garder un esprit critique quant aux recommandations qu'elles contiennent.

L'une des critiques les plus fréquentes à propos des GPCs est qu'elles sont semblables à un livre de cuisine qui privent les cliniciens de leur savoir-faire et de leur autonomie. Pour remédier à cette critique, L'Union de défense médicale en Angleterre a rappelé dans une lettre ouverte que les guidelines étaient destinées à informer et en aucun cas à dicter des règles de conduite. Ils

rappellent également qu'il est possible de ne pas les suivre si cela est dans l'intérêt du patient [16]. De façon générale, les guidelines ne privent pas leurs utilisateurs d'avoir un esprit critique et leur propre opinion. Il est notamment primordial de savoir identifier si une recommandation est pertinente pour un patient donné [17].

Une des limites et critique des GPCs est que leur contenu contient un nombre important de recommandations à faible niveau d'évidence. Fanaroff et al. ont analysé toutes les recommandations issues de l'American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) et de l'ESC entre 2008 et 2018 [18]. Parmi les 2'930 recommandations issues des 26 guidelines de l'ACC / AHA et les 3'399 recommandations des 25 guidelines de l'ESC, 8.5% et 14.2% d'entre elles respectivement étaient catégorisées avec un niveau d'évidence élevé (i.e. level of evidence [LOE] A). Cette étude a également comparé l'évolution des mêmes guidelines au cours du temps et a identifié que peu de niveaux de recommandations avaient évolué au niveau le plus élevé (niveau A). Les guidelines contiennent donc de plus en plus de recommandations, mais les niveaux d'évidence n'évoluent que peu souvent.

Un autre grand débat à propos des guidelines est leur obsolescence. Au vu du nombre croissant d'études publiées chaque jour, il est inimaginable de les mettre à jour assez rapidement [12]. Pour pallier ce problème, certaines associations, dont l'ESC, ont appliqué la règle de mettre à jour chacune de leurs guidelines au moins tous les 5 ans et un petit groupe réévalue chacune d'elle chaque année [19]. Le *British Medical Journal* (BMJ) a quant à lui implémenté une initiative pour effectuer des recommandations rapides nommées « *BMJ rapid recommendations* » [20].

L'EBM et les guidelines ont également été critiquées sur leur manque d'individualisation au patient [11]. Les études cliniques dont sont issues les GPCs sont souvent non-représentatives de la population réelle (population fragile ou âgée notamment). Il est alors primordial d'avoir connaissance de cette limite pour les utiliser de la façon la plus optimale possible.

Les GPCs ont également été critiquées pour l'inconsistance de leur contenu entre différentes sociétés savantes [21]. Les guidelines sont le fruit de la réflexion d'un comité et le facteur humain est prépondérant dans la prise de décision sur une recommandation. Il est évident que des contenus dissemblables peuvent porter à confusion. Cependant, ceci n'est pas toujours délétère puisque cela permet au lecteur d'avoir un esprit plus critique et l'oblige à consulter la littérature primaire et à se positionner sur un sujet.

Le risque de conflits d'intérêts est bien évidemment le cœur des critiques envers les guidelines. Les conflits d'intérêts sont un problème majeur de la recherche, et le deviennent encore plus lorsqu'il s'agit d'émettre des recommandations de pratique. Les guidelines sont pour la plupart rédigées par des comités dont les membres sont nommés par des associations professionnelles. Une fois la GPC rédigée, l'association professionnelle est en charge de la publier et de la diffuser. Or, il n'y a souvent pas de « *peer review* » dans le processus de publication d'une nouvelle GPC. Pour éviter tout risque de biais, les membres du comité et les membres de l'association elle-même devraient donc être dénués de toute relation avec l'industrie pharmaceutique [22]. Or, selon une étude parue en 2002, 87% des auteurs ont eu une forme d'interaction avec l'industrie pharmaceutique, 58% avaient reçu un soutien financier pour effectuer des recherches et 38% avaient été employés ou consultants pour une société pharmaceutique [23]. Il s'agit malheureusement de la réalité de la recherche, qui, à l'heure actuelle, ne pourrait pas être active sans l'aide financière de l'industrie pharmaceutique. La déclaration de conflits d'intérêts reste à ce jour le seul remède à ce problème.

1.3 Les maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCVs)¹ restent à ce jour la première cause de mortalité dans la majorité des pays européens. Selon les dernières données disponibles de 50 pays européens, elles causeraient 3.9 millions de décès par année, soit 45% de tous les décès [24]. La pathologie qui cause le plus de décès est la cardiopathie ischémique, qui représente à elle seule 19% de tous les décès en Europe [25].

Malgré une très grande incidence générale en Europe et dans le monde, on observe malgré tout un déclin du nombre de décès dus aux MCVs depuis les dernières décennies [25]. Le cancer a notamment pris la première place dans certains pays d'Europe dans la population de sexe masculin (Belgique, Danemark, France, Israël, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Slovénie, Espagne et Saint Marin) [25]. Ce déclin de la mortalité cardiovasculaire (CV) est lié principalement à l'amélioration des thérapies et à une meilleure prévention CV [26]. Cette progression risque néanmoins d'être limitée dans les prochaines années par l'augmentation de l'obésité dans nos populations (de 8% en 2000 à 10% en 2013 pour la Suisse), ainsi que celle du diabète [27].

Les statistiques Suisses en termes de MCVs sont très semblables aux statistiques de la majorité des pays Européens. Selon les dernières données publiées (2017), les MCVs représentent 31.4% de tous les décès et 11.2% de toutes les hospitalisation en Suisse, ce qui en fait la première cause de décès et la troisième cause d'hospitalisation [28]. Heureusement, comme dans certains pays d'Europe, malgré une hausse de 19% du nombre d'hospitalisations, dus principalement à l'augmentation de la population et de son vieillissement, le taux de décès lié aux MCVs a chuté de 13% depuis

¹ Les maladies cardio-vasculaires regroupent les maladies ischémiques du cœur (angine de poitrine et infarctus du myocarde), les maladies cérébro-vasculaires (hémorragies cérébrales et infarctus ischémiques) et les autres maladies cardio-vasculaires. Par autres maladies on entend : rhumatisme articulaire aigu, cardiopathie rhumatismales chroniques, maladies provoquées par une hypertension artérielle, affections cardio-pulmonaires, autres formes de maladies cardiaques (péricardite, endocardite, myocardite, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque), maladies des artères, artérioles et capillaires, maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques, autres troubles du système circulatoire.

2002 [28]. En 2015, les deux maladies cardiovasculaires qui ont causé le plus de décès étaient les cardiopathies ischémiques (10.9%) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (4.2%) (Figure 3) [29].

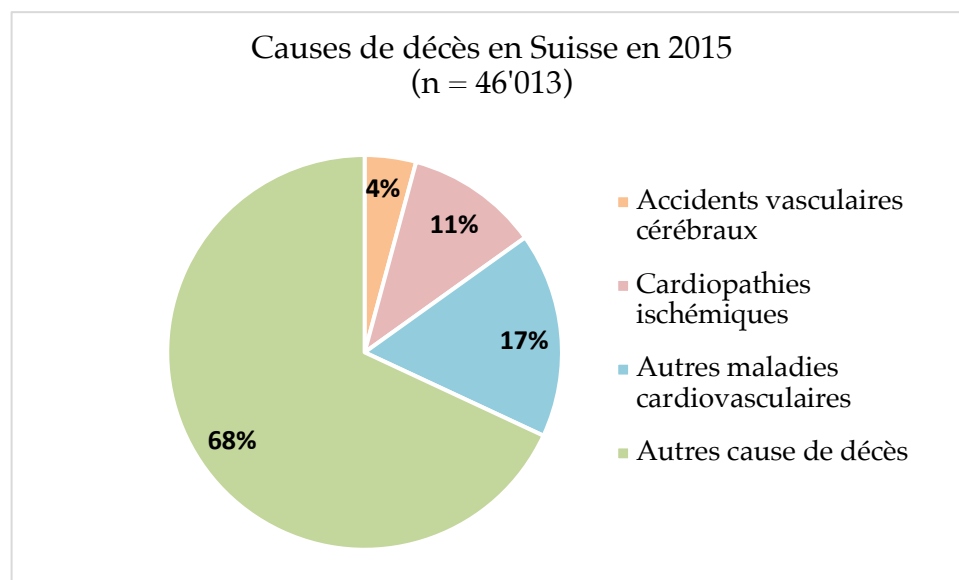


FIGURE 3 : CAUSES DE DÉCÈS EN SUISSE EN 2015, EXPRIMÉES EN POURCENTAGE DU NOMBRE DE DÉCÈS TOTAL. DONNÉES ISSUES DE L'OBSAN [29].

1.4 La maladie coronarienne

La maladie coronarienne est la maladie cardio-vasculaire la plus fréquente en Suisse et dans le monde. Elle se caractérise par un apport sanguin insuffisant au myocarde en raison de l'obstruction des artères coronaires, généralement due à l'athérosclérose. Cette maladie chronique et progressive est nommée syndrome coronarien chronique (angine stable jusqu'à un changement de terme en 2019) lorsque la plaque d'athérome est stable. Néanmoins, la plaque peut à tout moment et soudainement se rompre et constituer ce qu'on appelle un syndrome coronarien aigu (SCA).

1.4.1 Classification des SCA

Le SCA s'applique aux patients qui ont des signes et symptôme d'une ischémie myocardique. Le plus souvent, le SCA résulte d'une rupture de plaque d'athérome et la formation d'un thrombus, mais d'autres étiologies peuvent en être la cause [30]. La pathogénèse du SCA lié à la rupture d'une plaque d'athérome est décrite dans la « *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* » [31] en tant qu'infarctus du myocarde de type 1. D'autres étiologies de l'infarctus du myocarde existent et sont définies dans ce même article, mais ne seront pas discutées ici puisqu'elles ne sont pas traitées dans cette thèse.

Il existe trois types de SCA : l'angine instable (UA), l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) ou l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI). Le symptôme commun aux trois types de SCA est la présence d'une douleur thoracique. En cas d'UA, la douleur survient le plus souvent lors d'un effort et se définit par une ischémie myocardique au repos ou au moindre effort, mais sans la présence d'une nécrose du myocarde. Les marqueurs de nécrose myocardique (principalement les troponines) ne seront donc pas augmentés en cas d'UA [15]. Le NSTEMI se caractérise par une douleur thoracique aigue le plus souvent lié à une ischémie myocardique. Les signes types sont une élévation

des marqueurs de nécrose (troponines) avec ou sans changements à (élévation transitoire du segment-ST, dépression du segment ST ou inversion des ondes T) [15]. Le STEMI se caractérise par une occlusion complète de la coronaire, qui provoque une élévation marquée des troponines et des signes d'ischémie à l'ECG (élévation persistante du segment ST, bloque de branche gauche). La Figure 4 illustre les différents types de maladies coronariennes, leurs caractéristiques à l'ECG et leur influence sur les marqueurs de nécrose myocardiques.

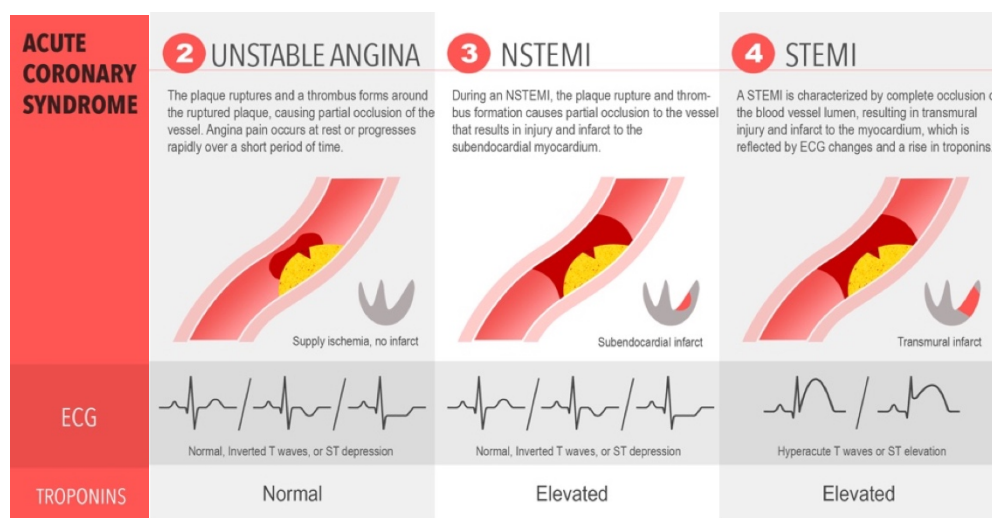


FIGURE 4 : LES DIFFÉRENTS TYPES DE SYNDROMES CORONARIEN AIGU (UA, NSTEMI ET STEMI), LEURS CARACTÉRISTIQUES À L'ECG ET LEUR INFLUENCE SUR LES MARQUEURS DE NÉCROSE MYOCARDIQUE. ADAPTÉ DE [32].

1.4.2 Facteurs de risque

L'athérosclérose est responsable de la large majorité des maladies coronariennes. Le développement de plaques d'athérome est un processus continu qui commence déjà à l'adolescence. Il existe cinq facteurs de risque majeurs modifiables de la maladie coronarienne : l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension, l'obésité et le tabagisme. Ces facteurs ont été estimés comme étant responsables de plus de la moitié des décès liés à une maladie cardio-vasculaire [33].

D'autres facteurs non modifiables, tels qu'une histoire familiale de maladie coronarienne, un état inflammatoire, une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou l'insuffisance rénale chronique ont également été associés à une augmentation du risque de maladie coronarienne. L'histoire familiale de maladie coronarienne est un prédicteur d'événement cardiovasculaire, particulièrement chez les patients jeunes qui ont eu dans leur histoire familiale des événements CV à un âge jeune [34]. L'inflammation a également été identifiée comme responsable du développement de maladie coronarienne. Dans une large méta-analyse, un marqueur de l'inflammation, l'interleukine 6 (IL6), a été corrélée de façon dose-dépendante avec le développement de maladies coronariennes [35]. Il s'agit aujourd'hui d'une nouvelle cible pour le développement de médicaments contre la maladie coronarienne [36]. L'association entre la maladie VIH et la maladie coronarienne avait initialement été attribuée aux facteurs de risque plus fréquents dans cette population et aux effets secondaires (notamment dyslipidémie) de certains traitements antirétroviraux. Cependant, des études plus récentes sur des grandes cohortes de patients ont identifié que le risque d'infarctus du myocarde était de 50% plus élevé même après ajustement sur les autres facteurs de risque [37]. Le lien entre l'insuffisance rénale chronique et la maladie coronarienne est connu depuis des décennies, mais ce n'est que récemment que l'on a identifié que ce risque était déjà présent pour les insuffisances rénales légères. Une insuffisance rénale chronique modérée associée à une albuminurie a été associée à un risque deux à quatre fois plus élevé de développer une maladie CV [38].

1.4.3 Prise en charge aigue du SCA

La différenciation du SCA en UA, NSTEMI ou STEMI est essentielle, car le délai de prise en charge initiale est différent en fonction du diagnostic. Dans les trois cas et dans toute suspicion de SCA, l'administration d'un dérivé nitré intraveineux, l'administration d'un bêta-bloquant, une dose de charge

d'aspirine, une dose de charge d'un antiagrégant plaquettaire et un anticoagulant intraveineux sont administrés au patient dès que le diagnostic est établi et en l'absence de contre-indication. Dans le cas du STEMI, comme l'occlusion est totale et que les signes de nécrose sont déjà présents, la prise en charge par angioplastie coronaire ou, plus rarement, par pontage aorto-coronarien (PAC), doit se faire en extrême urgence [39]. Le NSTEMI et l'UA résultent d'une occlusion partielle de la coronaire (ou de la présence d'une circulation collatérale) sans signes de nécrose à l'ECG, et diffèrent entre eux par la sévérité de l'ischémie [30]. Le risque de décès de ces patients est principalement lié à un risque d'arythmies ventriculaires ou d'arrêt cardiaque dus à l'ischémie. Les patients atteints d'UA sont d'abord mis sous surveillance dans des unités d'hospitalisation standard, sans monitoring pour évaluation, jusqu'à décision du type de prise en charge [15]. Les patients atteints de NSTEMI sont quant à eux admis dans une unité de soins intermédiaires et sont soumis à une surveillance continue du rythme par monitoring cardiaque et par des dosages sanguins réguliers des troponines [15]. Le délai de prise en charge du NSTEMI par angioplastie coronaire dépend ensuite du risque de décès et de complications évalués par certains signes cliniques présentés en Figure 5. Le délais peut varier de < 2 heures pour les patients à très haut risque à < 72 heures pour les patients à bas risque [15]. Les algorithmes de prise en charge du STEMI et du NSTEMI au CHUV contenant les divers scores de risque utilisés sont présentés en annexe 7.1.

Very-high-risk criteria
• Haemodynamic instability or cardiogenic shock
• Recurrent or ongoing chest pain refractory to medical treatment
• Life-threatening arrhythmias or cardiac arrest
• Mechanical complications of MI
• Acute heart failure
• Recurrent dynamic ST-T wave changes, particularly with intermittent ST-elevation
High-risk criteria
• Rise or fall in cardiac troponin compatible with MI
• Dynamic ST- or T-wave changes (symptomatic or silent)
• GRACE score >140
Intermediate-risk criteria
• Diabetes mellitus
• Renal insufficiency (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)
• LVEF <40% or congestive heart failure
• Early post-infarction angina
• Prior PCI
• Prior CABG
• GRACE risk score >109 and <140
Low-risk criteria
• Any characteristics not mentioned above

CABG = coronary artery bypass graft; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF = left ventricular ejection fraction; PCI = percutaneous coronary intervention; MI = myocardial infarction.

FIGURE 5 : CRITÈRES DE RISQUE DU NSTEMI. TIRÉ DE [15].

1.4.4 Angioplastie coronaire

Parmi les avancées thérapeutiques dans les MCVs, l'avènement de l'angioplastie coronaire, appelée aujourd'hui intervention coronarienne percutanée (ICP), a largement contribué à la diminution de la mortalité liée à l'infarctus du myocarde [40].

Les premiers articles décrivant un lien entre la formation d'un thrombus dans une artère coronaire et la nécrose du myocarde ont été publiés dans les années 1970. On commence alors à suggérer qu'en ouvrant rapidement l'artère occluse, on pouvait sauver le muscle cardiaque et augmenter la survie des patients [26]. En 1986, l'étude GISSI-1 démontre que la streptokinase, un fibrinolytique intraveineux, permet de réduire la mortalité liée à l'infarctus du myocarde [41]. Il est apparu petit à petit évident qu'un traitement rapide était encore plus efficace pour augmenter la survie, notamment si la fibrinolyse

intervenait dans les deux heures suivant les premiers symptômes [42]. Malheureusement, malgré le développement de nouvelles molécules plus spécifiques et de larges études randomisées, la fibrinolyse n'était pas parfaite puisque la recanalisation de l'artère était lente, qu'elle permettait une reperfusion complète chez seulement 55-60% des patients et qu'elle provoquait des complications telles que des hémorragies intracrâniennes [26]. C'est ainsi que l'ICP a petit à petit remplacé la fibrinolyse comme thérapie de l'infarctus. La première angioplastie au ballon dans une artère coronaire date de la fin des années 1970 à Zürich [43]. Puis, les premières études comparant l'ICP à la fibrinolyse sont apparues dans les années 1990 et ont rapidement démontré la supériorité de l'ICP [44, 45], qui a été confirmée en 2003 par une méta-analyse [40].

L'ICP en elle-même a depuis également largement évolué. L'ICP au ballon a rapidement montré ses limites à cause de complications aiguës (thrombose ou dissection) et à des complications au long terme provoquées par l'inflammation du tissu, notamment la resténose de la coronaire chez 33% des patients [46]. Des stents ont alors été développés pour remédier à ces problèmes et permettre à la coronaire de rester ouverte. Le premier stent a été posé en 1986 à Toulouse par Jaques Puel, puis peu après par Ulrich Sigwart à Lausanne [47]. Dès lors, les stents ont évolué pour permettre de réduire encore les complications, notamment les thromboses précoces de stent et le resténoses intrastent. La Figure 6 illustre l'évolution des stents au cours des dernières décennies.

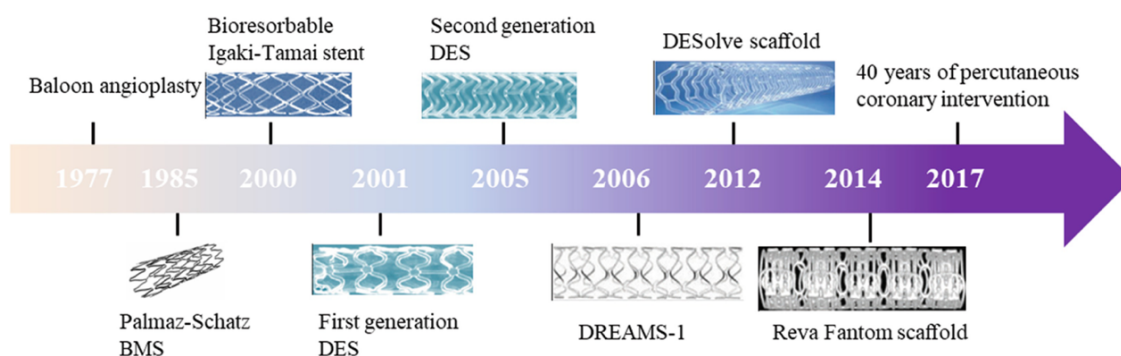


FIGURE 6 : EVOLUTION DES STENTS AU COURS DE LA DERNIERE DÉCENNIE. IMAGE TIRÉE DE [48].

Depuis les années 2000, le nombre d'ICP a largement augmenté dans le monde, allant jusqu'à 78% de toutes les revascularisations coronaires dans les pays membres de l'OCDE [27]. En Suisse, l'augmentation de la prise en charge des infarctus par ICP a également drastiquement augmenté depuis 1997 avec 80% des infarctus traité par angioplastie coronaire en 2015 (Figure 7). Le nombre de PACs a quant à lui légèrement augmenté, passant de 3'070 pontages en 1998 à 3'770 en 2014 [49].

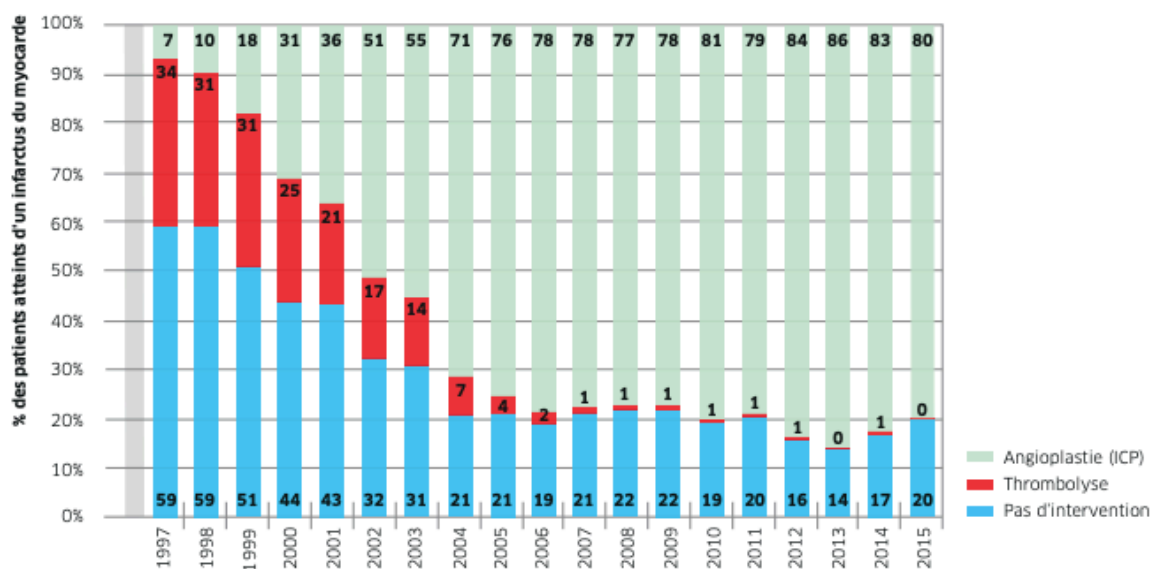


FIGURE 7 : TAUX DE TRAITEMENTS (THROMBOLYSE OU ANGIOPLASTIE) DES STEMI EN SUISSE DE 1997 À 2015. IMAGE TIRÉE DE [49].

1.4.5 Le pontage aorto-coronarien (PAC)

Le pontage aorto-coronarien est une technique chirurgicale visant également à revasculariser les artères coronaires occluses ou partiellement occluses. Cette technique peut être offerte aux patients en phase aiguë du NSTEMI ou de STEMI, lorsque l'anatomie coronarienne ne permet pas de réaliser une ICP [39]. Cependant, le PAC est aujourd'hui surtout proposé chez les patients avec une maladie coronarienne tritronculaire (touchant les trois artères coronaires) car elle permet une revascularisation complète du myocarde [15]. Le principe du PAC est de restaurer le flux coronarien en dérivant une artère (le plus souvent l'artère mammaire) vers la coronaire malade, ou en greffant une veine prélevée en périphérie (le plus souvent la veine saphène) entre l'aorte et la section malade de la coronaire (cf. Figure 8).

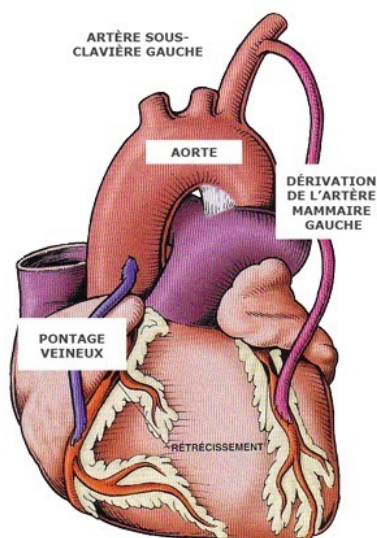


FIGURE 8 : PRINCIPE DU PONTAGE AORTO-CORONARIEN (PAC). TIRÉ DE [50].

La décision du type de revascularisation à réaliser chez des patients complexes est aujourd'hui discutée par la « *Heart team* », qui comprend des cardiologues et des chirurgiens cardiaques. Le score SYNTAX, qui a été développé pour classer la complexité de l'anatomie coronarienne, est notamment utilisé comme guide pour la décision [51].

1.4.6 L'évolution des médicaments utilisés dans l'infarctus du myocarde

La recherche s'est également intéressée à l'utilisation de médicaments anti-thrombotiques dans la prise en charge de l'infarctus aigu. L'étude ISIS-2 est la première à avoir démontré l'intérêt de l'aspirine associée à une fibrinolyse [52], et plus tard, l'étude CLARITY a quant à elle montré le bénéfice d'associer le clopidogrel à l'aspirine pour réduire la mortalité [53]. Ce n'est qu'un peu plus tard que les deux antiagrégants ticagrelor et prasugrel ont été testés en pré-traitement de l'angioplastie et ont prouvé leur supériorité au clopidogrel dans les études PLATO [54] et TRITON-TIMI 38 [55]. Il a fallu plusieurs années pour voir la publication d'une RCT comparant le ticagrelor au prasugrel, qui jusqu'ici étaient considérés équivalents en termes d'efficacité. L'étude ISAR-REACT-5, publiée en octobre 2019, semble montrer une supériorité du prasugrel sur le ticagrelor en termes de mortalité [56].

Ces différentes évolutions ont permis de réduire la mortalité du STEMI de plus de 70%. Le taux de mortalité est en effet passé de 13% dans l'étude GISSI-1 [41] en 1986, à 2.5% dans l'étude HORIZONS-AMI en 2008 [57]. Mais, c'est également le développement de filières STEMI qui a permis de prendre en charge les patients de façon extrêmement rapide, et a contribué au déclin de la mortalité.

1.4.7 Le développement de filières STEMI

Une autre avancée dans la prise en charge du SCA a été la mise en place de filières qui permettent une prise en charge des patients en extrême urgence. Il a en effet été démontré qu'en réduisant le temps entre les premiers symptômes et la reperfusion de la coronaire, on réduisait la nécrose myocardique et la mortalité [58]. Ainsi, de nombreux centres hospitaliers, dont le centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) en 2012, ont mis en place des filières STEMI qui permettent un diagnostic et une prise en charge

très rapide. En 2018, une filière NSTEMI a également été mise en place pour optimiser la prise en charge des patients.

1.4.8 Morbi-mortalité du SCA

Malheureusement, une prise en charge aigue de la meilleure qualité n'influence pas le risque de mortalité au court et au long terme en post-infarctus. Le taux de mortalité a été évalué à 2-3% pour tous les types de SCA et autours des 5% si on exclut les patients avec une angine instable (UA) [59]. La mortalité à court terme est légèrement inférieure pour les NSTEMI (2%) que pour les STEMI (2.5-10% selon les registres) [59-62], mais la mortalité au long terme semble quant à elle identique voire légèrement plus élevée chez les NSTEMI que chez les STEMI [63, 64].

De façon générale, en sus des facteurs de risque d'athérosclérose, d'autres facteurs comme l'insuffisance rénale [65], les maladies vasculaires périphériques [66] ou un sous-poids [67] ont également été associés à une augmentation de la mortalité au long terme.

D'autres facteurs inhérents à l'infarctus aigu, comme le développement d'une insuffisance cardiaque (évalué selon la classification Killip) [61], l'hypotension [68], la tachycardie [68, 69], le développement d'une fibrillation auriculaire [70] ou le développement d'arythmies ventriculaires [71] ont également été liés à un moins bon pronostic. Certains marqueurs comme des taux de troponines ou de BNP (brain natruretic peptide, marqueur d'insuffisance cardiaque) élevés [72] ou encore des taux de potassium bas [73] ont aussi été associés à une mortalité accrue. Il faut néanmoins rester prudent sur ces facteurs de risque car les études précitées ont souvent été réalisées dans l'ère pré-PCI. Il existe malheureusement peu d'études issues de registres récents qui ont évalué les facteurs de mauvais pronostic.

Deux scores ont été développés pour évaluer la mortalité après un infarctus : le score TIMI pour évaluer le risque de mortalité à 30 jours [74], et les scores GRACE, un pour la mortalité intra-hospitalière [75] et le second pour la

mortalité à 6 mois [76]. Les scores TIMI et GRACE sont présentés en annexe 7.2.

Le pronostic de la mortalité au long terme est également évalué par la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) post-infarctus. Pour des raisons de coûts et de disponibilité, cette évaluation se fait le plus souvent par échocardiographie trans-thoracique (ETT) plutôt que par IRM cardiaque, mais les deux approches sont possibles. La mesure se fait généralement avant la sortie du patient. La mortalité à 6 mois est plus importante chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire gauche (i.e. $FEVG \leq 40\%$) que chez les patients avec une FEVG conservée ($FEVG > 40\%$). Cette augmentation de la mortalité est encore plus importante chez les patients avec une dysfonction sévère, soit une $FEVG \leq 30\%$ [77]. Un risque accru de mort subite a été également identifié chez les patients avec une $FEVG \leq 35\%$ [77], raison pour laquelle ces patients sont alors tous candidats à la pose d'une défibrillateur cardiaque interne.

1.4.9 Prévention secondaire post-SCA

La prévention secondaire post-infarctus est devenue essentielle dans la prise en charge globale des patients. Plusieurs mesures de prévention secondaires ont montré leur efficacité dans la diminution du risque, notamment des mesures hygiéno-diététiques et la prise de certains médicaments.

Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques visant à réduire les facteurs de risque comprennent :

- **Arrêt du tabac** : Selon une large étude réalisée avec 18'809 patients, l'arrêt du tabac serait l'intervention la plus efficace pour réduire le risque de nouvel infarctus du myocarde (OR 0.59) [78].

- **Mesures diététiques :** des interventions sur l'alimentation, et notamment par une alimentation de type méditerranéenne, ont été associées à une réduction de la mortalité chez des patients à haut risque CV [79].
- **Réduction du poids :** le surpoids, et particulièrement l'obésité abdominale, ont été associés à une augmentation du risque d'événements CV [80]. L'obésité étant souvent associée au syndrome métabolique (i.e. hypercholestérolémie, hypertension et diabète), il est difficile d'évaluer l'impact de ce facteur uniquement.
- **Activité physique :** L'activité physique est associée à plusieurs bénéfices en termes de risque CV, notamment par la perte de poids, la réduction des lipides sanguins, la diminution de la tension artérielle et la diminution du risque de diabète. L'activité physique seule n'a pas été testée directement sur la mortalité cardiovasculaire. En association à des changements diététiques, il a été démontré qu'elle diminuait la mortalité [81].
- **Gestion optimale du diabète :** Le diabète est un facteur de risque important de l'infarctus du myocarde. Il a notamment été démontré que les patients atteints de diabète de type 2 avaient un risque d'infarctus identique aux patients non-diabétique avec un antécédent d'infarctus [82]. Il n'existe pas d'étude ayant démontré la cible optimale à atteindre en prévention secondaire, mais les experts recommandent généralement d'éviter les pics d'hyperglycémie, d'éviter les hypoglycémies et de cibler une valeur d'HbA1c de $< 7\%$ [39, 83].

Des **programmes de réhabilitation cardio-vasculaires** ont également démontré leur efficacité en prévention secondaire de l'infarctus. Ces programmes sont généralement basés sur une rééducation physique avec des séances d'exercices sportifs dédiés aux patients en post-infarctus, mais

comprennent également des séances de formation dédiées aux mesures hygiéno-diététiques. Une revue Cochrane a démontré que ce type de programmes étaient associés à une réduction de la mortalité CV (NNT 37), mais également à une diminution des ré-hospitalisations (NNT 22) [84]. En Suisse, ce type de programmes est pris en charge par l'assurance maladie de base pour tous les patients en post-infarctus. Les patients hospitalisés au CHUV pour un SCA sont donc tous encouragés à y participer. Il existe deux types de programmes : les programmes stationnaires d'une durée de 3 semaines (notamment au centre de la Lignière à Gland) et les programmes ambulatoires.

Médicaments en prévention secondaire

En sus des mesures hygiéno-diététiques, la prise de médicaments au long terme permet de réduire considérablement les risques d'événements CV. Les médicaments ayant démontré un bénéfice en prévention secondaire du SCA sont les suivants :

- **L'aspirine** : l'aspirine a largement démontré son effet protecteur sur les événements cardio-vasculaires en prévention secondaire du SCA (59). Son effet est connu de longue date et avait déjà été identifié dans l'étude ISIS-2 [52]. L'étude CURRENT OASIS 7 a démontré qu'une dose de 75-100mg était équivalente aux doses de 300-325mg pour la diminution du risque d'événement CV, et qu'elle étaient associées à un risque diminué de saignements gastro-intestinaux [85]. Une dose réduite à 75-100mg est aujourd'hui le standard de traitement de tous les patients post-SCA.
- **Les inhibiteurs P2Y₁₂** : le premier inhibiteur P2Y₁₂ utilisé dans la prévention secondaire du SCA a été le clopidogrel. Ce sont les études CURE [86] pour le NSTEMI et CLARITY [53] pour le STEMI qui avaient initialement démontré son effet sur la réduction de la mortalité en post-infarctus. Le ticagrelor et le prasugrel ont par la suite montré leur supériorité au clopidogrel en termes d'efficacité sur la réduction de la

mortalité dans les études PLATO [54] et TRITON-TIMI 38 [55]. Ces deux molécules ont par contre été associées à un risque accru de saignements (notamment gastro-intestinal) dans ces mêmes études. Le ticagrelor et le prasugrel sont aujourd'hui les molécules de choix chez les patients post-SCA et sans risque élevé de saignement.

- **Les statines** : initialement, se sont la pravastatine et la simvastatine qui avaient démontré leur efficacité sur une amélioration de la survie post-SCA [87, 88]. Plus tard, Canon et al. ont montré que l'utilisation de statines puissantes et à haute dose (i.e. thérapie à haute intensité) étaient associées à une réduction accrue du risque d'événements CV [89]. Il s'agit aujourd'hui du standard de traitement en post-infarctus.
- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) ou les antagonistes du récepteur à l'aldostérone (ARA2)** : les IECA ont principalement démontré leur efficacité dans la réduction de la mortalité au long terme chez les patients avec une FEVG diminuée [90]. Cependant, une large méta-analyse a démontré qu'ils avaient également un effet sur la diminution de la mortalité CV chez les patients sans signes d'insuffisance cardiaque (i.e. sans dysfonction ventriculaire) [91]. Les ARA2 ont quant à eux montré une équivalence aux IECA en termes d'efficacité dans les études VALIANT (valsartan versus captopril) [92] et OPTIMAAL (losartan versus captopril) [93]. Ils sont donc considérés en deuxième intention en cas d'intolérance aux IECA. Le bénéfice des IECA ou ARA2 chez des patients post-SCA à bas risque (i.e. sans signes d'insuffisance cardiaque, non-diabétique, recevant toutes les autres molécules avec un bénéfice établi) est à ce jour encore peu clair [94].
- **Les bêta-bloquants** : les bêta-bloquants (BB) ont largement démontré leur efficacité dans la réduction du risques d'événements CV en période post-infarctus [95-98]. Cependant, les études précitées ont été réalisées pendant la période pré-PCI et l'efficacité des BB dans l'ère

moderne fait aujourd'hui débat. Des études observationnelles récentes ont montré que leur bénéfice était surtout observé chez les patients à haut risque CV, soit les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche ($FEVG \leq 40\%$), une insuffisance cardiaque ou avec un infarctus antérieur [99-103].

Plusieurs études randomisées et contrôlées ont démontré qu'il existait une association entre la prise de médicaments recommandés en post-infarctus et un meilleur pronostic médical et une diminution de risque de complications [104, 105]. Ces traitements sont donc aujourd'hui les traitements de base de la prévention secondaire du SCA et sont alors recommandés par la majorité des GPCs.

Recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) pour prévention secondaire du STEMI

Diverses guidelines sur la prise en charge du STEMI existent. En suisse les GPCs de l'ESC sont celles qui sont majoritairement utilisées comme référence et sont présentées en Figures 9 et 10 ci-dessous.

Maintenance antithrombotic strategy after ST-elevation myocardial infarction

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy with low-dose aspirin (75–100 mg) is indicated. ³²⁹	I	A
DAPT in the form of aspirin plus ticagrelor or prasugrel (or clopidogrel if ticagrelor or prasugrel are not available or are contraindicated), is recommended for 12 months after PCI, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. ^{186,187}	I	A
A PPI in combination with DAPT is recommended in patients at high risk of gastrointestinal bleeding. ^{c 335–337}	I	B
In patients with an indication for oral anticoagulation, oral anticoagulants are indicated in addition to antiplatelet therapy. ⁵	I	C
In patients who are at high risk of severe bleeding complications, discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{332,339,340}	IIa	B
In STEMI patients with stent implantation and an indication for oral anticoagulation, triple therapy ^d should be considered for 1–6 months (according to a balance between the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding). ⁵	IIa	C
DAPT for 12 months in patients who did not undergo PCI should be considered unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	IIa	C
In patients with LV thrombus, anticoagulation should be administered for up to 6 months guided by repeated imaging. ^{341–343}	IIa	C
In high ischaemic-risk patients ^e who have tolerated DAPT without a bleeding complication, treatment with DAPT in the form of ticagrelor 60 mg twice a day on top of aspirin for longer than 12 months may be considered for up to 3 years. ³³³	IIIb	B
In low bleeding-risk patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered. ³³⁸	IIIb	B
The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and oral anticoagulation.	III	C

AMI = acute myocardial infarction; CAD = coronary artery disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LV = left ventricular; PCI = percutaneous coronary intervention; PPI = proton pump inhibitor; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cHistory of gastrointestinal bleeding, anticoagulant therapy, chronic non-steroidal anti-inflammatory drug/corticosteroid user, and ≥ 2 or more of the following: age ≥ 65 years, dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disease, *H. pylori* infection, and chronic alcohol use.

^dOral anticoagulant, aspirin, and clopidogrel.

^eDefined as age ≥ 50 years, and at least one of the following additional high-risk features: age ≥ 65 years, diabetes mellitus on medication, a prior spontaneous AMI, multivessel CAD, or chronic renal dysfunction (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²).

FIGURE 9 : RECOMMANDATIONS DE L'ESC POUR LA STRATÉGIE ANTITHROMBOTIQUE AU LONG TERME EN POST-STEMI. TIRE DE [39].

Routine therapies in the acute, subacute, and long-term phases: beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and lipid-lowering treatments after ST-elevation myocardial infarction

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Beta-blockers		
Oral treatment with beta-blockers is indicated in patients with heart failure and/or LVEF $\leq 40\%$ unless contraindicated. ^{357–361}	I	A
Intravenous beta-blockers should be considered at the time of presentation in patients undergoing primary PCI without contraindications, with no signs of acute heart failure, and with an SBP >120 mmHg. ^{346–348,350,403}	IIa	A
Routine oral treatment with beta-blockers should be considered during hospital stay and continued thereafter in all patients without contraindications. ^{344,354–356,404,405}	IIa	B
Intravenous beta-blockers must be avoided in patients with hypotension, acute heart failure or AV block, or severe bradycardia. ³⁴⁴	III	B
Lipid lowering therapies		
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^c as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I	A
An LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. ^{367,369,376,382}	I	B
It is recommended to obtain a lipid profile in all STEMI patients as soon as possible after presentation. ^{369,406}	I	C
In patients with LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered. ^{376,382}	IIa	A
ACE inhibitors/ARBs		
ACE inhibitors are recommended, starting within the first 24 h of STEMI in patients with evidence of heart failure, LV systolic dysfunction, diabetes, or an anterior infarct. ³⁸³	I	A
An ARB, preferably valsartan, is an alternative to ACE inhibitors in patients with heart failure and/or LV systolic dysfunction, particularly those who are intolerant of ACE inhibitors. ^{396,407}	I	B
ACE inhibitors should be considered in all patients in the absence of contraindications. ^{394,395}	IIa	A
MRAs		
MRAs are recommended in patients with an LVEF $\leq 40\%$ and heart failure or diabetes, who are already receiving an ACE inhibitor and a beta-blocker, provided there is no renal failure or hyperkalaemia. ³⁹⁷	I	B

AV = atrioventricular; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor blocker; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; PCI = percutaneous coronary intervention; SBP = systolic blood pressure; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cHigh-intensity statin defined as atorvastatin 40–80 mg and rosuvastatin 20–40 mg.

FIGURE 10 : RECOMMANDATIONS DE L'ESC POUR LA PRESCRIPTION DE MÉDICAMENTS EN PRÉVENTION SECONDAIRE DU STEMI. TIRÉ DE [39].

1.5 La fibrillation auriculaire post-opératoire (FAPO)

1.5.1 Incidence, décours temporel et impact clinique

La fibrillation auriculaire (FA) est la complication rythmique la plus fréquente après une chirurgie cardiaque. Son incidence varie selon les registres, mais a été estimée entre 16 à 33% après un pontage aorto-coronarien (PAC) [106, 107], 37 à 50% après une chirurgie valvulaire [107-109], et jusqu'à 60% après un remplacement valvulaire combiné à un PAC [107, 109]. La fibrillation auriculaire postopératoire (FAPO) survient généralement dans les 24 à 48 heures post-chirurgie et est transitoire chez la majorité des patients, puisque 15 à 30% d'entre eux se convertissent spontanément en rythme sinusal dans les deux heures et jusqu'à 80% en 24 heures [109]. Cependant, 43% des patients développent plus d'un épisode dans la période post-opératoire [110]. Bien que la FAPO soit essentiellement transitoire et généralement bien tolérée sur le plan hémodynamique, elle a été associée à une augmentation de la mortalité hospitalière et à un taux plus élevé de mortalité à long terme dans de nombreuses études [110-112]. En outre, la FAPO a été associée à une prolongation de l'hospitalisation, à une augmentation des coûts et à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) péri-opératoire [113].

1.5.2 Pathogénèse

Le mécanisme de survenue de la FAPO n'est pas encore élucidé et de multiples hypothèses ont été avancées. La première est un lien avec un processus inflammatoire qui faciliterait la réentrée de multiples ondes d'excitation circulant dans les oreillettes [114]. Il a notamment été montré que chez des patients post-PAC, des taux élevés d'IL8 étaient corrélés avec la survenue de la FAPO [115]. Le stress oxydatif associé serait également une piste, notamment par la production de radicaux libres provoquant des lésions tissulaires par des mécanismes que nous ne détaillerons pas ici [116]. Des

études sur l'être humain ont par ailleurs montré une association entre l'inflammation systémique, le stress oxydatif et le développement de FAPO [117, 118]. La stimulation du système nerveux autonome durant les chirurgies à cœur ouvert pourrait également être à l'origine du développement de la FAPO. L'hypovolémie, la douleur ou encore l'hypoxie provoquent l'activation du système sympathique et une hyperexcitabilité cardiaque [119]. Aussi, l'inflammation locale provoquée par l'incision du péricarde est probablement en lien avec la FAPO. Au moment de l'incision, du sang accompagné de cellules inflammatoires peut pénétrer dans le liquide intra péricardique. Ces cellules provoqueraient l'apoptose des cardiomyocytes ce qui permettrait aux potentiels d'action de se propager plus facilement [120, 121]. La dernière hypothèse serait liée aux troubles électrolytiques induits par la chirurgie. L'hypomagnésémie et l'hypokaliémie sont notamment très communes en post-chirurgie et auraient été identifiées comme prédicteur de la FAPO [120].

1.5.3 Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque de la FAPO ont été identifiés, le plus important étant l'âge [122-124]. Il existe une relation non-linéaire entre l'accroissement de l'âge et l'incidence de la FAPO, puisque dès l'âge de 55 ans le risque de développer une FAPO s'accroît plus nettement à chaque année supplémentaire [123]. Le vieillissement est associé à l'augmentation de tissus fibreux entre les myocytes qui provoque une diminution de la conduction électrique et une augmentation de l'inductibilité de la FA [125]. Les autres facteurs de risque identifiés sont notamment les facteurs de risque cardiovasculaires connus, tels que des antécédents de FA [110], l'insuffisance cardiaque [123, 124], des antécédents d'AVC [124], l'hypertension [123] ou l'obésité [126, 127]. D'autres facteurs tels que le sexe masculin [106, 110], la race caucasienne [110] ou encore la présence d'une maladie pulmonaire obstructive [110] ont également été associés au développement de la FAPO. D'autres facteurs inhérents à la chirurgie ou à la période post-opératoire

directe semblent également avoir un impact : l'utilisation de médicaments inotropes, le recours à un ballon intra-aortique, le recours à un pacing temporaire ou l'utilisation de cardioplogie durant la procédure [106, 123].

1.5.4 Prévention de la FAPO

Plusieurs stratégies de prévention de la FAPO ont été évaluées dans diverses études. L'utilisation préopératoire de bêtabloquants, de médicaments antiarythmiques, de bloqueurs des canaux calciques, de colchicine, de statines ou d'antioxydants ont notamment été testés [120, 128-137]. Finalement, seuls les bêtabloquants, l'amiodarone et le sotalol se sont avérés efficaces pour réduire l'incidence de la FAPO, avec seulement un effet modeste [128, 130]. Malgré ces résultats, l'utilisation de ces médicaments en prévention de la FAPO reste controversée. La diminution de l'incidence de la FAPO semble effectivement n'être que substantielle si on la compare aux effets secondaires des médicaments utilisés pour sa prévention [120].

1.5.5 Prise en charge de la FAPO

La prise en charge de la FAPO n'a pas fait l'objet d'études approfondies et la meilleure stratégie de traitement n'est toujours pas établie. Comme pour la fibrillation auriculaire (FA) classique, le but de la prise en charge de la FAPO vise à maintenir la stabilité hémodynamique, à réduire les symptômes, à prévenir les événements thromboemboliques et à éviter les récives. Deux approches différentes de prise en charge peuvent être utilisées : le contrôle de la fréquence et le contrôle du rythme (appelé également cardioversion). La cardioversion peut se faire à l'aide d'un courant électrique (cardioversion électrique) ou à l'aide de médicaments antiarythmiques (cardioversion médicamenteuse). Les dernières études ayant comparé ces deux approches n'ont pas démontré de différence significative dans l'efficacité entre ces deux stratégies (22). Ainsi, le choix se fait majoritairement par rapport au risque individuel de chaque patient : le contrôle de la fréquence se fait à l'aide de

béta-bloquants qui sont pourvus de peu de risques et d'effets secondaires au court terme, mais qui en contrepartie conduisent à une résolution plus lente de l'arythmie. La cardioversion médicamenteuse se fait le plus souvent avec de l'amiodarone, molécule très efficace mais pourvue d'effets secondaires non négligeables.

Le développement de la FAPO expose les patients à un risque d'AVC qui est considéré comme significatif si la durée de la FAPO est supérieure à 48 heures, ou en cas d'épisodes multiples [138]. Cependant, aucune étude n'a été conduite dans le but de déterminer la meilleure stratégie de prévention de l'AVC en cas de FAPO. Ainsi, les recommandations et les pratiques se basent sur les recommandations de la fibrillation auriculaire (FA) classique alors que l'anticoagulation chez des patients en post-chirurgie cardiaque est plus à risque que chez des patients hors contexte chirurgical. Ainsi, l'ESC reste assez vague sur la recommandation d'anticoagulation pour la FAPO, en recommandant d'initier un anticoagulant chez tous les patients en tenant compte du risque d'AVC et du risque de saignements [139].

Dans leur seule page dédiée à la FAPO, l'ESC recommande de prendre en charge la FAPO stable par cardioversion électrique lorsque les patients développent une instabilité hémodynamique. Lorsque la FAPO ne provoque pas d'instabilité hémodynamique mais qu'elle est symptomatique, l'ESC considère que les médicaments antiarythmiques devraient être considérés [140]. Finalement, chez les patients stables et asymptomatiques, l'ESC préfère utiliser des médicaments visant à contrôler la fréquence cardiaque. Le tableau 1 résume les recommandations de l'ESC avec leur classe de recommandation et leur niveau d'évidence.

TABLEAU 1 : RECOMMANDATIONS DE L'ESC POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA FAPO. ADAPTÉ ET TRADUIT DE [140].

Recommandation	Classe	Niveau
La restauration d'un rythme sinusal par cardioversion électrique est recommandée chez les patients présentant une FAPO hémodynamiquement instable.	I	C
Des médicaments antiarythmiques devraient être considérés chez les patients avec FAPO symptomatique	IIa	C
Les patients avec une FAPO asymptomatique devraient initialement être pris en charge par un contrôle de la fréquence et une anticoagulation.	IIa	B

Les classes de recommandations proposées par l'ESC pour les patients qui ne développent pas d'instabilité hémodynamique sont plutôt faibles, et les niveaux d'évidence sont également bas. Ceci illustre bien le manque de données probantes de la littérature dans la prise en charge de cette pathologie.

1.6 Concept d'adhésion aux guidelines

1.6.1 Définition et impact

Le but des GPCs est d'améliorer la qualité des soins, de réduire les variations de pratique et garantir que les pratiques avec le plus haut niveau de preuve soient utilisées [141]. L'adhésion aux guidelines est un concept qui qualifie l'adoption de ces recommandations par les cliniciens. L'adhésion aux guidelines a largement montré son intérêt dans la majorité des domaines de la médecine, et notamment de la cardiologie : amélioration de la récupération fonctionnelle après un AVC [142], diminution des réhospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques [143], diminution de la mortalité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire [144] ou encore diminution de la mortalité au long terme chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu [145].

Cependant, malgré des effets largement démontrés, l'implémentation des GPCs n'est pas si aisée et de nombreuses barrières à leur application existent.

1.6.2 Barrières à l'adhésion aux guidelines

Une revue de la littérature parue dans JAMA a identifié les barrières de l'adhésion aux guidelines [146]. Cette revue est basée essentiellement sur des études qualitatives et des questionnaires envoyés à des médecins. Les barrières identifiées ont été classées en sept catégories :

- La méconnaissance de l'existence des guidelines ;
- Le manque d'habitude d'utilisation des GPCs ;
- Le désaccord avec leur contenu ;
- Le manque de « self-efficacy » (le médecin pense qu'il n'arrivera pas à suivre les procédures proposées par la guideline) ;

- Impression de bénéfices mineurs (le médecin pense que les procédures recommandées n'apporteront pas les résultats escomptés) ;
- L'inertie (le médecin continue à utiliser les pratiques dont il avait l'habitude) ;
- Des facteurs externes (par exemple manque de clarté des guidelines, préférences du patient, manque de moyens, manque de personnel) ;

Les auteurs de cette revue ont représenté ces barrières à l'adhésion sous forme de schéma (Figure 11). Ils ont également évalué le pourcentage de médecins ayant reconnu l'une ou l'autre de ces barrières, et ont identifiés de grandes variabilités en fonction des guidelines concernées. Les barrières catégorisées sous « manque de *self-efficacy* » et « impression de bénéfices mineurs » étaient par exemple surtout identifiées pour des guidelines à propos de l'éducation dans des mesures préventives. Les guidelines prônant des encouragements à l'arrêt du tabac étaient par exemple peu implémentées par la barrière « impression de bénéfices mineurs ». Les médecins connaissent ces recommandations, sont en accord avec leur contenu, se sentent capable de les appliquer, mais ils doutent de l'efficacité de l'intervention.

L'une des barrières les plus souvent rapportées a été l'inertie (chez plus de 20% des répondants). L'inertie est notamment liée à un manque de motivation à changer une pratique dont on a l'habitude. Elle nécessite donc un changement de comportement qui se fait par étapes successives (notamment les étapes du modèle de Prochaska [147]). Or, ce processus de changement peut être long, surtout si d'autres barrières s'y ajoutent.

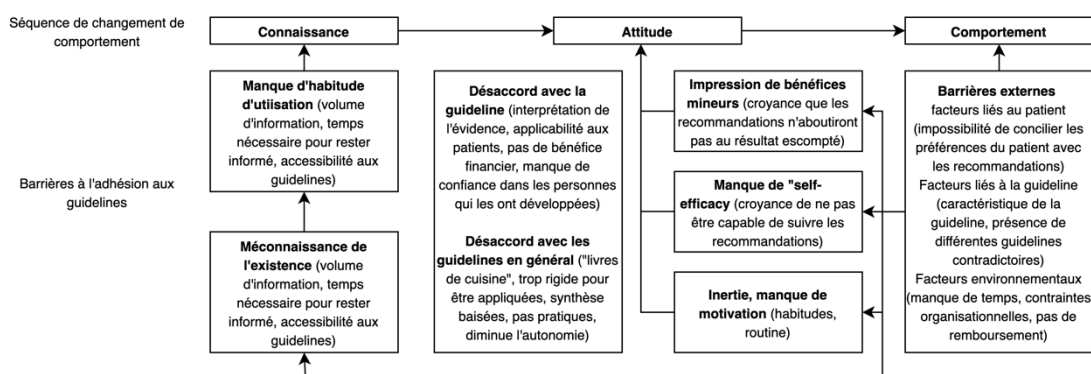


FIGURE 11 : BARRIÈRES A L'ADHESION AUX GUIDELINES. ADAPTÉ ET TRADUIT DE [146].

Les raisons de la non-adhésion aux guidelines ne sont pas toujours infondées. Arts et al. ont évalué les raisons intentionnelles de la non-adhésion aux guidelines et ont notamment conclu que dans la majorité des cas, la non-adhérence était justifiée et n'impactait donc pas la qualité des soins [148]. Les raisons de non-adhésions justifiées étaient notamment des contre-indications à un traitement donné, la décision du patient (refus par exemple) ou des raisons démographique (âge, ethnie, etc.) qui n'entraient pas dans les GPCs. Ainsi, lorsque l'adhésion aux guidelines est évaluée, il est important de tenir compte de ces informations pour obtenir des résultats valides.

Afin d'implémenter les meilleures pratiques, il ne suffit pas de publier des guidelines. Afin de la faire connaître et de permettre de se l'approprier (et donc de dépasser les barrières du « méconnaissance de l'existence des guidelines » et du « manque d'habitude d'utilisation »), une GPC doit en effet être accompagnée d'une bonne communication sur sa disponibilité, mais également d'une formation sur son contenu.

1.6.3 Stratégies d'amélioration de l'adhésion aux guidelines

Au vu des différentes barrières à l'implémentation des guidelines évoquées au chapitre précédant, certaines stratégies ont été identifiées comme efficaces pour faire tomber ces barrières et permettre d'augmenter l'adhésion aux GPCs. Prior et al. ont effectué une revue de littérature dont le but était d'identifier ces stratégies et d'en évaluer l'efficacité [149]. De nombreuses stratégies ont ainsi été identifiées : diverses stratégies d'éducation destinées aux médecins, des stratégies de dissémination (par les médias ou par envoi postal), le recours à des systèmes informatisés d'aide à la décision, l'utilisation de leaders d'opinion comme vecteurs de messages ou encore l'incitation financière ont été identifiées et testées. Selon les résultats de cette revue, la stratégie la plus efficace a été l'éducation médicale. Cependant, l'éducation classique et passive, comme les conférences ou la lecture de guidelines, n'ont pas montré de réel impact [149, 150]. Des sessions d'éducation plus interactives, tels que des workshops et des sessions pratiques, toutes couplées

à une évaluation, ont quant à elles montré un impact significatif sur l'implémentation des guidelines [149, 150]. L'effet le plus important a été attribué à des approches éducatives plus complètes, comprenant des visites de la part d'éducateurs, la distribution de matériel promotionnel et des rappels envoyés après les séances d'éducation [151]. Les autres approches efficaces identifiées par Prior et al. ont également été l'utilisation de systèmes d'aide à la décision. Les stratégies multiples ont de façon générale également montré un impact.

L'ESC est un excellent exemple de l'application de stratégies multiples pour permettre la bonne implémentation de ses guidelines : chaque nouvelle guideline est présentée aux différents congrès de cardiologie, et notamment au congrès annuel de l'ESC, il existe de multiples séminaires en ligne qui traitent des différentes guidelines proposées par l'ESC et qui insistent notamment sur les nouveautés que chaque GPC apporte, elle offre également des résumés de poche ainsi que des applications d'aide à la décision.

1.6.4 État des lieux sur l'adhésion aux guidelines de la prévention secondaire du SCA

Malgré les stratégies déployées par des sociétés savantes telles que l'ESC pour implémenter au maximum leurs recommandations, de nombreuses études ont montré que l'adhésion aux guidelines de prévention secondaire post-infarctus n'était pas optimale. Une étude réalisée en France sur plus de 5000 patients post-STEMI a démontré que 40% des patients ne recevaient pas tous les médicaments recommandés en prévention secondaire du STEMI au moment de leur sortie d'hôpital, et que cette sous-prescription avait pour conséquence une hausse de la mortalité à un an [152]. Une très grande étude danoise qui a suivi plus de 9000 patients sur neuf ans a également montré un taux de prescription de 43.7% seulement au moment de la sortie de l'hôpital [153]. En Suisse, le pourcentage de prescription semblait plus élevé que dans les registres étrangers : toutes les études publiées sur des cohortes de patients ont montré que la prescription des médicaments recommandés était présente

chez plus de 80% des patients au moment de leur sortie d'hôpital [154-156]. Ces résultats démontrent que l'implémentation de ces recommandations est bonne et illustre par conséquent une haute qualité des soins.

Cependant, la prévention secondaire ne s'arrête pas à la sortie de l'hôpital et le défi réside dans la persistance de la prescription des médicaments recommandés. Les traitements préconisés après un SCA devraient être implémentés sur le long terme pour la majorité d'entre eux. L'aspirine et les statines devraient être prescrites à vie, à moins d'une contre-indication formelle ou d'effets indésirables trop importants. En ce qui concerne les IECA et les bêtabloquants, bien que leur prescription systématique et au long court fasse aujourd'hui débat (cf. chapitre 1.3.1.8), ils devraient également être prescrits au long-terme en cas d'indication formelle (par exemple en présence d'une FEVG $\leq 40\%$). Pour les inhibiteurs P2Y₁₂, il est aujourd'hui recommandé de les garder pendant une année au minimum quel que soit le type de stent posé durant la PCI, à moins d'un haut risque de saignement ou d'une nécessité d'anticoagulation concomitante pour une autre indication. Un arrêt prématuré de ces traitements a été lié à une augmentation des décès, des infarctus et des thromboses de stent [157].

Malheureusement, peu d'études ont évalué la persistance de l'adhésion aux guidelines dans la prévention secondaire du SCA. Une récente revue systématique basée sur 17 articles provenant d'Europe ou du Canada a par exemple montré que l'adhésion à un an variait de 69 à 74% pour les IECA/ARA2, de 71 à 86% pour les inhibiteurs de la P2Y₁₂, de 57 à 74% pour les bêtabloquants et de 66 à 81% pour les statines [158]. Au niveau Suisse, une seule étude incluant plus de 3000 patients provenant de quatre hôpitaux universitaires suisses a évalué l'adhésion au long terme [155] : la proportion de prescription à un an était de 96.7% pour l'aspirine, 92.8% pour la statine, 78.8% pour les bêtabloquants, 81.3% pour les IEC/ARA2 et 81.9% pour les inhibiteurs P2Y₁₂. En omettant les inhibiteurs P2Y₁₂ qui doivent de toute façon être stoppés après une année, les IEC/ARA2 étaient les médicaments les plus souvent arrêtés entre la sortie de l'hôpital et après un an.

1.6.5 Lacunes dans la littérature

L'adhésion aux guidelines de prévention secondaire du SCA a déjà passablement été évaluée en Suisse et dans le monde. Cependant, la majorité des études ont évalué l'adhésion à la sortie de l'hôpital et peu ont évalué l'adhésion au long terme. De plus, aucune de ces études n'a évalué le type de statine prescrite ni quel inhibiteur P2Y₁₂ a été choisi. Or, comme mentionné dans le chapitre 1.3.1.8, ces facteurs sont également importants pour permettre une bonne évaluation de l'adhésion aux guidelines. En effet, il est aujourd'hui clair que les statines utilisées à des hautes doses (i.e. thérapie à haute intensité) sont recommandées avec le plus haut niveau de recommandation. Le ticagrelor et le prasugrel se sont également montrés plus efficace que le clopidogrel en prévention secondaire, et ils devraient donc être utilisés en première intention. De plus, certaines contre-indications justifient l'absence de prescription de certains médicaments, par exemple un trouble sévère de la fonction hépatique et la prescription de statine, ou encore une bradycardie et la prescription d'un bêtabloquant. Or, ces contre-indications ne sont souvent pas prises en compte dans ces études, ce qui constitue un biais puisqu'en réalité, malgré l'absence de ces traitements, l'adhésion aux guidelines est optimale.

1.7 Concept d'adhésion médicamenteuse

1.7.1 Définition

L'adhésion thérapeutique est définie comme « la mesure qui évalue si le comportement d'un patient est en accord avec les instructions reçues de la part d'un prestataire de soins » [159].

Le terme « adhésion » a aujourd'hui remplacé le terme « compliance », terme qui avait été critiqué par la connotation négative qui suggérait la soumission du patient à son médecin. Depuis, le terme « adhésion » a été choisi car il représente le partenariat et l'alliance thérapeutique qui existent entre un prestataire de soins et son patient [160].

Quand il s'agit de la prise de médicaments, on parle alors d'adhésion médicamenteuse. La définition de l'adhésion médicamenteuse a été proposée en 2009 comme « le processus par lequel les patients prennent leurs médicaments tels qu'ils ont été prescrits » [160]. Il s'agit d'un processus continu qui comporte trois composantes successives : l'initiation, l'implémentation et la discontinuation. L'initiation correspond au moment où le patient commence son traitement en prenant la première dose. L'implémentation constitue ensuite la phase où le patient prend le traitement selon la posologie qui a été prescrite. La discontinuation correspond au moment de l'arrêt du médicament. Entre l'initiation et la discontinuation, il y'a une phase appelée persistance qui correspond à la période pendant laquelle le patient prend son traitement. La non-adhésion peut alors survenir à chacune de ces phases : le patient n'initie pas son traitement ou reporte son initiation, le patient initie le traitement mais omet certaines doses ou le patient arrête son traitement prématurément (non-persistance) [160].

1.7.2 État des lieux et impact de la non-adhésion

L'adhésion thérapeutique est un aspect fondamental du succès d'une thérapie. Or, des problèmes d'adhésion thérapeutiques sont connus depuis des décennies et ont une forte prévalence dans le monde, notamment en ce qui concerne les maladies chroniques telles que l'asthme, l'hypertension ou la maladie au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [161-164]. Face à ce problème croissant, l'OMS a choisi de rédiger un rapport sur ce thème en 2003. Le but de ce rapport était de faire un état des lieux de la situation mondiale sur l'adhésion, de sensibiliser les politiciens et les gestionnaires du système de santé à ce problème et les pousser à mettre en place des programmes d'intervention [159]. Dans ce rapport, l'OMS fait état d'une valeur de 50% d'adhésion aux médicaments pour les maladies chroniques dans les pays développés, et cette valeur serait encore plus faible dans les pays en voie de développement.

La non-adhésion thérapeutique a un impact majeur sur la santé du patient, mais également au niveau du système de santé. Selon une méta-analyses incluant 63 études et près de 19'000 patients, une adhésion thérapeutique adéquate permet d'atteindre les objectifs thérapeutiques avec trois fois plus de chances qu'en cas de non-adhésion [165]. Elle permet par ailleurs de diminuer la mortalité de presque deux fois chez des patients atteints d'une maladie chronique [166]. Par ailleurs, l'étude CODE-2, réalisée en Allemagne, a mis en évidence que les coûts engendrés par des complications micro-vasculaires du diabète dus à un mauvais contrôle de la maladie augmentaient de 2 à 3,5 fois par rapport à ceux des patients avec un bon contrôle de la maladie [167]. Ces données montrent donc à quel point il est important de promouvoir l'adhésion thérapeutique, non seulement pour permettre aux patients d'atteindre leurs objectifs thérapeutiques, mais aussi pour contrôler les coûts de la santé.

1.7.3 Déterminants de l'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique est un phénomène multidimensionnel qui peut être influencée par plusieurs facteurs. L'OMS a, à ce propos, défini cinq déterminants à la non-adhésion qui sont représentés dans le schéma ci-dessous (Figure 12).

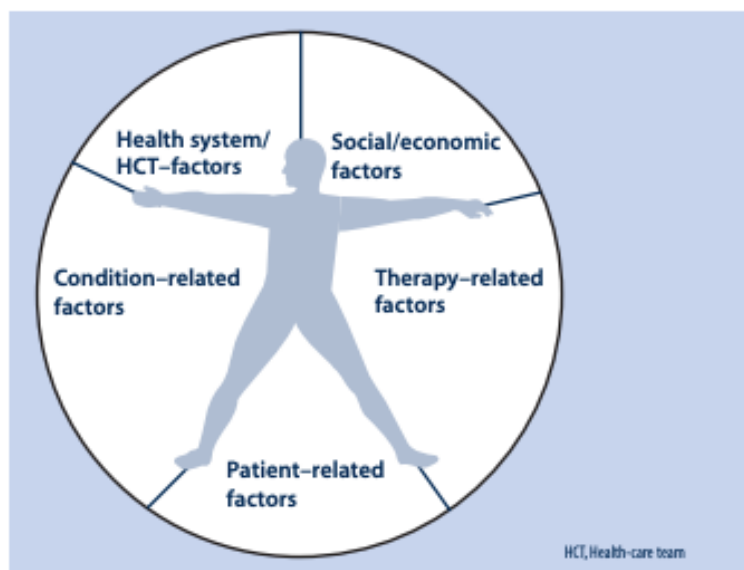


FIGURE 12: DÉTERMINANTS DE L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE SELON L'OMS. TIRÉ DE [159]

Les **facteurs socio-économiques** ont notamment été identifiés pour les pays en voie de développement. Un statut économique faible, la pauvreté, l'illettrisme, un niveau d'éducation bas, le manque de support social, le coût lié aux traitements ou aux médicaments sont bien évidemment des facteurs induisant une mauvaise adhésion thérapeutique. Des différences raciales ont notamment été identifiées et principalement liées à des croyances à propos de la maladie et des traitements qui sont différentes dans certaines populations.

Les **facteurs liés au système de santé** sont également liés à une mauvaise adhésion thérapeutique. Les systèmes de santé sont extrêmement variables dans le monde et n'offrent pas la même qualité des soins. Il semble évident qu'un système de santé qui ne rembourse pas les médicaments va impliquer un plus grand nombre de personnes non-adhérentes.

Les **facteurs liés à la maladie** sont typiquement liés aux symptômes que provoquent la maladie. Un patient qui ressent des douleurs et qui se sentira soulagé par la prise de médicaments va être très adhérent à son traitement. Au contraire, les maladies silencieuses telles que l'hypertension ou l'hypercholestérolémie, vont être liées à une moins bonne adhésion thérapeutique. Certaines maladies, notamment la dépression, ont été liées à une mauvaise adhésion thérapeutique.

Les **facteurs liés à la thérapie** peuvent également affecter l'adhésion thérapeutique. Plus la thérapie est complexe, longue et pourvue d'effets secondaires, moins l'adhésion sera forte. Ce facteur doit notamment être considéré au moment du choix d'une thérapie : est-il plus facile de prendre un médicament une ou deux fois par jour ?

Les **facteurs liés au patient** sont probablement les plus complexes à identifier et à modifier. Des traits liés à la personnalité du patient comme un caractère anxieux ou à tendance négative ont par exemple été identifiés comme pourvoyeur de mauvaise adhésion. Mais, ce sont surtout les croyances personnelles et les connaissances liées à la maladie et aux médicaments qui ont une influence majeure sur l'adhésion. Certains patients ne vont pas percevoir le risque de leur maladie, ni la nécessité de la traiter. Cette perception peut être directement liée à ses connaissances sur la maladie, sur ses risques, sur son évolution et sur sa prise en charge. Un patient hypertendu qui ne connaît pas l'impact de l'hypertension au long terme percevra un risque faible de sa maladie, et il n'adhérera donc pas à son traitement. La notion de « self efficacy » est également primordiale dans l'adhésion thérapeutique. La « self efficacy » évalue dans quelle mesure un patient se sent capable de prendre soin de lui, de se traiter et d'améliorer sa condition. Un exemple parfait est la période post-infarctus : du jour au lendemain, un patient jusque-là en bonne santé va devoir prendre de nombreux médicaments, mais aussi changer radicalement son mode de vie (arrêt du tabac, initiation d'une activité sportive, mesures diététiques). Ces changements sont souvent radicaux et demandent un effort actif pour être mis en place. Un patient qui ne se sent pas capable d'effectuer tous ces

changements aura donc un risque plus élevé de ne pas adhérer à son traitement. Finalement, certaines caractéristiques comme une frustration ou une anxiété générale par rapport à la médecine, la sensation de se sentir stigmatisé par la maladie, la peur des effets secondaires ou le fait d'avoir des croyances à propos des médicaments qui sont prescrits pour alimenter l'industrie pharmaceutique sont également des facteurs favorisant une mauvaise adhésion.

En Suisse, le système de santé et les facteurs socio-économiques sont globalement favorables à une bonne adhésion thérapeutique. Le système de santé, qui comprend l'assurance obligatoire des soins, permet notamment d'offrir des soins égaux à tous ses habitants et leur remboursement presque intégral. L'une des barrières économiques qui pourrait engendrer une mauvaise adhésion en Suisse est la part des coûts payée par le patient (franchise et quote-part). Il est donc important de s'enquérir de ce type de problème chez les patients chroniques. Les interventions permettant une amélioration de l'adhésion thérapeutique en Suisse devraient donc plutôt cibler les facteurs liés à la maladie, à son traitement et au patient lui-même.

1.7.4 Stratégies pour améliorer l'adhésion thérapeutique

Une adhésion médicamenteuse optimale est généralement compromise par plusieurs barrières concomitantes. Diverses stratégies ciblant différentes barrières à l'adhésion peuvent être imaginées. Au-delà des stratégies de santé publique, notamment par le développement de campagnes de prévention ou par la mise en place de programmes de suivi des maladies chroniques, diverses stratégies ont été testées pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients dans le domaine de la cardiologie, et plus particulièrement pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'équipe de Forster et al. a notamment démontré que la continuité des soins était un aspect important dans la prise en charge des patients hospitalisés. Selon leur estimation, 20% des patients sortant de l'hôpital développent un événement indésirable, dont 66% sont liés à un médicament [168]. Il a ainsi été démontré que des

interventions ciblées auprès des patients aux alentours de sa sortie pourraient diminuer ce risque de 60% [169].

Des consultations d'adhésion thérapeutique par des pharmaciens, des infirmiers ou des équipes multidisciplinaires au moment de la sortie du patient ont par exemple vu le jour dans différents pays. Le but de ces programmes est de diminuer les erreurs liées à la prescription de sortie et d'augmenter l'adhésion thérapeutique des patients par une meilleure compréhension du traitement médicamenteux. De nombreuses études ont déjà montré l'impact de ce type de programme dans le domaine de la cardiologie, et plus particulièrement pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Un résumé de la littérature sur le sujet est présenté en tableaux 2 et 3 pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque et de syndrome coronarien aigu respectivement. Ces tableaux non-exhaustifs résument les principales études réalisées dans ce domaine.

TABLEAU 2 : ÉTUDES RANDOMISÉES COMPRENANT UNE INTERVENTION DESTINÉE À AMÉLIORER L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC).

Intervention d'un pharmacien au sein de l'hôpital						
Auteurs, année, pays	Nb de patients inclus	Population étudiée	Intervention	Contrôle	Outcome	Résultats
Gattis et al, 1999, États-Unis [170]	181	Patients admis avec une IC dans un service de cardiologie	Intervention d'un pharmacien : évaluation de la médication avec recommandations thérapeutiques auprès du médecin, éducation du patient et suivi par télémonitoring	Prise en charge usuelle sans intervention d'un pharmacien	Primaire : mortalité (toute cause), événements liés à l'insuffisance cardiaque (6 mois de suivi)	Mortalité et événements cv significativement diminués dans le groupe intervention (4 vs 16 ; $P=0.005$)
Warden et al, 2014, États-Unis [171]	35 (135 patients choisis rétrospectivement comme baseline)	Patients admis à l'hôpital sur une période de 4 mois avec un diagnostic de décompensation cardiaque comme diagnostic primaire	Intervention d'un pharmacien : Revue de la médication à l'entrée, durant l'hospitalisation et à la sortie. Intervention auprès du patient durant l'hospitalisation et à la sortie. Suivi par téléphone 2 semaines après et un mois après la sortie.	Patients inclus rétrospectivement n'ayant pas bénéficié de l'intervention d'un pharmacien	Instructions données au patient à la sortie ; Présence d'un IEC ou sartan à la sortie ; Réhospitalisation à 30 jours (toutes causes) ; Réhospitalisation à 30 jours pour décompensation cardiaque	Prescription d'un IEC/ sartan à la sortie augmentée dans le groupe intervention ($P=0.02$) ; réadmissions à 30 jours réduites (toutes causes et pour IC), $P=0.02$ et $P=0.11$, respectivement
Varma et al, 1999, Irlande [172]	83	Patients de >65 ans consultant ou admis dans un des 3 sites de l'étude (2 hôpitaux et 1 clinique ambulatoire) pour une insuffisance cardiaque	Éducation thérapeutique par un pharmacien sur l'IC, les médicaments prescrits (incluant une liste écrite avec des explications) et la gestion des symptômes. Distribution d'une brochure sur le sujet en sus de la discussion	Prise en charge usuelle sans intervention d'un pharmacien	Outcomes mesurés à 3, 6, 9 et 12 mois : Test de marche 2 minutes, pression artérielle, fréquence cardiaque, poids, capacité de force vitale, qualité de vie, connaissance des symptômes et des médicaments, adhésion aux traitements, consultations aux urgences	Groupe traité : meilleure adhésion au traitement (non significative), augmentation significative des capacités lors d'exercices physiques à 9 mois et 12 mois, augmentation significative des connaissances sur la maladie et les traitements ($P<0.05$), diminution des consultations aux urgences (non significatif).

Suite du tableau page suivante

Intervention d'un pharmacien de la communauté après la sortie du patient						
Auteurs, année, pays	Nb de patients	Population étudiée	Intervention	Contrôle	Outcome	Résultats
Bouvy et al, 2003, Pays-bas [173]	152	Patients avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque (NYHA II et III) hospitalisés dans un hôpital ou consultant une clinique de cardiologie	Consultation mensuelle auprès d'un pharmacien de la communauté pendant 6 mois, avec un interview structuré comprenant des informations sur les médicaments, évaluation de l'adhésion médicamenteuse, discussion sur les effets secondaires.	Prise en charge usuelle	Primaire : adhésion au traitement médicamenteux (diurétique) par un pilulier électronique Secondaire : Nombre de réhospitalisation, décès et qualité de vie	140/7656 jours de non-adhésion vs 337/6196 jours groupe contrôle (RR 0.33) Pas de différence dans les outcomes secondaires
Holland et al, 2007, Royaume-Unis [174]	291	Patients diagnostiqués avec une insuffisance cardiaque suite à une admission en urgence	Visite à la maison d'un pharmacien de la communauté après la sortie (délais entre 2 et 8 semaines) avec revue de la médication, information sur la gestion lors de symptômes et conseils sur le mode de vie	Prise en charge usuelle	Primaire : réadmissions à 6 mois Secondaire : mortalité et qualité de vie	Augmentation non significative dans le nombre de réadmission et le nombre de décès, dans le groupe intervention, Pas de différence sur la qualité de vie.
Murray et al, 2007, États-Unis [175]	314	Patients consultant dans une structure ambulatoire destinée aux personnes socio-économiquement désavantagées, avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque, > 50 ans	Éducation thérapeutique par un pharmacien de la communauté, formé par une équipe pluridisciplinaire (psychologue cognitif, cardiologue, gériatre, infirmière). Suivi du patient par le pharmacien pendant 9 mois : revue du traitement, instruction verbales et écrites lors de la dispensation des médicaments (utilisations d'icônes), monitoring de l'adhésion, prise de contact	Prise en charge usuelle par pharmaciens divers non formés pour l'éducation thérapeutique	Primaire : adhésion au traitement pendant 12 mois de suivi (mesuré par un monitoring des prescriptions électronique) ; nombre de décompensation cardiaques nécessitant une prise en charge aux urgences Secondaire : qualité de vie, satisfaction du patient, coûts directs	Adhésion : 78.8% intervention vs 67.9% contrôle (dissipation de l'effet après la période d'intervention de 9 mois) Admission aux urgences : 19.4% d'admission aux urgences en moins par rapport au groupe contrôle (RR 0.82)

			avec le médecin référent si nécessaire			
Noureldin et al, États-Unis [176]	281	Patients consultant dans un centre ambulatoire, avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque, ≥ 50 ans, avec une prescription d'au moins un médicament pour l'IC	3 composants de l'intervention effectuée par un pharmacien de la communauté : éducation du patient (informations verbales + documentation écrite), monitoring de l'adhésion (MEMS) et communication avec le médecin	Prise en charge conventionnelle (i.e. follow-up régulier avec le médecin traitant), pas de prise en charge par un pharmacien	Adhésion au traitement (nombre de prise et heure de prise), stratifié sur les connaissances générales en santé (basé sur un score)	Augmentation de l'adhésion au traitement (77.3% vs 69.4%, $P=0.02$)
Triller et al, 2007, États-Unis [177]	154	Patients récemment hospitalisés pour une IC et référés pour recevoir des soins infirmiers à domicile	Implémentation de soins pharmaceutiques par un pharmacien de la communauté en sus des soins infirmiers : évaluation de la compréhension des traitements prescrits, visites de suivi (2x)	Soins infirmiers seuls	Ré-hospitalisations, mortalité, nombre d'événements cv, nombre de jours d'hospitalisation, qualité de vie à (6 mois)	Diminution non-significative des réhospitalisations dans le groupe intervention (86 vs 985, $P=0.90$) Pas d'effet sur la mortalité
Intervention d'une infirmière spécialisée						
Auteurs, année, pays	Nb de patients	Population étudiée	Intervention	Contrôle	Outcome	Résultats
Agvall et al, 2011, Suède [178]	147	Patient avec diagnostique d'IC suivis dans un centre de premier recours ; IC définie par une FEVG<50%	Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'IC : visite avec une infirmière spécialisée dans le but d'optimiser le traitement médicamenteux ; visite après 2 mois avec l'infirmière spécialisée pour s'assurer que le traitement est optimisé ; contact par l'infirmière à 1	Prise en charge usuelle sans suivi par une infirmière spécialisée	Changement dans la FEVG, NT-proBNP et QoL par un système de score	Amélioration générale significative des outcomes dans le groupe intervention : diminution significative du pro-BNP ($P=0.012$), amélioration de la fonction cardiaque ($P=0.03$), moins de contacts médicaux ($P=0.04$), moins d'admissions aux urgences ($P=0.03$)

			mois et 6 mois après l'admission ; possibilité de contacter l'infirmière pendant la journée			
Kimmelstiel et al, 2004, États-Unis [179]	200	Patients hospitalisés avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque dans 6 centres	Éducation thérapeutique par une infirmière spécialisée à la maison (mode de vie et médication, pesée quotidienne, gestion des symptômes); distribution d'un livre sur l'IC. Disponibilité de l'infirmière 24/7 en cas de signe de décompensation ou lors de prise de poids ; appels 1 à 2 fois par semaine pendant 90 jours après la sortie	Prise en charge usuelle	Nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, durée des réhospitalisations	Nb d'hospitalisation pour IC significativement diminuées à 90 jours dans le groupe intervention (0.55 ± 0.15 vs 1.14 ± 0.22 , $P = 0.027$) et durée de l'hospitalisation également plus court (4.3 ± 0.4 vs 7.8 ± 0.6 , $P < 0.001$).
Ojeda and al, 2005, Espagne [180]	153	Patients sortant d'une unité de cardiologie avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque (patients avec IC terminale et/ou sur liste de greffe exclus)	Intervention par un programme d'éducation thérapeutique : éducation fournie par une infirmière spécialisée avec informations écrites avant la sortie, rendez-vous avec un cardiologue 2 semaines après la sortie et rendez-vous tous les 3 mois pour consolider les connaissances et évaluer la thérapie médicamenteuse	Prise en charge usuelle	Nombre de réadmissions pour décompensation cardiaque, mortalité (toute cause) pendant la période d'intervention, et une année après la fin de la période d'intervention Qualité de vie, optimisation du traitement médicamenteux	Réadmissions : 17% intervention vs 51% contrôle, $P < 0.01$ Mortalité : 13% vs 27%, $P = 0.03$ Qualité de vie : 1.5 vs 1.9, $P = 0.03$ Un an après l'intervention : pas de différence significative

Suite du tableau page suivante

Intervention par une équipe multidisciplinaire						
Auteurs, année, pays	Nb de patients	Population étudiée	Intervention	Contrôle	Outcome	Résultats
Rich et al, 1996, États-Unis [181]	156	Patients hospitalisés avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque (>70 ans)	Éducation du patient par une équipe multidisciplinaire : connaissance de la maladie, revue de la médication, suivi intensif après la sortie	Prise en charge usuelle	Adhésion aux médicaments par comptage des médicaments prescrits à 30 jours	Adhésion : 87.9 vs 81.1 contrôle, $P=0.003$
Stewart et al, 1998, Australie [182]	97	Patients hospitalisés avec une insuffisance cardiaque, et avec au moins une autre hospitalisation pour IC dans son historique (patients à haut risque)	Visite à la maison par un pharmacien et une infirmière une semaine après la sortie : optimisation du traitement, éducation sur l'identification des premiers symptômes de décompensation, intensification de l'importance du suivi médical	Prise en charge usuelle	Primaire : fréquence des réadmissions non-planifiées ; décès hors de l'hôpital dans les 6 mois après la sortie, nb d'événements cv Secondaire : Durée de l'hospitalisation et mortalité en général	Nombre de réadmissions (intervention vs contrôle) : 36 vs 63, $P=0.03$ Décès hors-hôpital : 1 vs 5, $P=0.11$ Nb d'événements cv : 0.8 vs 1.4, $P=0.03$
BNP = peptide natriurétique de type B ; IC = insuffisance cardiaque ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; MEMS = « medication events monitoring system » ; QoL = « <i>Quality of life</i> »						

TABLEAU 3 : ÉTUDES RANDOMISÉES COMPRENANT UNE INTERVENTION DESTINÉES À AMÉLIORER L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE POST-SCA.

Auteurs, année, pays	Nb de patients inclus	Population étudiée	Intervention	Contrôle	Outcome	Résultats
Bagheri et al, 2005, Iran [183]	62	Patients admis pour un SCA	Programme de « group-counselling » 2x/semaine d'une durée 1h (6 à 8 sessions) Discussion en groupe des problèmes rencontrés (physiques, émotionnels et sociaux) avec discussion sur la façon de les résoudre	Prise en charge usuelle	Score de qualité de vie (<i>MacNew Quality of Life after MI</i>) avant et un mois après le « group counselling »	Différence significative dans le score QoL après l'intervention ($P < 0.001$)
Bell et al., 2016, Etats-Unis [184]	851	Adultes hospitalisés avec un diagnostic de SCA ou de décompensation cardiaque aigue	Réconciliation médicamenteuse, conseil au patient lors de l'hospitalisation, aide à l'adhésion et téléphone de suivi après la sortie (par le pharmacien)	Prise en charge usuelle	Réadmission ou visite aux urgences dans les 30 jours après la sortie	Pas de différence significative dans les réadmissions entre les 2 groupes. Différence observée chez les patients avec un faible niveau de connaissance en santé.
Budiman et al., 2015, États-Unis [185]	135	Adultes hospitalisés pour un STEMI	Réconciliation médicamenteuse, éducation sur le médicament, aide à l'obtention des médicaments à la sortie, appel après 48-72h de la sortie et après 30j (par un pharmacien)	Prise en charge usuelle (rétrospectif)	Taux de réadmission à 30 jours Score d'adhésion et de connaissance (MedAL score)	Diminution non significative taux de réadmission dans le groupe intervention (13% vs 5%, $P = 0.18$) Amélioration significative du score d'adhésion et de connaissance sur le traitement à 30 j ($P < 0.001$)
Calvert et al., 2012, États-Unis [186]	108	Patients hospitalisés pour SCA	Conseil lors d' l'hospitalisation, discussion sur les barrières à l'adhésion, communication avec le pharmacien communautaire et le médecin traitant sur les traitements à la sortie	Prise en charge usuelle	Adhésion médicamenteuse à 6 mois avec un questionnaire ; "Proportion of days covered" (PDC) à l'aide des pharmacies d'officine	Pas de différence significative sur la "self-adhérence" (91% vs 94%) PDC aux BB et statines meilleures mais non significatif (53% vs 38%. $P=0.11$)

						Adhésion aux BB significativement meilleure (71% vs 49%), $P=0.03$)
Krantz, 2005, Etats- Unis [187]	276	Patients hospitalisés pour une maladie coronarienne	Éducation du patient par une infirmière, à l'aide de langage approprié et du matériel approprié ; Éducation des médecins assistants sur l'importance de prescrire 4 médicaments EBM (aspirine, BB, IEC et statine)	Prise en charge usuelle	Taux de prescription de statine, IEC, aspirine et BB à la sortie du patient	Taux de prescription de statines et IEC significativement supérieur dans le groupe intervention. Taux de prescription de BB et d'aspirine plus élevé mais non significatif. Fréquence de conseils sur l'arrêt du tabac plus élevée dans le groupe intervention
Kripalani, 2012, Etats- Unis [188]	435	Adultes avec maladie coronarienne hospitalisés dans une clinique de soins primaires	Distribution de carte de traitement illustrée avec consultation par un pharmacien lors de l'hospitalisation + appel de suivi ou Envoi de rappels par poste quelques jours avant que le patient doive renouveler ses prescriptions à la pharmacie ou Les deux interventions	Prise en charge usuelle	Adhésion médicamenteuse selon l'approvisionnement à la pharmacie pendant une période d'un an	Pas de différence significative entre les groupes (contrôle, rappel, plan de traitement illustré, les deux interventions ; 31.2%, 28.3%, 34.2% et 36.9%) Différence significative de l'intervention « carte de traitement » chez les patients avec > 8 médicaments ou chez les patients avec des score de « self-médication management » bas.
O'Dell, 2005, Canada [189]	237	Patients hospitalisés dans une unité de cardiologie avec un diagnostic de SCA	Présence d'un pharmacien clinicien dans l'unité : évaluation de la médication, éducation sur les médicaments auprès du patient et de l'équipe de	Prise en charge usuelle	Taux de réadmission pour problème cardiaque à 30 jours après la sortie Durée de séjour	Taux de réadmission semblable entre les groupes Taux de réadmission significativement plus bas chez le sous-groupe angine

			soins, assistance lors de la sortie pour la coordination			instable (13% vs 9.1%, $P = 0.04$)
Schwalm, 2015, Canada [190]	852	Patients hospitalisés pour STEMI	Système automatisé de rappels personnalisés et d'éducation thérapeutique envoyés aux patients et au médecin de famille à 1, 2, 5, 8 et 11 mois après la sortie	Pas de rappel	Prescription des 4 médicaments cv recommandés : aspirine, IECA, statine et BB Adhésion médicamenteuse évaluée par le « Morisky adherence score »	Taux de prescription à un an : 58.4% intervention 58.9% contrôle (non-significatif) Adhésion : différence statistiquement significative entre les 2 groupes (65.3% vs 58.0%)
BB = beta-bloquant; IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion; PDC = proportion of days covered; QoL = "quality of life"; SCA = syndrome coronarien aigu ; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction						

En résumé, les tableaux 2 et 3 démontrent que les interventions destinées à améliorer l'adhésion médicamenteuse chez des patients atteints de maladies cardio-vasculaires sont dans la plupart des cas efficaces. Les études ayant pour intervention des programmes d'éducation thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques ont même montré des effets sur les réhospitalisations [178-182]. Dans le SCA, aucune étude consultée n'est parvenue à montrer un effet significatif sur les réhospitalisations. L'étude de Budiman a montré une réduction des réhospitalisations, mais cette dernière n'était pas significative [185]. La raison de cette différence entre les deux pathologies est probablement liée à la fréquence des réhospitalisations, plus faible en post-infarctus que chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (cf. fréquence des réhospitalisations dans les études présentées dans les tableaux 2 et 3). Pour montrer un effet significatif sur les réhospitalisations en post-infarctus, l'échantillon de patients à inclure serait alors beaucoup plus élevé.

1.7.5 L'utilisation de l'eHealth pour promouvoir l'adhésion thérapeutique

Au chapitre précédent, nous avons montré que les diverses stratégies d'amélioration de l'adhésion thérapeutique avaient un impact significatif sur la santé des patients. Cependant, les stratégies les plus efficaces, notamment les programmes d'éducatons thérapeutiques complètes, nécessitent de nombreuses ressources humaines et financières pour être mises en place. De plus, certaines études ont montré que le taux de participation à ce type d'interventions (i.e. des programmes d'éducation thérapeutique ou des programmes de cardio-réhabilitation) n'était pas optimal et qu'elle n'atteignait pas toujours les patients les plus à risque [191, 192]. Il a par exemple été identifié que les patients qui ne participaient pas aux programme de cardio-réhabilitation étaient des personnes plus âgées, avec un faible revenu et qui niaient la gravité de leur maladie [193]. Il est alors essentiel de

trouver des méthodes qui permettent d'offrir un accès à des informations fiables à tous les patients, quel que soit leur statut social ou leur âge.

Ces dernières années, le nombre d'utilisateurs d'internet a considérablement augmenté et internet est de plus en plus utilisé pour obtenir des informations sur la santé [194]. Selon une étude d'Atkinson et al., parmi les utilisateurs réguliers du web et durant une période d'une année, 58.0% l'ont consulté pour des raisons de santé, 3.8% ont participé à des groupes de soutien en ligne et 12.8% ont acheté des médicaments ou des vitamines en ligne [195]. Afin de diminuer les disparités entre les patients en post-infarctus, des programmes de réhabilitation et d'enseignement basés sur le web ont été développés au cours de la dernière décennie. Ces programmes offrent l'accès à des ressources médicales malgré des barrières pratiques empêchant certains patients de participer à des programmes de cardio-réhabilitation (patients avec un travail d'indépendant, patient proche-aidant à domicile, etc.). Une revue Cochrane a évalué l'efficacité des interventions web sur un panel de maladies chroniques et a montré un large bénéfice [196]. Les résultats ont notamment montré que ces programmes augmentaient significativement les connaissances des patients, le support social et les résultats cliniques. Des effets sur la « self-efficacy » et sur des résultats comportementaux au long terme ont également été identifiés, mais n'étaient pas cliniquement significatifs.

Dans le domaine de la cardiologie, quelques interventions basées sur le web ont été développées. Johnston and al. ont par exemple développé une application interactive contenant un agenda permettant au patient d'inscrire sa prise de médicaments, les exercices physiques effectués, son poids ou de suivre l'arrêt du tabac [197]. Cette application a été testée sur 174 patients et a démontré un impact sur l'adhésion médicamenteuse au ticagrelor. Une équipe canadienne a également développé des formations en ligne sous le nom de TAVIE@COEUR, qui comprenaient des sessions d'enseignement en ligne destinées aux patients post-infarctus [198]. Les sessions étaient au nombre de trois et duraient chacune entre 10 et 45 minutes. Sur les 30 participants inclus, seuls 5 ont finalement effectués les trois sessions. Les auteurs de l'étude concluent qu'il serait nécessaire d'optimiser les

informations données pour qu'elles soient plus individualisées au patient. Une autre équipe a évalué l'efficacité d'une intervention web comprenant 24 semaines d'un programme de télé-réhabilitation en plus du programme de base de 6 semaines en présentiel [199]. L'étude a démontré l'impact positif du programme avec une amélioration plus élevée de la fonction physique et une meilleure qualité de vie dans le groupe intervention. En Suède, une équipe a développé un outil comprenant un agenda permettant aux participants d'introduire leurs symptômes, notamment la fatigue, ainsi que leur activité physique. L'outil, utilisable autant par une page web que par une app, contenait également une fonction de chat entre patients et une infirmière de référence, ainsi que des liens sur des pages web de références. L'outil a montré une augmentation significative de la « self-efficacy » [200].

L'eHealth, ou cybersanté dans sa traduction française, devient de plus en plus présent dans le monde médical. Avec l'avancée technologique, il devient plus facile de développer des outils qui soient adaptés aux patients, et surtout, qui permettent une interaction voire une individualisation avec le patient. Ces technologies font partie du futur de la médecine et, même si elles ne remplaceront jamais une discussion en face-à-face, pourraient constituer un appui pour les patients atteints de maladies chroniques.

1.8 Hypothèse et objectifs de la thèse

Cette introduction a permis de définir les concepts de l'adhésion aux guidelines et l'adhésion médicamenteuse, qui sont les deux axes principaux traités dans cette thèse. En optimisant ces deux types d'adhésion, on peut améliorer le succès thérapeutique d'une prise en charge.

On a d'abord vu que l'adhésion aux guidelines de prévention secondaire de l'infarctus était primordiale pour diminuer la morbi-mortalité au court et au long terme. Seulement, la prescription des médicaments recommandés devrait être optimale à la sortie d'hospitalisation, mais elle devrait également le rester et même être optimisée après la sortie. Or, la littérature n'est pas très riche quant aux pratiques de prescription au long terme et les médecins hospitaliers n'ont que peu de connaissances sur ce qu'il advient de leurs patients après l'hospitalisation.

Face à ce constat et pour obtenir des informations sur la prescription au long terme des patients pris en charge pour un infarctus au CHUV, la première étude de cette thèse est née. Son objectif était d'évaluer la prescription de médicaments de prévention secondaire des patients post-STEMI au moment de leur sortie d'hôpital, mais également après une période d'un an. L'hypothèse étant que les médicaments prescrits durant l'hospitalisation sont peu souvent remis en question après la sortie, et qu'un médicament manquant à la sortie d'hôpital ne serait que rarement prescrit après la sortie. La prescription des bêta-bloquants a également fait l'objet d'une recherche à part entière sur la même cohorte de patients. L'intérêt de cette classe de médicaments est aujourd'hui débattu et l'objectif était d'évaluer leur prescription en analysant les doses prescrites pour identifier si les doses étaient titrées jusqu'aux doses cibles après l'hospitalisation.

Au cours de la pratique clinique effectuée en parallèle de ce travail de thèse, nous avons observé une variabilité dans la prise en charge de la FAPO. Après de nombreuses recherches sur le sujet, nous avons constaté que les recommandations issues des guidelines étaient basées sur peu de données probantes, et que les classes de recommandations étaient en conséquence

faibles. Nous avons donc décidé de réaliser une étude rétrospective sur les patients qui ont développé cette complication afin de confirmer notre hypothèse de variabilité de pratique. Le but de cette étude était surtout de proposer un remède à cette variabilité en développant un protocole de prise en charge standardisé destiné au service de chirurgie cardiaque.

Finalement, après avoir évalué l'adhésion aux guidelines en post-infarctus et proposé des mesures d'optimisation de la prescription, il fallait encore relever le défi d'optimiser l'adhésion médicamenteuse des patients. Lors du suivi par téléphone des patients de la cohorte STEMI, nous avons identifié qu'un nombre significatif d'entre eux avaient un manque de connaissance par rapport à leurs traitements, notamment sur l'utilité de leurs médicaments. C'est ainsi que l'idée d'offrir aux patients un appui théorique sur leurs médicaments est née. Face aux différentes recherches de littérature et par une discussion informelle avec le Service d'audio-visuel du CHUV, l'idée de développer un outil web d'information sur la maladie coronarienne et sur les médicaments est née. Le développement de l'outil web a donc fait partie intégrante du travail de thèse. Finalement, le but final du travail de thèse était d'évaluer si l'utilisation de cet outil permettait d'améliorer l'adhésion aux médicaments en post-infarctus.

1.9 Références

1. Interpharma: **Le marché du médicament en suisse** Basel; 2017.
2. Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J: *Evidence-Based Practice Workbook*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2007.
3. Institute of Medicine: *Clinical practice guidelines: Directions for a new program*. Washington, DC: The National Academies Press; 1990.
4. Djulbegovic B, Guyatt GH: **Progress in evidence-based medicine: a quarter century on**. *Lancet* 2017, **390**:415-423.
5. Cochrane A.: *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972.
6. Guyatt GH: **Evidence-based Medicine**. *ACP Journal Club* 1991:A-16.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: **Evidence based medicine: what it is and what it isn't**. *BMJ* 1996, **312**:71-72.
8. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B: **Evidence based medicine - new approaches and challenges**. *Acta Inform Med* 2008, **16**:219-225.
9. Jan Glover DI, Karen Odato and Lei Wang: **EBM pyramid and EBM Page Generator**. copyright 2006 Trustees of Dartmouth College and Yale University.
10. Woolf SH: **Practice Guidelines: A New Reality in Medicine: I. Recent Developments**. *Archives of Internal Medicine* 1990, **150**:1811-1818.
11. Sheridan DJ, Julian DG: **Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine**. *J Am Coll Cardiol* 2016, **68**:204-213.
12. Murad MH: **Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination**. *Mayo Clinic Proceedings* 2017, **92**:423-433.
13. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, Lux L: **Systems to rate the strength of scientific evidence**. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002:1-11.
14. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, et al: **Grading quality of evidence and strength of recommendations**. *Bmj* 2004, **328**:1490.
15. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, et al: **2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)**. *European Heart Journal* 2016, **37**:267-315.
16. Fryar C: **Doctors can depart from guidelines in patients' best interests**. *BMJ : British Medical Journal* 2015, **350**:h841.
17. Powers JH: **Practice Guidelines: Belief, Criticism, and Probability**. *Archives of Internal Medicine* 2011, **171**:15-17.
18. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC, Jr., Lopes RD: **Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018**. *JAMA* 2019, **321**:1069-1080.

19. **Governing policies and procedures for the writing of esc clinical practice guidelines.** European Society of Cardiology.; 2017, September
20. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, Guyatt GH, Brandt L, Vandvik PO: **Introduction to BMJ Rapid Recommendations.** *BMJ* 2016, **354**:i5191.
21. McMurray J, Swedberg K: **Treatment of chronic heart failure: a comparison between the major guidelines.** *Eur Heart J* 2006, **27**:1773-1777.
22. Sniderman AD, Furberg CD: **Why Guideline-Making Requires Reform.** *JAMA* 2009, **301**:429-431.
23. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS: **Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry.** *JAMA* 2002, **287**:612-617.
24. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N: **European cardiovascular disease statistics 2017.** 2017.
25. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M: **Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update.** *European Heart Journal* 2014, **35**:2950-2959.
26. Van de Werf F: **The history of coronary reperfusion.** *Eur Heart J* 2014, **35**:2510-2515.
27. OCDE: *Health at a Glance 2019.* 2019.
28. **Maladies cardiovasculaires**
[<https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cardiovasculaires.html>]
29. **Maladies cardiovasculaires: Taux de mortalité et taux d'hospitalisation**
[<https://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/MonAM/maladies-cardiovasculaires-taux-de-mortalite-et-taux-dhospitalisation>]
30. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, et al: **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** *J Am Coll Cardiol* 2014, **64**:e139-e228.
31. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Group ESD: **Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).** *European Heart Journal* 2018, **40**:237-269.
32. **Sirens to scrubs: Acute coronary syndromes, part one – beyond door-to-balloon** [<https://canadiem.org/acute-coronary-syndrome-beyond-door-to-balloon/>]
33. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK: **Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data.** *Ann Intern Med* 2015, **163**:245-253.
34. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT: **Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study.** *Heart* 2010, **96**:1985-1989.

35. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, Gao P, Saleheen D, Rendon A, Nelson CP, et al: **Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies.** *Lancet* 2012, **379**:1205-1213.
36. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A, Pfister R, et al: **The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis.** *Lancet* 2012, **379**:1214-1224.
37. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, Butt AA, Bidwell Goetz M, Leaf D, Oursler KA, et al: **HIV infection and the risk of acute myocardial infarction.** *JAMA Intern Med* 2013, **173**:614-622.
38. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP: **Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention.** *Lancet* 2013, **382**:339-352.
39. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al: **2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).** *European Heart Journal* 2017, **39**:119-177.
40. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: **Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.** *Lancet* 2003, **361**:13-20.
41. **Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI).** *Lancet* 1986, **1**:397-402.
42. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML: **Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour.** *Lancet* 1996, **348**:771-775.
43. Gruntzig A: **Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis.** *Lancet* 1978, **1**:263.
44. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, et al.: **A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group.** *N Engl J Med* 1993, **328**:673-679.
45. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H: **A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1993, **328**:680-684.
46. McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, Kutryk M: **The evolution of coronary stents.** *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2018, **16**:219-228.
47. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L: **Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.** *N Engl J Med* 1987, **316**:701-706.

48. Du F, Zhou J: **Vascular Intervention: From Angioplasty to Bioresorbable Vascular Scaffold.** In *Molecular, Cellular, and Tissue Engineering of the Vascular System*. Edited by Fu BM, Wright NT. Cham: Springer International Publishing; 2018: 181-189
49. Fondation Suisse de Cardiologie: **Chiffres et données sur les maladies cardio-vasculaires en Suisse.**, Edition 2016 edition; 2016.
50. **Les pontages aorto-coronariens** [<https://www.chirurgien-cardiaque.com/chirurgie-coronaire/pontage-coronarien/>]
51. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW: **The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease.** *EuroIntervention* 2005, **1**:219-227.
52. **Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** *Lancet* 1988, **2**:349-360.
53. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, et al: **Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation.** *N Engl J Med* 2005, **352**:1179-1189.
54. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, et al: **Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2009, **361**:1045-1057.
55. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, et al: **Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2007, **357**:2001-2015.
56. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, et al: **Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes.** *New England Journal of Medicine* 2019, **381**:1524-1534.
57. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, et al: **Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial.** *Lancet* 2009, **374**:1149-1159.
58. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM: **Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 1996, **78**:1-8.
59. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, Chen AY, Klein LW, Masoudi FA, McKay C, et al: **Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention.** *J Am Coll Cardiol* 2010, **56**:254-263.
60. Bagai A, Lu D, Lucas J, Goyal A, Herzog CA, Wang TY, Goodman SG, Roe MT: **Temporal Trends in Utilization of Cardiac Therapies and Outcomes for Myocardial Infarction by Degree of Chronic Kidney**

- Disease: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry.** *J Am Heart Assoc* 2018, 7:e010394.
61. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA, Jr.: **Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).** *Circulation* 2004, **109**:494-499.
 62. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A: **A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS).** *Eur Heart J* 2002, **23**:1190-1201.
 63. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM: **Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators.** *Circulation* 1998, **98**:1860-1868.
 64. Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, Fowles RA, McAvinue TG, Roe MT, Peterson ED, Tu JV, Langer A, Goodman SG: **One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry).** *Am J Cardiol* 2004, **94**:25-29.
 65. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, et al: **Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction.** *N Engl J Med* 2004, **351**:1285-1295.
 66. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ, Lichstein E: **Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction.** *Arch Intern Med* 2004, **164**:440-446.
 67. Buchholz EM, Krumholz HA, Krumholz HM: **Underweight, Markers of Cachexia, and Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study of Elderly Medicare Beneficiaries.** *PLoS Med* 2016, **13**:e1001998.
 68. Becker RC, Burns M, Gore JM, Spencer FA, Ball SP, French W, Lambrew C, Bowlby L, Hilbe J, Rogers WJ: **Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants.** *Am Heart J* 1998, **135**:786-796.
 69. Crimm A, Severance HW, Jr., Coffey K, McKinnis R, Wagner GS, Califf RM: **Prognostic significance of isolated sinus tachycardia during first three days of acute myocardial infarction.** *Am J Med* 1984, **76**:983-988.
 70. Poci D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K: **Role of the CHADS2 score in acute coronary syndromes: risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation.** *Chest* 2012, **141**:1431-1440.
 71. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A: **Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving**

- thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998, 98:2567-2573.**
72. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS: **Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000, 140:917-927.**
 73. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M: **Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *Jama* 2012, 307:157-164.**
 74. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, Lemos JAd, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E: **TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation* 2000, 102:2031-2037.**
 75. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA: **Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003, 163:2345-2353.**
 76. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, et al: **A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama* 2004, 291:2727-2733.**
 77. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, Maggioni AP, Barlera S, Franzosi MG, Geraci E, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G, et al: **The prognostic value of predischage quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996, 17:1646-1656.**
 78. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S: **Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010, 121:750-758.**
 79. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA: **Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *Jama* 2004, 292:1433-1439.**
 80. Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM: **Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998, 98:1472-1476.**
 81. Smith D: **Review: increased physical activity and combined dietary changes reduce mortality in coronary artery disease. *ACP J Club* 2006, 144:16.**
 82. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: **Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229-234.**
 83. Nesto R, Cavender A: **Acute myocardial infarction : patients with diabetes mellitus. In *UpToDate*. Waltham, MA. (Accessed on May 17, 2020.); 2020**

84. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, Taylor RS: **Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis.** *Journal of the American College of Cardiology* 2016, **67**:1-12.
85. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, et al: **Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial.** *Lancet* 2010, **376**:1233-1243.
86. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: **Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.** *N Engl J Med* 2001, **345**:494-502.
87. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, et al: **The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.** *N Engl J Med* 1996, **335**:1001-1009.
88. **Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *Lancet* 1994, **344**:1383-1389.
89. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: **Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.** *N Engl J Med* 2004, **350**:1495-1504.
90. Pfeffer MA: **ACE inhibition in acute myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1995, **332**:118-120.
91. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, Perrone-Filardi P: **A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2013, **61**:131-142.
92. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, et al: **Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.** *N Engl J Med* 2003, **349**:1893-1906.
93. Dickstein K, Kjekshtus J: **Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.** *Lancet* 2002, **360**:752-760.
94. Hennekens C, Lopez-Sendon, J: **Overview of the prevention of cardiovascular disease events in those with established disease (secondary prevention) or at high risk.** In *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 17, 2020)
95. **A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results.** *Jama* 1982, **247**:1707-1714.
96. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, et al: **Effect on mortality**

- of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981, **2**:823-827.
97. Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, et al: **Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 1983, **51**:1282-1288.
98. Snow PJ: **Effect of propranolol in myocardial infarction.** *Lancet* 1965, **2**:551-553.
99. Dargie HJ: **Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial.** *Lancet* 2001, **357**:1385-1390.
100. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, Gui YY, Xia TL, Xin ZM, Liu W, et al: **Meta-Analysis of Relation Between Oral beta-Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention.** *Am J Cardiol* 2015, **115**:1529-1538.
101. De Luca G, de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Suryapranata H: **Impact of beta-blocker therapy at discharge on long-term mortality after primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 2005, **96**:806-809.
102. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL: **Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty?** *J Am Coll Cardiol* 2004, **43**:1773-1779.
103. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, Hara M, Uematsu M, Fukunami M, Hamasaki T, et al: **Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era.** *Am J Cardiol* 2013, **111**:457-464.
104. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA: **Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes.** *Circulation* 2004, **109**:745-749.
105. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS: **Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction.** *Arch Intern Med* 2006, **166**:1842-1847.
106. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, Jr., Cohn LH, Burstin HR: **Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources.** *Circulation* 1996, **94**:390-397.
107. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL: **Hazards of postoperative atrial arrhythmias.** *Ann Thorac Surg* 1993, **56**:539-549.
108. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, 3rd, Chung MK: **Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery.** *Am J Cardiol* 1998, **82**:892-895.
109. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG: **Atrial fibrillation after cardiac surgery.** *Ann Intern Med* 2001, **135**:1061-1073.

110. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT, Investigators of the Ischemia R, et al: **A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery.** *JAMA* 2004, **291**:1720-1729.
111. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A: **Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival.** *Circulation* 2008, **118**:1612-1618.
112. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE: **Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients).** *Am J Cardiol* 2012, **109**:219-225.
113. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, Kandzari DE, Taggart DP, Morice MC, Buszman PE, et al: **New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial.** *J Am Coll Cardiol* 2018, **71**:739-748.
114. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE: **Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation.** *J Surg Res* 2006, **135**:68-75.
115. Wu ZK, Laurikka J, Vikman S, Nieminen R, Moilanen E, Tarkka MR: **High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery.** *World J Surg* 2008, **32**:2643-2649.
116. McCord JM: **Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury.** *N Engl J Med* 1985, **312**:159-163.
117. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS: **Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.** *JAMA* 1996, **276**:300-306.
118. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS: **Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery.** *Pharmacol Ther* 2015, **154**:13-20.
119. Workman AJ: **Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010, **381**:235-249.
120. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P: **Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **51**:793-801.
121. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, Damiano RJ, Jr.: **Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation.** *Circulation* 2005, **111**:2881-2888.
122. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ: **Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2017, **52**:665-672.
123. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Jr., Schuessler RB: **The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011, **141**:559-570.

124. Mariscalco G, Engstrom KG: **Atrial fibrillation after cardiac surgery: risk factors and their temporal relationship in prophylactic drug strategy decision.** *Int J Cardiol* 2008, **129**:354-362.
125. Pandit SV, Jalife J: **Aging and atrial fibrillation research: where we are and where we should go.** *Heart Rhythm* 2007, **4**:186-187.
126. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA, Berreklouw E, van den Broek KC, Maessen JG: **Body mass index predicts new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2011, **40**:1185-1190.
127. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH: **Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery.** *Circulation* 2005, **112**:3247-3255.
128. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP: **Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003611.
129. Banach M, Goch JH, Ugurlucan M, Mariscalco G, Rysz J: **Statins in the prevention of postoperative atrial fibrillation: is there really no effect?** *Am Heart J* 2008, **155**:e53; author reply e55-56.
130. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC: **Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis.** *Eur Heart J* 2006, **27**:2846-2857.
131. Harling L, Rasoli S, Vecht JA, Ashrafian H, Kourliouros A, Athanasiou T: **Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials.** *Heart* 2011, **97**:1636-1642.
132. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, et al: **Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial.** *JAMA* 2014, **312**:1016-1023.
133. Kerin NZ, Jacob S: **The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis.** *Am J Med* 2011, **124**:875 e871-879.
134. Khan MF, Herle A, Reza Movahed M: **Risk Factors for Post-Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Atrial Fibrillation and the Role of Aspirin and Beta Blockers in its Prevention.** *J Atr Fibrillation* 2013, **5**:800.
135. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR: **Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials.** *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013, **18**:58-68.
136. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, Kidd WT, Kieser T, Burgess JJ, Ferland A, et al: **Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial.** *Jama* 2005, **294**:3093-3100.
137. Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, Keilich M, Christoph M, Fasol R: **Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and**

- myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994, **107**:811-821.
138. Rho RW: **The management of atrial fibrillation after cardiac surgery.** *Heart* 2009, **95**:422-429.
139. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, et al: **2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.** *Eur Heart J* 2016, **37**:2893-2962.
140. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, et al: **2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.** *European Heart Journal* 2016, **37**:2893-2962.
141. Ebben RHA, Siqueca F, Madsen UR, Vloet LCM, van Achterberg T: **Effectiveness of implementation strategies for the improvement of guideline and protocol adherence in emergency care: a systematic review.** *BMJ Open* 2018, **8**:e017572.
142. Duncan PW, Horner RD, Reker DM, Samsa GP, Hoenig H, Hamilton B, LaClair BJ, Dudley TK: **Adherence to postacute rehabilitation guidelines is associated with functional recovery in stroke.** *Stroke* 2002, **33**:167-177.
143. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C: **Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey.** *Eur Heart J* 2005, **26**:1653-1659.
144. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY: **Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study.** *Clin Res Cardiol* 2016, **105**:912-920.
145. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA: **Impact of Combination Evidence-Based Medical Therapy on Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes.** *Circulation* 2004, **109**:745-749.
146. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR: **Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement.** *Jama* 1999, **282**:1458-1465.
147. Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Rossi JS: **Standardized, individualized, interactive, and personalized self-help programs for smoking cessation.** *Health Psychol* 1993, **12**:399-405.
148. Arts DL, Voncken AG, Medlock S, Abu-Hanna A, van Weert HC: **Reasons for intentional guideline non-adherence: A systematic review.** *Int J Med Inform* 2016, **89**:55-62.
149. Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K: **The effectiveness of clinical guideline implementation strategies--a synthesis of systematic review findings.** *J Eval Clin Pract* 2008, **14**:888-897.
150. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA: **Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings.** The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998, **317**:465-468.

151. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB: **No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice.** *CMAJ* 1995, **153**:1423-1431.
152. Tomasevic D, El Khoury C, Subtil F, Dubien PY, Bochaton T, Serre P, Gueugniaud PY, Bonnefoy-Cudraz E, Mewton N: **Effect of Optimal Medical Therapy at Discharge in Patients With Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on 1-Year Mortality (from the Regional RESCUE Registry).** *Am J Cardiol* 2018, **121**:403-409.
153. Hoedemaker NPG, Damman P, Ottervanger JP, Dambrink JHE, Gosselink ATM, Kedhi E, Kolkman E, de Winter RJ, van 't Hof AWJ: **Trends in optimal medical therapy prescription and mortality after admission for acute coronary syndrome: a 9-year experience in a real-world setting.** *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2018, **4**:102-110.
154. Welker J, Auer R, Gencer B, Muller O, Cornuz J, Matter CM, Mach F, Windecker S, Rodondi N, Nanchen D: **Hospital revascularisation capability and quality of care after an acute coronary syndrome in Switzerland.** *Swiss Med Wkly* 2016, **146**:w14275.
155. Gencer B, Rodondi N, Auer R, Räber L, Klingenberg R, Nanchen D, Carballo D, Vogt P, Carballo S, Meyer P, et al: **Reasons for discontinuation of recommended therapies according to the patients after acute coronary syndromes.** *Eur J Intern Med* 2015, **26**:56-62.
156. Auer R, Gencer B, Räber L, Klingenberg R, Carballo S, Carballo D, Nanchen D, Cornuz J, Vader JP, Vogt P, et al: **Quality of care after acute coronary syndromes in a prospective cohort with reasons for non-prescription of recommended medications.** *PLoS One* 2014, **9**:e93147.
157. Koskinas KC, Zanchin T, Klingenberg R, Gencer B, Temperli F, Baumbach A, Roffi M, Moschovitis A, Muller O, Tüller D, et al: **Incidence, Predictors, and Clinical Impact of Early Prasugrel Cessation in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.** *J Am Heart Assoc* 2018, **7**.
158. Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, Goldberg RJ: **Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review.** *Heart Lung* 2015, **44**:299-308.
159. World Health Organization (WHO): **Adherence to long-term therapies: Evidence for action.** . World Health Organization (WHO); 2003.
160. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, et al: **A new taxonomy for describing and defining adherence to medications.** *Br J Clin Pharmacol* 2012, **73**:691-705.
161. Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE: **Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey.** *Respirology* 2000, **5**:281-287.
162. Burnier M, Egan BM: **Adherence in Hypertension.** *Circ Res* 2019, **124**:1124-1140.

163. Laine C, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW, Turner BJ: **Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with human immunodeficiency virus: a pharmacy claims-based analysis.** *Obstet Gynecol* 2000, **95**:167-173.
164. Stein MD, Rich JD, Maksad J, Chen MH, Hu P, Sobota M, Clarke J: **Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected methadone patients: effect of ongoing illicit drug use.** *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000, **26**:195-205.
165. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW: **Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis.** *Med Care* 2002, **40**:794-811.
166. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA: **A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality.** *Bmj* 2006, **333**:15.
167. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wieseler B, Stammer H, Goertz A: **Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany--results from the CODE-2 study.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002, **110**:10-16.
168. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW: **The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital.** *Ann Intern Med* 2003, **138**:161-167.
169. Halasyamani L, Kripalani S, Coleman E, Schnipper J, van Walraven C, Nagamine J, Torcson P, Bookwalter T, Budnitz T, Manning D: **Transition of care for hospitalized elderly patients--development of a discharge checklist for hospitalists.** *J Hosp Med* 2006, **1**:354-360.
170. Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O'Connor CM: **Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study.** *Arch Intern Med* 1999, **159**:1939-1945.
171. Warden BA, Freels JP, Furuno JP, Mackay J: **Pharmacy-managed program for providing education and discharge instructions for patients with heart failure.** *Am J Health Syst Pharm* 2014, **71**:134-139.
172. Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M: **Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes.** *Pharmacotherapy* 1999, **19**:860-869.
173. Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leufkens HG: **Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study.** *J Card Fail* 2003, **9**:404-411.
174. Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, Shepstone L, Lipp A, Daly C, Howe A, et al: **Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial.** *Bmj* 2007, **334**:1098.
175. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, Stroupe KT, Wu J, Clark D, Smith F, et al: **Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial.** *Ann Intern Med* 2007, **146**:714-725.

176. Noureldin M, Plake KS, Morrow DG, Tu W, Wu J, Murray MD: **Effect of health literacy on drug adherence in patients with heart failure.** *Pharmacotherapy* 2012, **32**:819-826.
177. Triller DM, Hamilton RA: **Effect of pharmaceutical care services on outcomes for home care patients with heart failure.** *Am J Health Syst Pharm* 2007, **64**:2244-2249.
178. Agvall B, Alehagen U, Dahlstrom U: **The benefits of using a heart failure management programme in Swedish primary healthcare.** *Eur J Heart Fail* 2013, **15**:228-236.
179. Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, Patel AR, Sadaniantz A, Gorham N, Cunnie M, Duggan L, Cotter L, Shea-Albright P, et al: **Randomized, controlled evaluation of short- and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network: the SPAN-CHF trial.** *Circulation* 2004, **110**:1450-1455.
180. Ojeda S, Anguita M, Delgado M, Atienza F, Rus C, Granados AL, Ridocci F, Valles F, Velasco JA: **Short- and long-term results of a programme for the prevention of readmissions and mortality in patients with heart failure: are effects maintained after stopping the programme?** *Eur J Heart Fail* 2005, **7**:921-926.
181. Rich MW, Gray DB, Beckham V, Wittenberg C, Luther P: **Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure.** *Am J Med* 1996, **101**:270-276.
182. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD: **Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care.** *Arch Intern Med* 1998, **158**:1067-1072.
183. Bagheri H, Memarian R, Alhani F: **Evaluation of the effect of group counselling on post myocardial infarction patients: determined by an analysis of quality of life.** *J Clin Nurs* 2007, **16**:402-406.
184. Bell SP, Schnipper JL, Goggins K, Bian A, Shintani A, Roumie CL, Dalal AK, Jacobson TA, Rask KJ, Vaccarino V, et al: **Effect of Pharmacist Counseling Intervention on Health Care Utilization Following Hospital Discharge: A Randomized Control Trial.** *J Gen Intern Med* 2016, **31**:470-477.
185. Budiman T, Snodgrass K, Komatsu Chang A: **Evaluation of Pharmacist Medication Education and Post-discharge Follow-up in Reducing Readmissions in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI).** *Ann Pharmacother* 2016, **50**:118-124.
186. Calvert SB, Kramer JM, Anstrom KJ, Kaltenbach LA, Stafford JA, Allen LaPointe NM: **Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial.** *Am Heart J* 2012, **163**:657-665.e651.
187. Krantz MJ, Havranek EP, Mehler PS, Haynes DK, Long CS: **Impact of a cardiac risk reduction program in vulnerable patients hospitalized with coronary artery disease.** *Pharmacotherapy* 2004, **24**:768-775.
188. Kripalani S, Schmotzer B, Jacobson TA: **Improving Medication Adherence through Graphically Enhanced Interventions in Coronary Heart Disease (IMAGE-CHD): a randomized controlled trial.** *J Gen Intern Med* 2012, **27**:1609-1617.

189. O'Dell KM, Kucukarslan SN: **Impact of the clinical pharmacist on readmission in patients with acute coronary syndrome.** *Ann Pharmacother* 2005, **39**:1423-1427.
190. Schwalm JD, Ivers NM, Natarajan MK, Taljaard M, Rao-Melacini P, Witteman HO, Zwarenstein M, Grimshaw JM: **Cluster randomized controlled trial of Delayed Educational Reminders for Long-term Medication Adherence in ST-Elevation Myocardial Infarction (DERLA-STEMI).** *Am Heart J* 2015, **170**:903-913.
191. Bethell HJN, Evans JA, Turner SC, Lewin RJP: **The rise and fall of cardiac rehabilitation in the United Kingdom since 1998.** *Journal of Public Health* 2006, **29**:57-61.
192. Rogers A, Kennedy A, Bower P, Gardner C, Gately C, Lee V, Reeves D, Richardson G: **The United Kingdom Expert Patients Programme: results and implications from a national evaluation.** *Med J Aust* 2008, **189**:S21-24.
193. Cooper AF, Jackson G, Weinman J, Horne R: **Factors associated with cardiac rehabilitation attendance: a systematic review of the literature.** *Clin Rehabil* 2002, **16**:541-552.
194. Forkner-Dunn J: **Internet-based patient self-care: the next generation of health care delivery.** *J Med Internet Res* 2003, **5**:e8.
195. Atkinson NL, Saperstein SL, Pleis J: **Using the internet for health-related activities: findings from a national probability sample.** *J Med Internet Res* 2009, **11**:e4.
196. Murray E, Burns J, See Tai S, Lai R, Nazareth I: **Interactive Health Communication Applications for people with chronic disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
197. Johnston N, Bodegard J, Jerström S, Åkesson J, Brorsson H, Alfredsson J, Albertsson PA, Karlsson JE, Varenhorst C: **Effects of interactive patient smartphone support app on drug adherence and lifestyle changes in myocardial infarction patients: A randomized study.** *Am Heart J* 2016, **178**:85-94.
198. Cossette S, Côté J, Rouleau G, Robitaille M, Heppell S, Mailhot T, Fontaine G, Cournoyer C, Gagnon MP, Gallani MC, et al: **A Web-Based Tailored Intervention to Support Illness Management in Patients With an Acute Coronary Syndrome: Pilot Study.** *JMIR Cardio* 2017, **1**:e4.
199. Frederix I, Hansen D, Coninx K, Vandervoort P, Vandijck D, Hens N, Van Craenenbroeck E, Van Driessche N, Dendale P: **Medium-Term Effectiveness of a Comprehensive Internet-Based and Patient-Specific Telerehabilitation Program With Text Messaging Support for Cardiac Patients: Randomized Controlled Trial.** *J Med Internet Res* 2015, **17**:e185.
200. Wolf A, Fors A, Ulin K, Thorn J, Swedberg K, Ekman I: **An eHealth Diary and Symptom-Tracking Tool Combined With Person-Centered Care for Improving Self-Efficacy After a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome: A Substudy of a Randomized Controlled Trial.** *J Med Internet Res* 2016, **18**:e40.

CHAPITRE II : RÉSUMÉ DE THÈSE

2.1 Cohorte filière STEMI

Cette thèse a débuté par une étude observationnelle sur les patients STEMI admis au CHUV entre le 15 Avril 2014 et le 15 Avril 2016. Cette cohorte a permis de collecter des données sur les caractéristiques socio-démographiques des patients, leur prise en charge et leurs traitements à la sortie. Dans le cas des patients transférés dans des hôpitaux périphériques après leur prise en charge aigue au CHUV, nous avons pu obtenir, grâce un accord avec ces hôpitaux, leur traitement de sortie. Tous les patients ont ensuite été contactés une année après l'infarctus et nous avons obtenu des informations sur les traitements pris au moment du suivi et sur les réhospitalisations.

Grâce à ces données, nous avons pu analyser l'ensemble des traitements des 303 patients inclus, puis, nous avons pu analyser la prescription au long-terme d'une classe de médicaments en particulier, les bêta-bloquants. Ces deux études ont fait l'objet pour la première d'une publication dans l' « *American Journal of Cardiovascular Drugs* » et pour la seconde d'une soumission révisée dans « *Swiss Medical Weekly* ». Ces deux articles sont présentés au chapitre III et sont résumés dans les chapitres suivants.

2.2 Étude sur l'adhésion aux guidelines de prévention secondaire du STEMI

2.2.1 Contexte

Le syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST (STEMI) est une maladie qui doit être prise en charge de façon urgente par intervention coronarienne percutanée (ICP). Une fois la prise en charge aigue terminée, certains traitements sont recommandés au long-terme afin de diminuer le risque de morbi-mortalité. Le schéma thérapeutique recommandé par les directives européennes de 2017 avec le niveau de recommandation le plus élevé (classe I) comprend :

- **Aspirine** 75-100mg à vie ;
- **Inhibiteur P2Y₁₂** avec le prasugrel ou le ticagrelor comme molécules de premier choix en l'absence de contre-indication. Le clopidogrel est recommandé en premier lieu si un haut risque de saignement existe, ou si un anticoagulant est prescrit en concomitance ;
- **Statine** : une statine à haute intensité (i.e. atorvastatine 40-80mg ou rosuvastatine 20-40mg) ;
- **IECA/ARA2** : la présence d'un IECA ou d'un ARA2 est recommandée si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure à 40% ou en présence de diabète ;
- **Béta-bloquant** : un béta-bloquant est indiqué si la FEVG < 40%.

Cette combinaison de médicament a largement démontré son impact sur la morbi-mortalité au long terme des patients post-STEMI.

2.2.2 Objectifs

L'objectif primaire de cette première étude était d'évaluer si les médicaments recommandés en première intention étaient prescrits aux patients STEMI à

leur sortie de l'hôpital et s'ils étaient toujours prescrits, arrêtés ou nouvellement prescrits après un suivi d'un an.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les caractéristiques des patients liées à la sous-prescription ou à l'arrêt précoce des médicaments recommandés et d'évaluer la durée de la prescription de la double antiagrégation plaquettaire (DAPT).

2.2.3 Méthode

Les patients admis au CHUV pour un STEMI entre le 15 Avril 2014 et le 15 Avril 2016 et qui ont signé le consentement de l'étude ont été inclus. Une infirmière d'étude était chargée de l'inclusion des patients, sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion cités ci-après. Une fois que le patient avait signé le formulaire de consentement, ses données ont été collectées et sauvegardées dans une base de données sécurisée. Les données collectées comprenaient les données socio-économiques, l'anamnèse (y compris les médicaments), les comorbidités, le diagnostic, la stratégie thérapeutique utilisée, les complications, la durée du séjour et la prescription de sortie. Au bout d'un an, chaque patient a été contacté par téléphone et interrogé sur sa santé (symptômes, réhospitalisations), sa participation à une réhabilitation cardiaque et son traitement médicamenteux actuel (y compris la posologie de ses médicaments).

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

Critères d'inclusion :

- Diagnostic de STEMI avec admission en urgence au CHUV, pendant l'intervalle de deux ans allant du 15 avril 2014 au 15 avril 2016 ;
- Âge $\geq$ 18 ans et capacité de discernement.

Critères d'exclusion :

- Patients présentant une coronographie normale (par exemple, syndrome de Takotsubo, péricardite, syndrome de Prinzmetal) ;
- Patients ne résidant pas en Suisse ;
- Patients ayant des problèmes de communication (pas de connaissances du français, problèmes d'élocution, surdité) ;
- Absence de capacité de discernement ;
- Demandeurs d'asile, sans-abri, prisonniers ;
- Espérance de vie < 1 an.

Pour chaque classe de médicaments, nous avons déterminé des critères afin de considérer la prescription comme optimale ou non-optimale. Ces critères étaient les suivants :

Aspirine : une prescription optimale consistait en la prescription d'une dose de 75-150mg à la sortie. Si une contre-indication expliquait l'absence d'Aspirine dans le traitement de sortie, le traitement était également considéré comme optimal. Les contre-indications acceptées étaient un antécédent de saignement ayant mené à des complications graves.

Inhibiteur P2Y₁₂ : une prescription optimale consistait en la prescription de ticagrelor ou prasugrel. La prescription était également considérée comme optimale si du clopidogrel était prescrit à cause d'un haut risque de saignement (antécédent d'hémorragie digestive ou cérébrale) ou en cas de prescription concomitante d'un anticoagulant ;

Statine : une prescription optimale consistait à la prescription d'une statine à haute intensité (atorvastatine 40-80mg ou rosuvastatine 20-40mg). La prescription était considérée comme optimale dans les cas où la statine n'était pas prescrite à cause d'une contre-indication (i.e. trouble hépatique sévère, antécédent d'intolérance, myopathie, rhabdomyolyse) ;

IECA/ARA2 : la prescription était considérée comme optimale dans tous les cas où un IECA/ARA2 était prescrit. Dans les cas où il n'y avait pas d'IEC/ARA2 prescrit, mais que le patient ne présentait pas de diabète ni de diminution de la FEVG au-dessous de 40%, la prescription était également

considérée comme optimale. Une contre-indication formelle à un IECA/ARA2, telle qu'une insuffisance rénale aiguë ou une hypotension avec une TAS < 100 mmHg, nous permettait également de considérer l'absence d'IECA/ARA2 comme une prescription optimale.

Béta-bloquant : la prescription était optimale dans tous les cas où le béta-bloquant était prescrit. Chez les patients sans abaissement de la FEVG à moins de 40%, l'absence de béta-bloquant était également considérée comme optimale. Certaines contre-indications, telles qu'une fréquence cardiaque < 50 battements par minute, un bloc atrio-ventriculaire (BAV) type II ou III ou une hypotension avec TAS < 100 mmHg permettaient de considérer un manque de béta-bloquant comme une prescription optimale.

Après une année, les mêmes caractéristiques étaient appliquées avec un critère en sus, qui était une durée de double antiagrégation (DAPT) devant être d'au moins 12 mois.

Les analyses statistiques effectuées pour l'outcome primaire étaient descriptives. Pour déterminer les facteurs associés à une médication non optimale, une régression logistique univariée et multivariée a été réalisée. Les niveaux de significativité ont été établis à un $p < 0.005$.

2.2.4 Résultats

Le flowchart suivant présente le nombre de patients inclus pour les analyses :

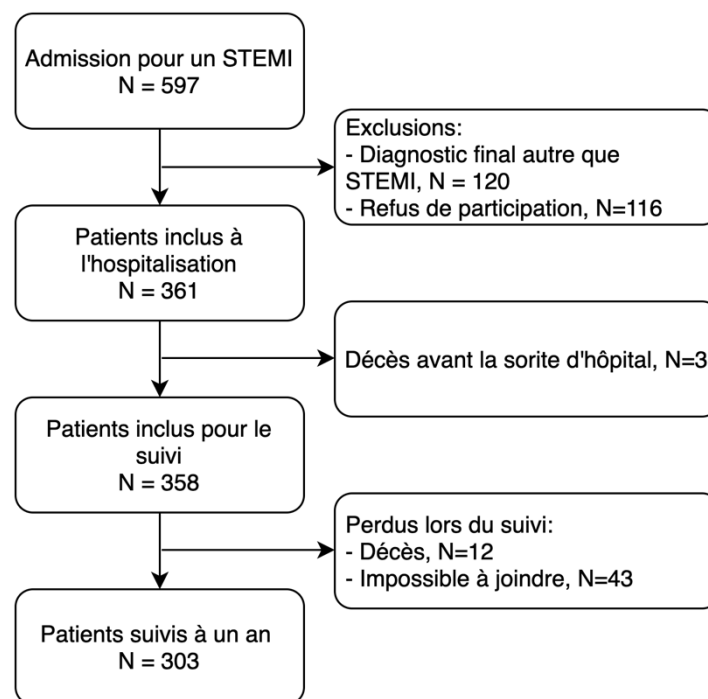


FIGURE 13: FLOWCHART DES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE.

Outcome primaire

Les résultats obtenus pour la prescription des médicaments à la sortie d'hôpital et après un an sont présentés en Figure 14. À la sortie d'hôpital, le nombre de patients avec une prescription optimale pour chacun des cinq médicaments analysés était de 266 sur 338 (78.6%). Après un an, cette proportion a diminué à 49.1% avec 135 patients sur 275 ayant reçu une prescription optimale. Pour les deux périodes d'analyse, les patients avec une FEVG < 40% étaient statistiquement plus nombreux à ne pas recevoir de prescription optimale que les patients avec une fonction conservée.

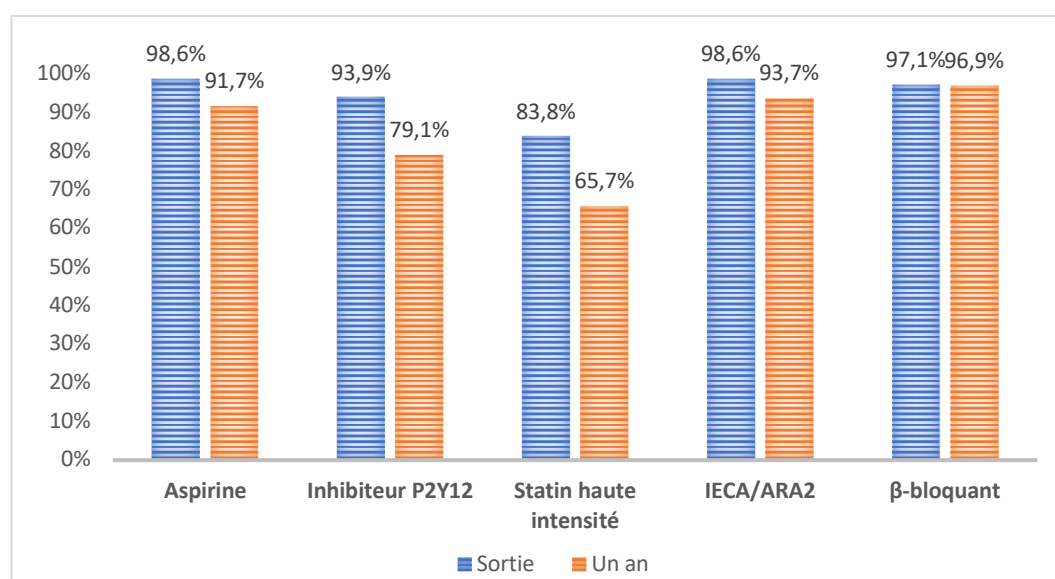


FIGURE 14 : PROPORTION DE PRESCRIPTION CONSIDÉRÉE COMME OPTIMALE POUR CHAQUE CLASSE DE MÉDICAMENTS RECOMMANDÉS À LA SORTIE D'HÔPITAL (N=358 POUR L'ASPIRINE, LES INHIBITEURS P2Y12 ET LES STATINES HAUTE INTENSITÉ ; N=349 POUR IECA/ARA2 ; N=347 POUR LES BÉTA-BLOQUANTS) ET A UN AN (N=303 POUR ASPIRINE ET STATINES ; N=282 POUR LES INHIBITEURS P2Y12 ; N=297 POUR LES IECA/ARA2 ET N=295 POUR LES BB).

Outcomes secondaires

À la sortie d'hôpital, les caractéristiques ressorties comme statistiquement significatives pour une prescription non-optimale étaient le sexe féminin (OR 2.54), les patients fumeurs ou anciens fumeurs (OR 2.29), la présence d'un FEVG < 40% (OR 2.49), une maladie pluritronculaire (OR 2.07) et avoir été transféré dans le service de chirurgie cardiaque pour une prise en charge par pontage aorto-coronarien (PAC) (OR 9.66). À un an, au vu du plus petit nombre de patients inclus pour l'analyse (N=261), moins de caractéristiques sont ressorties comme étant associées à une prescription non-optimale. Dans l'analyse multivariée, seul l'âge supérieur à 65 ans est ressorti comme facteur associé à une prescription non-optimale (OR 1.92). Il est également important de mentionner que tous les patients qui avaient été transférés dans le service de chirurgie cardiaque durant l'hospitalisation avaient une prescription non-optimale à un an.

Les analyses de prescription entre la sortie et après un an ont révélé que les médicaments les plus souvent impliqués dans la réduction de la proportion

de patient avec une prescription optimale entre la sortie et à un an étaient les statines et les inhibiteurs P2Y₁₂. En cause, la réduction de la dose pour les statines et un arrêt prématuré de l'antiagrégant.

2.2.5 Discussion et conclusion

Nos résultats révèlent que la prescription de médicaments en prévention secondaire du STEMI n'est pas complètement optimale, mais malgré tout plus élevée que dans certains autres centres.

De façon intéressante, nous avons pu montrer que les personnes les plus fragiles étaient le plus à risque de ne pas recevoir tous les médicaments recommandés. Les patients âgés et les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche en font partie. Nous en concluons alors qu'il est important de focaliser notre attention sur ces patients plus fragiles et de leur offrir les mêmes traitements que les autres patients.

Il a aussi été mis en évidence que les statines étaient souvent arrêtées ou que leur dose était diminuée après la sortie d'hôpital. Dans 20% des cas cet arrêt était lié à des effets secondaires. Les inhibiteurs P2Y₁₂ étaient également souvent arrêtés prématurément ou souvent remplacés par du clopidogrel. Malheureusement, nous ne connaissions pas la raison de la majorité de ces changements, ce qui fait partie des limites de cette étude.

Un autre point a été relevé : lorsqu'un médicament était manquant au moment de la sortie d'hôpital, il l'était souvent encore après un an. Cet effet révèle donc une certaine inertie dans la prescription des médicaments. Les médecins traitants font souvent confiance aux prescriptions des spécialistes des hôpitaux et ne semblent que peu souvent remettre en question une prescription.

Cette étude a révélé quelques manquements dans la prescription des médicaments de prévention secondaire post-STEMI. Afin de limiter ces manquements, nous avons imaginé une lettre de sortie standardisée sur

laquelle l'absence de chacun des médicaments recommandés serait argumentée, et sur laquelle un plan de prescription au long terme serait proposé (par exemple, proposition d'introduire un IECA dès normalisation de la fonction rénale chez un patient qui a présenté une insuffisance rénale aiguë durant l'hospitalisation). Ainsi, le médecin traitant pourrait connaître les raisons de l'absence d'un traitement et ainsi réintroduire ce traitement après l'hospitalisation s'il le jugeait nécessaire. Cette lettre standardisée est une perspective de cette thèse et n'a pas encore été mise en place aujourd'hui.

2.3 Étude sur la prescription de BB au long terme en prévention secondaire du STEMI

2.3.1 Contexte

Les bêta-bloquants (BBs) sont recommandés en prévention secondaire du SCA par la société européenne de cardiologie (ESC). Cependant, les niveaux de recommandation et d'évidence diffèrent selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Le niveau de recommandations est de classe I niveau A si la FEVG est inférieure à 40%, et elle diminue à une classe IIa niveau B en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche. Cette différence est issue des dernières données publiées sur des cohortes de patients pris en charge par intervention coronarienne percutanée (ICP). Alors que les BBs avaient démontré leur intérêt avant l'utilisation de l'ICP, les études récentes ont mis en évidence qu'ils n'avaient un intérêt que chez les patients les plus à risque, et notamment les patients avec $FEVG < 40\%$. Cependant, ces études étant toutes des études observationnelles avec leur limites, l'utilisation des bêta-bloquants chez ces patients fait aujourd'hui l'objet de débat.

Au-delà de l'utilisation ou non des bêta-bloquants en post-SCA, la question de la dose à utiliser est également débattue. Les études initiales ayant démontré l'intérêt des BBs ont toutes employé des doses significatives de ces molécules, qui avaient été titrées à la hausse jusqu'à une dose cible (par exemple métoprolol 200mg par jour). Or, les recommandations de l'ESC ne font pas mention de la dose à utiliser, et les études actuelles sur les cohortes de patients n'ont que peu souvent évalué la dose utilisée dans les situations réelles.

2.3.2 Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer spécifiquement la prescription de BB sur la même cohorte de patients STEMI. La prescription a été évaluée à la

sortie d'hôpital puis après une année, et les doses prescrites ont été prises en compte. Ces données avaient pour but de déterminer la proportion de patients recevant des BBs, mais également de déterminer dans quelle mesure les doses étaient titrées à la hausse après la sortie d'hôpital. Toutes les analyses ont été effectuées par sous-groupe, d'un côté les patients avec une FEVG conservée ($\geq 40\%$) et de l'autre les patients avec une FEVG $< 40\%$ pour lesquels la prescription de BB à dose cible est essentielle.

2.3.3 Méthode

Les patients inclus sont issus de la même cohorte que celle de l'étude sur la prescription de médicaments de prévention secondaire du STEMI (chapitre 2.2). La méthode de screening, les critères d'inclusion et les critères d'exclusion étaient donc identiques pour cette étude.

Les doses de BBs ont été classées en trois groupes : pas de BB, BB faible dose, BB haute dose. La faible dose était définie comme une dose $< 50\%$ de la dose cible, et une haute dose était définie comme une dose $\geq 50\%$ de la dose cible, la dose cible étant équivalente à 200mg de métoprolol.

L'outcome primaire était une analyse descriptive du schéma de prescription de BB à la sortie et après une année, et notamment une analyse de l'évolution de la prescription entre la sortie et après un an (i.e. introduction, arrêt, titration à la hausse, diminution de la dose, pas de changement). Il est important de mentionner qu'une proportion non négligeable de patients a été transférée de l'hôpital universitaire où la prise en charge aiguë a eu lieu, à l'hôpital périphérique le plus proche du domicile du patient. L'analyse des BBs prescrits à la sortie a pris en compte la prescription à la sortie des hôpitaux périphériques avec lesquels nous avons eu un accord pour obtenir ces informations.

Les outcomes secondaires étaient 1) d'évaluer si la prescription de BB était différente selon le type d'hôpital depuis lequel le patient est rentré à domicile (i.e. hôpital universitaire versus hôpital périphérique après transfert) et 2)

d'évaluer si la durée de séjour dans l'hôpital universitaire, le transfert dans un hôpital périphérique ou la participation à une réhabilitation cardiovasculaire avaient une influence sur la prescription de BB à un an. Pour les patients qui ont été transférés de l'hôpital universitaire à un hôpital périphérique, une analyse de la prescription de l'hôpital universitaire à la sortie de l'hôpital périphérique a également été réalisée. Le but était d'évaluer si un BB manquant au moment du transfert était prescrit lors du séjour dans l'hôpital périphérique.

Les analyses statistiques réalisées pour cette étude étaient majoritairement descriptives. Pour les comparaisons de prescription à la sortie entre l'hôpital universitaire et l'hôpital périphérique, le test du chi-carré a été utilisé. La significativité a été établie à $p < 0.05$.

2.3.4 Résultats

Population

Le nombre de patients inclus pour l'analyse est présenté dans le flowchart en Figure 15. Sur 361 patients inclus à la sortie, 303 ont finalement pu être suivis à un an. Après exclusion des patients avec une contre-indication aux BB et exclusion de ceux pour lesquels des données essentielles étaient manquantes, 266 patients ont finalement été inclus dans l'analyse.

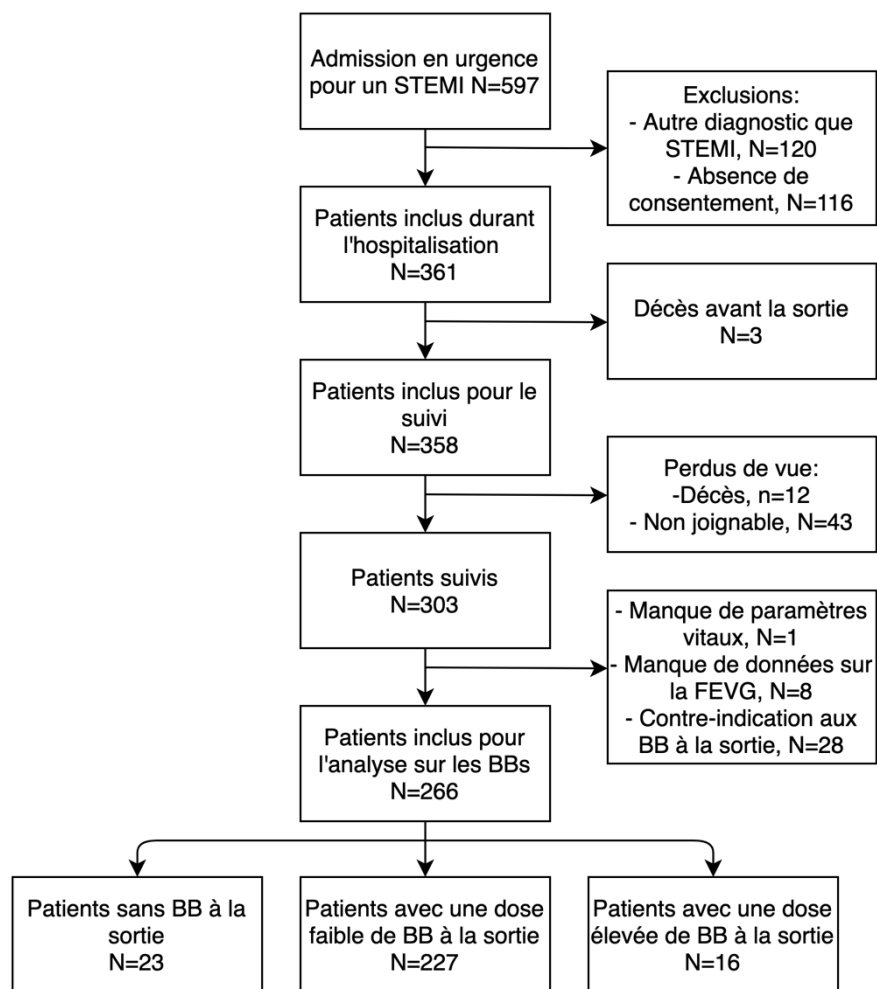


FIGURE 15 : FLOWCHART DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE

Outcome primaire

Les résultats de l'outcome primaire sont présentés dans le tableau 4 ci-après. À la sortie d'hospitalisation, la large majorité des patients a reçu un BB à dose faible, dans les deux groupes $FEVG \geq 40\%$ et $FEVG < 40\%$. La proportion de patients sans BB à la sortie était légèrement plus élevée chez les $FEVG \geq 40\%$ que les $FEVG < 40\%$ (9.2% versus 6.1%).

Après une année, la proportion de patients avec une dose faible de BB était toujours de plus de 75% dans les deux groupes. La proportion de patients avec une dose élevée était quant à elle plus élevée dans le groupe $FEVG < 40\%$ que dans le groupe $FEVG \geq 40\%$ (10.2% versus 6.5%).

De façon générale, chez la grande majorité des patients, nous n'avons pas observé de changement dans la prescription de BB entre la sortie et un an, sauf chez les patients du groupe FEVG $\geq 40\%$ recevant une dose élevée à la sortie, chez lesquels le BB a été arrêté chez 7.7% ou la dose diminuée chez 53.8%. Les raisons de l'arrêt des BB ou de leur diminution de dose n'étaient pas connues.

TABEAU 4 : PRESCRIPTION DE BB À LA SORTIE ET À UN AN (EN BLEU) ET ÉVOLUTION DE LA PRESCRIPTION SUR LA PÉRIODE, STRATIFIÉ PAR FEVG $< 40\%$ OU FEVG $\geq 40\%$ (N = 266).

	FEVG $< 40\%$ (n = 49)			FEVG $\geq 40\%$ (n = 217)		
	Pas de BB	BB dose faible	BB dose élevée	Pas de BB	BB dose faible	BB dose élevée
Sortie, n (%)	3 (6.1)	43 (87.8)	3 (6.1)	20 (9.2)	184 (84.8)	13 (6.0)
Pas de changement	2 (66.7)	37 (86.0)	3 (100.0)	15 (75.0)	151 (82.1)	5 (38.5)
Introduction	1 (33.3)	-	-	5 (25.0)	-	-
Arrêt	-	4 (9.3)	-	-	24 (13.0)	1 (7.7)
Titration à la hausse	-	2 (4.7)	-	-	9 (4.9)	-
Réduction de dose	-	-	-	-	-	7 (53.8)
1 an, n (%)	6 (12.2)	38 (77.6)	5 (10.2)	40 (18.4)	163 (75.1)	14 (6.5)

Outcomes secondaires

Parmi 266 patients inclus dans l'étude, 146 (54.9%) ont entièrement été pris en charge dans l'hôpital universitaire et 120 (45.1%) ont été transférés dans un hôpital périphérique après la prise en charge aiguë. La prescription de BB au moment de la sortie a été comparée entre les deux types d'hôpitaux et est présentée en Figure 16. Il ressort de ce graphique que chez les patients avec une FEVG $< 40\%$, les proportions de « pas de BB », « BB faible dose » et « BB dose élevée » étaient statistiquement différentes entre l'hôpital universitaire et l'hôpital périphérique ($p=0.03$). On remarque notamment que 12.5% des patients transférés en hôpital périphérique ont reçu une haute dose de BB à la sortie, et qu'à l'opposé 12.5% d'entre eux n'en ont pas reçu du tout.

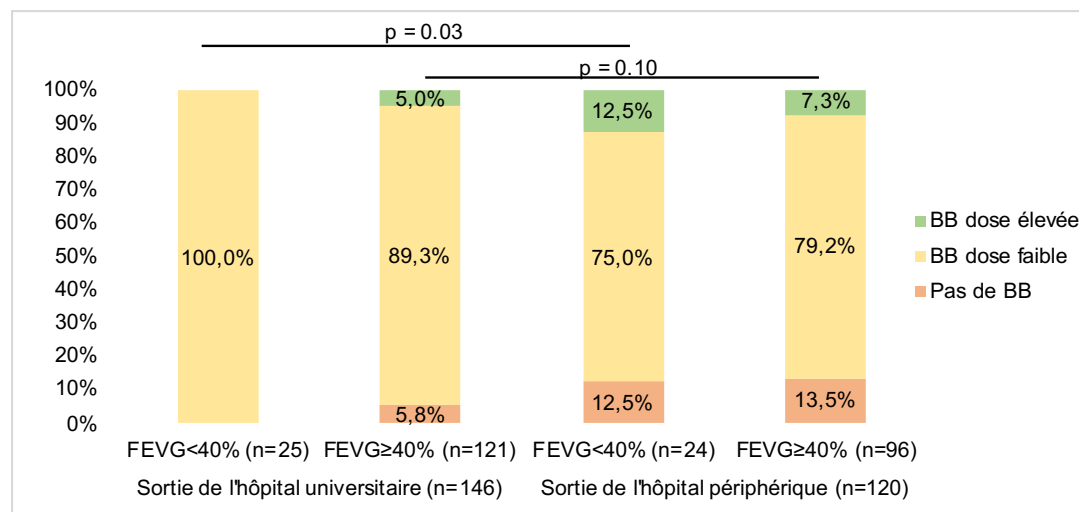


FIGURE 16 : PRESCRIPTION DE BB À LA SORTIE DE L'HÔPITAL UNIVERSITAIRE VERSUS HÔPITAL PÉRIPHÉRIQUE, STRATIFIÉ PAR FEVG $\geq 40\%$ ET FEVG $< 40\%$, (N = 266).

Parce qu'une courte durée de séjour à l'hôpital universitaire peut impliquer qu'un BB n'a pas pu être prescrit avant la sortie, nous avons voulu évaluer si ceci avait une influence sur la prescription au long-terme. Nous avons donc analysé l'impact de la durée de séjour en hôpital universitaire, la destination après la sortie de l'hôpital universitaire et la participation à une cardio-réhabilitation sur la prescription de BB à un an. Ces résultats sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous. Chez les patients avec FEVG $< 40\%$, on remarque que 66.7% des patients sans BB à un ont eu une durée de séjour de ≤ 2 jours ou ont été transférés en hôpital périphérique (il s'agit des mêmes patients).

TABLEAU 5 : DURÉE DE SÉJOUR, DESTINATION À LA SORTIE DE L'HÔPITAL PÉRIPHÉRIQUE ET PARTICIPATION À UN PROGRAMME DE CARDIO-RÉHABILITATION (CR) EN FONCTION DE LA CATÉGORIE DE PRESCRIPTION DE BB À UN AN, STRATIFIÉ SELON LA FEVG (N = 266).

	FEVG < 40 % (n = 49)			FEVG ≥ 40 % (n = 217)		
	Pas de BB à 1 an (n = 6)	BB à 1 an (n = 43)	p-value	Pas de BB à 1 an (n = 40)	BB à 1 an (n = 177)	p-value
Durée de séjour ≤ 2 j	4 (66.7%)	9 (20.9%)	0.017	24 (60.0%)	56 (31.6%)	0.001
Transfert en hôpital périphérique	4 (66.7%)	20 (46.5%)	0.355	24 (60.0%)	72 (40.7%)	0.026
Pas de participation à une CR¹	1 (16.7%)	7 (16.3%)	0.980	16 (40.0%)	17 (9.6%)	0.000

CR = cardio-réhabilitation
FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche.
¹Données manquantes pour 6 patients dans le groupe BB é 1 an, 2 for FEVG < 40% and 4 in FEVG ≥ 40%

2.3.5 Discussion et conclusion

Malgré les débats sur l'efficacité des BB en post-infarctus, notre étude a montré que leur prescription était encore largement répandue. Une large majorité de patients sortent de l'hôpital avec un BB, tant chez les patients avec que sans dysfonction ventriculaire gauche. Cependant, notre étude est allée plus loin en analysant les doses prescrites : la grande majorité des patients reçoit des doses faibles au moment de la sortie, ce qui est attendu puisque les BB doivent être titrés à la hausse et que la durée de séjour ne permet pas d'atteindre les doses cibles. Cependant, nous avons pu démontrer que très peu de patients ont vu leurs doses titrées à la hausse après leur sortie (< 5%) et qu'après un an, la prescription de faible dose est majoritaire. Ce phénomène est difficilement critiquable pour les patients avec une fonction ventriculaire gauche conservée, mais le devient chez les patients avec cette dysfonction. Seuls 10% des patients avec FEVG diminuée reçoivent un BB à dose élevée après un an d'infarctus.

En analysant plus en détails les prescriptions, nous avons pu mettre en évidence que les patients transférés en hôpital périphérique sortaient statistiquement moins souvent avec la prescription d'un BB que ceux qui sortent directement depuis l'hôpital universitaire. Cette constatation nous a amené à émettre l'hypothèse qu'un médicament non prescrit par manque de temps à l'hôpital universitaire n'est que peu souvent represcrit dans l'hôpital périphérique après le transfert. Cette hypothèse a été vérifiée et a montré que c'était le cas chez 30% des patients avec une FEVG conservée, mais qu'un seul patient n'a pas eu de BB réintroduit dans l'hôpital périphérique chez les patients avec une dysfonction.

Notre analyse sur l'influence de la durée de séjour (et donc du transfert) sur la prescription de BB à un an a montré une tendance intéressante. Chez les patients avec une dysfonction ventriculaire, on a vu que près de deux tiers de ceux qui n'avaient pas de BB à un an avaient été transférés en moins de 2 jours en hôpital périphérique. Ces résultats corroborent l'hypothèse qu'un médicament qui manque à la sortie d'hôpital universitaire a plus de risque de n'être jamais prescrit pendant le séjour à l'hôpital universitaire, ou par le médecin traitant après la sortie. Ceci montre le phénomène d'inertie, avec des médecins qui font souvent confiance aux spécialistes de l'hôpital universitaire, et qui ne remettent que peu en question les prescriptions de sortie.

Notre étude doit cependant être interprétée avec précaution, car le nombre de patients inclus est très faible et ne permet pas de réaliser des statistiques plus poussées. Ces résultats constituent plutôt des tendances et des études sur un panel de patients beaucoup plus large devraient être réalisées pour confirmer ces tendances. Malgré tout, la force de cette étude réside dans le fait que les contre-indications aux BB ont été prises en compte et que seuls les patients sans contre-indications ont été analysés ici. Ainsi, tous les patients sans BB auraient en théorie pu en recevoir un, ce qui implique qu'un nombre encore trop grand de patients avec FEVG diminuée ne bénéficient pas des traitements éprouvés en post-infarctus.

Notre étude a donc démontré que les BBs étaient encore largement prescrits en post-infarctus, mais que les doses prescrites sont pour la majorité très faibles, même un an après l'infarctus. On a également vu qu'une certaine inertie dans la prescription existait et qu'elle était probablement responsable du manque de prescription de BB mais surtout du peu de titration de doses après la sortie. Une amélioration de la continuité des soins, par l'apport par exemple de prescriptions prévoyant directement une titration des doses avec un suivi médical rapproché permettrait probablement de limiter le problème d'inertie et de promouvoir une meilleure qualité des prescriptions en post-infarctus.

2.4 Étude sur la prise en charge de la Fibrillation auriculaire post-opératoire (FAPO)

2.4.1 Contexte

La fibrillation auriculaire (FA) fait partie des complications les plus fréquentes survenant après une chirurgie cardiaque. En effet, 15-40% des patients opérés pour un pontage aorto-coronarien (PAC), 37-50% des patients opérés pour une chirurgie valvulaire et 60% pour un remplacement de valve couplé à un PAC vont présenter des épisodes de FA dans la période post-opératoire. L'incidence a lieu le plus souvent 2 à 3 jours après la chirurgie et est souvent transitoire. Malheureusement, le développement d'une fibrillation FA post-opératoire (FAPO) a été associé à l'augmentation du taux de mortalité au long terme et du risque de décès par embolisme systémique.

Bien que des guidelines très détaillées existent sur la prise en charge de la FA en cardiologie, elles ne sont pas applicables pour la FAPO car cette dernière diffère de la FA par son caractère souvent transitoire, mais également à cause du risque de saignement existant après la chirurgie et restreignant donc l'usage d'anticoagulants. Cependant, comme pour la FA hors contexte opératoire, la FAPO peut être prise en charge de deux façons : par contrôle de la fréquence en utilisant des molécules bradycardisantes (i.e. bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques), ou par cardioversion qui peut être réalisée à l'aide d'antiarythmiques ou par courant électrique direct. La première méthode a pour but de limiter la tachycardie souvent associée à la FA et à en réduire les symptômes, la seconde a pour but de rétablir un rythme sinusal. Malheureusement, il n'existe pas de recommandations basées sur des preuves solides à propos la prise en charge la FAPO et cette complication nous semblait être prise en charge de façon hétérogène, notamment selon le lieu où la FAPO débutait (i.e. service de soins intensifs ou service de soins intermédiaires de chirurgie cardiaque). Afin de confirmer notre hypothèse, un travail de master a été réalisé sur cette thématique et a mené au développement subséquent d'un protocole de prise en charge

interne. Les résultats de cette étude et le protocole développé ont fait l'objet d'une soumission dans le « *Journal of Evaluation in Clinical Practice* » qui est présenté au chapitre III. Le résumé de cette étude est présenté ci-après.

2.4.2 Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était de répondre à la question suivante : comment est prise en charge la FAPO chez les patients ayant subi une opération cardiaque dans le service de chirurgie cardiaque du CHUV ?

2.4.3 Méthode

L'étude était observationnelle, rétrospective et monocentrique et a inclus des patients opérés dans le service de chirurgie cardiaque et qui ont développé une FAPO durant une période d'une année et demie (1^{er} Janvier 2017 et 1^{er} Juin 2018). Toutes les données récoltées ont été extraites du dossier patient informatisé.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus comprenaient tous les patients admis dans le service de chirurgie cardiaque pour une chirurgie cardiaque dans la période du 1^{er} Janvier 2017 au 15 Août 2018, et qui ont développé une FAPO dans la période post-opératoire.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients < 18 ans ;
- Patients connus pour une FA préopératoire ;
- Patients ayant refusé le consentement général de la recherche ou s'étant opposé à l'utilisation de ses données à des fins de recherche.

- Patients pris en charge dans le service de CCV pour transplantation cardiaque, pose d'une assistance ventriculaire gauche, péricardectomie ou pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable.

Évaluation des outcomes

L'outcome primaire était la différence dans les proportions de patients recevant une stratégie de « contrôle de la fréquence », de « contrôle du rythme », les deux approches ou aucune de ces approches lors du premier épisode de FAPO, selon l'unité d'hospitalisation (soins intensifs (SIA), soins intermédiaires de CCV ou chambre). Nous avons classé les stratégies comme « contrôle du rythme » si le patient recevait un médicament antiarythmiques (c'est-à-dire amiodarone, flécaïnide ou propafénone) ou une cardioversion électrique, comme « contrôle de la fréquence » si le patient recevait un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique non dihydropyridinique (c'est-à-dire diltiazem, vérapamil), comme "contrôle du rythme et contrôle de la fréquence" si les deux stratégies étaient employées, comme "aucune" si aucun médicament antiarythmique ni bradycardisant n'était employé.

Les outcomes secondaires étaient la durée du premier épisode de FAPO, le nombre de récurrences et leur prise en charge, la quantité totale d'amiodarone utilisée pendant l'hospitalisation (avec des bolus IV ou des perfusions, et un traitement oral) et la gestion de l'anticoagulation. Pour l'anticoagulation, nous avons considéré les critères suivants comme critères pour initier un anticoagulant :

- Score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , et
- FAPO ≥ 48 h ou plusieurs épisodes durant ≥ 48 h.

Analyses statistiques

L'analyse des données était majoritairement descriptive, en rapportant des proportions pour les variables catégorielles, et la valeur médiane avec l'intervalle interquartile (IQR) pour les variables continues. Le seul test statistique utilisé a été le test du chi carré pour évaluer les différences dans les proportions de chacune des stratégies (c'est-à-dire "contrôle du rythme",

"contrôle de la fréquence", "les deux stratégies" ou "aucune") selon l'unité d'hospitalisation (soins intensifs, soins intermédiaires ou chambre).

2.4.4 Résultats

Le flowchart des patients inclus est présenté en Figure 17 ci-dessous. Après exclusion de certains patients, les dossiers de 97 patients ont finalement pu être analysés.

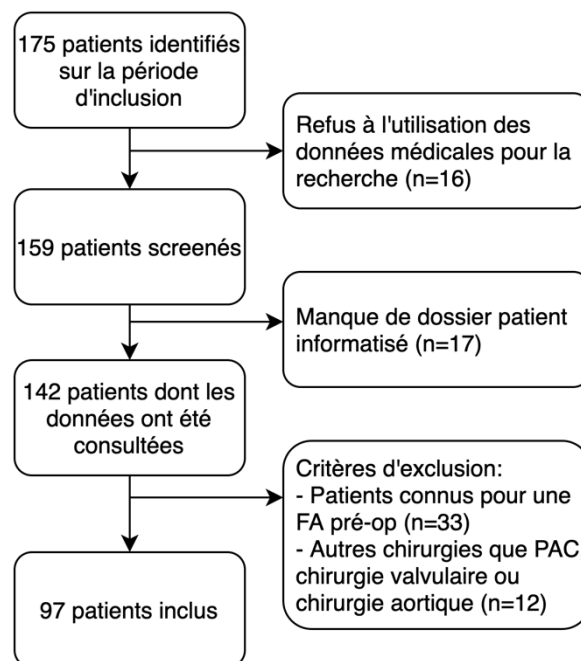


FIGURE 17 : FLOWCHART DES PATIENTS INCLUS POUR L'ANALYSE.

Outcome primaire

Les résultats obtenus pour l'outcome primaire sont présentés en Figure 18 ci-après. Ces résultats confirment une grande variabilité de prise en charge de la FAPO, plus particulièrement aux soins intermédiaires de chirurgie cardiaque. Ces résultats montrent également que la stratégie de contrôle de la fréquence seule n'est que peu employée dans les services de soins aigus.

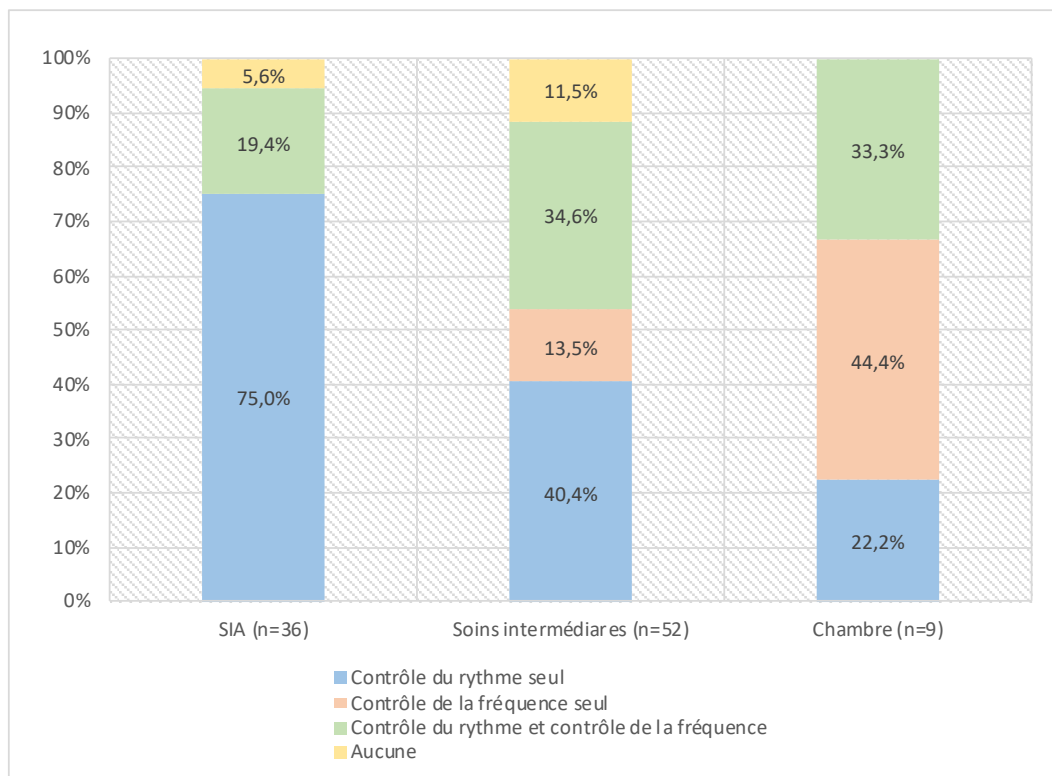


FIGURE 18 : MODE DE PRISE EN CHARGE DE LA FAPO SELON L'UNITÉ D'HOSPITALISATION (N = 97).

Outcomes secondaires

Durée des épisodes

Parmi les 84 patients pour lesquels la durée des épisodes de FAPO était connue, nous avons observé qu'elle était inférieure à 8h chez 42 d'entre eux (50%), entre 8 et 11h chez 11 (13%), entre 12 et 24 chez 14 (17%), entre 25 et 48h chez 9 (11%) et de plus de 48h chez 6 (7%). En outre, la FAPO ne s'est jamais réversée en rythme sinusal chez 2 patients (2%) jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

Récidives de FAPO et leur prise en charge

Sur les 95 patients qui ont retrouvé un rythme sinusal, la FAPO a récidivé chez 55 d'entre eux (56.7%), dont 24 avec une seule récidive, 11 deux récidives et 20 au moins trois récidives.

La prise en charge des récidives était également très hétérogène entre les différents patients et n'est pas décrite dans ce résumé.

Prise en charge générale et doses d'amiodarone utilisées

En tenant compte de tous les épisodes de FAPO, la prise en charge a été réalisée par contrôle de la fréquence chez 10 patients (10.3%), par contrôle du rythme chez 41 patients (42.3%), par les deux stratégies chez 42 patients (43.3%) et par aucune des stratégies mentionnées chez 4 patients (4.1%). Au final, 83 patients (85.6%) ont reçu de l'amiodarone pendant l'hospitalisation. Les doses totales cumulées administrées pendant l'hospitalisation étaient de 0.15 à 2.9 g chez 25 patients (30.1%), de 3.0 à 5.9 g chez 34 patients (41.0%) et entre 6.0 et 12.0 g chez 24 patients (28.9%).

Anticoagulation

La prise en charge des patients par anticoagulation a été également variable et les résultats sont présentés dans le schéma en Figure 19 ci-dessous.

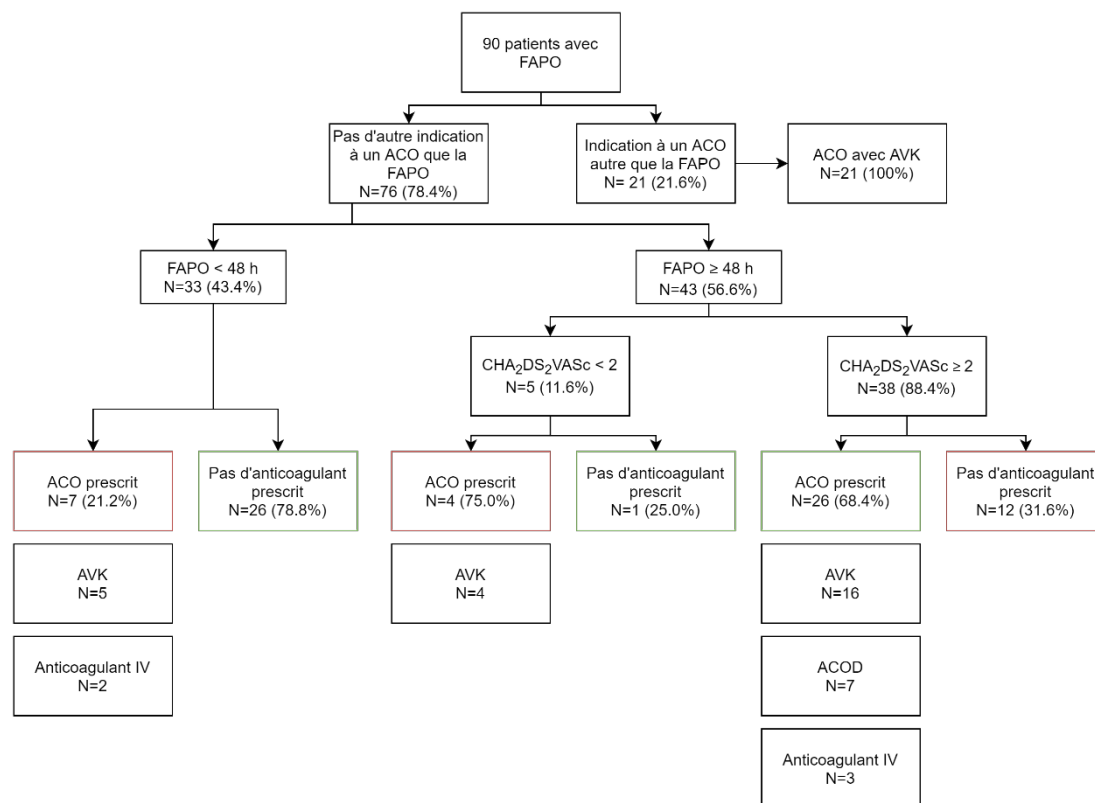


FIGURE 19 : STRATÉGIE DE PRÉVENTION DE L'AVC PAR ANTICOAGULATION (N=97).

ACO=ANTICOAGULANT ORAL; AVK = ANTIVITAMINE K; FAPO=FIBRILLATION AURICULAIRE POST-OPÉRATOIRE; DISCUSSION ET CONCLUSION

2.4.5 Discussion et conclusion

Cette étude a confirmé notre hypothèse d'une prise en charge hétérogène de la FAPO. Il a notamment été mis en évidence que la grande majorité des patients ont reçu de l'amiodarone en cours d'hospitalisation, souvent à des doses inférieures à celles recommandées pour une cardioversion (minimum 6-10g).

La prévention de l'AVC a également été prise en charge de façon assez variable. Une proportion non négligeable de patients n'a jamais reçu d'anticoagulant, et une autre l'a reçu malgré une indication discutable.

La raison de la variabilité de pratique est très probablement en lien avec le peu de données de la littérature sur le sujet de la FAPO. L'anticoagulation est également un grand flou puisque peu de données existent sur le délai à respecter pour débiter un anticoagulant de façon sécuritaire chez des patients en post-chirurgie.

En attendant des directives de sociétés savantes plus claires, basées sur des données probantes de la littérature, un protocole interne qui définit clairement les stratégies à adopter a été développé au sein du service de CCV (disponible en version anglais en annexe 7.3). La prise en charge par contrôle de la fréquence, qui a pour avantage de limiter l'utilisation d'amiodarone, a notamment été choisie comme stratégie de premier choix chez des patients hémodynamiquement stables. Le challenge réside maintenant dans l'implémentation de ce protocole dans la pratique et il sera surtout nécessaire d'en évaluer l'impact dans quelques années.

2.5 Développement d'un outil d'information destiné aux patients post-infarctus

2.5.1 Contexte

Du jour au lendemain, les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu doivent prendre en moyenne cinq médicaments différents par jour. Ils doivent en outre suivre des recommandations d'hygiène de vie stricte, tout ceci pour éviter les récurrences d'infarctus et limiter l'évolution de la maladie. Ceci est souvent considéré comme un choc pour ces patients et il est difficile pour eux d'intégrer toutes les informations obtenues lors de l'hospitalisation.

L'eHealth est aujourd'hui un concept qui regroupe tous les services électroniques de santé, qui permet d'allier la médecine et les nouvelles technologies. Ainsi, nous est venue l'idée de développer un outil eHealth pour aider les patients dans leur prise de médicaments. Le choix s'est rapidement tourné vers le développement d'une vidéo informative et interactive, dont le but était de soutenir le patient dans l'apprentissage de sa maladie et de ses médicaments.

L'objectif de cette partie de la thèse était donc de développer et mettre à disposition un outil simple, innovant et efficace pour accompagner les patients dans leur traitement. Cette présente partie vise donc à décrire les différentes étapes de ce développement, à décrire le budget qui a été nécessaire pour le réaliser et à présenter l'outil développé.

2.5.2 Méthode

La première étape du développement de l'outil a été de contacter diverses personnes pour constituer un groupe de travail. Après différentes discussions, le groupe de travail a été constitué par cinq personnes de l'institution : une pharmacienne et coordinatrice du projet, une graphiste, une

réalisatrice, une spécialiste de l'information patient et un cardiologue. D'autres personnes ont également été consultées pour ce projet, notamment des spécialistes en éducation.

La première réunion a eu lieu en Janvier 2018 et avait pour objectif de définir le projet. L'idée de développer une vidéo interactive qui soit simple d'utilisation et qui permette au patient de comprendre sa maladie et de comprendre l'utilité de chaque traitement a alors émergé. Il a fallu ensuite plusieurs étapes successives pour parvenir à développer le projet et à fournir aux patients un outil de qualité.

Définition des compétences

Une des premières étapes clés a été la définition des objectifs d'apprentissage. Pour le faire, une liste des compétences qui nous semblait essentielles à acquérir par cet e-learning a été définie :

- Compétence n°1 : physiopathologie
 - Comprendre le rôle du cœur dans le corps humain
 - Comprendre la physiopathologie de l'infarctus du myocarde et de la maladie coronarienne
 - Connaître les facteurs de risque
- Compétence n°2 : prise en charge aigue
 - Connaître et savoir expliquer la notion d'angioplastie et de pose de stent
 - Comprendre les risques inhérents à la pose de stent (thrombose de stent/ sténose intra-stent)
- Compétence n°3 : médicaments
 - Savoir identifier la classe de chacun de ses médicaments en fonction de l'acronyme BASIC
 - Comprendre l'utilité et l'importance de la prise de l'Aspirine

- Comprendre l'importance de la prise de P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel)
- Connaître la durée de prise de l'Aspirine et des antiagrégants
- Comprendre l'utilité de la prise de statines
- Comprendre le rôle des bêtabloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans la thérapie (si prescrite)

Les compétences 1 et 2 avaient pour but de donner au patient les connaissances nécessaires pour comprendre les aspects touchant aux médicaments (compétence n°3).

Choix de l'interface

Le choix de l'interface sur lequel l'outil serait disponible a été une étape cruciale qui a suscité de nombreux débats. Au vu de l'âge moyen des patients atteints de syndrome coronarien aigu estimé à 65 ans, il nous a semblé essentiel de développer un outil qui soit simple d'utilisation. Un outil trop complexe aurait alors été à risque de perdre une partie de la population qui a des compétences plus faibles en matière de technologie de l'information. Il y'avait donc deux possibilités : un outil disponible par une page web, ou par une application. Afin de permettre au plus grand nombre de patients de pouvoir bénéficier de cette technologie, il a été décidé d'offrir l'outil sur une plateforme web, mais qui soit également adaptable aux smartphones et aux tablettes.

Interactivité

L'interactivité était le point central du développement de l'outil. On sait aujourd'hui qu'un outil interactif est beaucoup plus efficace pour capter l'attention d'un apprenant qu'une simple vidéo d'information. Cependant, le challenge était de trouver le bon équilibre entre interactivité et complexité. Certains outils et certaines applications peuvent en effet devenir trop complexe à utiliser, notamment quand le public cible a un âge moyen de 65 ans. Il a alors été décidé de fournir une interactivité limitée et qui soit le moins à risque de perdre le patient dans sa démarche.

Création du storyboard

Les premiers mois de développement ont surtout été consacrés à la réalisation du storyboard. Le storyboard est un document papier qui permet de planifier l'ensemble des plans d'une vidéo avant sa réalisation. Des schémas manuels contenant l'idée du contenu graphique et des animations, avec la voix off pour chacun des plans ont été imaginés pour chacun des plans.

Création des illustrations

La création des illustrations et des animations a été réalisée par la graphiste du projet, et validé par la coordinatrice du projet. Les dessins et les animations simples ont été réalisés avec le logiciel Adobe Illustrator® et Adobe InDesign®. La réalisation s'est déroulée sur plusieurs mois, plan après plan.

Enregistrement de la voix off

Un premier essai de voix off a d'abord été enregistré par une personne de l'équipe. Ceci a permis de valider le contenu du texte et de faire des corrections avant l'enregistrement final.

Une fois le texte corrigé et la plus grande majorité des animations réalisées, une comédienne a été engagée pour l'enregistrement final.

Assemblage des plans, de la voix off et ajout de l'interactivité

L'assemblage des différents plans avec l'ajout d'interactivité par le biais de boutons sur lesquels on clique pour aller plus loin dans la vidéo a été possible grâce au logiciel Storyline®. Cette étape et les derniers ajustements ont été faits durant les mois de Novembre 2018 à Janvier 2019.

2.5.3 Résultat

En début février 2019, soit à peu près un an après l'initiation du projet, la vidéo intitulée « Mon cœur, mon BASIC » a été finalisée et rendue disponible

pour la réalisation d'une étude clinique. La vidéo se trouve sur le site www.chuv.ch/video-basic et peut être consultée gratuitement.

Structure de la vidéo

La vidéo « Mon cœur, Mon BASIC » est constituée de trois parties :

- **Ma maladie** : section consacrée à la physiopathologie de l'infarctus du myocarde.
- **Sa prise en charge** : section consacrée à la prise en charge aiguë de l'infarctus du myocarde (i.e. angioplastie coronaire et pose de stent)
- **Mes médicaments** : section consacrée aux médicaments pris en post-infarctus, avec notamment leur utilité et leurs effets secondaires possibles.

Le déroulement de la vidéo a été structuré de façon à avoir des plans obligatoires et des plans facultatifs. Ainsi, à chaque fin de plan, l'apprenant a deux possibilités : cliquer sur une question facultative qui le mène à un plan qui répondra à cette question, ou continuer la vidéo sur les autres plans obligatoires (cf. Figure 20). Il a également été choisi d'ajouter des flèches qui permettent de revenir en arrière, de répéter le même plan ou d'aller au plan suivant.

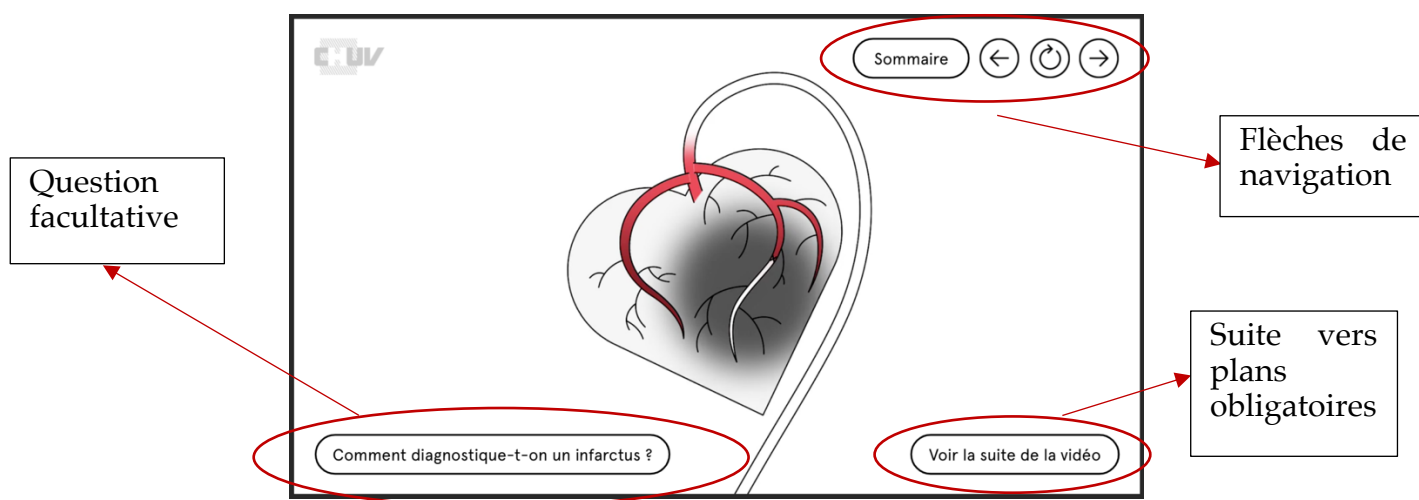


FIGURE 20 : EXEMPLE DE STRUCTURE D'UN PLAN DE LA VIDÉO « MON CŒUR, MON BASIC ».

La durée totale de la vidéo avec visualisation de tous les plans facultatifs est d'environ 15 minutes.

Développement d'une carte de traitement

Le but initial du projet était d'individualiser la vidéo au maximum pour chaque patient. L'idée était notamment de ne présenter que les classes de médicaments effectivement prescrits au patient (certains patients n'ont pas de bêta-bloquants ou d'IECA notamment). Malheureusement, les défis technologiques que cela engendrait auraient été très coûteux et surtout trop complexe à utiliser pour les patients. Il a ainsi été décidé de proposer toutes les classes de médicaments dans la vidéo, mais de laisser la possibilité au patient de cliquer sur les classes qui l'intéressaient avec l'acronyme BASIC pour chacune des classes.

Ainsi, pour que le patient sache quelle classe de médicament lui a été prescrite, une carte de traitement remplie avec les médicaments du patient a été développée pour accompagner la vidéo. Cette carte a été développée pour permettre un pliage en format carte de crédit et est pourvu d'un datamatrix qui renvoie directement au site de la vidéo. La carte est présentée en Figure 21 ci-dessous.

Autres médicaments

Mon cœur,
mon **BASIC**





www.chuv.ch/basic




SAINT-CLAUDE 100 000 002



Nom du médicament et dosage	Posologie	Indication
B		Ralentit le rythme cardiaque
A		Fluidifie le sang
		Empêche l'agrégation des plaquettes - Prise pendant ____ mois
S		Diminue le taux de cholestérol
I		Baisse la tension artérielle
C		Favorise une bonne santé du cœur

FIGURE 21: CARTE DE TRAITEMENT ACCOMPAGNANTE DE LA VIDÉO.

Coût du projet

Le coût total de projet comprend :

- Part du travail du département de l'audio-visuel
- Part du travail de la coordinatrice du projet (pour une activité à 30% sur un an)

Le budget total a été évalué à **45'000 CHF**.

2.5.4 Discussion et conclusion

La réalisation d'une vidéo d'information interactive destinée aux patients a été rendu possible par la constitution d'un groupe de travail qui s'est réuni régulièrement pendant une année. Le résultat est une vidéo animée, interactive et courte qui vise à informer et à former les patients à leur maladie et leurs médicaments. Cette vidéo a été imaginée comme soutien pour les patients et n'était en aucun cas destinée à remplacer des entrevues et des discussions avec des médecins et des infirmiers du service de cardiologie.

La perspective de ce travail sera en premier lieu d'implémenter la vidéo dans le parcours des patients atteints par un syndrome coronarien aigu dans l'institution, mais également de mettre régulièrement à jour son contenu. Au plus long terme, il s'agira également de profiter des différentes évolutions technologiques et d'offrir aux patients des outils qui soient de plus en plus performants pour permettre le développement d'outils plus individualisés. Une autre perspective sera de remplacer la carte de traitement papier par une application qui permette de reconnaître les boîtes de médicaments par photo et en faire un plan de traitement.

Afin d'évaluer l'impact de la vidéo sur l'adhésion aux médicaments, mais également pour évaluer la satisfaction des patients avec ce nouvel outil, une étude randomisée a été réalisée avec des patients admis à l'hôpital pour un syndrome coronarien aigu. Cette étude est présentée dans le chapitre suivant.

2.6 Étude randomisée sur l'efficacité de la vidéo BASIC sur l'adhésion aux médicaments

2.6.1 Contexte

Le syndrome coronarien aigue (SCA) touche un grand nombre de patients en Suisse, mais également dans le monde. Les patients atteints sont souvent sous le choc après un tel événement alors que leur hospitalisation est souvent très courte et peut-être de 3 jours seulement (notamment en l'absence de complications). Difficile pour ces patients de comprendre tout ce qui est arrivé et d'intégrer toutes les informations nécessaires. Le choc psychologique, la fatigue, l'environnement non familial sont tous des facteurs qui empêchent une bonne intégration des informations fournies durant l'hospitalisation. Qui n'a pas déjà eu l'impression d'avoir bien compris des informations médicales données par du personnel médical, mais a réalisé qu'il n'était plus capable de les relayer à son entourage ne serait-ce que quelques heures plus tard ?

Sachant que les connaissances des patients sur la maladie et les médicaments sont des facteurs qui peuvent influencer la bonne prise de médicament au court et au long terme, il nous est semblé indispensable d'améliorer les connaissances des patients pour promouvoir une meilleure adhésion thérapeutique.

Pour permettre aux patients d'avoir un outil d'information qui puisse les accompagner pendant et après l'hospitalisation, la vidéo interactive « Mon cœur, mon BASIC » a été développée pour les patients de l'institution. Le développement et le contenu de cette vidéo est présentée au chapitre précédant et ne sera donc pas présenté en détails dans ce chapitre. En résumé, « Mon cœur, mon BASIC » est une vidéo disponible sur le web, consultable autant par ordinateur que par smartphone ou tablette et d'une durée d'environ 15 minutes. Elle offre des informations sur l'infarctus, les facteurs de risque, la prise en charge aigue (angioplastie et stenting) et sur les médicaments prescrits au long terme. L'interactivité est assurée par des

boutons sur lesquels le patient clique pour avancer, reculer ou obtenir des informations supplémentaires sur un sujet en particulier.

Cette vidéo a été testée dans une étude clinique randomisée et un article présentant les résultats a été soumis dans le *Journal of Medical Internet Research*, consultable dans le chapitre III.

2.6.2 Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la vidéo sur l'adhésion aux médicaments et sur les connaissances acquises par le patient.

2.6.3 Méthode

Design et population étudiée

Une étude randomisée a été réalisée sur des patients admis au CHUV entre le 1^{er} février 2019 et le 1^{er} Septembre 2019 avec un diagnostic de syndrome coronarien aigu. Les patients ont été screenés lors de leur hospitalisation sur la base de leur diagnostic et inclus selon les critères suivants :

- Age > 18 ans ;
- Diagnostique de STEMI ou NSTEMI ;
- Prise en charge par intervention coronarienne percutanée (ICP) ;
- Avoir à la maison un smartphone, une tablette ou ordinateur leur permettant de se connecter à internet ;
- Être francophone ou avoir des capacités en français suffisantes pour la compréhension des informations données par la vidéo ;
- Avoir sa capacité de discernement ;
- Avoir signé le consentement pour l'étude.

Les critères d'exclusion comprenaient toute caractéristique ne permettant pas de suivre les procédures de l'étude (surdité, malvoyance, troubles

psychiatrique, démence) ou ne permettant pas le suivi au long terme (non-résidents en Suisse, sans-abris, prisonnier, espérance de vie réduite à moins de 6 mois).

Randomisation

Tout patient inclus dans l'étude a été randomisé dans un groupe intervention ou dans un groupe contrôle selon une allocation par numéro d'inclusion préparé avant le début de l'étude.

L'intervention consistait à présenter la vidéo « Mon cœur, mon BASIC » avec une démonstration rapide de son utilisation, l'installation d'un raccourci sur le smartphone ou la tablette du patient, et la distribution d'une carte de traitement accompagnante remplie selon les médicaments prescrits au patient (cf. chapitre précédant). Pour les patients qui n'avaient pas de smartphone, tablette ou ordinateur avec eux, une tablette leur a été prêtée par le service. Les patients étaient encouragés à regarder la vidéo au moment où cela leur convenait le mieux.

Le groupe contrôle consistait à ne fournir aucune prestation supplémentaire que les soins habituels.

Outcomes

L'outcome primaire était la différence du score ARMS entre le groupe intervention et le groupe contrôle à 1 mois, 3 mois et 6 mois post-infarctus. ARMS (adherence to refill and medication questionnaire) est un questionnaire contenant 12 questions à choix multiple permettant d'évaluer l'adhésion médicamenteuse. Le score varie de 12, meilleure adhésion, à 48, moins bonne adhésion. Ce questionnaire a dû être traduit en français pour les besoins de l'étude et est présenté en annexe 7.4.

Les outcomes secondaires étaient la différence en connaissances sur l'infarctus et les médicaments, la différence de taux de réhospitalisation et de consultation aux urgences entre les deux groupes. Un questionnaire de satisfaction distribué aux participants du groupe intervention fait également

partie des outcomes secondaires. Les connaissances des patients ont été évaluées à l'aide d'un questionnaire à choix multiple de 9 questions. Il était rempli une première fois juste après la signature du consentement (baseline), après le visionnage de la vidéo pour le groupe contrôle ou environ 1 jour après le premier questionnaire pour le groupe contrôle, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Les scores moyens pour chaque période d'évaluation ont été comparés entre les deux groupes. L'évolution du score depuis la baseline jusqu'à chaque période a également été comparée.

Analyses statistiques

Toutes les valeurs continues ont été présentées avec des moyennes et des intervalles de confiance à 95%, les variables dichotomiques par des proportions et des pourcentages. Les moyennes du score ARMS ainsi que les moyennes du score de connaissance ont été comparées par le test non paramétrique de wilcoxon entre les deux groupes. L'évolution de score de connaissance depuis la baseline jusqu'à chaque période d'évaluation a été comparée entre les deux groupes à l'aide du test de wilcoxon pour données paires. Toutes les statistiques ont été établies avec une significativité placée à $p < 0.05$.

2.6.4 Résultats

Population

Un total de 68 patients a été inclus dans l'étude (Figure 22), ce qui est inférieur à la cible initiale. La moyenne d'âge des participants était de 59 ans avec 85% d'hommes. Aucune différence significative n'a été observée dans les différentes caractéristiques entre les groupes contrôle et intervention. De nombreuses pertes lors de suivi ont été observées durant l'étude, avec un total de 13 patients perdus de vue au cours de l'étude, et 8 patients perdus par renoncement ou un transfert trop rapide après inclusion.

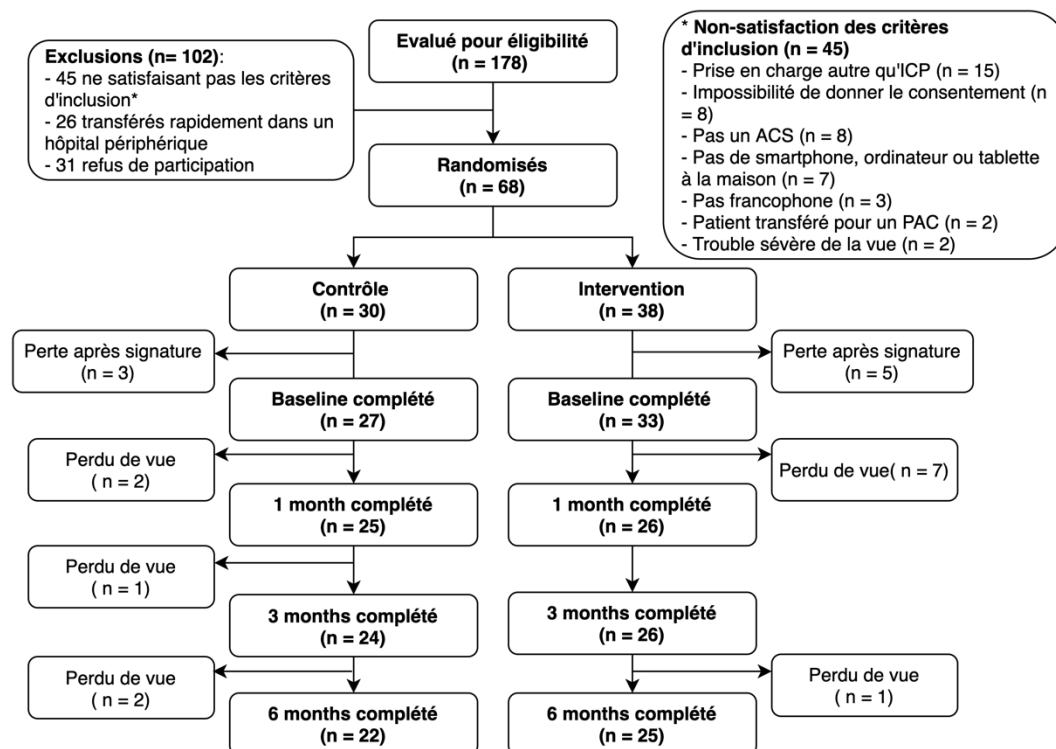


FIGURE 22 : FLOWCHART DES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE BASIC.

Outcome primaire

Les résultats de l'outcome primaire sont présentés dans la Figure 23 ci-dessous. Le score ARMS moyen n'était pas différent entre les groupes intervention et contrôle, avec 13.15 (12.56-13.74 IC95%) versus 13.24 (12.52-13.96 IC95%) respectivement. À 3 mois, le score était statistiquement plus bas dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle, avec une moyenne de 12.54 (12.08-13.00 IC95%) versus 13.75 (12.74-14.76 IC95%), et un $p=0.034$. À 6 mois, la différence significative a été perdue et les moyennes de scores ARMS dans le groupe intervention étaient de 13.52 (12.63-14.41 IC95%) et 13.68 (12.96-14.76 IC 95%) respectivement.

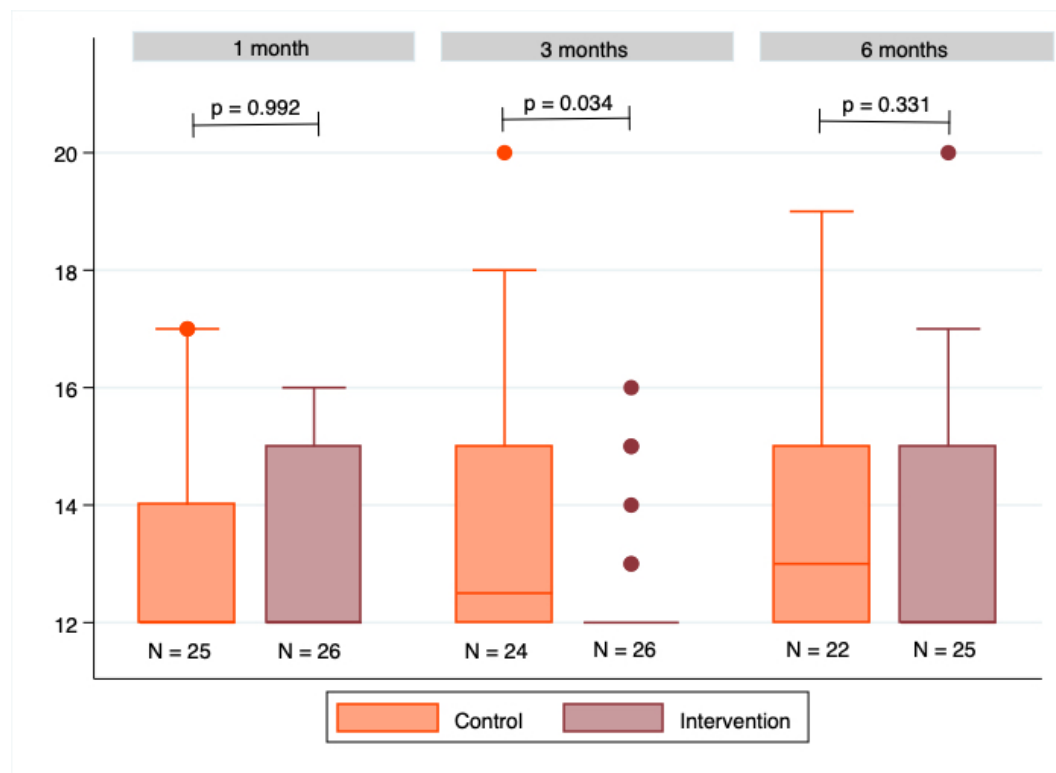


FIGURE 23 : SCORE ARMS À 1 MOIS, 3 MOIS ET 6 MOIS POST-ACS EN FONCTION DU GROUPE DE RANDOMISATION.

Outcomes secondaires

La représentation graphique des scores de connaissances à chaque période évaluée est présentée en Figure 24 ci-dessous. Bien que la moyenne du score était toujours plus élevée dans le groupe intervention après visionnage de la vidéo, aucune différence significative n'a été observée. Le graphique montre cependant que le groupe intervention est plus stable dans ses réponses que le groupe contrôle.

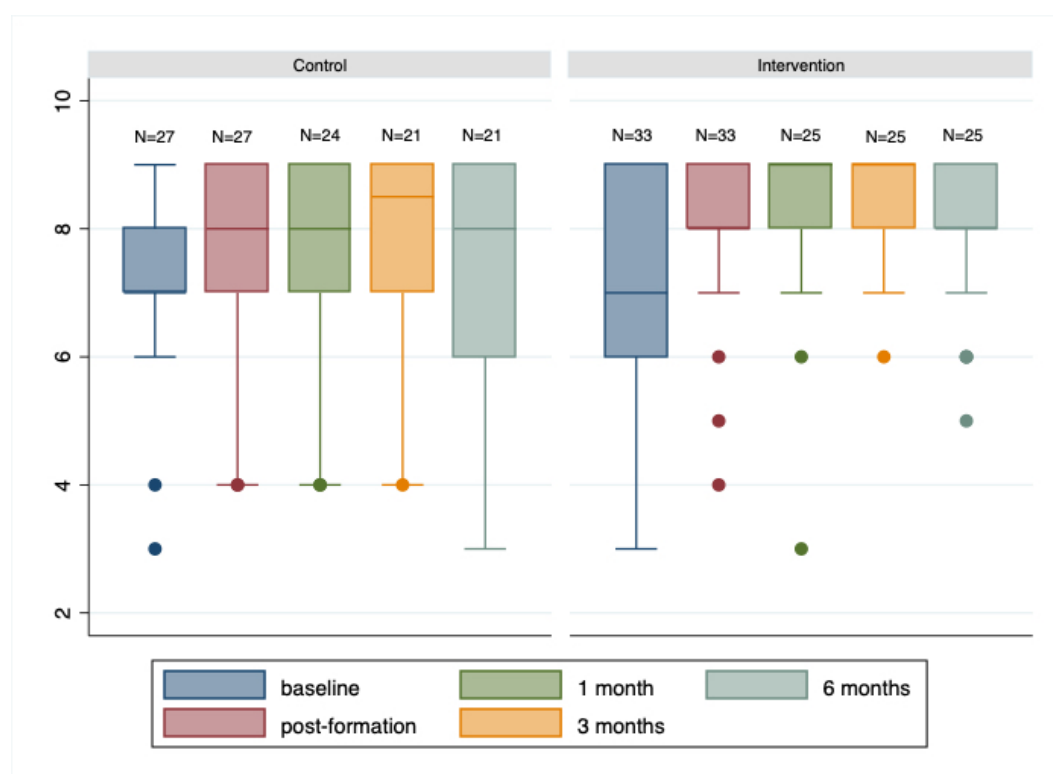


FIGURE 24: SCORE DE CONNAISSANCES À CHAQUE PÉRIODE DE TEMPS ÉVALUÉE (BASELINE, APRÈS VISIONNAGE, 1 MOIS, 3 MOIS ET 6 MOIS) DANS LES GROUPES CONTRÔLE ET INTERVENTION.

La différence de score entre la baseline et chaque période de temps évaluée est présentée dans le tableau 6 ci-dessous. La différence de score depuis la baseline était significative dans le groupe contrôle le jour après visionnage de la vidéo, après 1 mois, après 3 mois, mais pas après 6 mois.

TABEAU 6: DIFFÉRENCE DU SCORE DE CONNAISSANCE DEPUIS LA BASELINE POUR CHAQUE PÉRIODE DE TEMPS ÉVALUÉE.

Timepoint	Contrôle	<i>P-value</i> ^a	Intervention	<i>P-value</i> ^a
Score caseline	7.22 (6.64 to 7.81)	-	7.03 (6.46 to 7.60)	-
Différence depuis baseline				
Post-test (1 jour)	0.33 (-0.16 to 0.82)	0.144	1.00 (0.48 to 1.52)	0.001
1 mois	0.48 (-1.13 to 1.19)	0.167	1.04 (0.35 to 1.73)	0.031
3 mois	0.63 (-0.02 to 1.27)	0.064	1.40 (0.68 to 2.12)	0.008
6 mois	0.32 (-0.30 to 0.94)	0.267	0.88 (0.25 to 1.51)	0.144

Aucun décès n'a été à déplorer dans cette cohorte, ni de récurrence d'infarctus du myocarde ou d'autre complication cardiovasculaire. Seuls 7 patients ont déclaré avoir été réhospitalisés pour une raison cardiaque, 2 du groupe intervention et 5 du groupe contrôle.

De façon générale, les patients du groupe intervention ont été très satisfaits de la vidéo et ont déclaré vouloir le regarder à nouveau après leur sortie.

2.6.5 Discussion et conclusion

La vidéo « mon cœur, mon BASIC » semble avoir eu un impact sur l'adhésion aux médicaments à la période de 3 mois. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précautions en raison du petit nombre de patients inclus et de l'impossibilité de réaliser des analyses statistiques plus poussées.

La vidéo a également montré sa capacité à améliorer significativement les connaissances des patients par rapport à leurs connaissances de base. Cet effet a par contre été perdu à 6 mois, possiblement à cause de la perte d'informations naturelle au long terme, mais peut-être à cause du petit échantillon disponible pour les statistiques à 6 mois.

En conclusion, les résultats obtenus pour la vidéo « Mon cœur, mon BASIC » sont encourageants et montrent l'intérêt de ce type de support pour les patients. La perspective de ce travail sera alors d'implémenter cette vidéo pour tous les patients atteints de syndrome coronarien aigu, et surtout d'améliorer encore l'interactivité et l'individualisation de son contenu.

CHAPITRE III : ARTICLES DE LA THÈSE

3.1 Article 1

Long-Term Quality of Prescription for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients: A Real World 1-Year Follow-Up Study

C. Bruggmann, J.F. Iglesias, M. Gex-Fabry, R. Fesselet, P. Vogt

Am J Cardiovasc Drugs. 2020; 20(1):105-115

Objectifs : les sociétés américaines et européennes de cardiologie ont publié des guidelines spécifiques sur les médicaments recommandés en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI). Notre objectif était d'évaluer si la prescription de ces médicaments était conforme aux guidelines à la sortie et après un an.

Méthode : Nous avons utilisé les données de 361 patients admis pour un STEMI dans un hôpital universitaire de Suisse entre 2014 et 2016. Nous avons évalué l'adéquation de la prescription des médicaments recommandés à la sortie et après un an de l'hospitalisation. Les médicaments évalués étaient : aspirine, inhibiteur P2Y₁₂, statine, IECA / ARA2 et bêta-bloquants. Nous avons pris en compte plusieurs critères comme le dosage des statines (faible ou forte intensité) et la présence de contre-indications pour considérer la thérapie comme optimale. Les prédictors de prescription incomplète de médicaments de référence ont ensuite été évalués à l'aide de modèles de régression logistique univariée et multivariée.

Résultats : De la sortie (n=358) au suivi à un an (n=303), le taux de prescription optimale des 5 médicaments recommandés a été réduit de 98,6 % à 91,7 % pour l'aspirine, de 93,9 % à 79,1 % pour les inhibiteurs P2Y₁₂, de 83,8 % à 65,7 % pour les statines, de 98,6 % à 95,6 % pour les IECA / ARA2 et de 97,1 % à 96,9 % pour les bêta-bloquants.

Les prédictors d'une prescription incomplète de médicaments de référence à la sortie de l'hôpital étaient le sexe féminin (OR 2,54, p=0,007), le statut de fumeur ou d'ancien fumeur (OR 2,29, p=0,017), la maladie pluritronculaire (OR 2,07, p=0,022), la FEVG<40 % (OR 2,49, p=0,022) et le transfert vers le service de chirurgie cardiaque (OR 9,66, p=0,018). À un an, l'âge > 65 ans (OR 1,92, p=0,040) est resté le seul prédicteur significatif.

Conclusion : La présente étude a montré un taux élevé d'adhésion aux guidelines chez les patients admis pour un STEMI dans un centre de référence. À la sortie de l'hôpital, les femmes et les patients avec des co-morbidités étaient les plus exposés au risque de prescription incomplète des médicaments recommandés, alors que la prescription à long terme était sous-optimale pour les personnes âgées. Un médicament manquant au moment de la sortie était rarement introduit durant l'année post-STEMI, ce qui souligne l'importance de la prescription optimale des médicaments dès la sortie. Des stratégies telles que la mise en place d'une prescription standardisée pourraient réduire la proportion de prescriptions sous-optimales. Cela pourrait être un moyen d'améliorer la qualité des soins à long terme pour nos patients au plus haut niveau.



Long-Term Quality of Prescription for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients: A Real World 1-Year Follow-Up Study

Christel Bruggmann^{1,2} · Juan F. Iglesias³ · Marianne Gex-Fabry⁴ · Rachel Fesselet⁵ · Pierre Vogt⁵ · Farshid Sadeghipour^{1,2} · Pierre Voirol^{1,2}

Published online: 12 July 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Aim American and European associations of cardiology published specific guidelines about recommended drugs for secondary prevention in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients. Our aim was to assess whether drug prescription for STEMI patients was in accordance with the guidelines at discharge and after 1 year.

Method We used data of 361 patients admitted for STEMI in a tertiary hospital in Switzerland from 2014 to 2016. We assessed the adequacy of prescription of recommended drugs at two time points: discharge and after 1 year. Medications assessed were aspirin, P2Y12 inhibitors, statin, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin receptor blockers (ARBs) and β -blockers. We took into account several criteria like statin dosage (low versus high intensity) and presence of contraindication for consideration of optimal therapy. Predictors of incomplete prescription of guideline medications were then assessed with multivariate logistic regression models.

Results From discharge ($n=358$) to 1-year follow-up ($n=303$), rate of optimal prescription was reduced from 98.6 to 91.7% for aspirin, from 93.9 to 79.1% for P2Y12 inhibitors, from 83.8 to 65.7% for statins, from 98.6 to 95.6% for ACEIs/ARBs, and from 97.1 to 96.9% for β -blockers. Predictors of incomplete prescription of guideline medications at discharge were female sex (odds ratio [OR] 2.54, $p=0.007$), active or former smoker status (OR 2.29, $p=0.017$), multivessel disease (OR 2.07, $p=0.022$), left ventricular ejection fraction $<40\%$ (OR 2.49, $p=0.008$), and transfer to cardiac surgery (OR 9.66, $p=0.018$). At 1 year, age >65 (OR 1.92, $p=0.036$) remained the only significant predictor.

Conclusion The present study showed a high prescription rate of guideline-recommended medications in a referral center for primary percutaneous coronary intervention. At discharge, women and co-morbid patients were at the highest risk of incomplete prescription of guideline medications, whereas long-term prescription was suboptimal for elderly. A drug lacking at time of discharge was rarely introduced within the year, which underscores the paramount importance of optimal prescription at time of discharge. Strategies like implementing a standardized prescription could reduce the proportion of suboptimal prescription. It could therefore be one way to improve the long-term quality of care of our patients to the highest level. This study used local data from AMIS Plus—National Registry of Acute Myocardial Infarction in Switzerland (NCT01305785).

1 Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) remains a leading cause of morbi-mortality in developed countries [1, 2]. Among the three types of ACS [ST-segment elevation myocardial

infarction (STEMI), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina (UA)], STEMI leads to the highest rate of death over the short term [3, 4]. Moreover, survivors of a first event remain at increased risk for subsequent cardiovascular events such as death, recurrent myocardial infarction (MI), heart failure, arrhythmia, angina, and stroke [5]. Thus, secondary prevention has become increasingly important in the care of STEMI patients.

Effective secondary prevention measures include participation in a cardio-rehabilitation program, lifestyle modification, and use of a chronic cardioprotective drug regimen. Several randomized controlled studies have shown that use

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40256-019-00361-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Christel Bruggmann
Christel.Bruggmann@chuv.ch

Extended author information available on the last page of the article

Key Points

The prescription rate of recommended drugs for the secondary prevention of acute coronary syndrome (ACS) has become a criterion to assess the quality of care in hospitals around the world. We found an optimal prescription rate of 74.3% at discharge in a tertiary hospital in Switzerland, which is higher than most results from other ACS registries.

The most important finding of our study is that adherence to guideline-recommended prescriptions decreased within the first year after ACS. We showed that this reduction was mostly due to a decrease in the dose of statin and early discontinuation of P2Y12 inhibitor. We also demonstrated that a drug which is lacking at the time of discharge without contraindication was rarely prescribed by general practitioners within the year.

These findings highlight the paramount importance of prescriptions at the time of hospital discharge. It is critical to focus on populations at increased risk of not receiving guideline-recommended medications and implement a standardized prescribing protocol for ACS patients at hospital discharge.

and continued use of recommended drugs after an ACS are associated with improved clinical outcomes and decreased risk for complications [6, 7]. Current guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) and the American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA) recommend a drug regimen for long-term therapy for STEMI patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). This drug regimen includes lifelong aspirin and high-intensity statin, in addition to a P2Y12 inhibitor for up to 1 year. Depending on the guidelines, a β -blocker (BB) and an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) are recommended in specific conditions [8–12].

A recent French study with more than 5000 STEMI patients showed that around 40% of STEMI patients were undertreated [13]. This had clinical consequences, as undertreated patients had significantly higher 1-year mortality. In Switzerland, a few studies have already evaluated drug prescription for ACS patients at discharge, and one study assessed prescription over the long term [14–16]. All these studies showed a high adherence to guidelines, but none of them assessed statin intensity and the specific P2Y12 inhibitor prescribed, which are also important factors for optimal drug prescription assessment. Quality measures defined by the AHA for acute myocardial infarction (AMI) include the prescription of aspirin at hospital discharge, the use of an

ACEI or ARB if the patient has a left ventricular ejection fraction (LVEF) below 40% and the prescription of BBs [17]. Schiele et al., who suggested some quality indicators for AMI, included the prescription of a high dose of statin as a quality indicator for secondary prevention [18]. In an era where hospital performance is measured with quality indicators, it is essential to evaluate the prescription pattern of our hospitals.

Therefore, to add knowledge about the quality of care in developed countries, we conducted a single-center study in a Swiss tertiary hospital with percutaneous intervention (PCI) facilities and sought to ascertain whether guideline-recommended drugs were prescribed to STEMI patients. To fill the gaps of many studies about optimal prescription after ACS, we not only assessed prescription at discharge but also after 1 year. Information on long-term prescription is essential to evaluate the quality of care of ACS patients. With these data, our objective was first to assess the quality of prescriptions and then to identify characteristics of patients who were less likely to receive an optimal prescription. Our final goal was to suggest a solution to enhance the quality of prescriptions which could be adapted for use in other developed countries.

2 Methods

This study was a prospective observational study that assessed prescription of medication for STEMI patients at the time of discharge from a tertiary university hospital and after a 1-year period. We also had access to the discharge letters and discharge prescriptions from the files of patients transferred to a regional hospital after PCI.

The study was approved in 2005 by the local ethics committee as part of the national AMIS Plus registry, which is a national prospective registry of patients with ACS admitted to participating hospitals in Switzerland. The *Centre Hospitalier Universitaire Vaudois* (CHUV) has been considered a local center since 2005, and all data used in this study were obtained from the local database.

2.1 Patient Population

Patients were screened during the period from April 15, 2014 through April 15, 2016. Patients aged ≥ 18 years and diagnosed with STEMI were included if they had capacity for discernment and provided written consent. Diagnosis of STEMI required clinical signs of characteristic retrosternal pain for < 12 h and electrocardiography showing ST-segment elevation in more than two contiguous derivations, a new bundle branch block, or ST-segment depression ≥ 0.5 mm in the V1–V3 leads.

After screening, we excluded patients with a final diagnosis other than STEMI (e.g., NSTEMI, Takotsubo syndrome,

pericarditis, Prinzmetal angina), those with communication issues (e.g., inability to speak French or English, difficulties with elocution), those with a lack of capacity for discernment, and patients lacking consent for participation. Patients anticipated to be not reachable after 1 year (e.g., patients who did not live in Switzerland or who were homeless) were also excluded.

2.2 Data Analysis

Clinical research nurses screened all patients admitted for STEMI and met them once screened. The nurses were dedicated to clinical research and did not work as nurses in the cardiac unit. If the patient agreed to participate in the study, nurses prospectively collected baseline data including general information (age, sex, weight, and height), previous adverse drug event, allergies, intolerance to drugs, lab values, cardiovascular risk factors, comorbidities, diagnosis, therapeutic strategy with drug prescriptions, and discharge information (including discharge drug prescription). About 1 year after PCI, a clinical research nurse or a clinical research pharmacist contacted each participant by phone to collect data related to participation in cardio-rehabilitation, lifestyle changes, and current medical care (including all medication prescribed, with doses).

2.3 Outcomes

The primary outcome was the adequacy of prescription at discharge and at 1 year. Each drug category was defined as optimal or non-optimal prescription according to the following criteria: aspirin for all patients, ticagrelor or prasugrel as a P2Y12 inhibitor [or clopidogrel if concomitant prescription of oral anticoagulant (OAC) or high risk of bleeding], high-dose statin (e.g., atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg), BB if the patient had post-AMI LVEF < 40%, and ACEI/ARB if the patient had LVEF < 40% or diabetes. This implies that the non-prescription of a BB to a patient with LVEF ≥ 40% was considered as optimal, as well as the non-prescription of an ACEI/ARB to a patient without diabetes nor reduced LVEF.

The same criteria were used for assessment at the 1-year follow-up. However, duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and a P2Y12 inhibitor for ≥ 12 months was required for consideration as optimal therapy. We included reason for non-prescription in our analysis at discharge, and we presented results as adjusted prescription rate. Reasons for non-prescription accepted were history of life-threatening bleeding for aspirin, hypotension (systolic blood pressure < 100 mmHg) or acute renal failure (based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] criteria [19]) for ACEI/ARB, bradycardia (< 50 beats/min), second- or third-degree atrio-ventricular block, hypotension

for BB, history of life-threatening bleeding, coagulopathy or thrombocytopenia for P2Y12 inhibitor (and prior stroke or age ≥ 75 years for prasugrel) and history of myopathy, rhabdomyolysis or severe hepatic impairment (transaminase elevation of more than twofold the highest normal value) for statins. Reasons for non-prescription were assessed with the discharge letter.

At 1 year, we asked for the complete medication regimen of the patient to assess if any OAC [vitamin K antagonist (VKA) or direct oral anticoagulant (DOAC)] had been prescribed during the follow-up. In the case of an OAC introduction, switch from ticagrelor to clopidogrel within the year was considered as optimal. During the phone interview with the patient, we asked him to look at his drug boxes and to read what was written on the boxes (drug name, dose). If the patient was not able to give the complete name of the drug or the dose (for example, if he was not at home at the time of the phone call), we called the prescriber or the pharmacy to obtain the complete information.

Secondary outcomes were readmission within the follow-up. Readmission and readmission reasons were assessed via a conversation with the patient at the time of the follow-up call. At the time of follow-up, we also checked for any readmissions in the electronic patient record and collected this information from the regional hospital.

2.4 Statistical Analysis

Descriptive statistics considered frequencies and percentages for categorical variables, and mean value and standard deviation (SD) for continuous variables. Rates of complete versus incomplete prescription of guideline medications at discharge were compared using the Chi square test for equal proportions for categorical variables and the two-sample Student's *t* test for equal means for continuous variables. Factors associated with incomplete prescription of guideline medications were further investigated with univariate and multivariate logistic regression models. Unadjusted odds ratios (ORs) and adjusted odds ratios (OR_{adj}) were estimated together with 95% confidence intervals (CIs). Candidate predictors included sex, age > 65 years, body mass index (BMI) > 25 kg/m², cardiovascular risk factors (active or former smoker, dyslipidemia, diabetes, and hypertension), comorbidity (yes/no), creatinine > 110 μmol/L, LVEF < 40%, transfer to a cardiac surgery service, and previous episodes of AMI, coronary artery bypass graft (CABG), or multivessel coronary disease. All factors were added to the multivariate model. A similar strategy was used to study prescription adherence to guidelines after 1 year. The selection of the criteria was based on known influencers from literature and on results from univariate analyses. All statistics were computed using STATA version 14 (Stata Corporation, College Station, TX). All tests were two-tailed, with significance set at *p* < 0.05.

3 Results

3.1 Study Population and Baseline Characteristics

The flowchart of patients included during the study period is presented in Fig. 1, whereas baseline characteristics of the 361 patients included in the study are presented in Table 1.

The subgroup of 43 patients lost to follow-up was significantly younger than the group of patients ultimately included in the study (46.5% were aged < 55 years, $p = 0.02$). None of the other baseline characteristics differed between groups (see Table S1 in the electronic supplementary material). For the 12 patients who died during follow-up, reasons for death were mainly unknown, and we did not have access to their current drug regimen soon before death. Patients who died during the 1-year study period were significantly older and overweight and more likely to have diabetes, hypertension, or plurivessel coronary disease. Prescriptions at discharge were not statistically different between patients who survived at 1 year and those who died within the study period (see Table S2 in the electronic supplementary material).

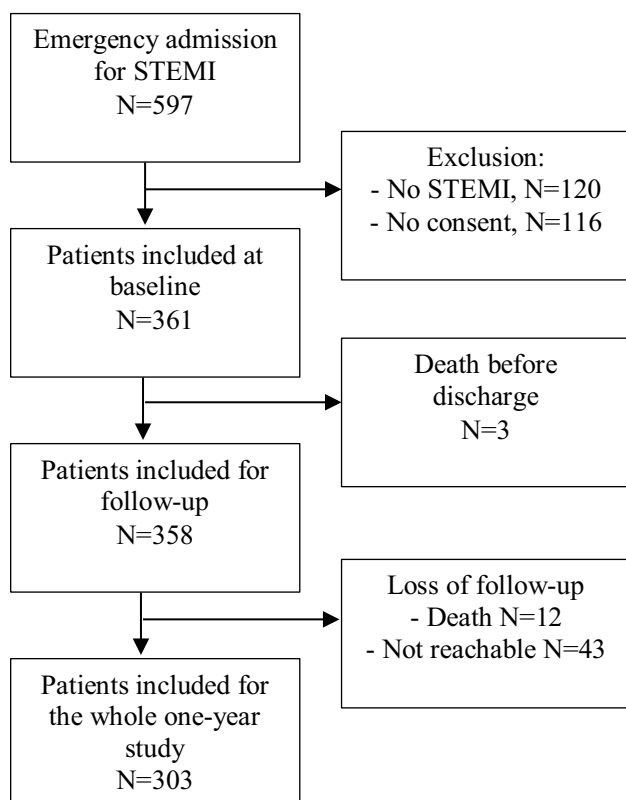


Fig. 1 Flow-chart of patients included from April 15, 2014 through April 15, 2016. STEMI ST-segment elevation myocardial infarction

Table 1 Baseline characteristics of study participants

Variables	Frequency (%)
Overall (n = 361)	
Demographic (n = 361)	
Women	87 (24.1)
Age, years (mean (SD))	63.9 (13.1)
Age group	
< 55 yr	95 (26.3)
55–64 yr	95 (26.3)
65–74 yr	95 (26.3)
> 75 years	76 (21.1)
BMI categories (n = 360)	
< 25 kg/m ²	135 (37.5)
25–29.9 kg/m ²	150 (41.7)
≥ 30 kg/m ²	75 (20.8)
Cardiovascular risk factors	
Smoking categories (n = 357)	
Active smoker	138 (38.7)
Former smoker	102 (28.6)
Non-smoker	117 (32.8)
Family history of CAD (n = 323)	97 (30.0)
History of hypertension (n = 361)	162 (44.9)
History of dyslipidemia (n = 355)	215 (60.6)
History of diabetes mellitus (n = 359)	53 (14.8)
Medical history	
Prior AMI (n = 359)	47 (13.1)
Prior CABG (n = 359)	9 (2.5)
Coronary disease type (n = 361)	
Monovessel	147 (40.7)
Bivessel	121 (33.5)
Trivessel	93 (25.8)
Therapeutic strategy (n = 361)	
Primary angioplasty	352 (97.5)
CABG	5 (1.4)
Conservative treatment	4 (1.1)
Involved artery (n = 361)	
Right coronary artery	215 (59.6)
Interventricular artery	263 (72.9)
Left circumflex artery	158 (43.8)
Ramus angularis artery	5 (1.4)
Left main trunk	24 (6.6)
CABG	7 (1.9)
Number of stents (n = 361)	
0	33 (9.1)
1	214 (59.3)
2	80 (22.2)
3 or more	34 (9.4)
Post-PCI intervention before discharge (n = 361)	
CABG	7 (1.9)
Pacemaker implantation	3 (0.8)
ICD implantation	3 (0.8)

Table 1 (continued)

Variables	Frequency (%)
LVEF category (n = 349)	
< 30%	13 (3.7)
30–40%	59 (16.9)
> 40%	277 (79.4)
Destination at discharge (n = 360)	
Home	179 (49.7)
Peripheral hospital	172 (47.8)
Other in-hospital service	9 (2.5)

AMI acute myocardial infarction, BMI body mass index, CABG coronary artery bypass grafting, CAD coronary artery disease, ICU intensive care unit, PCI percutaneous coronary intervention, ICD implantable cardioverter defibrillator, LVEF left ventricular ejection fraction

3.2 Adherence to Guidelines

Figure 2 shows the adequacy of prescription of each recommended drug class at discharge and at 1-year follow-up. At discharge, rates of optimal prescription were > 90% for all drug classes except statin. After 1 year, this proportion was reduced for each class, but the decrease in magnitude was greatest for P2Y12 inhibitors and statins.

3.3 Prescription Rate of BB and ACEI/ARB According to LVEF

Figure 3 illustrates the proportion of patients receiving an ACEI/ARB or a BB according to LVEF. The proportion of patients receiving ACEI/ARB and/or BB was high, with > 75% of patients receiving the drug at discharge and at 1 year. The differences within the groups LVEF $\geq$ 40% versus LVEF < 40% was not statistically significant. The rate of BB withdrawal from discharge to 1 year was 13.1% in the LVEF $\geq$ 40% subgroup (26 from 198 patients) and 8.3% in the LVEF < 40% subgroup (four from 48 patients). Reasons

for withdrawal were side effect for four participants (13.3%), non-adherence for two participants (6.7%) and unknown for the remaining ones (24/30; 80%). For ACEI/ARB, the rate of withdrawal was 16% in the LVEF $\geq$ 40% subgroup (36 from 225 patients) and 11.5% in the LVEF < 40% subgroup (six from 52 patients). Reasons for withdrawal were side effect (hypotension, cough, tiredness) for eight patients (19.0%), non-adherence for two patients (4.8%) and unknown for the remaining participants (76.2%).

3.4 Changes Within the Year

Changes in drug regimen within the year are presented in Table 2. The proportion of patients discharged with an optimal prescription and for whom a change within the year resulted in a suboptimal prescription was as follows: 7.4% for aspirin, 17.5% for P2Y12 inhibitor, 25.6% for statin, 4.1% for ACEI/ARB, and 1.4% for BB. Reasons for these changes were drug withdrawal within the year for aspirin, ACEI/ARB and BB. Different reasons explained changes from optimal prescription at discharge to suboptimal prescription at 1 year for P2Y12 inhibitors and statins: among 268 patients discharged with an optimal prescription of P2Y12 inhibitor, 19 patients (7.1%) discontinued the drug earlier than 1 year, 19 (7.1%) were switched from ticagrelor to clopidogrel without concomitant OAC prescription, nine (3.4%) discontinued OAC after discharge and were not switched from clopidogrel to ticagrelor or prasugrel. Reasons for early discontinuation or drug switch were side effects in 12 patients (dyspnea, bleeding), three had a planned surgery or dental procedure, two reported to be not taking their drug, and one patient had a high hemorrhagic risk. The reason was unknown for the remaining participants (n = 33). Reasons for changing statins were drug withdrawal or drug dose reduction within the year. Among 251 patients prescribed high-dose statin therapy at discharge (three patients from 254 with optimal statin therapy had a contraindication for statin therapy), 19

Fig. 2 Rate of optimal prescription at discharge for each drug class (n = 358 for aspirin, P2Y12 inhibitor and high-intensity statin; n = 349 for ACEI/ARB; n = 347 for BB) and at 1 year (n = 303 for aspirin and statin; n = 282 for P2Y12; n = 297 for ACEI/ARB; n = 295 for BB). ACEI angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ARB angiotensin receptor blocker, BB β -blocker, LVEF left ventricular ejection fraction

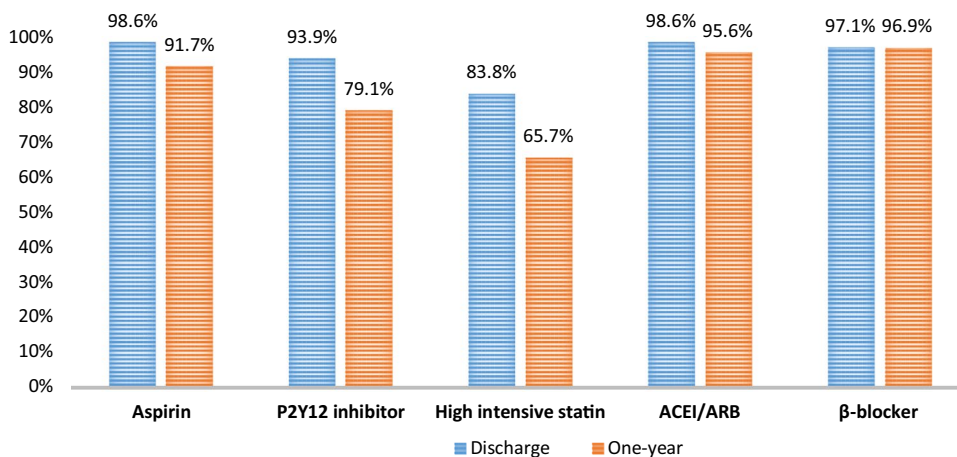


Fig. 3 Prescription rate of ACEI/ARB and BB at discharge and at 1 year, according to patient's LVEF after STEMI. Eleven patients with unknown LVEF at discharge and eight at 1 year. ACEI angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ARB angiotensin receptor blocker, BB β -blocker, LVEF left ventricular ejection fraction, STEMI ST-segment elevation myocardial infarction

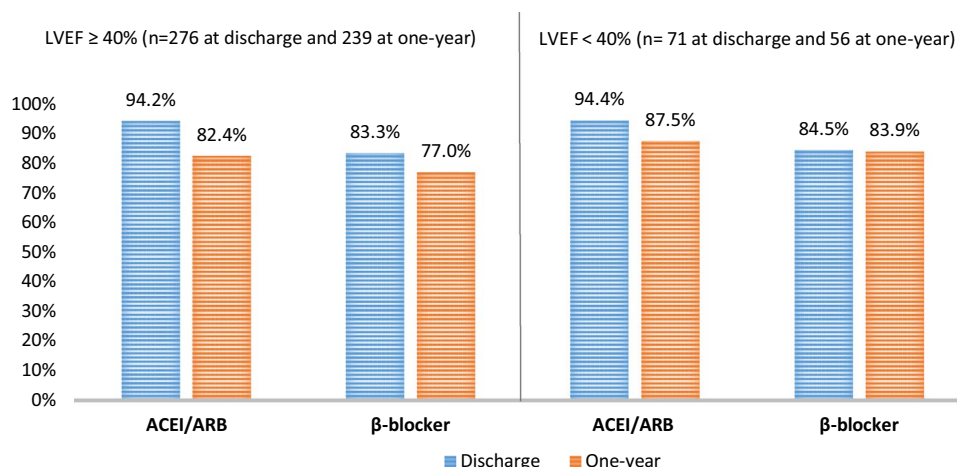


Table 2 Drug changes within the year

	Optimal prescription at discharge (n)	Suboptimal prescription at 1-year; n (%)		Suboptimal prescription at discharge (n)	Optimal prescription at 1-year; n (%)	
	n	n	%	n	n	%
Aspirin (n=303)	299	22	7.4	4	1	25.0
P2Y12 inhibitor (n=282 ^a)	268	47	17.5	14	2	14.3
High intensive statin (n=300 ^b)	254	65	25.6	49	10	20.4
ACEI/ARB (n=297 ^c)	292	12	4.1	5	4	80.0
Beta-blocker (n=295 ^d)	287	4	1.4	8	3	37.5

^a21 patients had an unknown duration of P2Y12 inhibitor

^b3 patients had a contraindication for statins

^c6 patients with unknown LVEF

^d8 patients with unknown LVEF

(7.6%) discontinued the drug and 46 (18.3%) received prescriptions for decreased doses within the year. Reasons for discontinuation or drug reduction were side effect for 13 patients (20.0%), patient refusal for six patients (9.2%), a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) value in the target for two patients (3.1%), and unknown for the rest of the participants (67.7%).

Among patients with a suboptimal drug prescription at discharge, changes for an optimal prescription at 1 year were variable between drugs: an ACEI/ARB was introduced to 80% of the patients and aspirin to 25% of them. Statins were introduced or up-titrated to a high-intensity dose in 20.4% of the population.

3.5 Proportion of Patients with an Optimal Drug Regimen According to Guidelines

At discharge, 266 patients had received an optimal drug regimen as recommended (74.3%). In the subgroup of patients with LVEF ≥ 40% (n=276), 223 (80.8%) received

an optimal drug regimen, significantly more often than in the subgroup of patients with LVEF < 40% (n=71), 43 (60.6%) ($p < 0.001$). After 1 year, the rate of optimal prescription in the whole population decreased to 49.1% (135 patients from 275 with complete data). Among patients with LVEF ≥ 40% (n=225), 117 (52.0%) received an optimal drug regimen, whereas among patients with LVEF < 40% (n=50), 18 (36.0%) received an optimal drug regimen. The difference between the two groups is statistically significant ($p = 0.041$).

3.6 Predictors of Incomplete Adherence to Guidelines

Predictors of incomplete adherence to guidelines at discharge and at 1 year were further investigated using univariate and multivariate logistic regression models (Table 3). The number of patients included in this table is lower than the whole collective of patients we had for the analysis. This discrepancy is due to missing data for some predictors (i.e.,

dyslipidemia, smoking status, etc.). For the 1-year analysis, we had 21 patients missing data for the DAPT duration, which did not allow us to assess if the prescription was complete or incomplete. These patients were not taken into account in the analysis.

The univariate model showed that women, individuals aged > 65 years, patients with more comorbidities, patients with prior AMI, patients with LVEF < 40%, and patients with multivessel coronary disease were at increased risk for incomplete prescription of guideline medications at discharge. The strongest predictor of incomplete prescription of guideline medications was transfer to cardiac surgery for CABG (OR 10.87, $p < 0.005$). Indeed, from nine patients transferred to cardiac surgery, only two of them had a complete prescription of guideline medication at discharge, with P2Y12 inhibitor being the drug most often lacking. When all factors were entered together into a multivariate model, only female sex, active or former status as a smoker, LVEF < 40%, patients with multivessel disease, and patients transferred to cardiac surgery remained significantly associated with incomplete adherence to guidelines at discharge (OR_{adj} > 2.0).

The univariate model identified fewer significant predictors of incomplete prescription after 1 year, with age > 65 years, presence of a comorbidity, creatinine level > 110 µmol/L and LVEF < 40% being significant factors. When all factors were entered in a multivariate model, age > 65 years remained significantly associated with

incomplete adherence to guidelines (OR_{adj} 1.92, $p = 0.036$). As all patients being transferred to cardiac surgery for CABG had an incomplete prescription after 1 year, this predictor could not be taken into account for the 1-year analysis.

3.7 Readmission

Among 301 patients with available data on readmission at 1 year, 73 (24.3%) were readmitted within the year; 53 (17.6%) were readmitted for a cardiovascular event or a cardiac procedure. Reasons for readmission are presented in Table S3 in the electronic supplementary material. Factors associated with emergency readmission for acute cardiovascular disease were tested with univariate logistic regression models (see Table S4 in the electronic supplementary material). Incomplete adherence to guidelines at discharge was not significantly associated with rate of readmission.

4 Discussion

We found high adherence to guidelines for the prescription of medications for STEMI patients. At discharge, 74.3% of patients had received an optimal drug prescription. After 1 year, the percentage had decreased to 49.1%. These results are encouraging, but still show an incomplete implementation of secondary prevention drugs. The decrease in prescription rate within the year was most apparent for prescriptions

Table 3 Predictors of incomplete guideline adherence at discharge and after 1 year

	Incomplete prescription at discharge						Incomplete prescription at 1 year					
	Univariate logistic regression ($n = 352$ – 358)			Multivariate logistic regression ($n = 332$)			Univariate logistic regression ($n = 277$ – 282)			Multivariate logistic regression ($n = 261$)		
	OR	95% CI	<i>P</i> value	OR _{adj}	95% CI	<i>P</i> value	OR	95% CI	<i>P</i> value	OR _{adj}	95% CI	<i>P</i> value
Female sex	1.81	1.07–3.07	0.026	2.54	1.29–5.02	0.007	1.47	0.82–2.62	0.195	1.16	0.59–2.30	0.668
Age > 65 yr	2.27	1.39–3.69	0.001	1.22	0.64–2.33	0.541	2.61	1.60–4.28	0.000	1.92	1.04–3.53	0.036
BMI > 25 kg/m ²	0.87	0.54–1.42	0.581	0.95	0.52–1.75	0.878	0.69	0.42–1.12	0.133	0.63	0.36–1.10	0.106
Active/former smoker	1.53	0.89–2.61	0.123	2.29	1.16–4.50	0.017	0.62	0.37–1.03	0.064	0.91	0.51–1.62	0.748
Dyslipidemia	0.79	0.49–1.29	0.353	0.75	0.41–1.39	0.368	1.12	0.68–1.83	0.662	1.10	0.62–1.94	0.741
Diabetes	1.21	0.63–2.34	0.557	0.61	0.26–1.47	0.276	0.74	0.36–1.53	0.424	0.56	0.24–1.32	0.185
Hypertension	1.57	0.97–2.52	0.065	1.08	0.57–2.05	0.818	1.34	0.83–2.17	0.230	0.96	0.53–1.75	0.904
Comorbidity present	1.71	1.05–2.78	0.030	1.34	0.74–2.45	0.337	1.88	1.12–3.17	0.017	1.70	0.94–3.08	0.078
Creatinine > 110 µmol/L	1.62	0.89–2.93	0.107	1.50	0.70–3.22	0.292	2.18	1.11–4.27	0.023	1.69	0.78–3.67	0.185
Prior AMI	2.19	1.16–4.16	0.016	1.66	0.73–3.76	0.228	1.39	0.68–2.82	0.365	1.32	0.57–3.05	0.513
Prior CABG	3.74	0.98–14.22	0.053	2.53	0.49–12.90	0.265	1.43	0.24–8.72	0.695	1.13	0.16–8.14	0.902
LVEF < 40%	2.74	1.56–4.81	0.000	2.49	1.27–4.85	0.008	1.93	1.02–3.63	0.043	1.70	0.83–3.48	0.148
Multivessel disease	2.40	1.42–4.05	0.001	2.07	1.11–3.86	0.022	0.92	0.57–1.48	0.718	0.71	0.41–1.23	0.225
Cardiac surgery transfer	10.87	2.22–53.32	0.003	9.66	1.46–63.75	0.018	1.00	na	na	1.00	na	na

Significant *P* values (< 0.05) are in bold

AMI acute myocardial infarction, BMI body mass index, CABG coronary artery bypass grafting, LVEF left ventricular ejection fraction, na not applicable

of statins and P2Y12 inhibitors, with many patients reporting side effects as the reason for decreasing the drug dose, discontinuation of the drug, or switching to another drug entirely. This result highlights that STEMI patients suffer from side effects more frequently than patients enrolled in clinical studies. Our results show the difficulty of following guidelines in a real-life setting over the long term. Moreover, we showed that a drug that is not optimally prescribed at the time of discharge is rarely introduced within the year by general practitioners (GPs), except for ACEIs or ARBs. GPs are confident with the discharge prescription from specialists. These results show the importance of an optimal prescription at discharge and are supported by the literature, which largely showed an effect of optimal prescription at discharge on 1-year mortality after STEMI [13, 20].

Our results were consistent with the finding of other registries in Switzerland with a general high rate of prescription of recommended drugs [14]. Compared to registries from other countries, we found a better optimal prescription rate at discharge and at 1 year [20, 21]. However, the results of registries are highly dependent on the method used to assess optimal drug prescription. A recent study conducted in the United States used the same method as we did (i.e., including contraindication assessment and statin dose) and showed similar results to ours, with an unexpected high adherence to guidelines [22]. We must be very aware of the method used for the assessment of outcomes before benchmarking and assessing the quality of care.

Multivariate analysis showed that patients with incomplete prescription of guideline medications at the time of discharge were more likely to be women and individuals with comorbidities and reduced LVEF. We also found that transfer to cardiac surgery was the strongest predictor of incomplete prescription of guideline medication. This last result is explained by the reluctance of surgeons to prescribe DAPT after CABG. Despite the fact guidelines recommend the use of DAPT after ACS requiring CABG [8, 23], surgeons from our institution fear pericardial blood effusion after surgery, and DAPT is still a subject of discussion.

The difference in prescription rate at discharge between men and women is consistent with previous studies [24, 25]. In our study population, we found that the disparity between men and women occurred mainly with the prescription of statins, women receiving more often medium- or low-intensity statin therapy than men (24.7% vs 11.4% for men). The reasons for this gender disparity in the likelihood of receiving all recommended ACS prescriptions remain to be elucidated. Smolina et al. hypothesized that perceived risk for adverse outcomes after ACS is lower for young women because of a traditional school of thought dictating that cardiovascular disease is primarily a male disease [25]. However, clinical studies reported no difference by gender in terms of the safety or efficacy of any of the drugs after

ACS, and women should receive the same intensity of statin therapy as men [6].

At 1 year, elderly patients (i.e., > 65 years) were more likely to have a suboptimal prescription. Older age is also already known as a risk factor for suboptimal prescription [24, 26–28]. We hypothesize that the disparity we found in our results is partly due to this perceived risk of MI recurrence and to the perceived risk of side effects, older patients being more likely to develop side effects due to polypharmacy [26]. However, Tomasevic et al. showed recently that the subgroup of older and comorbid patients with ACS benefit from an optimal post-ACS treatment, with a reduction in the 1-year mortality [13].

Finally, our findings suggest that clinicians are less aggressive with women and more fragile patients (elderly, comorbid patients, patients with reduced LVEF) than with individuals with fewer co-morbidities. We must therefore remind prescribers of the unequivocal benefits of secondary prevention in all of the STEMI population and encourage the prescription of optimal therapy to all patients.

Another important finding of our study is that BBs and ACEIs/ARBs were largely prescribed in the whole STEMI population. In patients with preserved LVEF, we found that 83.3% of patients received a BB and 94.2% received an ACEI/ARB at hospital discharge. However, the systematic use of these two classes of drugs in a modern population with a low prevalence of reduced ejection fraction is today questioned [29–31]. The reason is that studies proving their beneficial effects were conducted in the 1980s, prior to the implementation of new strategies of revascularization and the use of potent antithrombotic drugs and statins [32–38]. Several observational studies tried to assess the efficacy of BBs in the population with preserved LVEF, but results were contradictory, some studies showing a beneficial impact [39–42] and others not [29, 30, 43, 44]. Unfortunately, all these studies were based on registries with their known limitations. To this day, no randomized controlled trial has assessed the efficacy of BBs and ACEIs/ARBs for patients with preserved LVEF. As a consequence, current American and European guidelines still advocate the use of BBs and ACEIs/ARBs in all patients after STEMI, but with a class IIb level A and class IIa level A recommendation, respectively. The classes rise to I level A for patients with reduced LVEF [12, 45]. The high rate of ACEI/ARB prescription in patients with preserved LVEF can be explained by the high prevalence of patients with hypertension, ACEI/ARB being the first choice antihypertensive class post-AMI. BBs are also still widely prescribed, and the dose should in practice be up-titrated to the highest dose tolerated. This study does not address the doses of BB being prescribed, but we feel that they are often low and rarely up-titrated after discharge. This hypothesis could be addressed in a study dedicated to this subject. Therefore, the prescription of BB

with low doses to patients with preserved LVEF could be questioned. At this time, there is no clear evidence in favor of their systematic use in the long term. However, the fear of ventricular arrhythmias as a complication of STEMI stays a strong argument in favor of BB prescription in the post-infarct period. We must now assess if BBs are still useful in the long term to reduce the morbi-mortality of STEMI patients. To drastically change the practice and have arguments to stop their prescription, we are now waiting for large randomized controlled trials to answer this question. In the meantime, cardiologists will probably remain careful and continue to prescribe these drugs in the whole STEMI population.

4.1 Implication for Clinical Practice

Although our study was conducted in a tertiary hospital and cannot be generalized to all centers, we were able to show that the prescription of an optimal medication regimen at discharge for STEMI patients was achievable. We reached a very high level of optimal prescription compared to other registries. In Switzerland, practitioners are in general disciplined to follow guidelines. Additionally, Switzerland is a small country with a highly developed healthcare system; information is then easily passed through different hospitals. Nevertheless, in modern healthcare, quality of care is becoming increasingly important, and our scope would be to reach a 100% rate of optimal prescription. Therefore, to reach a 100% rate of prescription at discharge, we plan to introduce a standardized prescription for all STEMI patients, with a reason for nonprescription being mandatory in the discharge letter. This will automatically reduce the rate of suboptimal prescription at discharge, and it will also give information to the GP about the reason for the lack of a medication. This will then allow the GP to rethink the whole prescription over the long term and reduce the rate of suboptimal prescription.

4.2 Limitations and Bias

The major limitation of our study is the small study population. Our hospital is a referral center in a small part of Switzerland. However, this study will allow centers to make a benchmark for quality of care of STEMI patients.

Another limitation of our study is the presence of a recall bias. We assessed the prescriptions provided at 1-year follow-up with a call to the patient, rather than the prescriber. Patients were asked to report on the previous 1-year period and likely provided incomplete information. We tried to minimize this phenomenon by asking patients to read what was written in their drug packages or by contacting the physician when the patient had any doubt about the accuracy of their reporting. Reasons for non-prescription at 1 year were

also difficult to assess. Patients did not know reasons for a drug withdrawal from their practitioner, which resulted in a lot of unknown reasons in our results. Selection bias may also have colored the results presented above, suggested by a higher proportion of young patients that were lost to follow-up. Younger patients being not retired have less time to devote to support of a clinical study.

5 Conclusion

The present results provided information about the care provided for STEMI patients in a real-life clinical setting. The data collected showed that recommended medications were prescribed with high frequency at discharge (74.3%) and decreased at 1 year (49.1%). We also showed that patients most likely to receive a suboptimal prescription were women, elderly, and patients with comorbidities. We must therefore attempt to reduce the frequency of prescription errors at the time of discharge and implement a standardized prescription for all patients. Establishing such preventive measures should improve the quality of care provided to STEMI patients.

Funding No external funding was used to conduct this study/prepare this article.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest All authors have completed the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Christel Bruggmann, Juan Fernando Iglesias, Rachel Fesselet, Marianne Gex-Fabry, Farshid Sadeghipour, Pierre Vogt and Pierre Voirol declare that they have no potential conflicts of interest that might be relevant to the contents of this article.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2929. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu378>.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.

3. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23(15):1190–201.
4. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.008>.
5. Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, Fowlis RA, McAvinue TG, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol*. 2004;94(1):25–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.024>.
6. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109(6):745–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112577.69066.CB>.
7. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1842>.
8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2014;46(4):517–92. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu366>.
9. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529–55. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742c84>.
10. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999–3054. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr236>.
11. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2432–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.824>.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
13. Tomasevic D, El Khoury C, Subtil F, Dubien PY, Bochaton T, Serre P, et al. Effect of optimal medical therapy at discharge in patients with reperfused ST-segment elevation myocardial infarction on 1-year mortality (from the Regional RESCUE Registry). *Am J Cardiol*. 2018;121(4):403–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.002>.
14. Auer R, Gencer B, Raber L, Klingenberg R, Carballo S, Carballo D, et al. Quality of care after acute coronary syndromes in a prospective cohort with reasons for non-prescription of recommended medications. *PLoS One*. 2014;9(3):e93147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093147>.
15. Welker J, Auer R, Gencer B, Muller O, Cornuz J, Matter CM, et al. Hospital revascularisation capability and quality of care after an acute coronary syndrome in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14275. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14275>.
16. Gencer B, Rodondi N, Auer R, Raber L, Klingenberg R, Nanchen D, et al. Reasons for discontinuation of recommended therapies according to the patients after acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med*. 2015;26(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.12.014>.
17. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, Fonarow GC, Gokak S, Grady KL, et al. 2017 AHA/ACC clinical performance and quality measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017. <https://doi.org/10.1161/hcq.0000000000000032>.
18. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(1):34–59. <https://doi.org/10.1177/2048872616643053>.
19. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):8–12. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.7>.
20. Hoedemaker NPG, Damman P, Ottervanger JP, Dambrink JHE, Gosselink ATM, Kedhi E, et al. Trends in optimal medical therapy prescription and mortality after admission for acute coronary syndrome: a 9-year experience in a real-world setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(2):102–10. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy005>.
21. Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, Goldberg RJ. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: a systematic review. *Heart Lung J Crit Care*. 2015;44(4):299–308. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.02.004>.
22. Fox AN, Skrepnek GH, Miller JL, Schwier NC, Ripley TL. Optimal medical therapy prescribing patterns and disparities identified in patients with acute coronary syndromes at an academic medical center in an area with high coronary heart disease-related mortality. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0308-x>.
23. Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(10):927–64. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000182>.
24. Nguyen HL, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Gurfinkel EP, et al. Age and sex differences, and changing trends, in the use of evidence-based therapies in acute coronary syndromes: perspectives from a multinational registry. *Coron Artery Dis*. 2010;21(6):336–44. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32833ce07c>.
25. Smolina K, Ball L, Humphries KH, Khan N, Morgan SG. Sex disparities in post-acute myocardial infarction pharmacologic treatment initiation and adherence: problem for young women. *Circ Cardiovasc Quality and Outcomes*. 2015;8(6):586–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001987>.

26. Tran CT, Laupacis A, Mamdani MM, Tu JV. Effect of age on the use of evidence-based therapies for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148(5):834–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.11.028>.
27. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ramos-Cuadra JA, Diaz-Castellanos MA, Issa-Khozouz Z, Reina-Toral A, et al. Influence of age on clinical course, management and mortality of acute myocardial infarction in the Spanish population. *Int J Cardiol*. 2002;85(2–3):285–96.
28. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or = 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1790–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.066>.
29. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12–20. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy034>.
30. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. beta-Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2710–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578>.
31. Nishino T, Furukawa Y, Kaji S, Ehara N, Shiomi H, Kim K, et al. Distinct survival benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers in revascularized coronary artery disease patients according to history of myocardial infarction. *Circ J*. 2013;77(5):1242–52.
32. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385–90.
33. Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;51(8):1282–8.
34. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313(17):1055–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510243131705>.
35. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1983;308(11):614–8. <https://doi.org/10.1056/nejm198303173081102>.
36. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1999;342(8875):821–8.
37. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343(8906):1115–22.
38. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345(8951):669–85.
39. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, et al. Long-term effect of beta-blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. *Heart Vessels*. 2016;31(4):441–8. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0624-2>.
40. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Dieguez A, Gonzalez-Ferreiro R, Lopez-Lopez A, Bouzas-Cruz N, et al. Prognostic benefit of beta-blockers after acute coronary syndrome with preserved systolic function. Still relevant today? *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2015;68(7):585–91. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.07.028>.
41. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1773–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.071>.
42. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730–7.
43. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, et al. Meta-analysis of relation between oral beta-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1529–38. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.057>.
44. Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S, et al. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1225–33. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.048>.
45. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–425. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>.

Affiliations

Christel Bruggmann^{1,2}  · Juan F. Iglesias³ · Marianne Gex-Fabry⁴ · Rachel Fesselet⁵ · Pierre Vogt⁵ · Farshid Sadeghipour^{1,2} · Pierre Voirol^{1,2}

¹ Service of Pharmacy, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

² School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

³ Service of Cardiology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

⁴ University of Geneva, Geneva, Switzerland

⁵ Service of Cardiology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

3.2 Article 2

Beta-blocker use and up-titration after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a cohort study

C. Bruggmann, S. Fournier, A. Panchaud, O. Muller, F. Sadeghipour, P. Voirol

Article soumis dans sa version révisée dans Swiss Medical Weekly

Contexte : La Société européenne de cardiologie recommande la prescription de bêta-bloquants (BB) après un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI). La classe et le niveau de recommandation dépendent de la présence d'un dysfonctionnement du ventricule gauche [fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40 %, classe I niveau A ; FEVG ≥ 40 %, classe IIa niveau B]. En pratique clinique, les BB devraient être titrés aux doses cibles tant que les patients les tolèrent. L'objectif de cette étude était d'évaluer les schémas de prescription et de titration des doses de BB après un STEMI entre la sortie d'hôpital et un an après la sortie.

Méthode : Cette étude observationnelle a inclus des patients admis dans un hôpital universitaire avec un diagnostic de STEMI entre avril 2014 et avril 2016. Les patients présentant des contre-indications aux BB ont été exclus de l'étude. Les outcomes primaires étaient la prescription des BB à la sortie de l'hôpital et après un an, ainsi que l'évolution des doses de BB au cours de l'année. Les BB ont été classées en trois catégories, "pas de BB", "BB dose faible" (< 50 % de la dose cible) ou "BB dose élevée" (≥ 50 % de la dose cible) en fonction de la prescription. Comme outcomes secondaires, nous avons évalué si les prescriptions de BB étaient différentes selon le type d'hôpital dont les patients sont sortis (universitaire ou périphérique), et nous avons évalué certains facteurs pouvant prédire une non-prescription de BB à un an.

Résultat : Au total, 266 patients ont été suivis pendant un an. Sur les 217 patients avec une FEVG ≥ 40%, 197 (90,8%) ont reçu un BB à leur sortie d'hôpital. À la sortie, les doses étaient élevées pour 13 (6,0 %) et faibles pour 184 (84,8 %) patients. Dans ce dernier groupe, neuf (4,9 %) doses ont été titrées à des doses élevées au cours de l'année suivant le STEMI. Sur les 49 patients présentant une FEVG < 40 %, 46 (93,9 %) ont reçu un BB à la sortie. Les doses étaient élevées pour 3 (6,1 %) et faibles pour 43 (87,8 %) patients. Dans ce dernier groupe, deux (4,7 %) doses ont été titrées à une

dose élevée au cours de l'année suivant le STEMI. Les patients sans BB à un an étaient plus susceptibles d'avoir eu un court séjour à l'hôpital universitaire pendant l'événement.

Conclusion : la prescription de BB après un STEMI reste fréquente, mais la majorité des doses prescrites sont faibles et peu titrées à la hausse dans l'année suivant le STEMI. Nos résultats mettent en évidence les changements intervenus dans la pratique clinique au cours des dernières décennies, qui corroborent avec les résultats des dernières études sur les BB en post-STEMI montrant un intérêt surtout chez les patients avec une FEVG < 40%. Ces résultats restent malgré tout préoccupants pour les patients avec une dysfonction ventriculaire.

**Beta-blocker use and up-titration after acute ST-segment elevation
myocardial infarction: a cohort study**

**C. Bruggmann^{abc}, S. Fournier^d, A. Panchaud^{abc}, O. Muller^d, F. Sadeghipour^{abc}, P.
Voirol^{abc}**

^a Pharmacy Service, University Hospital of Lausanne, and University of Lausanne,
Lausanne, Switzerland

^b School of Pharmacy, University of Geneva, Geneva, Switzerland

^c Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva,
University of Lausanne, Switzerland

^d Cardiology Service, University Hospital of Lausanne, and University of Lausanne,
Lausanne, Switzerland

Correspondence:

Christel Bruggmann

Service de Pharmacie BH04

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

1011 Lausanne CHUV

Switzerland

E-mail: christel.bruggmann@chuv.ch

Telephone: +41 79 614 67 14

Running title: BB use and up-titration after STEMI

Word count (excluding abstract, tables, figures and references): 3465

Key words: acute coronary syndrome, ST segment elevation myocardial infarction,
guideline adherence, beta blockers

Revised version submitted in *Swiss Medical Weekly*

Summary

BACKGROUND: The European Society of Cardiology recommends beta blocker (BB) prescription after ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Evidence for BB indication depends on the presence of left ventricular dysfunction [left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%, class I level A; LVEF ≥ 40%, class IIa level B]. In clinical practice, BBs should be up-titrated to target doses as long as patients tolerate them. The aim of this study was to assess the patterns of BB prescription and up-titration after STEMI for 1 year after hospital discharge.

METHODS: This observational study included patients admitted to a tertiary hospital for STEMI between April 2014 and April 2016. Patients with BB contraindications were excluded from the study. The primary outcomes were the patterns of BB prescription at discharge and 1 year, and the evolution of BB doses over the year. BB doses were classified as low (<50% of the target dose) and high (≥50% target). As secondary outcomes, we assessed whether the BB prescriptions were different according to the type of hospital (i.e. university vs district) the patients were discharged, and we assessed whether a short length of stay during the index event was related to a poor BB prescription at one-year.

RESULTS: Overall, 266 patients were followed for 1 year. Of the 217 patients with LVEFs ≥ 40%, 197 (90.8%) received BB prescriptions at hospital discharge. At time of discharge, doses were high for 13 (6.0%) and low for 184 (84.8%) patients. In the latter group, nine (4.9%) doses were up-titrated to high during the year after STEMI. Of the 49 patients with LVEFs < 40%, 46 (93.9%) received BB prescriptions at discharge. Doses were high for 3 (6.1%) and low for 43 (87.8%) patients. In the latter group, two (4.7%) doses were up-titrated to high during the year after STEMI. Patients shortly transferred to district hospitals were more likely to have no BB prescription at discharge in both LVEF groups. Finally, patients without any BB

prescription at one-year were more likely to have a short university hospital stay during the index event.

CONCLUSION: BB prescription after STEMI remains prevalent, but most doses are low and up-titration within 1 year is rare, which raises concern, particularly for patients with LVEFs < 40%. Our findings highlight the changes in clinical practice over the last decades, which corroborate with the last evidence-based findings.

Introduction

For decades, beta blockers (BBs) have been known to improve survival after ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) [1-4]. Current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and American College of Cardiology Foundation/American Heart Association advocate BB use for secondary prevention in all patients who have had STEMI, unless contraindicated [5, 6]. However, all studies to date of the efficacy of BBs were conducted in the 1980s, before the introduction of reperfusion with percutaneous coronary intervention (PCI). With the use of this reperfusion strategy, BB use has been called into question. Recent studies have yielded stronger evidence for the beneficial effects of BBs in high-risk patients, such as those with reduced left ventricular ejection fractions (LVEFs), anterior wall infarction, or heart failure (HF), than for patients with low-risk [7-11]. Consequently, the current ESC guidelines provide distinct classes of recommendations according to LVEF function: class IIa level A for patients with LVEFs $\geq 40\%$ and class I level A for patients with LVEFs $< 40\%$ [5].

European STEMI guidelines provide no BB dosage recommendation [5]. American STEMI guidelines advocate up-titration of the dose to a target of 200 mg metoprolol once daily or carvedilol 25 mg twice daily [6]. High BB doses (i.e., 200 mg metoprolol [12, 2], 50 mg carvedilol [7], and 180–240 mg propranolol [1]) have been used in all studies demonstrating the efficacy of these drugs to date. However, patients included in these studies were younger and less polymorbid than those in the real-life population and the studies were conducted in the pre-PCI era. Observational studies have been conducted to assess whether low BB doses are equivalent to high doses in terms of morbidity and mortality reduction after acute coronary syndrome (ACS) in the modern era [13-15]. None of these studies has shown that high BB doses are superior to lower doses, but patients were not grouped according to LVEF, an

important factor for long-term risk stratification. Thus, the use of high BB doses after myocardial infarction should still be assumed to be required to achieve effectiveness, particularly in patients with reduced LVEFs. When LVEF dysfunction is diagnosed, common practice is usually based on the guidelines of the HF; these guidelines advocate the use of bisoprolol, metoprolol, carvedilol, or nebivolol with evidence-based dosing and specific target doses [16].

In clinical practice, BBs are introduced mainly at reference centers at low doses due to tolerance issues such as hypotension, bradycardia, and fatigue. Gradual up-titration requires time, but many patients admitted for STEMI are discharged home within a few days or transferred to district hospitals very shortly after the procedure. We believe that this situation leads to poor post-PCI up-titration, with many patients continuing to receive their initial prescribed doses.

Accordingly, we evaluated long-term BB prescription patterns in a cohort of patients with STEMI admitted to a university hospital in Switzerland. We determined the proportions of target-dose BB prescriptions at the time of discharge and 1 year post-PCI. We also assessed the proportion of up-titration among patients initially discharged with below-target doses and explored whether short hospital stays or transfer to district hospitals increased the risk of not receiving BBs at 1 year post-PCI.

Methods

Study design

This observational study was conducted with data from a local database, containing all data about ACS patients admitted in the University Hospital of Lausanne and who agreed to share their data. Only data from patients admitted with suspicion of STEMI to the University Hospital of Lausanne were considered for inclusion in this study.

The local ethics committee of Canton de Vaud approved the local database in 2005 as part of the AMIS Plus project (n° 44/05).

Study population

We consecutively included all patients aged ≥ 18 years admitted to our hospital for STEMI between 15 April 2014 and 15 April 2016 who had confirmed STEMI diagnoses and the capacity for discernment and communication in French, and who provided written informed consent. The diagnosis of STEMI required clinical signs of characteristic retrosternal pain for <12 h and electrocardiographic evidence of ST segment elevation in more than two contiguous derivations, a new bundle branch block, or ST segment depression ≥ 0.5 mm in the V1–V3 leads. Patients anticipated to be unreachable after 1 year (e.g., homeless or residing outside of Switzerland) and those with BB contraindications were excluded from the analysis. Recognized contraindications were hypotension (systolic blood pressure < 100 mmHg) and bradycardia (heart rate < 60 bpm) on the day of discharge, acute HF, atrioventricular (AV) block, and BB intolerance or refusal (as noted in discharge letters and medical records). Patients for whom data (e.g., on LVEF or vital signs) were incomplete were also excluded.

Data collection

All data were collected prospectively and entered into the local database. Baseline data were collected from the hospital's electronic patient records and included characteristics of interest like age, sex, cardiovascular risk factors, co-morbidities, medical history, vital signs during hospitalization, type of coronary artery disease (CAD), therapeutic strategy employed for the management of STEMI, LVEF after the acute care. Data on prescriptions at discharge were collected from district hospitals in cases of transfer by an agreement with the district hospitals. At the end of the

inclusion period, we forwarded the list of transferred patients and their transfer date to a responsible person in each of the district hospitals. The prescription list for each patient was then sent to us by post. One year after PCI, a pharmacist trained for study participation contacted participants by telephone and used a structured questionnaire to obtain information about their medical care, including all drug prescriptions, doses, and reasons for withdrawal or change; rehospitalization and reinfarction; and cardio-rehabilitation program participation. To enhance the accuracy of the information collected during these telephone interviews, participants were asked to read aloud the drug names and doses written on their medication packages. When a patient was unable to provide complete or clear information, the prescriber or pharmacy was contacted to obtain accurate and complete data.

Primary outcomes

The primary outcomes of interest were BB dose category prescribed (at discharge and 1 year, and the evolution of BB doses (i.e., BB introduction, withdrawal, up-titration, reduction, no change) during the year. We categorized BB doses as none, low (<50% target), and high $\geq$ 50% target). Target BB doses were those defined in the official drug information or in clinical trials: metoprolol, 200 mg; carvedilol, 50 mg; bisoprolol, 10 mg; atenolol, 100 mg; and propranolol, 180 mg.

Secondary outcomes

Secondary outcomes were the proportions of patients in the BB dose categories (none, low, and high) at discharge, assessed according to hospital type (university or district). We also descriptively analyzed the effects of the length of university hospital stay, transfer to a district hospital, and cardio-rehabilitation program participation on BB prescription at 1 year.

Statistical analysis

Binary and categorical variables were expressed as frequencies with percentages and compared with chi-squared test. Continuous variables were expressed as median values with interquartile ranges (IQRs) and compared with Student's t-test. We used the chi-squared test to assess differences in the proportions of patients with BB introduction and up-titration within the 1-year study period, differences in BB prescription according to discharge hospital type, and frequency of BB prescription at 1 year according to the length of hospital stay in the university hospital during the STEMI event (≤ 2 and > 2 days). All analyses were stratified according to LVEF ($\geq 40\%$ and $< 40\%$). All tests were two tailed, with a significance level of $p < 0.05$. The statistical analyses were performed using STATA software (version 14; Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

Study population and baseline characteristics

During the study period, 597 patients were admitted to Lausanne University Hospital for suspected STEMI, and their data were entered into the local database. After the application of exclusion criteria, data from 358 patients were included at baseline; 303 of these patients were followed for 1 year. After further exclusion of patients due to missing data ($n = 9$) or BB contraindication (hypotension, $n = 14$; bradycardia, $n = 9$; bradycardia and hypotension, $n = 3$; AV block, $n = 1$; acute HF, $n = 1$), data from 266 patients were included in the analysis (Figure 1).

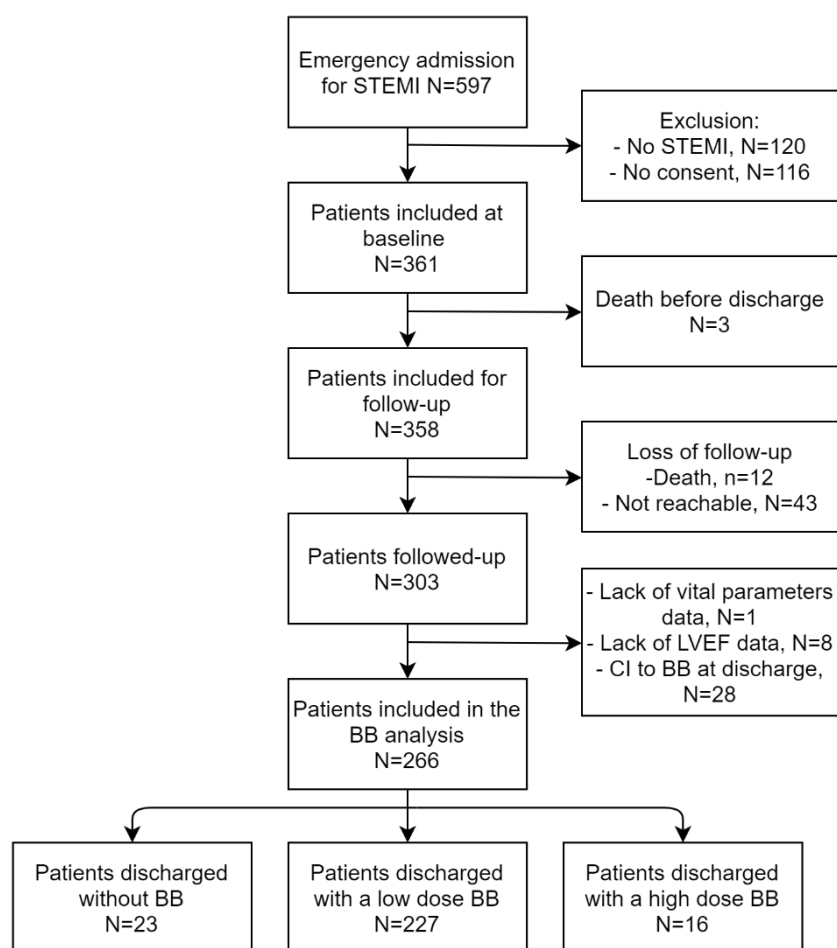


Figure 1: Flow chart of patient inclusion (15 April 2014–15 April 2016). STEMI, ST segment elevation myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; CI, contraindication; BB, beta blocker

The majority (77.1%) of patients were men, and the median age was 63.7 years (IQR, 55.0–73.0 years). Cardiovascular risk factors were prevalent in the study population. Most patients were treated with PCI; 1.3% underwent coronary artery bypass grafting. About 15% of the cohort had LVEFs < 40%. Patients without BB prescriptions at discharge were older than those with such prescriptions. All other characteristics were similar between groups (Table 1).

Table 1: Patient characteristics according to beta blocker (BB) prescription at discharge ($n = 266$).

Characteristic		No BB at discharge ($n = 23$)	BB at discharge ($n = 243$)	Low BB dose at discharge ($n = 227$)	High BB dose at discharge ($n = 16$)
Age, median (IQR)		67.6 (52.2–73.0)	63.6 (55.3–73.0)	62.9 (55.3–73.0)	66.7 (54.9–71.5)
Age group, years, n (%)	<55	8 (34.8)	59 (24.3)	55 (24.2)	4 (25.0)
	55–64	1 (4.4)	73 (30.0)	70 (30.9)	3 (18.8)
	65–74	9 (39.1)	63 (25.9)	56 (24.7)	7 (43.8)
	≥75	5 (21.7)	48 (19.8)	46 (20.3)	2 (12.5)
Male, n (%)		17 (73.9)	188 (77.4)	176 (77.5)	12 (75.0)
BMI, kg/m ² , n (%)	<25	8 (34.8)	91 (37.5)	84 (37.0)	7 (43.8)
	25–29.9	10 (43.5)	101 (41.6)	96 (42.3)	5 (31.3)
	≥30	5 (21.7)	51 (21.0)	47 (20.7)	4 (25.0)
CV risk factors, n (%)					
Smoking	Never	5 (21.7)	86 (35.4)	78 (34.4)	8 (50.0)
	Former	6 (26.1)	66 (27.2)	64 (28.2)	2 (12.5)
	Current	12 (52.2)	91 (37.5)	85 (37.4)	6 (37.5)
Family history of CAD ¹		7 (30.4)	67 (31.2)	63 (31.2)	4 (30.8)
Hypertension		10 (43.5)	110 (45.3)	99 (43.6)	11 (68.8)
Dyslipidemia ²		14 (63.6)	155 (64.9)	146 (65.2)	9 (60.0)
Diabetes ³		4 (18.2)	28 (11.6)	26 (11.5)	2 (12.5)
Medical history, n (%)					
Comorbidities (any)		8 (34.8)	80 (32.9)	75 (33.0)	5 (31.3)
History of ACS ³		2 (8.7)	33 (13.7)	32 (14.2)	1 (6.3)
History of CABG ³		0 (0.0)	7 (2.9)	7 (3.1)	0 (0.0)
History of PCI ⁴		1 (4.4)	34 (14.1)	32 (14.2)	2 (12.5)
Vital signs, ⁵ median (IQR)	SBP (mmHg)	116 (104–130)	116 (107–129)	115 (107–129)	121 (117–130)
	DBP (mmHg)	71 (63–76)	70 (62–79)	69 (62–78)	78.5 (71.5–83.5)
	HR (bpm)	74 (64–81)	68 (63–80)	73 (64–81)	80 (75–89)
Laboratory values, median (IQR)	Total cholesterol (mmol/L) ⁶	5.0 (4.1–5.6)	5 (4.2–5.8)	5 (4.2–5.8)	4.7 (4.1–5.2)
	Creatinine (μmol/L) ⁷	80 (64–86)	85 (74–98)	86 (75–98)	81 (65–99)
Coronary disease type, n (%)	Monovessel	8 (34.8)	102 (42.0)	96 (42.3)	6 (37.5)
	Multivessel	15 (65.2)	141 (58.0)	131 (57.7)	10 (62.3)
LVEF, n (%)	<30%	0 (0.0)	9 (3.7)	9 (4.0)	0 (0.0)
	30–39%	3 (13.0)	37 (15.2)	34 (15.0)	3 (18.8)

	≥40%	20 (87.0)	137 (81.1)	184 (81.1)	13 (81.3)
Therapeutic strategy, n (%)	PCI	23 (100.0)	238 (97.9)	222 (97.8)	16 (100.0)
	CABG	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.3)	0 (0.0)
	Conservative treatment	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)
Co-prescriptions, n (%)	Aspirin	23 (100.0)	239 (98.4)	223 (98.2)	16 (100.0)
	P2Y12 inhibitor	23 (100.0)	241 (99.2)	225 (99.1)	16 (100.0)
	Statin	21 (91.3%)	234 (96.3)	219 (96.5)	15 (93.8)
	ACEI	21 (91.3)	230 (94.7)	214 (94.3)	16 (100.0)

IQR = interquartile range; BMI = body mass index; CV = cardiovascular; CAD = coronary artery disease; ACS = acute coronary syndrome; CABG = coronary artery bypass surgery; PCI = percutaneous coronary intervention; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; HR= heart rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Data missing for ¹28, ²⁵, ³², ⁴¹, ⁵⁶, ⁶⁴⁰, and ⁷15 cases.

BB prescription and dosing from discharge to 1 year

At time of discharge, 91% of the patients were prescribed BB of which 83% had low dose. At 1 year, the proportions of BB doses had changed only slightly in all groups. No difference in BB introduction or up-titration to ≥50% of the target dose was observed between LVEF groups. Overall, the rate of BB withdrawal was about 12%; reasons for withdrawal were not provided in the study data. Among patients discharged with high BB doses ($n = 16$), seven (43.8%) had their doses reduced and one (6.3%) had the BB withdrawn during the year (Table 2).

Table 2: Beta blocker (BB) prescription at discharge and 1 year, stratified by left ventricular ejection fraction (LVEF), with evolution over this period ($n = 266$).

Time of assessment	LVEF < 40% ($n = 49$)			LVEF $\geq$ 40% ($n = 217$)		
	No BB	Low BB dose	High BB dose	No BB	Low BB dose	High BB dose
Discharge, n (%)	3 (6.1)	43 (87.8)	3 (6.1)	20 (9.2)	184 (84.8)	13 (6.0)
No change	2 (66.7)	37 (86.0)	3 (100.0)	15 (75.0)	151 (82.1)	5 (38.5)
Introduction	1 (33.3)	-	-	5 (25.0)	-	-
Withdrawal	-	4 (9.3)	-	-	24 (13.0)	1 (7.7)
Up-titration	-	2 (4.7)	-	-	9 (4.9)	-
Dose reduction	-	-	-	-	-	7 (53.8)
1 year, n (%)	6 (12.2)	38 (77.6)	5 (10.2)	40 (18.4)	163 (75.1)	14 (6.5)

Of 243 patients discharged with BB prescriptions, 194 (86.6%) received metoprolol at a median daily dose of 25 mg (IQR, 12.5–37.5 mg). The remaining patients received bisoprolol [$n = 14/243$ (5.8%); median daily dose, 2.5 mg (IQR, 2.5–5 mg)], carvedilol [$n = 10/243$ (4.1%); median daily dose, 9.375 mg (IQR, 6.25–12 mg)], nebivolol [$n = 5/243$ (2.1%), median daily dose, 2.5 mg (IQR, 2.5–5 mg)] and propranolol [$n = 1/224$ (0.5%); daily dose, 80 mg]. All raw data about the BB prescriptions are also provided in supplementary material S1.

Secondary outcomes

Impact of hospital type on BB prescription at discharge

More patients were discharged without BB prescriptions from district hospitals than from the university hospital. The proportion of patients with high BB doses at discharge was greater in the district hospital discharge group, regardless of LVEF. The difference between the proportions no BB, low dose BB and high dose BB at

discharge from university hospital versus district hospital was significant in the LVEF < 40% group ($p = 0.03$), but not in the LVEF $\geq 40\%$ group (Figure 2).

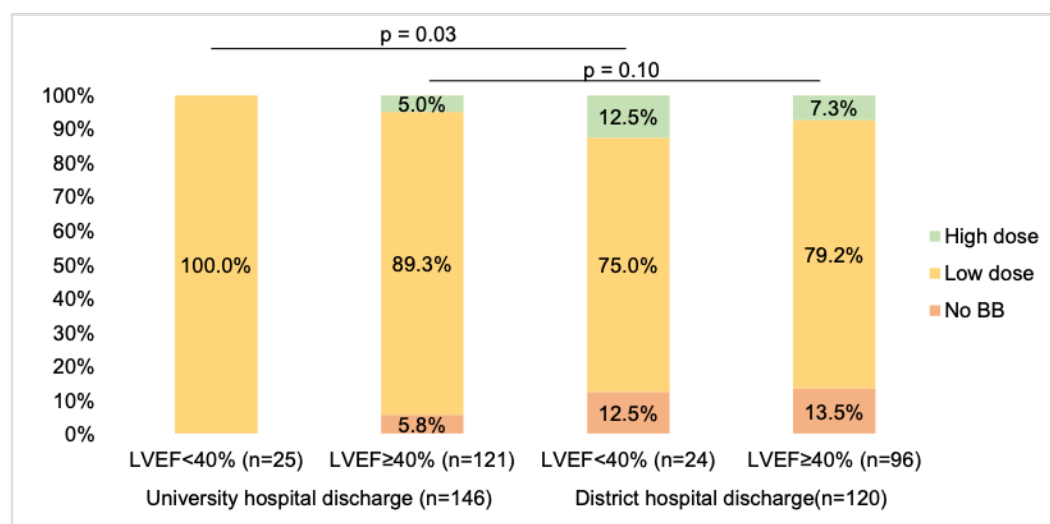


Figure 2: Beta blocker prescription according to discharge hospital type ($n = 266$). BB, beta blocker; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Impacts of length of university hospital stay, transfer to district hospitals, and cardio-rehabilitation on BB prescription at 1 year

Table 3 shows that among patients with lengths of stay ≤ 2 days, the proportions of patients without BB prescriptions at 1 year were greater than those of patients with such prescriptions [LVEF < 40%: 4/6 (66.7%) vs. 9/43 (20.9%), $p = 0.017$; LVEF $\geq 40\%$: 24/40 (60.0%) vs. 56/177 (31.6%), $p = 0.001$]. As university hospital stays ≤ 2 days correlated strongly with transfers to district hospitals (97.9% of such transfers occurred 1–2 days after STEMI), the same results were found for transfer to district hospitals. The lack of participating in cardio-rehabilitation (CR) programs after discharge was similar between groups, except among patients with no BB prescription and LVEFs $\geq 40\%$, 40% of whom did not participate in such programs.

Table 3: Prescription of BB at 1 year according to length of hospital stay, destination at discharge and participation in cardiac rehabilitation (CR) program according to LVEF ($n = 266$).

	LVEF < 40% (n = 49)			LVEF ≥ 40% (n = 217)		
	No BB at 1 year (n = 6)	BB at 1 year (n = 43)	p-value	No BB at 1 year (n = 40)	BB at 1 year (n = 177)	p-value
Length of stay ≤ 2 days	4 (66.7%)	9 (20.9%)	0.017	24 (60.0%)	56 (31.6 %)	0.001
Transfer to district hospital	4 (66.7%)	20 (46.5%)	0.355	24 (60.0%)	72 (40.7%)	0.026
No CR participation¹	1 (16.7%)	7 (16.3%)	0.980	16 (40.0%)	17 (9.6%)	0.000

CR = cardiac rehabilitation
LVEF = left ventricular ejection fraction. CR = cardiac rehabilitation
¹Data missing for six cases in BB at 1-year group, 2 for LVEF < 40% and 4 in LVEF ≥ 40%

Evolution of BB prescriptions from university to district hospital discharge

We analyzed the evolution of BB prescriptions among patients transferred to district hospitals ($n=120$). Among patients discharged from the university hospital without BB, 69.0% (20/29) of those with LVEFs ≥ 40% and 83.3% (5/6) of those with LVEFs < 40% had a BB subsequently prescribed at district hospital discharge (Table 4).

Table 4: Changes in beta blocker (BB) prescription from university to district hospital discharge in transferred patients ($n = 120$).

Time of assessment	LVEF < 40% ($n = 24$)			LVEF $\geq$ 40% ($n = 96$)		
	No BB	Low BB dose	High BB dose	No BB	Low BB dose	High BB dose
BB prescription at discharge from university hospital, n (%)	6 (25.0)	17 (70.8)	1 (4.2)	29 (30.2)	65 (67.7)	2 (2.1)
No change	1 (16.7)	12 (70.6)	0 (0.0)	9 (31.0)	58 (89.2)	1 (50.0)
Introduction	5 (83.3)	-	-	20 (69.0)	-	-
Withdrawal	-	2 (11.8)	0 (0.0)	-	4 (6.2)	0 (0.0)
Up-titration	-	3 (17.7)	-	-	3 (4.6)	-
Dose reduction	-	-	1 (100.0)	-	-	1 (50.0)
BB prescription at discharge from district hospital, n (%)	3 (12.5)	18 (75.0)	3 (12.5)	13 (13.5)	76 (79.2)	7 (7.3)

LVEF = Left ventricular ejection fraction

Discussion

In this prospective cohort of patients hospitalized for STEMI, BBs were prescribed at discharge in 91% of cases. At 1 year after discharge, this proportion remained high but had diminished slightly (82%). These BB prescription proportions are consistent with those found in other studies. For example, Auer et al. [17] reported a BB prescription rate of 93% for patients discharged after ACS from hospitals in Switzerland. However, our study adds important information about dosing and up-titration practices. We found that the doses prescribed at discharge were below those with established benefits; the majority of patients received doses <50% of the target doses. Moreover, up-titration was performed during the year in <5% of cases, with the consequence that only 7% of patients were receiving optimal doses at 1 year. These results were expected for patients with preserved LVEF but are worrisome for patients with reduced LVEFs, only 10% of whom had optimal doses at 1 year. The few studies from the US that have examined long-term BB dosing have yielded similar results [18, 14, 19]. These results reflect a change in contemporary practice, more focused on achieving a target heart rate (e.g. 60-70 bpm) than on up-titrating

doses until the target dose chosen in initial clinical trials. Moreover, more patients had their BB dose decreased or totally withdrawn than increased. This reflects a difference between real-life practice than the one during clinical trials: real patients are older, have more comorbidities, suffer from side effects or do not want to take medicines. It is therefore more difficult to achieve the target dosing. However, many patients had not change at all in their BB prescription, thus, we postulate this is probably the consequence of short hospital stays and clinical inertia.

We found that more patients were discharged without BB prescriptions from district hospital (i.e. after transfer) than from university hospital. Moreover, we demonstrated that a large proportion of patients with no BB prescription at 1 year had short university hospital stays in both LVEF groups. As short length of stay was due mainly to rapid transfer to district hospitals after PCI, we analyzed the evolution of BB prescription between discharge from the university hospital and discharge from the district hospital after transfer. We found that 25–30% of these patients did not have any BB prescriptions at the time of university hospital discharge. After transfer, no BB was introduced afterwards in the district hospitals for about 31% of patients with preserved LVEFs and 16.7% of those with reduced LVEFs. These findings imply that a rapid transfer to district hospitals, and thus a short length of stay in a university hospital, is probably a reason for poor BB prescriptions. As these patterns were investigated as secondary outcomes in this study, we did not statistically analyze them accounting for cofounders. Thus, these findings should be taken with caution because many other factors (e.g., disease severity, contraindications not known during university hospital stays, patient intolerance) could have affected BB prescription during district hospital stays.

Several explanations can be offered for the prevalence of low BB doses at discharge, the low prevalence of BB up-titration and relationship of short hospital stays to poor

BB prescription. BB prescription can be difficult due to known side effects such as dizziness and fatigue [20]. Additionally, in the early phase after STEMI, many patients develop bradycardia or hypotension, which contraindicates BB prescription. Hospital stays for STEMI have been shortened in recent years, with about half of patients transferred to district hospitals within 24–48 h, leaving physicians insufficient time for evidence-based medication prescription. The reasons for the lack of up-titration during university hospital stays are probably similar, as up-titration to a target dose is performed over a period of weeks. However, these issues do not explain the infrequency of up-titration or BB introduction after transfer from a university hospital. We hypothesize that prescribers at district hospitals and in ambulatory care settings have great confidence in the prescription decisions made by specialists at university hospitals, making them less likely to make changes. Additionally, as BBs are not well tolerated in clinical practice, many patients probably report side effects such as fatigue, effort intolerance, and sexual dysfunction during outpatient visits. As these side effects are dose related, general practitioners (GPs) may be reluctant to up-titrate. Moreover, as outpatients are not monitored, the fear of provoking bradycardia or AV block may lead prescribers to avoid up-titration. Finally, we believe that clinical inertia contributes to this trend. Dose up-titration is not the first therapeutic goal of GPs, who may not be familiar with target doses (especially given their absence in guidelines) and have other medical issues to address during patient visits. Our data did not indicate the types of physician (i.e., generalist vs. cardiologist) in charge of prescription during outpatient care, or whether patients were followed via outpatient cardiology consultation at the university hospital. As Allen et al. [21] found that cardiologists were more likely than generalists to intensify medication therapy after myocardial infarction, such information would have enabled interesting comparisons that may have led to the proposal of strategies for improvement.

Overall, our results showed that up-titration does not occur frequently in real practice, reflecting uncertainty about the optimal doses for patients with STEMI. These findings cannot be criticized for patients without reduced LVEF, because literature data do not provide sufficient evidence for this particular point. At the time that this article was written, patients were being recruited for two randomized controlled trials assessing the efficacy of BBs in the modern era [22, 23]. These two studies will add important knowledge about the use of BBs in patients with preserved LVEFs, and their findings will certainly help cardiologists decide whether they should prescribe BBs to all patients after STEMI, and at which doses. In the meantime, we believe that BBs should still be prescribed to all patients after STEMI if there is no contraindication. The up-titration should be employed specifically in patients with reduced LVEFs.

Strategies to optimize BB prescription

The poor BB prescription and up-titration practices revealed by this study demonstrate the need for improvement. The strong relationship between the type of healthcare provider and BB prescription implies that the quality of prescription could be optimized by improving the continuum of care. We found that many discharge letters did not contain high-quality information about the long-term management of patients with chronic illness and were not sufficient to ensure good communication among healthcare providers. Strategies such as improved care coordination have been shown to benefit the management of diverse chronic illnesses [24]. One study showed that clinical inertia could be reduced with interventions such as the provision of feedback and reminders (computerized or in face-to-face sessions with an endocrinologist) to the clinician at each visit of a patient with diabetes [25]. Regrettably, time and money are required for the development of such interventions.

While these strategies could be developed over the long-term, shorter term strategies should be used in the meantime.

Our findings lead us to emphasize the unequivocal importance of BB prescription and up-titration for patients with reduced LVEFs. One strategy to enhance communication among healthcare providers (i.e., district hospitals, outpatient cardiologists, GPs, cardio-rehabilitation centers, pharmacies), as well as with patients, would be to discharge these patients from the university hospital with treatment plans containing information about their long-term management. These plans could contain recommendations for BB dose up-titration within several weeks of discharge; when no BB has been introduced during the university hospital stay, the reason for non-prescription and, when appropriate, recommendations for introduction and up-titration, must be provided in the plan. Such improvement of communication should be implemented urgently for high-risk patients.

Strengths and limitation

Our study has several strengths. To the best of our knowledge, our study is the first in Switzerland to report BB prescriptions after STEMI over a period of one year, including the dosing and up-titration. Our results represent real-life conditions and raises the issue of clinical inertia. Although our results cannot be generalized to every hospital in the world, we are convinced that the problem of clinical inertia is known everywhere. Our results can therefore be used to benchmark and to recall the importance of up-titration after discharge.

The major limitation of our study was the small study population, due in part to considerable loss to follow-up. Moreover, we had to exclude several patients because some of their data were lacking, which is also a source of bias. Lost patients were significantly younger than those who completed follow-up and may have had more

severe disease and lower BB tolerance. However, we were able to observe clear trends in this small sample, which should be confirmed in a larger cohort.

Another limitation is related to the lack of some relevant information, such as pre-admission prescription data. A patient taking BBs before STEMI would probably have been more likely to be on target-dose BBs during hospitalization than BB naïve patients. In addition, we were not able to assess reasons for BB withdrawal or dose reduction during the 1-year follow-up period. During telephone interviews, many patients could not describe their practitioners' reasons for BB withdrawal or introduction. Withdrawal was likely performed for good reason (i.e., intolerance) for many patients, but conditions such as bradycardia or hypotension may have subsequently normalized in some patients, permitting re-prescription. Furthermore, some patients might have provided inaccurate information. Finally, we did not have data on patients' vital parameters and LVEF after 1 year. LVEF dysfunction can resolve during the period after STEMI, removing the need for BB use.

Conclusion

The results of the present study provide information about long-term BB prescription to patients admitted for STEMI to a university hospital in Switzerland. Although a small proportion of these patients was discharged from the hospital with no BB prescription, we found that BB under-dosing is an issue, as a very small proportion of patients was receiving target BB doses at 1 year after discharge. This underdosing is especially worrisome for patients with reduced LVEFs. To optimize BB prescription at the time of discharge and over the long term, we suggest the provision of patient plans at the time of discharge to maximize the continuum of care with better communication among healthcare providers.

Financial disclosure

No financial support was obtained for this study.

Potential competing interests

SF has received consulting fees from Bayer and Cathworks and speaker fees from Bayer. The other authors have no conflict of interest. They received no grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector for this research.

Acknowledgements

None.

References

1. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *Jama*. 1982;247(12):1707-14.
2. 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(8251):823-7.
3. Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et al. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;51(8):1282-8.
4. Snow PJ. Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet*. 1965;2(7412):551-3. doi:10.1016/s0140-6736(65)90863-9.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
6. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
7. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
8. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ et al. Meta-Analysis of Relation Between Oral beta-Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1529-38. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.057.
9. De Luca G, de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT et al. Impact of beta-blocker therapy at discharge on long-term mortality after primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):806-9. doi:10.1016/j.amjcard.2005.05.025.
10. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1773-9. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.071.
11. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M et al. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):457-64. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.026.
12. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1983;308(11):614-8. doi:10.1056/NEJM198303173081102.
13. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1431-41. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.047.

14. Allen JE, Knight S, McCubrey RO, Bair T, Muhlestein JB, Goldberger JJ et al. beta-blocker dosage and outcomes after acute coronary syndrome. *American heart journal*. 2017;184:26-36. doi:10.1016/j.ahj.2016.10.012.
15. Barron HV, Viskin S, Lundstrom RJ, Swain BE, Truman AF, Wong CC et al. Beta-blocker dosages and mortality after myocardial infarction: data from a large health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 1998;158(5):449-53. doi:10.1001/archinte.158.5.449.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128 %J European Heart Journal.
17. Auer R, Gencer B, Raber L, Klingenberg R, Carballo S, Carballo D et al. Quality of care after acute coronary syndromes in a prospective cohort with reasons for non-prescription of recommended medications. *PLoS One*. 2014;9(3):e93147. doi:10.1371/journal.pone.0093147.
18. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Rosenberg Y, O'Rourke R et al. beta-Blocker use following myocardial infarction: low prevalence of evidence-based dosing. *American heart journal*. 2010;160(3):435-42.e1. doi:10.1016/j.ahj.2010.06.023.
19. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Gadsboll N, Buch P, Friberg J et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2006;27(10):1153-8. doi:10.1093/eurheartj/ehi705.
20. Bhatt AS, DeVore AD, DeWald TA, Swedberg K, Mentz RJ. Achieving a Maximally Tolerated beta-Blocker Dose in Heart Failure Patients: Is There Room for Improvement? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(20):2542-50. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.563.
21. Arnold SV, Spertus JA, Masoudi FA, Daugherty SL, Maddox TM, Li Y et al. Beyond medication prescription as performance measures: optimal secondary prevention medication dosing after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1791-801. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.102.
22. U.S. National Library of Medicine. Evaluation of decreased usage of Betablockers after myocardial infarction in the SWEDEHEART registry (REDUCE-SWEDEHEART). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03278509?term=03278509&draw=2&rank=1>. Accessed November 4, 2019,.
23. U.S. National Library of Medicine. BEtablocker Treatment After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Reduced Left Ventricular Systolic Function (BETAMI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03646357?term=03646357&draw=2&rank=1>. Accessed November 4 2019.
24. Peikes D, Chen A, Schore J, Brown R. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare beneficiaries: 15 randomized trials. *Jama*. 2009;301(6):603-18. doi:10.1001/jama.2009.126.
25. Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, Branch WT, Jr., Cook CB, El-Kebbi IM et al. An intervention to overcome clinical inertia and improve diabetes mellitus control in a primary care setting: Improving Primary Care of African Americans with Diabetes (IPCAAD) 8. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):507-13. doi:10.1001/archinte.166.5.507.

3.3 Article 3

Management of Postoperative Atrial Fibrillation following cardiac surgery: observational study and development of a standardized protocol

C. Bruggmann, M. Astaneh, H. Lu, P. Tozzi, Z. Ltaief, P. Voirol, F. Sadeghipour

Soumis dans Journal of Evaluation in Clinical Practice

Contexte, buts et objectifs : La fibrillation auriculaire postopératoire est la complication la plus fréquente après une chirurgie cardiaque. Les recommandations pour la prise en charge de cette complication sont de faible niveau de preuve, ce qui entraîne souvent des différences dans la prise en charge de cette complication entre les patients. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la prise en charge de la FAPO dans un service de chirurgie cardiaque, de caractériser l'étendue de sa variabilité et de développer un protocole standardisé.

Méthodes : Pour cette étude rétrospective observationnelle et mono-centrique, nous avons récolté les données des patients qui ont subi une chirurgie cardiaque entre le 1er janvier 2017 et le 1er juin 2018 et qui ont développé une FAPO. L'outcome primaire était la différence dans les proportions de patients dont les premiers épisodes de FAPO ont été traités par une stratégie de contrôle de la fréquence (RaC), par une stratégie de contrôle du rythme (RhC) ou par les deux stratégies entre les différentes unités hospitalières (unité de soins intensifs [ICU], unité de soins intermédiaires [IMCU] et chambre [GW]). Les outcomes secondaires comprenaient la durée moyenne des épisodes de FAPO, le nombre de récurrences de FAPO et le mode de gestion de l'anticoagulation.

Résultats : Les données de 97 patients ont été incluses dans cette étude. La stratégie de gestion de la FAPO différait significativement entre les unités hospitalières (ICU) : RhC 75,0 %, RhC et RaC 19,4 %, RaC 0,0 % ; IMCU : RhC 40,4%, RhC et RaC 34,6%, RaC 13,5% ; GW : RhC 22,2%, RhC et RaC 33,3%, RaC 44,4% ; $p = 0,001$). 95 patients (97,9 %) se sont convertis en rythme sinusal après le premier épisode de FAPO ; 51,2 % de ces conversions se sont produites dans les 8 heures suivant le début de l'épisode. La FAPO est réapparue chez 56,7 % des patients. En considérant tous les épisodes, 83 (85,6 %) patients ont reçu de l'amiodarone dans le cadre de la stratégie du RhC. Sur la base de ces résultats, un groupe de travail a élaboré un protocole standardisé pour la gestion de la FAPO.

Conclusion : La prise en charge de la FAPO était hétérogène dans notre établissement. Ces résultats soulignent la nécessité d'établir des directives de pratique claires pour en réduire la variabilité et augmenter la qualité des soins.

**Management of atrial fibrillation following cardiac surgery:
Observational study and development of a standardised protocol**

Christel Bruggmann^{1,2}, Mahdiah Astanah², Henri Lu³, Piergiorgio Tozzi⁴, Zied Ltaief⁵, Pierre Voirol^{1,2}, Farshid Sadeghipour^{1,2}

¹Department of Pharmacy, University Hospital of Lausanne and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ²Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ³Department of Cardiology, University Hospital of Lausanne and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ⁴Department of Cardiac Surgery, University Hospital of Lausanne and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ⁵Department of Intensive Care Medicine, University Hospital of Lausanne and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Running title: POAF management after cardiac surgery

Correspondence

Christel Bruggmann, Service de Pharmacie BH04, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, Switzerland
Email: Christel.Bruggmann@chuv.ch
Phone: +41 79 614 67 14

Submitted in *Journal of Evaluation in Clinical Practice*

Abstract

Rationale, aims and objectives: Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common complication occurring after cardiac surgery. Guidelines for the management of this complication are scarce, often resulting in differences in treatment strategy use among patients. The aims of this study were to evaluate the management of POAF in a cardiac surgery department, characterise the extent of its variability and develop a standardised protocol.

Methods: Data from patients who underwent cardiac surgeries with subsequent POAF between 1 January 2017 and 1 June 2018 were analysed in this single-centre observational retrospective study. The primary outcome was the difference in the proportions of patients whose first POAF episodes were treated with a rate control (RaC) strategy, a rhythm control (RhC) strategy and both among hospital units (intensive care unit [ICU], intermediate care unit [IMCU] and general ward [GW]). Secondary outcomes included the mean duration of POAF episodes, POAF recurrences, and the management of anticoagulation.

Results: Data from 97 patients were included in this study. The POAF management strategy differed significantly among hospital units (ICU: RhC 75.0%, RhC and RaC 19.4%, RaC 0.0%; IMCU: RhC 40.4%, RhC and RaC 34.6%, RaC 13.5%; GW: RhC 22.2%, RhC and RaC 33.3%, RaC 44.4%; $p = 0.001$). Ninety-five (97.9%) patients converted to sinus rhythm after the first POAF episode; 51.2% of these conversions occurred within 8 h after onset. POAF recurred in 56.7% of patients. Considering all POAF episodes, 83 (85.6%) patients received amiodarone as part of the RhC strategy. Based on these results, a hospital working group developed a standardised protocol for POAF management.

Conclusions: POAF management was heterogeneous at our institution. This paper highlights the need for clear practice guidelines based on large prospective studies

to provide care according to best practices for all patients undergoing cardiac surgery.

KEYWORDS: Atrial fibrillation / drug therapy, Cardiac Surgical Procedures / adverse effects, Anti-Arrhythmia Agents, Adrenergic beta-Antagonists, Anticoagulants / therapeutic use

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly occurring complication after cardiac surgery, with incidences of 16–33% after coronary artery bypass grafting (CABG),^{1,2} 37–50% after valve surgery^{1,3,4} and up to 60% after valve replacement with CABG.^{1,3} Postoperative atrial fibrillation (POAF) occurs 24–48 h after cardiac surgery, and 43% of patients with this complication experience more than one episode.⁵ POAF is transient in most patients; spontaneous conversion to sinus rhythm (SR) occurs within 2 h in 15–30% of cases and within 24 h in up to 80% of cases.³ Despite this transience and hemodynamic tolerance in most cases, POAF has been related to increased in-hospital and long-term mortality rates in multiple studies.^{5–7} It has also been related to the prolongation of hospitalisation, increased cost of care and increased risk of perioperative stroke.⁸

Strategies for POAF prevention with the preoperative use of beta blockers, anti-arrhythmic drugs, calcium channel blockers, colchicine, statins and antioxidants have been tested extensively, but whether they affect the incidence of POAF remains controversial.^{9–16} Only beta blockers, amiodarone and sotalol have been shown to effectively reduce the incidence of POAF, and they have only moderate effects.^{17,18} In everyday clinical practice, the efficacy of these drugs should be weighed against their side effects.¹⁹

POAF management has not been studied extensively, and no evidence-supported consensus on the best strategy has been reached.^{20,21} POAF management has three main goals: the maintenance of hemodynamic stability with the reduction of symptoms, the prevention of thromboembolic events and the reduction of recurrence risk.²² It can be achieved by rate control (RaC) or rhythm control (RhC), using anti-arrhythmic drugs or direct-current (DC) cardioversion. Recent studies have found no significant difference in the risks and benefits of these two strategies.²³ RaC is

achieved with drugs (mainly beta blockers) that have fewer side effects of long-term use than do the drugs used for RhC (e.g. amiodarone), but amiodarone is easier to use in the acute phase because it acts rapidly and is less likely to provoke hemodynamic instability than are intravenously administered beta blockers. Despite the lack of strong evidence, most experts recommend RaC as the first-line strategy for POAF management in hemodynamically stable patients.^{22,24}

No clinical study has examined stroke prevention in patients with POAF; the currently used strategy has been extrapolated from the guidelines for classic AF. The risk of stroke is considered to be significant when the POAF duration exceeds 48 h or multiple episodes occur.²⁴ For classic AF, the CHA₂DS₂-VASc score was developed to estimate the risk of thromboembolism, with anticoagulation recommended when the score is ≥ 2 .²⁵ This score has not been validated for POAF, but it is used in some postoperative settings. The European Society of Cardiology's guidelines recommend the initiation of anticoagulation in all patients with POAF in the absence of contraindication (e.g., major bleeding).²⁰

We observed that POAF management was highly variable among the intensive care unit (ICU), intermediate care unit (IMCU) and general ward (GW) of our institution, a Swiss university hospital. This variability may be explained partly by differences in medical practices deriving from the physicians' different backgrounds. We also observed that amiodarone was used most commonly for POAF management. We thus conducted this study to examine POAF management among patients admitted to the hospital for cardiac surgery. The primary outcome was the management of the first POAF episode (RhC or RaC), according to the units in which patients were hospitalised. Secondary outcomes were the rate of return to SR, POAF recurrence rate and anticoagulation management. In addition, we present a standardised POAF

management protocol that was developed at our institution based on the literature, expert advice and the findings of this study.

Méthods

Study design and population

This single-centre observational retrospective study was conducted with data from patients who underwent cardiac surgery at our institution between 1 January 2017 and 1 June 2018 and subsequently developed POAF. It was approved by the local ethics committee (*Commission d’Ethique de la Recherche du Canton de Vaud*; no. 2018-01038) and complied with the principles of good clinical practice and the Declaration of Helsinki. The patients were identified via coding for cardiac surgery and POAF as a complication in the hospital’s billing database. The following types of surgery were included: CABG, all valvular surgeries (i.e. valve replacement and repair), aortic surgeries with and without valvular surgery (i.e. Bentall surgery, Tirone David surgery, ascending aorta replacement). POAF was detected by cardiac monitoring during hospitalisation and diagnosed by the physician in charge at the time of onset. At our institution, patients are usually hospitalised first in the ICU after cardiac surgery, and then in the IMCU and finally in the GW. In the ICU and IMCU, all patients are under continuous cardiac monitoring and arrhythmia detection. Thus, POAF could be diagnosed in any of these units. Patients for whom informed consent was not obtained, those aged < 18 years, those with known AF at baseline and patients who underwent other cardiac surgeries (i.e. extracorporeal membrane oxygenation placement, pacemaker placement, pericardiectomy, left ventricular assist device implantation and cardiac transplantation) were excluded.

Data collection

Data were collected from patients' electronic medical records (Soarian[®]/Metavision[®]) and entered into a database (Filemaker Pro[®], Clarivate International Inc.) stored on a secure server. The following data were collected: patient age and sex, diagnoses, surgical data (date, type of surgery, duration of heart-lung bypass, complications), post-surgical left ventricular ejection fraction (determined by transthoracic echocardiography), date of POAF onset, duration of POAF, type of POAF (slow [ventricular rate < 60 bpm], controlled [ventricular rate 60–100 bpm] or rapid [ventricular rate ≥ 110 bpm]), hemodynamic instability (severe hypotension with systolic blood pressure < 90 mmHg, signs of peripheral hypoperfusion or pulmonary oedema) during POAF, acute management strategy (RaC or RhC), anti-arrhythmic drug used when cardioversion was chosen (amiodarone, propafenone or flecainide), drug dose and duration of administration, date of SR conversion, assessment of relapse, acute management of relapse and use of oral and intravenous (IV) anticoagulants.

Primary outcome

The primary outcome was the difference in the proportions of patients whose first POAF episodes were managed using RaC and RhC strategies among hospital units (ICU, IMCU or GW). We considered the use of anti-arrhythmic drugs or DC cardioversion to comprise RhC strategies, and the use of beta blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers (i.e. diltiazem, verapamil) to comprise RaC strategies. We also recorded cases in which both strategies were employed, and those in which neither strategy was used (i.e. no antiarrhythmic or bradycardic drug administration).

Secondary outcomes

Secondary outcomes were the duration of the first POAF episode, the number of recurrences according to the management strategy (RhC and RaC) used at the time of recurrence, the total amount of amiodarone used during hospitalisation (including oral administration, IV boluses and infusions) and the performance of anticoagulation management. We considered that an anticoagulant should have been administered when the CHA₂DS₂-VASc score was ≥ 2 and when a POAF lasted ≥ 48 h or multiple episodes occurred within 48 h.

Statistical analysis

Basic descriptive statistics were used to determine proportions for categorical variables and medians with interquartile range (IQRs) for continuous variables. We used the χ^2 test to assess differences in the proportions of management strategies applied among hospital units. All tests were two tailed, and the significance level was set to $p < 0.05$. The statistical analysis was performed using the STATA software (version 14; Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

Baseline characteristics of the study population

In total, 175 patients who underwent cardiac surgery and developed POAF at our hospital during the study period were identified. After the exclusion of patients who did not provide informed consent, the medical records of 159 patients were examined. As computer-assisted prescription was initiated in February 2017, 17 additional patients were excluded due to missing data. The application of the remaining exclusion criteria resulted in a final sample of 97 patients (Figure 1).

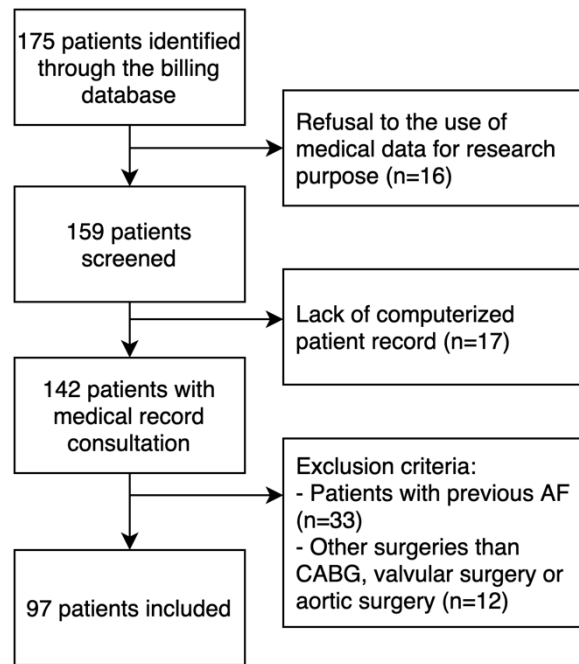


Figure 1: Flow of inclusion of patients hospitalised for cardiac surgery between 1 January 2017 and 1 June 2018. AF, atrial fibrillation; CABG, coronary artery bypass grafting

Most (85.5%) patients were male, and the median patient age was 69 (IQR, 63–75) years. CABG was the most frequently performed type of surgery (83.0%), and the median duration of hospitalisation was 15 (IQR, 12–20) days (Table 1).

Table 5 : Characteristics of patients and procedures during index hospitalisation according to the strategy employed at the time of POAF onset

Characteristic	Strategy at POAF Onset				
	All (<i>n</i> = 97)	Rhythm Control (<i>n</i> = 50)	Rhythm and Rate Control (<i>n</i> = 28)	Rate Control (<i>n</i> = 11)	None (<i>n</i> = 8)
Demographic characteristics					
Sex, male, <i>n</i> (%)	82 (84.5)	44 (88.0)	24 (85.7)	7 (63.6)	7 (87.5)
Age, years, median (IQR)	69 (63–75)	68 (62–75)	70 (64–75)	68 (60–73)	72 (90–75)
Medical history, <i>n</i> (%)					
Co-morbidities	94 (96.9)	49 (98.0)	26 (92.9)	11 (100.0)	8 (100.0)
Hypertension	69 (71.1)	32 (64.0)	23 (82.1)	9 (81.8)	5 (62.5)
Diabetes	21 (21.6)	8 (16.0)	10 (35.7)	2 (18.2)	1 (12.5)
Vascular disease [†]	59 (60.8)	34 (68.0)	17 (60.7)	4 (36.4)	4 (50.0)
ACS	75 (77.3)	38 (76.0)	22 (78.6)	10 (90.9)	5 (62.5)
Index surgical procedure, <i>n</i> (%)					
CABG only	39 (83.0)	22 (44.0)	13 (46.4)	2 (18.2)	2 (25.0)
Valve replacement only	12 (12.4)	5 (10.0)	2 (7.1)	2 (18.2)	3 (37.5)
Aortic valve only	9/12 (75.0)	4/5 (80.0)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	2/3 (75.0)
Mitral valve only	1/12 (8.3)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	1/3 (25.0)
Aortic and mitral valves	2/12 (16.7)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)
Valve repair only	8 (8.3)	4 (8.0)	2 (7.1)	1 (9.1)	1 (12.5)
Aortic valve only	1/8 (12.5)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
Mitral valve only	6/8 (75.0)	3/4 (75.0)	2/2 (100.0)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)
Aortic and mitral valves	1/8 (12.5)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
Valve replacement and valve repair	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ascending aorta replacement	6 (6.2)	4 (8.0)	1 (3.6)	1 (9.1)	0 (0.0)
Bentall surgery	16 (16.5)	6 (12.0)	8 (28.6)	2 (18.2)	0 (0.0)
CABG and ascending aorta replacement	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
CABG and valve replacement	9 (9.3)	6 (12.0)	1 (3.6)	2 (18.2)	0 (0.0)
Aortic valve replacement	7/9 (77.8)	4/6 (66.7)	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)	0/1 (0.0)
Mitral valve replacement	2/9 (22.2)	2/6 (33.3)	0/1 (0.0)	0/2 (0.0)	1/1 (100.0)
CABG and mitral valve repair	2 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Other mixed surgeries [†]	3 (3.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Bypass time, median (IQR)	84 (65–132)	88 (65–130)	83 (65–135)	91 (62–156)	77 (74–113)
Postoperative complications, <i>n</i> (%)	62 (63.9)	34 (68.0)	17 (60.7)	4 (36.4)	7 (87.5)
Postoperative LVEF function, median (IQR) [§]	58 (45–61)	57 (45–61)	56 (44–60)	59 (54–65)	59 (55–62)
<40%	10 (12.2)	5 (11.6)	4 (19.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
40–49%	14 (17.1)	8 (18.6)	4 (19.1)	1 (10.0)	1 (12.5)
≥50%	58 (70.7)	30 (69.8)	13 (61.9)	7 (87.5)	7 (87.5)
Length of hospital stay, days, median (IQR)	15 (12–20)	15 (11–23)	16 (13–19.5)	15 (12–16)	24 (19–39)

[†]Coronary artery disease, stroke, deep vein thrombosis, peripheral artery disease or atherosclerosis.

‡Ascending aorta replacement with mitral and aortic valve replacement, CABG with mitral valve repair and ascending aorta replacement.

§Data missing for 15 patients (7 in the rhythm control group, 7 in the rhythm and rate control group, 1 in the rate control group).

POAF, postoperative atrial fibrillation; IQR, interquartile ratio; ACS, acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass grafting; LVEF, left ventricular ejection fraction.

POAF occurred 1–3 days after surgery in 79 (81.4%) patients and later in the remaining patients. At the time of POAF onset, 52 (53.6%) patients were in the ICU, 36 (37.1%) were in the IMCU and 9 (9.3%) patients were in the GW. Most (81 [83.5%]) patients developed rapid POAF; 14 (14.4%) patients had controlled POAF and 2 (2.1%) had slow POAF. Only 5 (5.2%) patients had documented hemodynamic instability.

Management of first POAF episodes

Patients' first POAF episodes were managed with the RhC strategy alone in 50 (51.5%) cases (47 with chemical cardioversion and 3 with chemical and DC cardioversion), with the RaC strategy alone in 11 (11.3%) cases and with RhC and RaC strategies combined in 28 (28.9%) cases (26 with chemical and 2 with chemical and DC cardioversion). Chemical cardioversion was performed with amiodarone in all 78 cases; 39 (50.0%) patients received IV boluses (150–300 mg, one to three boluses) followed by continuous perfusion at doses of 600–900 mg over 24 h, 38 (48.7%) patients received IV boluses with no continuous perfusion, and 1 patient received continuous perfusion only. RaC was performed with beta blockers in all 39 cases; IV metoprolol infusion (5 mg) with a relay to oral metoprolol (12.5–50 mg) was used in 7 (17.9%) cases, oral metoprolol alone was used in 31 (79.5%) cases and oral nadolol was used in one case.

The proportions of cases in which the different POAF management strategies were applied differed significantly among hospital units ($p = 0.001$). POAF management consisted primarily of RhC in the ICU, was more heterogeneous in the IMCU and even more in the GW (Figure 2).

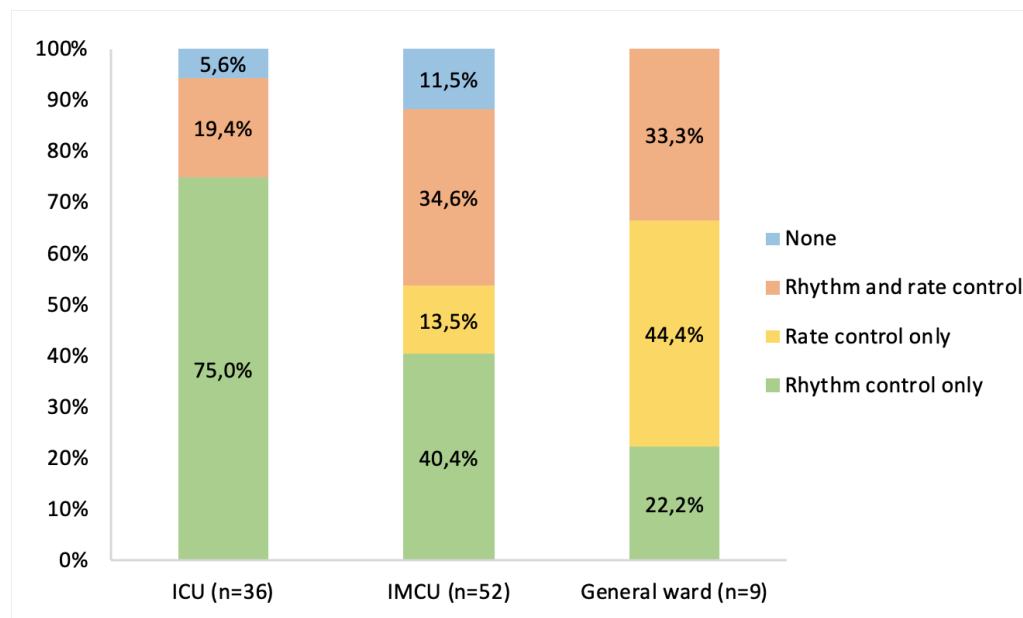


Figure 2: Acute management of postoperative atrial fibrillation according to hospital unit at the time of onset ($n = 97$). ICU, intensive care unit; IMCU, intermediate care unit

POAF duration and return to SR

Conversion to SR after the first POAF episode occurred in 95 (97.9%) cases; two patients had POAF until discharge (1 persistent and 1 paroxysmal). As presented in Figure 3, most (51.2%) patients returned to SR in <8 h; six patients had episodes lasting >48 h.

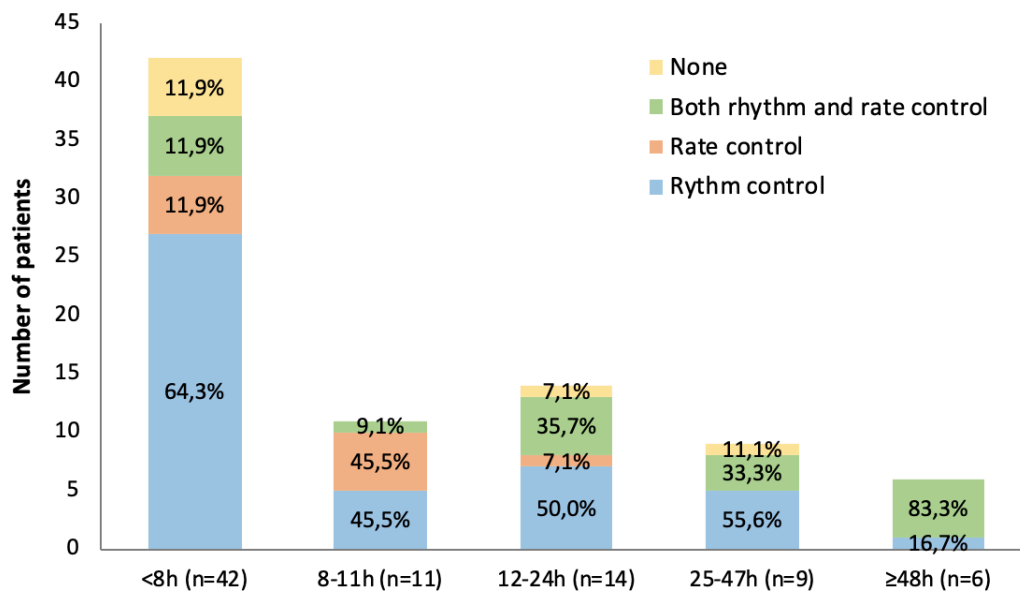


Figure 3 : Duration of first POAF episode in patients who returned to normal sinus rhythm, stratified by the strategy employed at episode onset ($n = 82$; 13 POAF durations were unknown and 2 POAFs were persistent). POAF, postoperative atrial fibrillation

POAF recurrence

POAF recurred in 55 (56.7%) of the 95 patients with conversion to SR; 24 (43.6%) patients had one recurrence, 11 (20.0%) had two recurrences and 20 (36.4%) had three or more recurrences. The management of POAF recurrence was heterogeneous and depended on the management of the first episode. Among the 11 patients whose first POAF episodes were managed with an RaC strategy, recurrence was managed using an RhC strategy in two cases, the beta blocker dose was up-titrated or an IV bolus of metoprolol was administered in three cases, 2 g IV magnesium was administered in two cases, and DC cardioversion was performed in one case. Among the eight patients whose first episodes were not managed using an RaC or RhC strategy, second episodes were managed using an RhC strategy with amiodarone in two cases, an RaC strategy with beta blockers in two cases, 2 g IV magnesium in two cases and DC cardioversion in one case.

Overall management of all POAF episodes during hospitalisation

Overall, POAF occurring during hospitalisation was managed using the RaC strategy alone in 10 (10.3%) patients, the RhC strategy alone in 41 (42.3%) patients, both strategies in 42 (43.3%) patients and neither strategy in 4 (4.1%) patients. Eighty-three (85.6%) patients received amiodarone for POAF. The cumulative amiodarone doses were 0.15–2.9 g for 25 (30.1%) patients, 3.0–5.9 g for 34 (41.0%) patients and 6.0–12.0 g for 24 (28.9%) patients.

Anticoagulation management

Anticoagulation was performed in 58 (59.8%) patients. Acenocoumarol was used in 46 (79.3%) cases, a direct oral anticoagulant (DOAC) was used in 7 (12.1%) cases and a subcutaneous therapeutic dose of enoxaparin was used in 5 (8.6%) cases (Figure 4).

Twenty-one (21.6%) patients in the total sample had anticoagulation indications other than the prevention of thromboembolism due to POAF; 13 (61.9%) patients had undergone mitral valve repair or replacement, 6 (28.6%) had undergone aortic valve replacement (one of the surgeons performing biologic aortic valve replacement prescribed a vitamin K antagonist [VKA] for 3 months postoperatively), 1 (4.8%) had heparin-induced thrombocytopenia and 1 (4.8%) had upper-limb thrombosis. All of these patients received acenocoumarol, in some cases after bridging with parenteral anticoagulant (IV heparin or low-molecular-weight heparin).

Anticoagulation management was suboptimal in 23 (29.5%) of the 78 patients with POAF and no other anticoagulation indication (Figure 4). Of 38 patients with indications for anticoagulation (POAF duration $\geq$ 48 h and CHA₂DS₂VASc score $\geq$ 2), 12 (31.6%) did not receive an anticoagulant. Of 38 patients with no anticoagulation

indication (POAF duration < 48 h, or POAF duration ≥ 48 h and CHA₂DS₂VASc score < 2), 11 (28.9%) received an anticoagulant with therapeutic dosing.

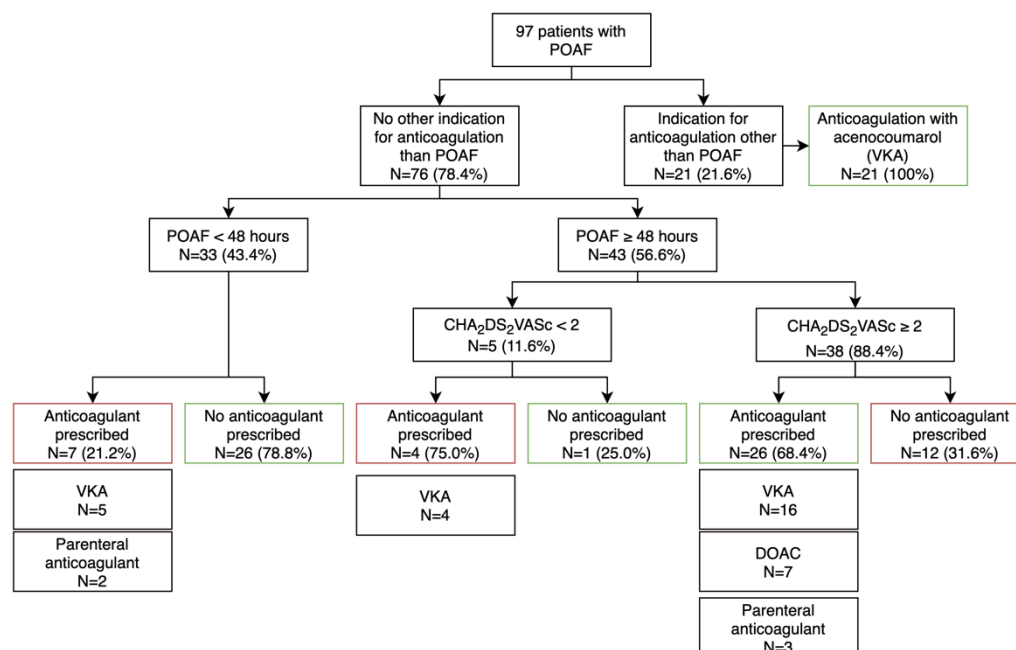


Figure 4: Anticoagulation management in patients with POAF ($n = 97$). Red squares indicate suboptimal management and green squares indicate optimal management. POAF, postoperative atrial fibrillation, VKA, vitamin K antagonist; CHA₂DS₂VASc; DOAC, direct oral anticoagulant

Status and prescriptions at discharge

At discharge, 5 patients were still in AF rhythm (1 persistent and 4 paroxysmal) and 71 were in SR. Cardiac rhythm was unknown for 20 patients because it was not mentioned in the discharge letters and no electrocardiographic data from the time of discharge were available. The discharge letters for 36 (37.1%) patients recommended cardiac rhythm assessment.

Forty-five (46.4%) patients were discharged with prescriptions for amiodarone (38 with maintenance doses, 7 with 200 mg t.i.d. or b.i.d. to complete the loading doses), 72 (74.2%) patients were discharged with prescriptions for beta blockers, 39 (40.2%) were discharged with prescriptions for VKAs and 8 (8.2%) were discharged with

prescriptions for DOACs. Only six (6.2%) patients did not receive any of these medications.

Discussion

This study confirmed the heterogeneity of POAF management at our hospital. In addition, we identified suboptimal management of POAF in some cases, particularly concerning the use of amiodarone and the initiation of anticoagulation. These problems may be related in part to the lack of consensus about the best management strategy and highlights the need for practice guidelines.

Our results are in line with international findings. Experts from the Society of Cardiovascular Anesthesiologists and European Association of Cardiothoracic Anaesthetists have identified wide practice variability in POAF prevention and management, with less than one-third of survey respondents in North America and Europe reporting the use of beta blockers for these purposes.²⁶ These experts also identified differences in practice between academic centres and private practices, and among practice providers.²⁶ The heterogeneity of POAF management at our hospital is probably due partly to the patient's journey through the hospital after surgery. Any one of various physicians may be in charge of a patient at the time of POAF onset. In the ICU, intensive care physicians make PAOF management decisions and are more likely to implement an RhC strategy. In the IMCU and GW, cardiac surgery teams make such decisions. Thus, the establishment of consensus among these medical professionals is essential.

Amiodarone was used largely as part of the RhC strategy, but its use was suboptimal in many cases in our sample. The cumulative amiodarone dose was ≥ 6 g in only one-third of the patients. Due to its pharmacokinetic properties and very long half-life, amiodarone should be initiated with loading IV doses to be effective. Multiple

dosing schemes exist, but most practice guidelines recommend a loading dose of 6–10 g amiodarone before switching to a once-daily oral dose of 100–200 mg.^{20,21,27}

Suboptimal management of anticoagulation was observed in approximately one in three patients in our sample. This finding demonstrates the difficulty of the decision to initiate anticoagulation for POAF, as it is not addressed well in guidelines. For example, no clear POAF duration threshold has been established; some experts recommend the initiation of anticoagulation in patients with POAF durations > 48 h and in those with multiple episodes, due to the risk of stroke,²⁴ whereas the European Society of Cardiology (ESC) recommends the systematic use of anticoagulants at the time of POAF onset, considering the risks of stroke and postoperative bleeding, without specifying the timing of initiation²⁰. Anticoagulation initiation in the post-cardiac surgery setting is more complex than that in the classic AF setting because it can increase the risks of pericardial effusion and tamponade, especially in the early postoperative period.²⁸ These complications occur predominantly in patients with supratherapeutic international normalised ratios (INRs) and ≥ 1 week after surgery; in most cases, the risk of bleeding is low and stroke prevention should be considered.²⁴ Patient monitoring during the first weeks after surgery is particularly important to avoid supratherapeutic INRs. We recommend the initiation of anticoagulation in every patient with POAF who has a low bleeding risk. When POAF occurs several hours after surgery, the bleeding risk is high and the decision to start anticoagulation is always difficult. The CHA₂DS₂-VASc²⁹ and HAS-BLED³⁰ scores, which have not been used extensively in the post-surgery setting, are probably the most useful tools for the identification of patients in need of anticoagulation over the long term, at least several weeks after surgery.

Our results show that the best care strategy in hemodynamically patients is still unclear. We found that RhC was used commonly, and RaC alone was used rarely,

at our institution. As most patients in our sample were not hemodynamically unstable and POAF is known to be transient, the treatment of almost all patients with amiodarone for cardioversion is questionable. Moreover, we do not know whether these patients would have converted spontaneously to SR without treatment. Although it is considered to be a highly effective anti-arrhythmic drug, amiodarone has a wide range of significant side effects, including dysthyroidism, bradycardia, QT interval prolongation, and ocular, pulmonary and hepatic toxicity, which affect up to 19% of patients after 1 year of treatment³¹⁻³³. It also has the potential for pharmacokinetic interaction due to its inhibitory effects on the cytochrome P450, which may lead to an increased effect of VKA with risks of supratherapeutic INR and bleeding. Amiodarone is even more dangerous when combined with DOACs, as the anticoagulant effect of the latter cannot be monitored. Nevertheless, amiodarone can be used in patients with structural heart disease and in those with renal failure, which makes it the first-choice agent for chemical cardioversion after cardiac surgery.²⁰ In other words, amiodarone is highly effective, should be used for only short periods of time due to its toxicity. We detected no side effect of amiodarone, in our sample, but we did not follow patients after discharge and most such effects occur over the long term. However, because of recent data showing no benefit of RhC over RaC in stable patients²³ and because guidelines advocate the use of RaC as the first choice in these patients,²⁰ we believe that more patients in our sample could have been treated safely with an RaC strategy.

As we found that POAF management in our institution was variable and no internal protocol had been established, we formed a working group including cardiologists, cardiac surgeons and intensivists, who developed and agreed on a standardised protocol for the management of POAF after cardiac surgery (Figure 5). This protocol promotes the use of an RaC strategy instead of an RhC strategy in hemodynamically

stable patients. As guidelines on this topic remain very scarce, this protocol could also be useful to other centres.

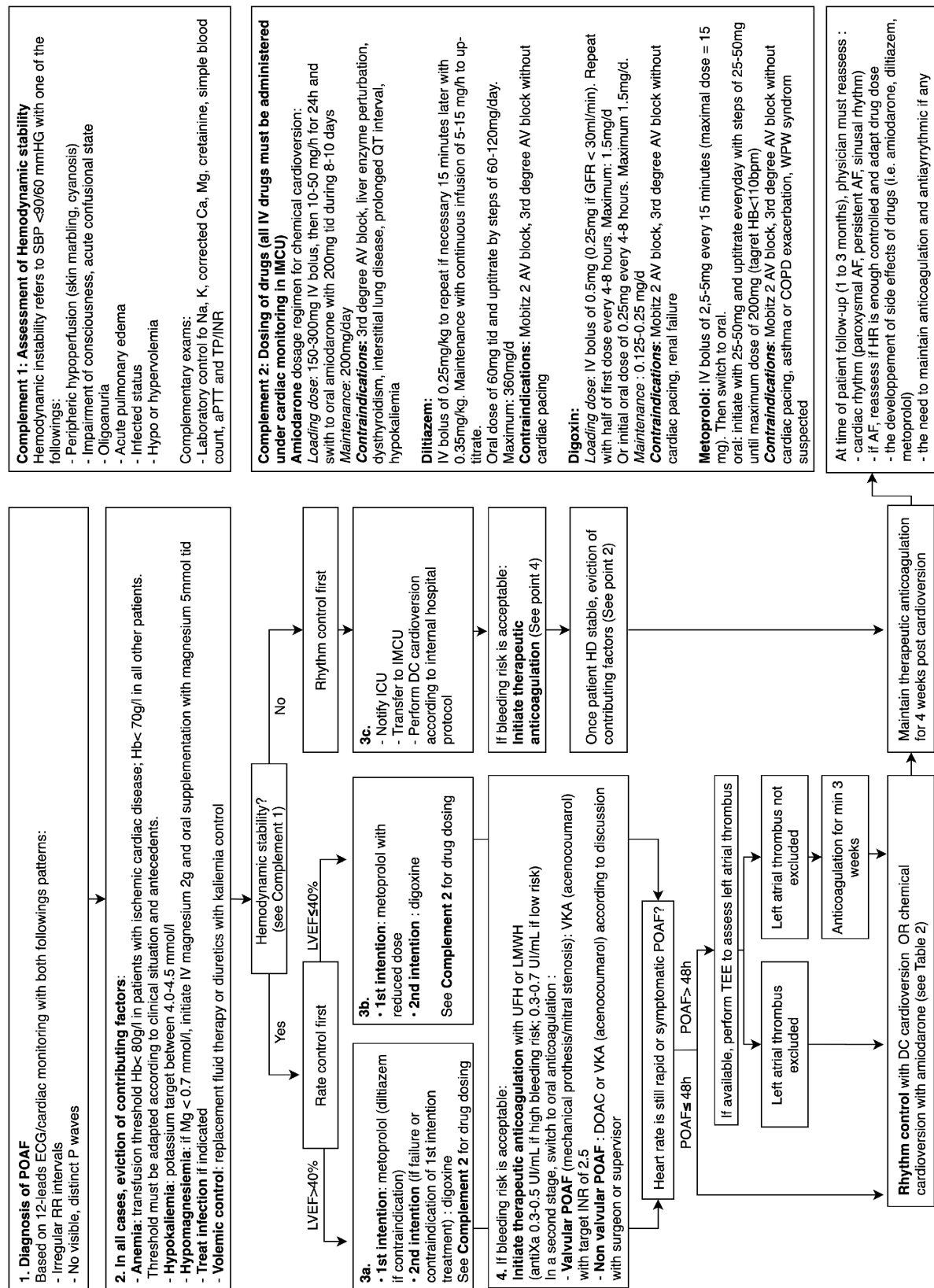


Figure 5: Algorithm for POAF management. POAF, postoperative atrial fibrillation; ECG, electrocardiogram; IV, intravenous; LVEF, left ventricular ejection fraction; ICU, intensive care

unit; IMCU, intermediate care unit; DC, direct current; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low-molecular-weight heparin; VKA, vitamin K antagonist; DOAC, direct oral anticoagulant; HD, hemodynamically; TEE, trans-oesophageal echography; SBP, systolic blood pressure; aPTT, activated partial thromboplastin time; TP, prothrombin time; INR, international normalised ratio; AV, atrio-ventricular block; GFR, glomerular filtration ratio; HR, heart rate; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; WpW, Wolff Parkinson White; AF, atrial fibrillation.

Limitations

The major limitation of this study is related to its observational and retrospective nature. Retrospective data collection can involve missing information and uncertainty. The quality of our data depended on the quality of the reporting of every event in the patients' medical records. However, questions about the ability to use unclear event records were resolved by the data-collecting master's student's consultation with the principal investigator. In addition, as this study was conducted at a single tertiary hospital, the findings cannot be generalised to all centres worldwide.

Conclusions

POAF management remains very variable at our institution, and likely in many centres worldwide. Despite previously published evidence that the RaC and RhC strategies are equivalently effective in hemodynamically stable patients, we found that 85.6% of patients received amiodarone as part of an RhC strategy. Moreover, when amiodarone was used, its dosage was not always adequate; many cumulative doses were below the recommended dose. Lastly, we found that anticoagulation management was not optimal. Our results show the impacts of the lack of clear guidelines about POAF management and highlight the need for larger prospective studies to fill this gap in the literature. In the meantime, we developed our own

protocol, presented here; we now face the challenge of implementing it to offer care based on best practices to patients undergoing cardiac surgery.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

Références

1. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(3):539-549.
2. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94(3):390-397.
3. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135(12):1061-1073.
4. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol.* 1998;82(7):892-895.
5. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720-1729.
6. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation.* 2008;118(16):1612-1618.
7. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol.* 2012;109(2):219-225.
8. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):739-748.
9. Banach M, Goch JH, Ugurlucan M, Mariscalco G, Rysz J. Statins in the prevention of postoperative atrial fibrillation: is there really no effect? *Am Heart J.* 2008;155(6):e53; author reply e55-56.
10. Harling L, Rasoli S, Vecht JA, Ashrafian H, Kourliouros A, Athanasiou T. Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2011;97(20):1636-1642.
11. Khan MF, Herle A, Reza Movahed M. Risk Factors for Post-Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Atrial Fibrillation and the Role of Aspirin and Beta Blockers in its Prevention. *J Atr Fibrillation.* 2013;5(5):800.
12. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(1):58-68.
13. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *Jama.* 2005;294(24):3093-3100.
14. Kerin NZ, Jacob S. The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124(9):875 e871-879.
15. Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, Keilich M, Christoph M, Fasol R. Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):811-821.
16. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):1016-1023.

17. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD003611.
18. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2846-2857.
19. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):793-801.
20. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
21. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-2104.
22. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019.
23. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1911-1921.
24. Rho RW. The management of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart*. 2009;95(5):422-429.
25. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-2870.
26. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(1):12-26.
27. Furger P-M. *Surf : guidelines : médecine interne générale*. 5e éd.. ed. Neuhausen am Rheinfalt: Editions D & F; 2012.
28. Malouf JF, Alam S, Gharzeddine W, Stefadouros MA. The role of anticoagulation in the development of pericardial effusion and late tamponade after cardiac surgery. *Eur Heart J*. 1993;14(11):1451-1457.
29. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
31. Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J*. 1985;109(5 Pt 1):975-983.
32. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1741-1748.
33. Aronson JK. *Meyeler's side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. 15th Edition ed: Elsevier; 2006.

3.4 Article 4

Effects of an interactive web-based video “Mon Coeur, mon BASIC” on drug adherence in myocardial infarction patients: a randomized study

C. Bruggmann, J. Adjedj, S. Sardy, O. Muller, P. Voirol, F. Sadeghipour

Soumis dans Journal of Medical Internet Research (JMIR)

Contexte : Les stratégies de prévention secondaire par l'utilisation d'une association de médicaments après un syndrome coronarien aigu (SCA) sont essentielles pour réduire la récurrence des événements cardiovasculaires. Toutefois, on sait que le manque d'adhésion aux médicaments est fréquent dans cette population et qu'il est lié à l'échec du traitement. Pour améliorer l'adhésion à ces traitements, nous avons développé la vidéo interactive en ligne "Mon Coeur, Mon BASIC" pour informer les patients sur le SCA et leurs traitements médicamenteux.

Objectif : Évaluer l'impact de la vidéo sur l'adhésion médicamenteuse.

Méthode : Cette étude randomisée a été menée auprès de patients admis au Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne pour un SCA. Nous avons randomisé les patients dans un groupe d'intervention, qui avait accès à la vidéo, et dans un groupe de contrôle recevant les soins habituels. L'outcome primaire était la différence dans l'adhésion aux médicaments, évaluée avec le score ARMS, entre les groupes à 1, 3 et 6 mois. Les outcomes secondaires étaient la différence de connaissances sur l'infarctus et les médicaments entre les deux groupes, la différence de réadmissions et de visites aux urgences et la satisfaction des patients par rapport à la vidéo.

Résultats : Soixante patients ont été inclus. L'âge médian des participants était de 59 ans (IQR 49-69) et 85% étaient des hommes. A 1 mois, 51 patients ont participé au suivi, 50 patients ont participé à 3 mois, et 47 patients ont participé à 6 mois. Les scores moyens ARMS à 1 et 6 mois n'ont pas différé entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle (13,24 vs 13,15, 13,52 vs 13,68, respectivement). À 3 mois, ce score était significativement plus bas dans le groupe d'intervention que dans le groupe de contrôle (12,54 vs 13,75, $P = 0,034$). Nous avons observé une augmentation significative des connaissances du groupe d'intervention par rapport aux connaissances de base, à 1 et 3 mois, mais pas à 6 mois. Les réadmissions et les visites

aux urgences ont été très rares et la proportion n'était pas différente d'un groupe à l'autre. Les patients du groupe d'intervention ont été très satisfaits de la vidéo.

Conclusion : La vidéo interactive en ligne "Mon Coeur, Mon BASIC" a amélioré les connaissances des patients et semble avoir un impact sur l'adhésion aux médicaments. Ces résultats sont encourageants, et la vidéo sera proposée à tous les patients admis dans notre hôpital avec un SCA.

Effects of the Interactive Web-Based Video “Mon Coeur, Mon BASIC” on Drug Adherence of Patients with Myocardial Infarction: A Randomized Study

Christel Bruggmann^{1,2}, Julien Adjedj³, Sylvain Sardy⁴, Olivier Muller³, Pierre Voirol^{1,2}, Farshid Sadeghipour^{1,2}

¹Department of Pharmacy, University Hospital of Lausanne and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

²Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva, Switzerland

³Department of Cardiology, University Hospital of Lausanne and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁴Section of mathematics, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Corresponding Author:

Christel Bruggmann
Service de Pharmacie BH04
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
1011 Lausanne CHUV
Switzerland
E-mail: christel.bruggmann@chuv.ch
Phone: +41 79 614 67 14

Abstract

Background: Secondary prevention strategies after acute coronary syndrome (ACS) presentation with the use of drug combinations are essential to reduce the recurrence of cardiovascular events. However, the lack of drug adherence is known to be common in this population, and to be related to treatment failure. To improve drug adherence, we developed the “Mon Coeur, Mon BASIC” web-based interactive video to inform patients about ACS and their drug treatments.

Objective: To assess the impact of the web-based video on drug adherence.

Method: This randomized study was conducted with consecutive patients admitted to Lausanne University Hospital for ACS. We randomized patients to an intervention group, which had access to the video, and a control group receiving usual care. The primary outcome was the difference in drug adherence, assessed with the Adherence to Refills and Medication Scale [ARMS; nine multiple-choice questions, scores ranging from 12 (perfect adherence) to 48 (lack of adherence)], between groups at 1, 3, and 6 months. We assessed the difference in ARMS score between both groups with Wilcoxon rank sum test. Secondary outcomes were differences in knowledge and readmissions and emergency room visits between groups, and patients' satisfaction with the video.

Results: Sixty patients were included at baseline. The median age of the participants was 59 (IQR 49–69) and 85% were male. At 1 month, 51 patients participated in the follow up, 50 patients participated at 3 months, and 47 patients participated at 6 months. The mean ARMS scores at 1 and 6 months did not differ between the intervention and control groups (13.24 and 13.15, 13.52 and 13.68, respectively). At 3 months, this score was significantly lower in the intervention group than in the control group (12.54 vs. 13.75, $P = .034$). We observed significant increases in knowledge from baseline to 1 and 3 months, but not to 6 months, in the intervention

group. Readmissions and emergency room visits have been very rare and the proportion was not different among groups. Patients in the intervention group were highly satisfied with the video.

Conclusions: The “Mon Coeur, Mon BASIC” web-based interactive video improved patients’ knowledge and seemed to have an impact on drug adherence. These results are encouraging, and the video will be offered to all patients admitted to our hospital with ACS.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT03949608;

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03949608>

Keywords: Acute coronary syndrome; eHealth; drug adherence

Introduction

Cardiovascular disease is a major cause of morbi-mortality in Europe, with a substantial contribution from acute coronary syndrome (ACS) [1]. Secondary prevention strategies, such as risk factor control through lifestyle modifications and the use of medication combinations, have greatly reduced the recurrence of ACS [2]. European guidelines have been developed to enhance evidence-based medicine prescriptions for patients with myocardial infarction (MI) [3, 4], and we previously showed that physicians at our hospital in Switzerland issued predominantly prescriptions of this type [5]. However, poor patient self-adherence to cardiac medications has been documented worldwide [6-8] and has been associated with increased morbi-mortality [9-11]. The discontinuation of antiplatelet drugs has been related to fatal consequences such as stent thrombosis, particularly soon after ACS onset [12].

Poor drug adherence is related to many factors associated with health care systems (e.g., cost, access to care) socioeconomics (i.e., poverty), therapy (i.e., treatment complexity, cost), and patients (i.e., health literacy, willingness to change, knowledge, education) [13]. In Switzerland, the health care system offers high-quality care to all residents and less social inequality exists than in other countries; we thus believe that patient adherence in this country is more likely related to treatment and patient factors. The provision of sufficient and effective information to patients with chronic diseases has been shown to increase patient satisfaction [14], reduce psychological distress [15], enhance patients' perceived control [16], and improve patient adherence to medication prescriptions [13]. Thus, the offering of such information and knowledge to all patients with ACS is very important.

Various interventions have been shown to promote drug adherence in the context of cardiovascular health. These strategies range from the simple, such as the

distribution of written material about medications [17] and the regular mailing of informational letters [18, 19], to multifaceted interventions (e.g., medication reconciliation, therapeutic education) involving clinical pharmacists [20, 21] and nurses specialized in therapeutic education [22].

The length of hospital stays after MI has shortened in recent years, which has reduced the number of opportunities to inform patients about their disease during hospitalization. Cardio-rehabilitation (CR) centers are meant to fill this gap, but not all patients participate in CR programs. In addition, depending on the type of program chosen (i.e., stationary or ambulatory), the objective may be oriented more toward cardiovascular reeducation than to patient education. Moreover, very few sessions are devoted to educating patients about their drug treatments.

As a large variety of strategies has been shown to have an impact on drug adherence, and as new information technologies for the promotion of patient education are not very well developed, we developed a new approach using a video tool for the provision of information and patient education. The tool is interactive, web based, and smartphone and tablet compatible, and it is designed to be offered to patients with ACS during their hospital stays. We tested whether this tool has impacts on drug adherence and patient knowledge after ACS.

Methods

Study Design and Population

The secondary prevention of ACS with Beta-blockers, Anti-aggregants, Statins, angiotensin-converting enzyme Inhibitors, and risk factor Control (BASIC) study was a single-center randomized trial evaluating the effects of an interactive video on drug adherence in patients with ACS. The patients were screened between 1 February and 1 September 2019 on admission to the University Hospital of Lausanne. The

intervention for this study was added to usual care, in which all patients with ACS watched a 20-minute video called ELIPS® during their hospital stays [23]. ELIPS® explains acute infarction, acute care, and the drugs prescribed. Patients also received a booklet about coronary artery disease. All patients admitted to our hospital for ACS are encouraged to participate in a CR program after discharge; the program chosen depends on each patient's willingness and home location. Two types of program are offered (a 3-week stationary program and an ambulatory program), and both are reimbursed by health insurance.

Participants eligible for the study were men and women aged > 18 years who were diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) or non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) treated with percutaneous coronary intervention (PCI). Other requirements were total discernment capacity; possession of a digital tablet, smartphone, or home computer; and satisfactory French language skills. Exclusion criteria were the inability to follow the study procedure (e.g., due to language problems, psychological disorders, dementia), refugee claimant status, homelessness or incarceration (because of the impossibility of contacting such individuals after discharge), and life expectancy < 6 months due to another disease.

Eligible participants were randomized to the intervention and control groups using a 1:1 allocation ratio after providing oral and written informed consent. The randomization was conducted by a clinical study specialist who was not involved in the study.

“Mon Coeur, Mon BASIC” Web-Hosted Video

“Mon Coeur, Mon BASIC” is an interactive web-hosted video that is smartphone and tablet compatible. It is freely available in the webpage “www.chuv.ch/video-basic”. It

is a simple animated cartoon (Figure 1) with narration in French. It consists of three parts providing information about heart function and the physiopathology of ACS, acute care for ACS (coronarography and PCI), and the medications prescribed after ACS (usefulness and side effects), with a total length of about 15 minutes. The viewer can click on the video using a mouse or finger to obtain information about a particular point or to jump directly to another subject. The video was developed by a working group consisting of a pharmacist, a graphic designer a specialist in patient communication, and a cardiologist. It was designed using Illustrator® and InDesign® (both from Adobe Inc., San José, California, USA), and the interactivity was created

using Storyline 360® (Articulate company, New-York, USA). It was tested with several patients, and all bugs were eliminated before the beginning of the study.

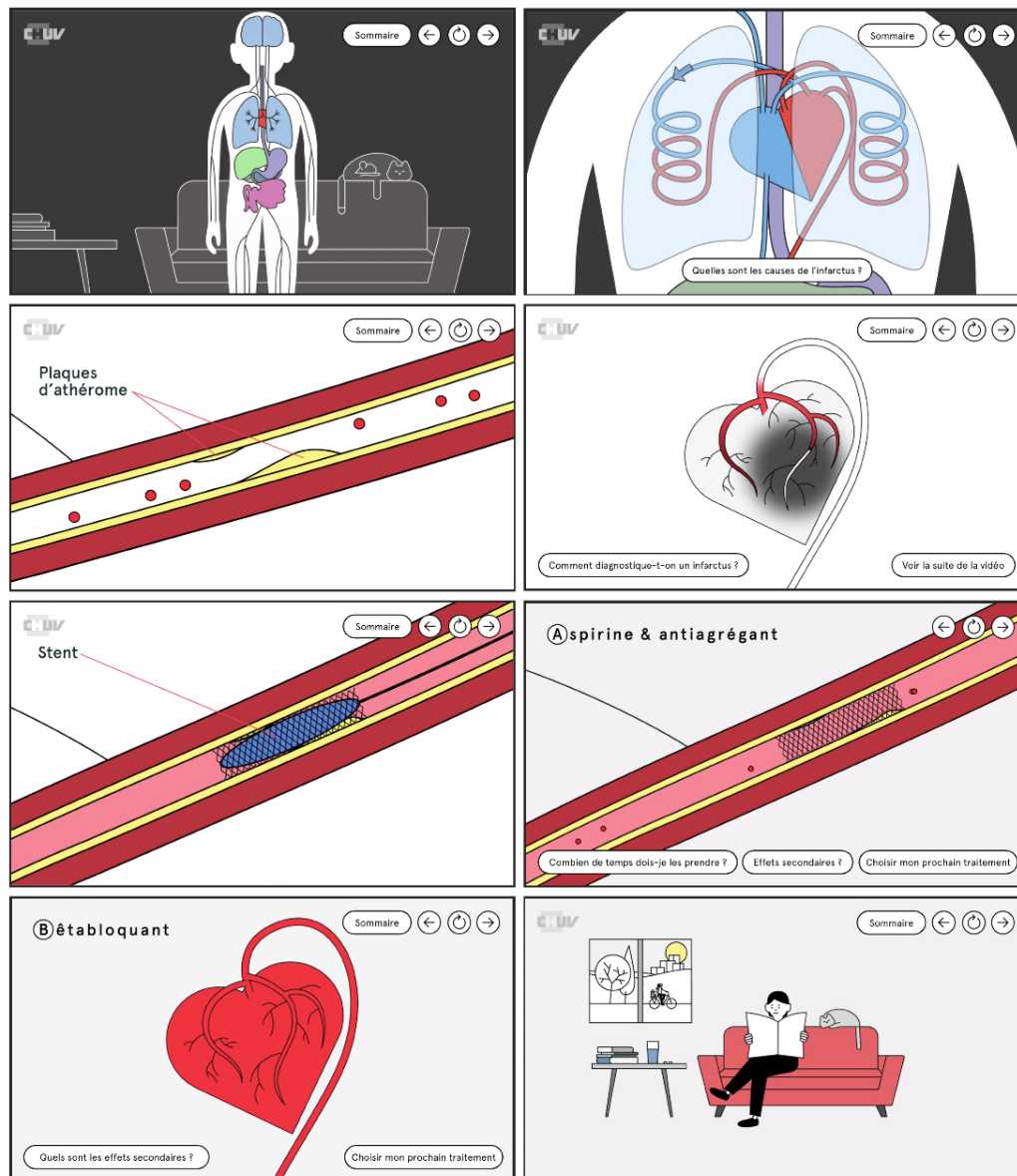


Figure 1. Screenshots from the “Mon Coeur, Mon BASIC” video.

Intervention and Control Condition

The pharmacist participating in the study met all patients in the intervention group during their hospital stays and gave each of them a medication card with his or her current prescriptions (Supplementary File S1). She then connected to the e-learning

website on the patient's tablet or smartphone and created a shortcut. Tablets from the institution were lent to patients with no tablet, smartphone, or computer. The pharmacist asked the patients to watch the video at their convenience. After the patients had watched the video, the pharmacist visited to answer questions and distribute study questionnaires (described below).

The control group received usual care. The pharmacist met these patients only to give them the study questionnaires.

Primary Outcome

The primary outcome was the difference in medication adherence between groups at 1, 3, and 6 months after ACS, for the assessment of post-discharge treatment initiation, treatment implementation in daily life, and long-term treatment persistence, respectively. Adherence was assessed using the Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS; Supplementary File S2). This self-report questionnaire was chosen due to its strong internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.814$), good correlation with other subjective and objective measures, and validation for use with patients with coronary heart disease [24]. It consists of 12 items assessing adherence to taking medication ($n = 8$) and refilling prescriptions ($n = 4$). The questionnaire is made up of affirmations that can be answered with "none of the time," "some of the time," "most of the time," or "all of the time", varying from 1 to 4 points respectively. Final score ranges from 12 (most adherence) to 48 (least adherence) and can be treated as continuous measures or dichotomized as 12 and >12 . We translated the validated English version of the ARMS into French according to guidelines developed for health care research [25].

Secondary Outcomes

The first secondary outcome was the difference in ACS-related knowledge (basics of heart function, ACS pathophysiology, and usefulness of prescribed medications) between groups, assessed using a questionnaire developed specifically for this study (Supplementary File S3). The questionnaire has nine items, and scores range from 0 to 9 (most knowledge). The questionnaire was given to the intervention group as a pre-test (before the video viewing) and post-test (after viewing), to the control group 1 day after study inclusion, and to all participants at 1, 3, and 6 months. We also assessed whether the groups differed in a composite measure of cardiovascular mortality, first occurrence of reinfarction, recurrence of ACS, cardiovascular death, and readmission and emergency room visitation over the 6-month study period. Finally, we assessed patients' satisfaction with the video using a questionnaire of 11 multiple choice questions.

Data Collection

Most baseline data (e.g., demographic characteristics, laboratory values, and vital parameters on day 2 after ACS; ACS type and therapeutic strategy; cardiovascular risk factors; drug prescribed at discharge) were collected from computerized patient records generated during hospitalization. Other data were collected through patient interviews, they included patients' email addresses, educational levels (graduation of primary, secondary, or tertiary school), employment statuses (full time, part time, retired, or unemployed), spoken French levels (native, near native, highly proficient, very good working knowledge, or basic communication skills), general practitioners' names, types of device used at home (smartphone, tablet, or computer), information and communications technology (ICT) use levels [low (short message service or telephone only), medium (also maps and basic online research), or high (many

applications in daily life)], and health literacy scores, assessed with the validated French translation of the Functional, Communicative and Critical Health Literacy (FCCHL) tool [26]. FCCHL scores range from 14 (least literacy) to 70 (most literacy). All data were collected and managed using REDcap electronic data capture tools hosted in the University Hospital of Lausanne. REDCap (Research Electronic Data Capture) is a secure, web-based software platform designed to support data capture for research studies.

An email with a link to the study questionnaires (hosted by REDcap) was sent to the participants at 1, 3, and 6 months after study inclusion. For participants who did not use or do not had any e-mail address, the questionnaires were mailed with postage-paid return envelopes to participants who did not provide email addresses.

Statistical Analysis

An intention to treat analysis including all study participants was performed. The characteristics of patients randomized to the intervention and control groups were expressed as medians with 25th and 75th percentiles for continuous variables, and as numbers and percentages for categorical variables. They were compared using Pearson's chi-squared test for categorical variables and the *t* test for continuous variables.

ARMS scores at 1, 3, and 6 months were compared between groups using the Wilcoxon rank sum test. This test was also used to compare pre- and post-test knowledge scores and those at 1, 3, and 6 months between groups. The Wilcoxon rank sum test for paired data was used to assess differences in knowledge within groups between study timepoints. Descriptive statistics (numbers and percentages) were calculated for the composite outcome, satisfaction scores, and the video reuse. The level of significance for all analyses was set at two-sided $\alpha < 0.05$. All analyses

were performed using STATA software (version 14; Stata Corporation, College Station, TX, USA).

We performed a power analysis to estimate the sample size required to detect a significant difference in medication adherence between the intervention and control groups. We based the calculation on the mean ARMS score of 16.32 [standard deviation (SD), 4.06] from chronically ill patients [24]. We determined that a sample of 128 patients (64/group) was needed to detect a difference of 0.5 SD (i.e., 2.03) between the intervention and control groups at a two-sided 5% significance level with a power of 0.8 and an allocation ratio of 1:1. Assuming 10% loss to follow up, the target sample size was 142 patients. Based on our hospital's annual admission rate of 500 patients with NSTEMI and 300 patients with STEMI, we initially believed that study enrollment would be completed within 20 weeks. However, as many patients were discharged before we could conduct baseline assessment and an unexpectedly large number of patients refused to participate, we extended the enrollment period to 37 weeks. However, we had to terminate the study before the target sample size had been reached.

Ethical Considerations

This study was approved by the local ethics committee (*Commission cantonale d'éthique de la Recherche sur l'être humain du Canton de Vaud*; no. 2018-02223) and registered at clinicaltrials.gov (no. NCT03949608). It complied with the principles of good clinical practice and the Declaration of Helsinki.

Results

Study Population and Baseline Characteristics

In total, 178 patients were screened during the study period and 133 patients were asked to participate (Figure 2). Thirty-one (23.3%) patients declined participation and 26 (19.5%) were transferred to district hospitals shortly thereafter and were not enrolled. We randomized 68 patients to the control ($n = 30$) and intervention ($n = 38$) groups. Eight of these patients were transferred unexpectedly to district hospitals, did not watch the video, or did not complete the baseline questionnaires; thus, the final baseline sample consisted of 60 patients (33 in the intervention group and 27 in the control group) with complete baseline data. An additional 21 (30.8%) patients did not complete the follow-up questionnaires.

The median age of the 60 patients included was 59 years; 85% of the patients were men, 18.6% had diabetes, and about 45% were active smokers (Table 1). Patients in the control group were slightly older, more often retired, had more comorbidities, and more often had NSTEMI than did patients in the intervention group. However, the groups were well matched, with no significant difference in baseline characteristics.

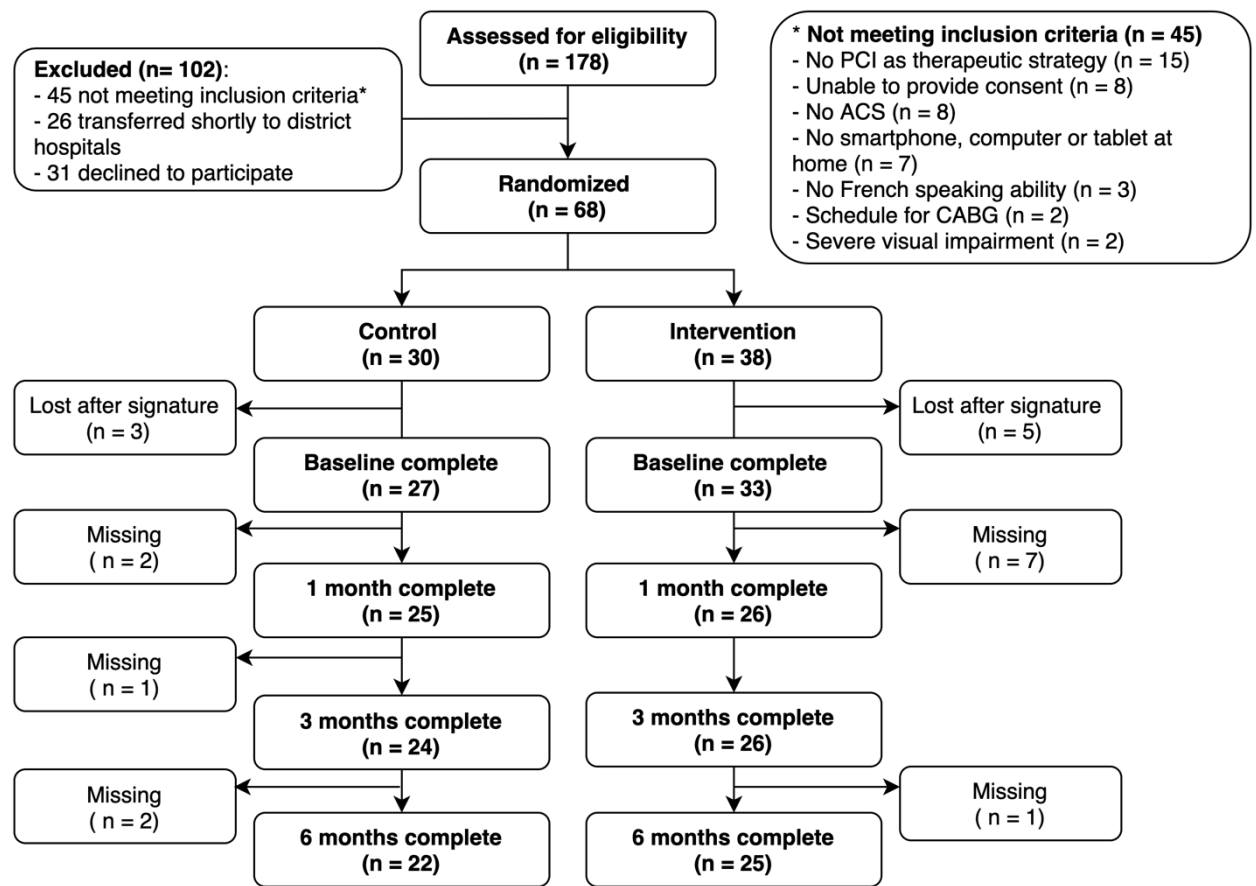


Figure 2. Flow of the study. PCI, percutaneous coronary intervention; ACS, acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass grafting.

Table 1. Baseline patient characteristics ($n = 60$).

	Overall ($n = 60$)	Intervention ($n = 33$)	Control ($n = 27$)
Demographic characteristics			
Sex (male)	50 (85.0)	27 (81.8)	24 (88.9)
Age, years	59 (49–69)	56 (46–68)	62 (56–71)
Civil status			
Single	10 (16.7)	4 (12.1)	6 (22.2)
Married	36 (60.0)	20 (60.6)	16 (59.3)
Divorced	11 (18.4)	7 (21.2)	4 (14.8)
Widowed	3 (5.0)	2 (6.1)	1 (3.7)
Education level			
Compulsory school	8 (13.3)	6 (18.2)	2 (7.4)
High school, internship	28 (46.7)	15 (45.5)	13 (48.2)
University of applied sciences	8 (13.3)	3 (9.1)	5 (18.5)
Bachelor's degree	5 (8.3)	2 (6.1)	3 (11.1)
Master's degree or more	11 (18.3)	7 (21.2)	4 (14.8)
Employment			
Full time	29 (48.3)	20 (60.6)	9 (33.3)
Part time	7 (11.7)	2 (6.1)	5 (18.5)
Retired	20 (33.3)	9 (27.3)	11 (40.7)
Unemployed	4 (6.7)	2 (6.1)	2 (6.1)
French speaking level			
Native	48 (80.0)	26 (78.8)	22 (81.5)
Near native	12 (20.0)	7 (21.2)	5 (18.5)
Device type			
Computer	55 (91.7)	30 (90.9)	25 (92.6)
Smartphone	50 (85.0)	28 (84.9)	23 (85.2)
Tablet	38 (63.3)	24 (72.7)	14 (51.9)
ICT use level			
Low	12 (20.0)	7 (21.2)	5 (18.5)
Medium	9 (15.0)	3 (9.1)	6 (22.2)
High	39 (65.0)	16 (59.3)	23 (69.7)
Health literacy (FCCHL) score	49 (44.5–54)	50 (44–54)	48 (45–54)
Cardiovascular risk factors			
Smoking status ^a			
Active	25 (44.6)	14 (46.7)	11 (42.3)
Former	17 (30.4)	9 (30.0)	8 (30.8)
Diabetes ^b	11 (18.6)	5 (15.6)	6 (22.2)
Hypertension	32 (53.3)	17 (51.5)	15 (55.6)
Dyslipidemia ^c	34 (58.6)	23 (71.9)	11 (42.3)
Alcohol consumption ^d	5 (9.8)	3 (9.4)	2 (10.5)
Family history of ACS ^e	24 (44.4)	15 (46.9)	9 (40.9)
Overweight	37 (61.7)	21 (63.6)	16 (59.3)
Medical history and co-morbidities			
Cardiovascular antecedents (any)	13 (21.7)	4 (12.1)	9 (33.3)
Prior ACS	3 (5.0)	1 (3.0)	2 (7.4)
Elective angioplasty	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (7.4)
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior cardiac surgery	3 (5.0)	0 (0.0)	3 (11.1)

	AF ablation	4 (6.7)	2 (6.1)	2 (7.4)
	Pacemaker or ICD placement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Peripheral vascular surgery	1 (1.7)	1 (3.0)	0 (0.0)
	Other	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (7.4)
	Active co-morbidities (any)	21 (35.0)	10 (30.3)	11 (40.7)
	Heart failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Known coronary artery disease	4 (6.7)	1 (3.0)	3 (11.1)
	Chronic renal failure	2 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.7)
	Liver disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cardiac rhythm disease	2 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.7)
	Chronic pulmonary disease	1 (1.7)	1 (3.0)	0 (0.0)
	Peripheral vascular disease	2 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.7)
	Psychiatric disease	2 (3.3)	2 (6.1)	0 (0.0)
	Active infection	4 (6.7)	2 (6.1)	2 (7.4)
	Other	6 (10.0)	5 (15.2)	1 (3.7)
	No. of drugs used chronically before ACS	1 (0–3)	0 (0–2)	2 (1–3)
	ACS type			
	STEMI	52 (87.7)	31 (93.9)	21 (77.8)
	NSTEMI	8 (13.3)	2 (6.1)	6 (22.2)
	Coronary disease type			
	Monovessel	25 (41.7)	14 (42.4)	11 (40.7)
	Plurivessel	35 (58.3)	19 (57.6)	16 (59.3)
	Involved artery			
	Interventricular artery	30 (50.0)	16 (48.5)	14 (51.9)
	Right coronary artery	15 (25.0)	9 (27.3)	6 (22.2)
	Left circumflex artery	12 (20.0)	8 (24.2)	4 (14.8)
	Left main trunk	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
	Ramus angularis artery	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
	CABG	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
	Therapeutic strategy			
	Coronary angioplasty	60 (100.0)	33 (100.0)	27 (100.0)
	Stent implantation	58 (96.7)	32 (96.7)	26 (96.3)
	Number of stents			
	1	42 (72.4)	25 (78.1)	17 (65.4)
	≥2	16 (26.7)	7 (21.2)	9 (34.6)
	Complications during PCI	5 (8.3)	4 (12.1)	1 (3.7)
	Length of ICU stay (days)	12 (20.0)	7 (21.2)	5 (18.5)
	Vital parameters and laboratory values 2 days after ACS			
	BMI (kg/m ²) ^a	25.9 (24.8–29.1)	26.1 (24.8–29.2)	25.4 (24.7–28.7)
	SBP (mmHg)	117.5 (104–129.5)	118 (99–131)	117 (110–128)
	DBP (mmHg)	78 (69–84)	80 (68–84)	78 (69–85)
	HR (bpm)	72.5 (64–79.5)	74.5 (67–79.5)	70 (63.5–80)
	Total cholesterol ^f	4.6 (3.8–5.3)	4.6 (4.0–5.5)	4.55 (3.8–5.1)
	HDL ^g	1.1 (0.9–1.2)	1.05 (0.9–1.25)	1.1 (1–1.2)
	Triglycerides ^h	1.2 (0.8–1.6)	1.2 (0.8–1.5)	1.2 (1.0–1.7)
	LDL ^h	2.9 (2.2–3.5)	2.75 (2.25–3.65)	2.9 (2.1–3.3)
	Creatinine clearance ⁱ	87.5 (74.5–90)	88 (82–90)	83 (69–90)
	LVEF evaluation during hospitalization			
	<40%	6 (10.0)	2 (6.1)	4 (14.8)
	≥40%	54 (90.0)	31 (93.9)	23 (85.2)
	Discharge			

Total length of stay	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)
Destination after university hospital discharge			
Home	40 (66.7)	23 (69.7)	17 (63.0)
Cardio-rehabilitation center	2 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.7)
District hospital	17 (28.3)	8 (24.2)	9 (33.3)
Another in-hospital department	1 (1.7)	1 (3.0)	0 (0.0)
Number of drugs prescribed at discharge	6 (6–7.5)	6 (6–7)	7 (5–9)
Prescriptions at discharge			
Beta blocker	53 (88.3)	27 (81.8)	26 (96.3)
ACEI	55 (91.7)	30 (90.9)	25 (92.6)
Statin	58 (98.3)	33 (100.0)	25 (98.3)
Aspirin	60 (100.0)	33 (100.0)	27 (100.0)
P ₂ Y ₁₂ inhibitor	60 (100.0)	33 (100.0)	27 (100.0)

Categorical data are presented as n (%) and continuous data are presented as median (interquartile range).
^aFour missing values (three in the intervention group, one in the control group); ^bone missing value (intervention group); ^cfour missing values (two in each group); ^dnine missing values (one in the intervention group, eight in the control group); ^esix missing values (one in the intervention group, five in the control group); ^fone missing value (control group); ^gthree missing values (control group); ^hthree missing values (one in the intervention group, two in the control group); ⁱcalculated using the Modification of Diet in Renal Disease equation.
ICT, information and communications technology; FCCHL, Functional, Communicative and Critical Health Literacy tool (French translation); ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Primary Outcome: ARMS Score

At 1 month, the mean ARMS score did not differ significantly between the intervention and control groups {13.15 [95% confidence interval (CI) 12.56–13.74] and 13.24 [95% CI 12.52–13.96], respectively; $P = .992$ }. At 3 months, the ARMS score was significantly lower in the intervention group than in the control group [12.54 (95% CI 12.08–13.00) vs. 13.75 (95% CI 12.74–14.76), $P = .034$]. At 6 months, this score did not differ between the intervention and control groups [13.52 (95% CI 12.63–14.41) and 13.68 (95% CI 12.96–14.76), respectively; $P = .331$; Fig. 3]. The median ARMS score increased from 1 to 6 months in the control group, but remained more stable (at ~12) in the intervention group, despite a change in distribution.

Of 13 participants whose ARMS scores increased between 1 and 3 months, 10 were in the intervention group and 3 were in the control group. In seven (53.8%) cases, scores increased because patients provided different responses to the last item about prescription refills (Supplementary File S2).

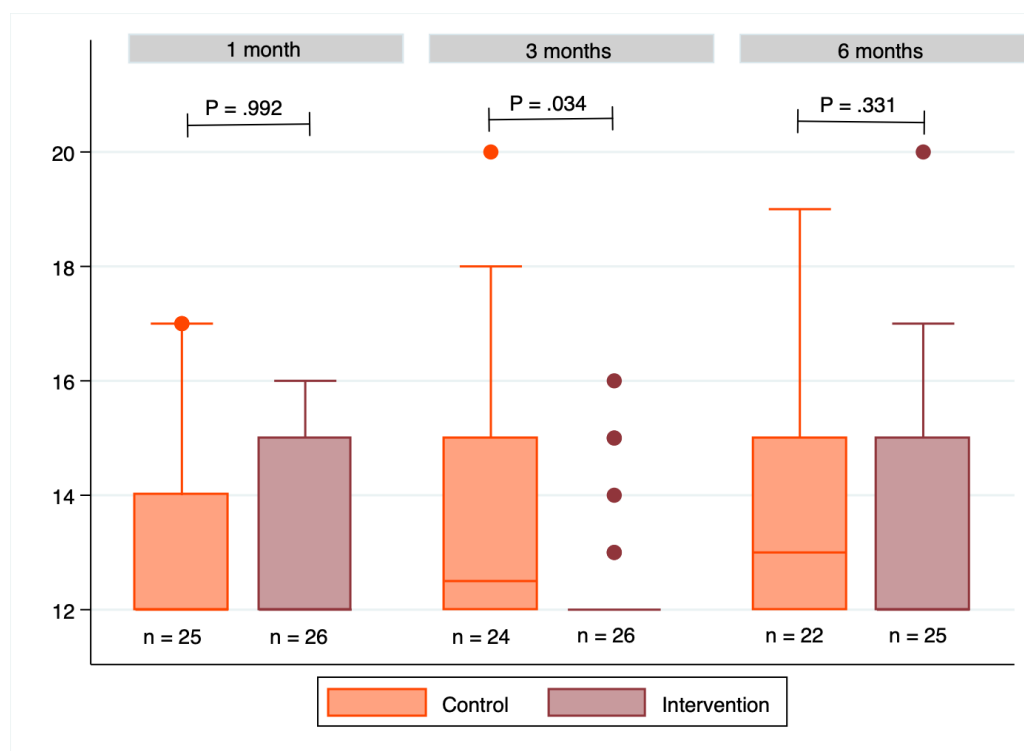


Figure 3. ARMS scores at 1, 3, and 6 months. In the box plots, the boundary of the box closest to zero indicates the 25th percentile, the line within the box represents the median, the boundary of the box farthest from zero indicates the 75th percentile. Whiskers above the box indicate the 90th percentile. Points above the represent the outliers outside the 90th percentile. The *P*-values represents statistics made with the nonparametric Wilcoxon test. *n* represents the number of participants per group.

Secondary Outcomes

Knowledge Score

The mean knowledge score did not differ significantly between the intervention and control groups at baseline or at 1, 3, or 6 months [7.22 (95% CI 6.64–7.81) and 7.03 (95% CI 6.46–7.60), 8.19 (95% CI 7.66–8.72) and 7.72 (95% CI 7.06–8.38), 8.36 (95% CI 8.03–8.69) and 8.00 (95% CI 7.44–8.56), and 8.04 (95% CI 7.54–8.54) and

7.72 (95% CI 7.00–8.45), respectively; all $P > .05$; Fig. 4]. Within each group, knowledge increased from baseline to 6 months; increases were significant in the intervention group between baseline and 3 months, but not at 6 months (Table 2).

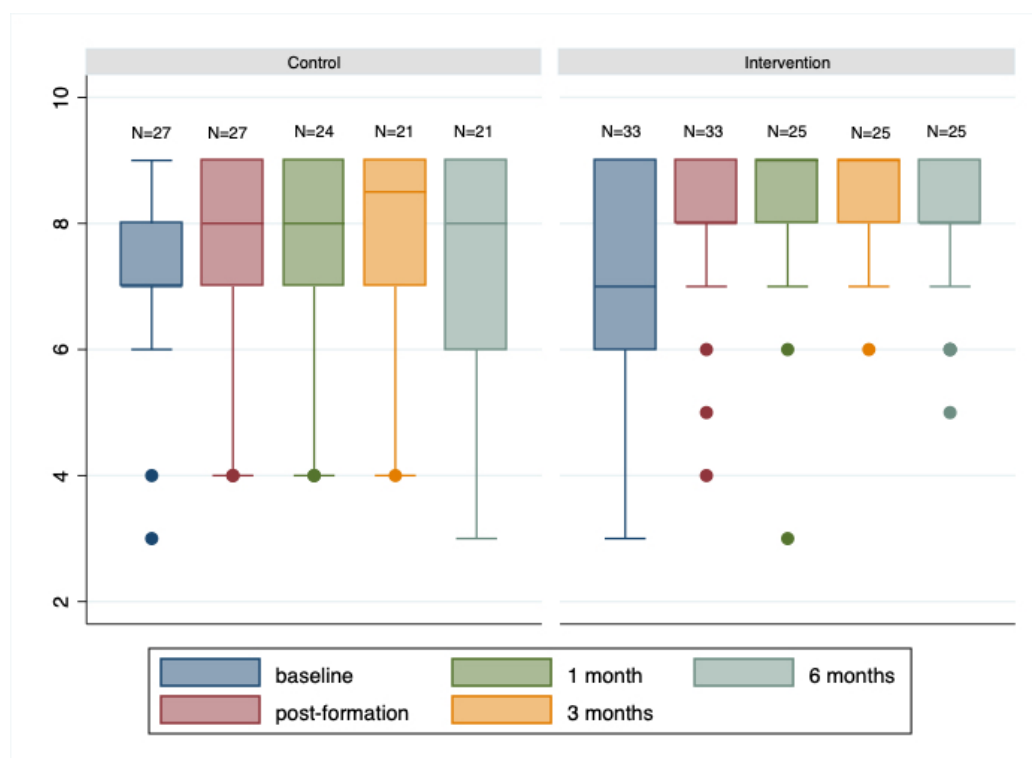


Figure 4. Knowledge scores (0–9) at baseline (pre-test), 1 day after ACS (post-test), and 1, 3, and 6 months after ACS. In the box plots, the boundary of the box closest to zero indicates the 25th percentile, the line within the box represents the median, the boundary of the box farthest from zero indicates the 75th percentile. Whiskers above the box indicate the 90th percentile. Points above the represent the outliers outside the 90th percentile. n represents the number of participants per group

Table 2. Differences in knowledge scores from baseline [median (CI95%)].

Timepoint	Control	P-value ^a	Intervention	P-value ^a
Baseline score	7.22 (6.64 to 7.81)	-	7.03 (6.46 to 7.60)	-
Difference from baseline				
Post-test (1 day)	0.33 (–0.16 to 0.82)	.144	1.00 (0.48 to 1.52)	.001
1 month	0.48 (–1.13 to 1.19)	.167	1.04 (0.35 to 1.73)	.031
3 months	0.63 (–0.02 to 1.27)	.064	1.40 (0.68 to 2.12)	.008
6 months	0.32 (–0.30 to 0.94)	.267	0.88 (0.25 to 1.51)	.144

^a Wilcoxon rank sum test for paired data.

Composite Endpoint of Mortality, Reinfarction, Rehospitalization, and Emergency Room Visits

No death occurred in the cohort. Five patients visited the emergency room and were subsequently hospitalized. Overall, 7 of 46 (15.2%) patients (2 in the intervention group, 5 in the control group) were hospitalized for cardiovascular reasons [heart rhythm disorders (1 tachycardia, 1 bradycardia), vagal discomfort ($n = 2$), chest pain that was determined to be non-cardiac ($n = 1$), elective stent placement ($n = 1$), and coronary artery bypass grafting ($n = 1$)]. No patient had a new infarct during the follow-up period and no difference was observed between groups.

Satisfaction with and Reuse of the video and Medication Card

Overall, the patients were highly satisfied with the design, use, and medical content of the video (Fig. 5). The majority of patients felt that the video helped them to better understand their disease and medications, and indicated that they would recommend it to other patients with ACS. As questions 3 and 4 were negatively worded, some patients may have answered them incorrectly. Despite this potential issue, the majority of patients felt comfortable with the interactivity of the video and did not lose the thread of the presentation. Responses regarding whether patients thought they would watch the video again at home were the most mitigated. We found that 18 of 30 (40.0%) patients viewed the video again at home. The majority of patients strongly

appreciated the medication cards and 22 of 30 (73.3%) patients reused the cards after discharge.

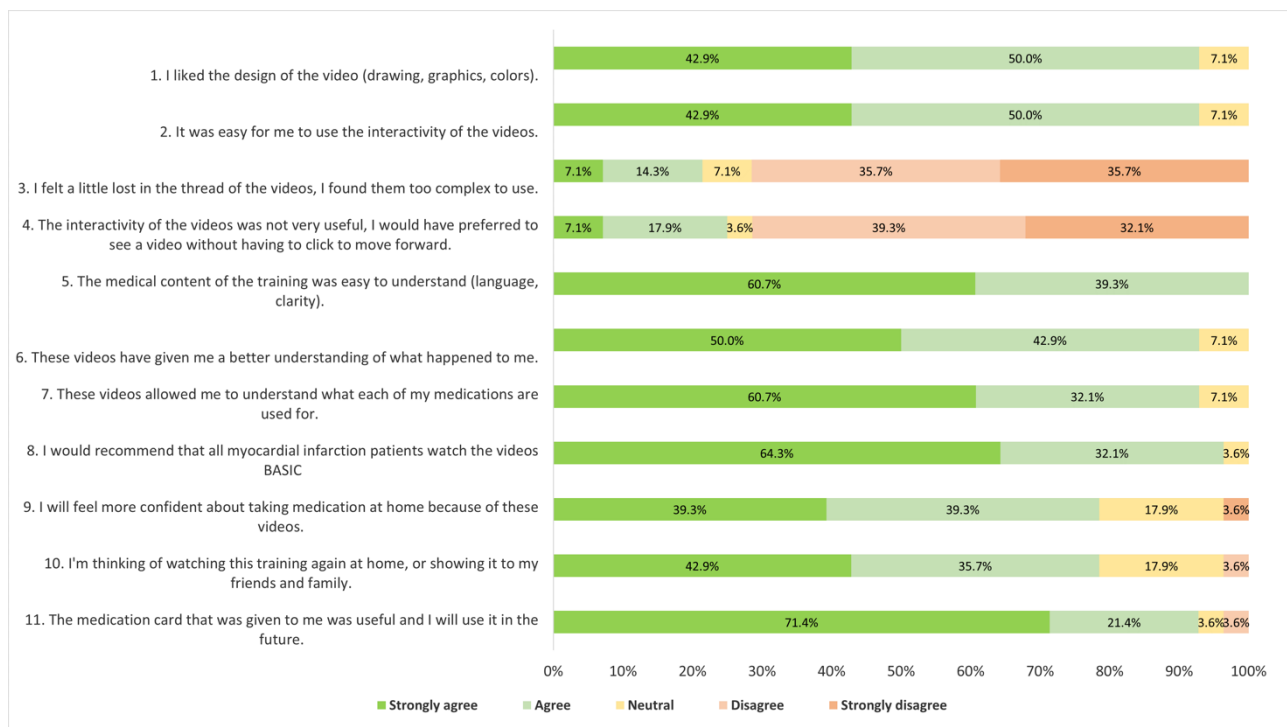


Figure 5. Patients' satisfaction with the video ($n = 30$).

Discussion

Principal Findings

The “Mon Coeur, Mon BASIC” web-hosted video seemed to significantly improve the drug adherence of patients with ACS for a few months after treatment initiation: a significant effect was observed at 3 months, but not at 1 or 6 months. Moreover, patients from the intervention group showed significant improvement in their knowledge about ACS and their medications from baseline to 3 months; no such effect was seen in the control group. In addition, patients were generally very satisfied with the information provided in the video and with the medication cards given to them.

The rate of drug adherence was high in both groups at 1 month after ACS. As expected, the median ARMS score tended to increase over time, reflecting decreasing adherence, in the control group [8, 27]. At 3 months, the intervention group showed much better drug adherence than did the control group. At 6 months, the median score remained lower in the intervention group, but this difference was not significant. Although the observed trends may not all be attributable to the effect of the video alone, we can state with strong confidence that patients in the intervention group were more likely to refill their prescriptions at 3 months than at 1 month.

In the intervention group, patients’ knowledge about ACS and their medications increased significantly from baseline to 1 day (after video viewing) and 3 months after ACS. Thus, the intervention appeared to effectively improve patients’ cardiovascular knowledge over the first 3 month after ACS presentation.

Comparison with Previous Work

App use has been demonstrated to improve drug adherence. For example, use of the “My Interventional Drug-Eluting Stent Education” app, developed in the United States with a similar goal as the “Mon Coeur, Mon BASIC” video, increased patients’ antiplatelet drug adherence and knowledge about PCI in a pilot study [28]. Use of another patient support app increased ticagrelor adherence and tended to improve cardiovascular-related lifestyle changes [29]. mHealth technologies seem to have an impact in drug adherence and should be part of future developments in the cardiology field.

Place of mHealth technology for ACS patients

Most currently available medical health (mHealth) technologies were developed to support cardiovascular health; products include eHealth diaries [30], apps supporting cardiac rehabilitation [31, 32], and complete e-learning platforms [33]. We are convinced that these strategies will make up a large part of future patient care, but their use will likely remain limited for a large proportion of current cardiac patients. The median age of our patients at admission was 59 years, and about 20% of patients reported low levels of ICT use. Moreover, we had to exclude patients with no ICT device or internet connection at home. For these reasons, we sought to develop a tool that is easy to use, even for patients who are not familiar with ICT use. We developed pocket-sized medication cards instead of digital cards for the same reasons, and patients appreciated these cards even more than the video. mHealth cannot replace the face-to-face approach, but it can be used as a complementary tool to increase patients’ self-efficacy. In this study, the pharmacist talked with patients and answered their questions after they had watched the video, which may have affected their satisfaction. We will continuously update the content and enhance the interactivity of our web-based video, and we plan to develop a complete app with

an easily updated medication plan, a frequently asked questions module, and quizzes to help patients develop even more knowledge.

Limitations

This study has some limitations. The ARMS is not the gold standard for the assessment of drug adherence; such assessment should include the direct measurement of drug consumption. Unfortunately, patients' drug consumption cannot be determined accurately using data from the Swiss health care system, as drugs are delivered by packs containing a prespecified number of tablets (e.g. ticagrelor is available in blister packs of 56 tablets, whereas Aspirin® is delivered by packs of 98 tablets), and are not delivered not by drug unit (for example 30 tablets for 30 days of treatment). In addition, we did not adjust for some baseline characteristics (e.g., age, sex, and educational level), which may have resulted in bias. Nevertheless, all baseline characteristics were similar in the two study groups, which reduced the risk of statistical errors; we thus believe that the intervention had an impact on drug adherence. Another limitation is the small sample, which together with the high degree of variance resulted in the loss of statistical power and the inability to perform subgroup analyses. The exclusion of patients without home internet access also may have biased the results. Finally, our findings may have been affected by attrition bias, as we lost about 20% patients between baseline and study completion. Despite these limitations, our results are very encouraging, and suggest that the provision of an interactive informational video to patients has positive effects. These results should be confirmed in larger clinical studies that include subgroup analyses to identify the populations that would benefit most from such interventions.

Conclusions

The “Mon Coeur, Mon BASIC” web-hosted interactive video improved drug adherence and enhanced patients’ cardiovascular knowledge. The video will be available at no charge from a webpage constructed by our hospital’s cardiology department staff, and will be offered to all patients hospitalized for ACS at our institution in the future. Our findings reflect patients’ need for and appreciation of medical information; the most appropriate means of providing such information needs to be determined. Such tools should be developed for patients with a wide range of chronic diseases, and their content should be continuously improved. Over time, increasing numbers of patients will be able to use smartphone apps, which provides the opportunity to develop this type of support to improve the management of patients with chronic diseases.

Acknowledgements

This work was supported by an “e-learning commission” from the University Hospital of Lausanne. The funder had no role in the design of the study; collection, analysis, or interpretation of data; or writing of the manuscript. We sincerely thank all individuals who participated in the development of the “Mon Coeur, Mon BASIC” video, including Alienor Held, Pierre-Antoine Dubois, Ana Loureiro Soares, Anaëlle Morf, and Anne-Sylvie Diezi; we thank Marc Sohrmann for his advice on video content and Laurence Iseli for video narration.

Conflict of interest

None declared.

Abbreviations

ACS: acute coronary syndrome

ARMS: Adherence to Refills and Medication Scale

BASIC: secondary prevention of ACS with Beta-blockers, Anti-aggregants, Statins, angiotensin-converting enzyme Inhibitors, and risk factor Control

CI: confidence interval

CR: cardio-rehabilitation

FCCHL: Functional, Communicative and Critical Health Literacy

ICT: information and communications technology

IQR: interquartile range

mHealth: medical health

MI: myocardial infarction

NSTEMI: non–ST-segment elevation myocardial infarction

PCI: percutaneous coronary intervention

SD: standard deviation

STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction

References

1. CardioPulse. *European Heart Journal*. 2014;35(42):2929-33.
2. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109(6):745-9.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77.
4. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationTask Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315.
5. Bruggmann C, Iglesias JF, Gex-Fabry M, Fesselet R, Vogt P, Sadeghipour F et al. Long-Term Quality of Prescription for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients: A Real World 1-Year Follow-Up Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(1):105-15.
6. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, LaPointe NM, Roe MT, Newby LK et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 2009;104(2):175-81.
7. Kassab Y, Hassan Y, Abd Aziz N, Ismail O, AbdulRazzaq H. Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. *International journal of clinical pharmacy*. 2013;35(2):275-80.
8. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3267-76.
9. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(2):203-12.
10. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177-86.
11. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *American heart journal*. 2014;167(1):51-8.e5.
12. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714-22.
13. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
14. Clark PA, Drain M, Gesell SB, Mylod DM, Kaldenberg DO, Hamilton J. Patient perceptions of quality in discharge instruction. *Patient Educ Couns*. 2005;59(1):56-68.
15. Booth K, Beaver K, Kitchener H, O'Neill J, Farrell C. Women's experiences of information, psychological distress and worry after treatment for gynaecological cancer. *Patient Educ Couns*. 2005;56(2):225-32.

16. Prinjha S, Chapple A, Herxheimer A, McPherson A. Many people with epilepsy want to know more: a qualitative study. *Fam Pract*. 2005;22(4):435-41.
17. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(10):714-25.
18. Smith DH, Kramer JM, Perrin N, Platt R, Roblin DW, Lane K et al. A randomized trial of direct-to-patient communication to enhance adherence to beta-blocker therapy following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):477-83; discussion 83; quiz 47.
19. Schwalm JD, Ivers NM, Natarajan MK, Taljaard M, Rao-Melacini P, Witteman HO et al. Cluster randomized controlled trial of Delayed Educational Reminders for Long-term Medication Adherence in ST-Elevation Myocardial Infarction (DERLA-STEMI). *American heart journal*. 2015;170(5):903-13.
20. Budiman T, Snodgrass K, Komatsu Chang A. Evaluation of Pharmacist Medication Education and Post-discharge Follow-up in Reducing Readmissions in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(2):118-24.
21. Calvert SB, Kramer JM, Anstrom KJ, Kaltenbach LA, Stafford JA, Allen LaPointe NM. Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial. *American heart journal*. 2012;163(4):657-65 e1.
22. Agvall B, Alehagen U, Dahlstrom U. The benefits of using a heart failure management programme in Swedish primary healthcare. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):228-36.
23. Hôpitaux Universitaires de Genève. ELIPS pour combattre l'infarctus et l'athérosclérose. 2018. <https://www.hug-ge.ch/elips>. Accessed 01.11.2018.
24. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23.
25. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2011;17(2):268-74.
26. Ousseine YM, Rouquette A, Bouhnik AD, Rigal L, Ringa V, Smith A et al. Validation of the French version of the Functional, Communicative and Critical Health Literacy scale (FCCHL). *Journal of patient-reported outcomes*. 2017;2(1):3.
27. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-7 e1.
28. Shah V, Dileep A, Dickens C, Groo V, Welland B, Field J et al. Patient-Centered Tablet Application for Improving Medication Adherence after a Drug-Eluting Stent. *Frontiers in Public Health*. 2016;4(272).
29. Johnston N, Bodegard J, Jerstrom S, Akesson J, Brorsson H, Alfredsson J et al. Effects of interactive patient smartphone support app on drug adherence and lifestyle changes in myocardial infarction patients: A randomized study. *American heart journal*. 2016;178:85-94.
30. Wolf A, Fors A, Ulin K, Thorn J, Swedberg K, Ekman I. An eHealth Diary and Symptom-Tracking Tool Combined With Person-Centered Care for Improving Self-Efficacy After a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome: A Substudy of a Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2016;18(2):e40.
31. Beatty AL, Magnusson SL, Fortney JC, Sayre GG, Whooley MA. VA FitHeart, a Mobile App for Cardiac Rehabilitation: Usability Study. *JMIR Hum Factors*. 2018;5(1):e3.
32. Frederix I, Hansen D, Coninx K, Vandervoort P, Vandijck D, Hens N et al. Medium-Term Effectiveness of a Comprehensive Internet-Based and Patient-Specific

- Telerehabilitation Program With Text Messaging Support for Cardiac Patients: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2015;17(7):e185.
33. Fontaine G, Cossette S, Heppell S, Boyer L, Mailhot T, Simard MJ et al. Evaluation of a Web-Based E-Learning Platform for Brief Motivational Interviewing by Nurses in Cardiovascular Care: A Pilot Study. *J Med Internet Res.* 2016;18(8):e224.

CHAPITRE IV : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6.1 Conclusion

Les différentes études menées au cours de cette thèse ont permis de faire certaines observations, notamment :

- L'adhésion aux guidelines de prévention secondaire du STEMI à court et à long terme est plutôt bonne, mais n'est pas complètement optimale.
- Les BBs sont encore beaucoup utilisés en post-infarctus, mais les doses prescrites sont souvent très faibles et ne sont que rarement titrées à la hausse après la sortie d'hôpital.
- Le manque de GPCs claires sur la prise en charge de la FAPO implique que les stratégies de prise en charge sont très variables au sein des services de CCV et des SIA du CHUV.
- Le développement d'outils eHealth tels que la vidéo « Mon cœur, mon BASIC » semble être un moyen d'améliorer les connaissances des patients sur leur maladie et leurs médicaments, mais également d'améliorer leur adhésion médicamenteuse.

Les guidelines de prévention secondaire post-STEMI existent depuis des décennies, sont généralement bien connues des différents praticiens, et n'ont que peu évolué au cours des dernières années. Nous avons d'ailleurs vu que ces guidelines étaient bien suivies dans la population étudiée. Bien que la fréquence de l'adhésion à ces guidelines était supérieure à celle qui avait été observée sur d'autres cohortes, il existe une marge de manœuvre pour optimiser encore cette prescription. Nos observations ont notamment montré que les patients les plus à risque de récurrence d'un événement cardiovasculaire étaient paradoxalement ceux qui étaient le plus à risque de ne pas recevoir tous les médicaments recommandés en post-STEMI. Et, plus important encore, nous avons pu montrer que l'absence d'un médicament à la sortie de l'hôpital avait un lien direct avec l'absence de ce médicament après un an de l'infarctus. Cette constatation a notamment été faite pour la prescription de BBs. Ces observations ont permis d'identifier certaines

barrières à l'adhésion aux guidelines, qu'il sera nécessaire de franchir pour atteindre une prescription optimale.

Dans l'introduction de cette thèse, nous avons présenté les différentes barrières à l'adhésion aux GPCs (cf. chapitre 1.6.2). Après la réalisation de cette thèse, nous avons pu identifier quelques-unes de ces barrières dans l'application des guidelines post-STEMI. Nous n'avons pas l'impression que les barrières « méconnaissance de l'existence des GPCs », « manque d'habitude d'utilisation des GPCs », « manque de self-efficacy » ou « impression de bénéfices mineurs » soient à l'origine de la non-adhésion observée. Bien que nous n'ayons pas directement évalué ces barrières, nous savons que les médecins du service de cardiologie connaissent mieux que quiconque le contenu des différentes guidelines émises par l'ESC et qu'ils se sentent confiant dans la prescription des médicaments de leur spécialité. Comme il l'a été mentionné dans l'introduction, l'ESC est excellente dans la communication sur ses guidelines et il nous semble également peu probable que les médecins de ville n'en aient pas connaissance et qu'ils ne soient pas à l'aise dans la prescription des médicaments post-infarctus. De plus, les maladies coronariennes ischémiques étant largement répandues dans la population, il s'agit de pathologies bien connues des médecins. En ce qui concerne l'attente de bénéfices, il semble également peu probable que face à la multitude de données probantes sur ces médicaments, les médecins ne soient pas convaincus d'obtenir des bénéfices en prescrivant ces traitements. Ainsi, l'inertie est probablement la barrière la plus importante à l'adhésion aux guidelines post-STEMI. Cette hypothèse découle des résultats des deux études réalisées sur la cohorte de patients post-STEMI. On a vu que lorsqu'un médicament manquait à la sortie d'hospitalisation, il avait plus de chance d'être toujours manquant un an après l'infarctus. Nous avons alors émis l'hypothèse que ce phénomène était principalement lié à l'inertie qui avait lieu entre les différentes structures de soins parcourus par le patient (hôpital universitaire, hôpital périphérique, réadaptation, médecin traitant et médecin spécialiste). Chaque intervenant, ne sachant pas en détails comment s'est déroulée la prise en charge du patient dans la structure précédente, ne remet

pas en question les prescriptions et continue généralement avec les mêmes traitements, à moins qu'ils ne soient pas tolérés par le patient.

D'autres barrières tombant dans la catégorie « autres » sont probablement également à l'origine d'une adhésion non optimale. La population de la vie réelle n'est pas identique à celle qui avait été incluse dans les RCTs destinées à montrer l'efficacité des médicaments en post-infarctus. La population réelle est souvent plus âgée, a plus de co-morbidités et a probablement un suivi médical moins intensif après la sortie d'hôpital. Par conséquent, il est plus difficile d'adhérer complètement aux guidelines dans la vie réelle. Les co-morbidités des patients, leur peur des médicaments, la survenue d'effets secondaires, sont tous des barrières à une prescription optimale de médicaments.

Cette thèse a également montré que lorsque les GPCs étaient peu claires et que les évidences de la littérature étaient peu probantes, cela menait à des pratiques variables. Ceci a été démontré avec l'étude sur la FAPO : les pratiques de prise en charge de cette complication sont très variables au sein d'une même institution, les patients ne se voient donc pas offrir le même type de prise en charge en fonction du médecin en charge au moment de la survenue de l'arythmie. Pour remédier à cette variabilité et promouvoir les meilleures pratiques, un protocole de prise en charge standardisé a alors été développé au sein du service pour augmenter la qualité de prise en charge des patients.

Cette thèse s'est également intéressée à un déterminant tout aussi important du succès thérapeutique : l'adhésion médicamenteuse. Parmi les différents facteurs pouvant influencer le degré d'adhésion médicamenteuse (cf. chapitre 1.7.3), les facteurs socio-économiques et liés au système de santé ne nous paraissaient pas être les plus importants dans notre étude. Bien que des différences sociales existent au sein de la population suisse, une proportion faible vit sous le seuil de pauvreté et est illettrée. Dans cette population particulière, il est certain qu'il faut redoubler de vigilance et leur consacrer plus de temps pour augmenter leur adhésion médicamenteuse. En ce qui concerne le système de santé, notre assurance obligatoire des soins permet de

diminuer les écarts pouvant exister au sein de la population. Seule la part payée par les patients (i.e. la franchise et la quote-part de 10%) pourrait avoir une influence sur l'adhésion médicamenteuse, et, encore une fois, il est important de s'intéresser à ce type de problème chez les patients. L'infarctus du myocarde, quand il survient, choque la majorité des patients qui le subissent. Les douleurs ressenties au moment aigu et la conscience d'un risque de décès laissent souvent les patients anxieux. Ceci peut alors être un point plutôt favorable à l'adhésion médicamenteuse au court terme. Cependant, une fois la phase aiguë dépassée, la maladie devient le plus souvent silencieuse et il est donc attendu que l'adhésion médicamenteuse diminue au cours du temps. Ainsi, nous avons postulé qu'en améliorant les connaissances des patients sur la maladie sous-jacente, l'athérosclérose, et en les formant sur l'utilité de chacun de leur médicament pour réduire le risque de récurrence, on pouvait augmenter l'adhésion médicamenteuse au long terme.

Avec l'avènement de l'eHealth dans la pratique de la médecine, il a été choisi d'utiliser cette technologie pour améliorer les connaissances des patients sur leur maladie, et sur leurs médicaments. Le challenge du développement d'un tel outil a bien évidemment été de trouver un compromis entre la complexité d'utilisation conférée par un outil eHealth, et les capacités moyennes dans l'utilisation de ce type de dispositifs de la population ciblée. L'autre challenge a également été de traduire le jargon médical avec lequel nous sommes familiers, en un vocabulaire qui soit compris par la large majorité des patients. Après un développement qui a duré une année, la vidéo interactive « Mon cœur, Mon BASIC » a pu être testée dans une étude clinique randomisée. Malgré le petit nombre de patients inclus dans l'étude, les résultats ont montré que les patients ayant utilisé la vidéo avaient amélioré leurs connaissances sur leur maladie et leurs médicaments par rapport au groupe contrôle. Une tendance s'est également profilée pour montrer un effet sur l'adhésion aux médicaments, notamment après 3 mois de l'infarctus. Malgré certains biais inhérents à l'étude et le petit collectif de patients, ces résultats sont très encourageants et démontrent que ce type d'outil devrait être développé pour les patients dans le futur.

Ce travail de thèse est bien évidemment pourvu de quelques limites. La première limite est liée au caractère observationnel des différentes études réalisées. Les études observationnelles sont souvent entachées de biais, notamment par la qualité des informations obtenues qui sont directement liées à la qualité de l'information présente dans le dossier patient, et par la perte de suivi des patients inclus dans la cohorte. De plus, pour pouvoir établir une association forte entre les caractéristiques de patients et le risque de ne pas recevoir tous les traitements optimaux en post-infarctus, et faire un lien entre la prescription et les réhospitalisation et/ou décès, il aurait fallu inclure un nombre de patients largement supérieur à celle que nous avons pu analyser. La seconde limite liée à l'étude randomisée a été le petit nombre de patients inclus, qui ne nous a laissé la possibilité d'entrevoir seulement un effet sur l'adhésion médicamenteuse. Malgré tout, ce travail de thèse a permis de connaître les pratiques de prescription qui jusqu'ici n'étaient que peu connues, et surtout de développer un outil qui pourra être utilisé à plus large échelle chez les patients post-infarctus.

6.2 Perspectives

Ce travail de thèse a englobé deux concepts principaux, l'adhésion aux guidelines et l'adhésion aux médicaments. Les acteurs de chacune de ces adhésions sont différents, avec d'une part les médecins, et d'autre part les patients. De ce fait, les perspectives à ce travail de thèse sont nombreuses et très diverses.

La perspective principale des travaux sur la cohorte des patients STEMI est la mise en place de stratégies pour améliorer la continuité des soins. Nous avons en effet montré qu'un médicament manquant au moment de la sortie de l'hôpital n'était que trop peu souvent réintroduit après la sortie de l'hôpital. Cette constatation démontre bien un manque dans la continuité des soins. En apportant une lettre de sortie et une prescription de sortie standardisée, motivant la raison de l'absence d'un médicament (par exemple, « un IEC n'a pas été introduit en raison d'une insuffisance rénale aigue, mais devra être introduit dès stabilisation de la fonction rénale » ou encoure « un BB n'a pas

été introduit en raison d'une bradycardie dans les jours post-STEMI, mais devra être introduit dès que la fréquence cardiaque se normalise ») pourrait permettre d'améliorer l'adhésion aux guidelines et d'offrir à tous les patients les meilleurs traitements. Dans une perspective au plus long terme, le développement de dossiers patients informatisés partagés permettrait d'améliorer largement la continuité des soins. Les divers acteurs de santé intervenant à chacune des étapes du parcours du patient auraient la possibilité de consulter ses données et augmenter donc le nombre d'informations utiles à sa prise en charge. L'implication du pharmacien clinicien et du pharmacien d'officine dans ce dossier serait également primordiale pour améliorer la qualité des soins. Ces acteurs pourraient notifier de certains problèmes liés aux médicaments dans le dossier (par exemple manque d'un médicament, adaptation à la fonction rénale, développement d'un effet indésirable), et ces informations pourraient être consultées par les médecins en charge du patient. En attendant le développement de ce type de technologies, l'utilisation de lettre de sortie et d'ordonnances standardisées pourraient déjà être un premier pas pour améliorer les pratiques.

Pour ce qui concerne le travail sur la prise en charge de la FAPO, la perspective de ce travail sera de réussir à implémenter l'utilisation du protocole standardisé développée. Il s'agira ensuite de réaliser une nouvelle étude clinique pour comparer les pratiques avant et après la mise en place du protocole. Il sera également primordial de mettre à jour régulièrement le protocole en fonction des nouvelles données de la littérature.

Les perspectives les plus nombreuses de ce travail de thèse sont sans nul doute liées au travail sur l'adhésion médicamenteuse et le développement de la vidéo « Mon cœur, mon BASIC ». La première perspective de ce travail sera tout d'abord d'implémenter l'utilisation de la vidéo pour tous les patients hospitalisés pour un infarctus au CHUV. Ceci sera un challenge parce qu'il sera nécessaire d'identifier l'acteur principal qui présentera la vidéo à tous les patients (médecin, infirmier, pharmacien clinicien). Les acteurs les plus présents auprès du patient durant l'hospitalisation sont les infirmiers, mais ils

sont souvent surchargés de travail et n'auront que peu de temps consacré à cette tâche. Il s'agira alors de les former à présenter la vidéo et surtout à les motiver pour effectuer une nouvelle tâche dans leur quotidien déjà chargé. Les médecins sont quant à eux soumis à un tournus trop fréquent (tous les 3 mois) pour qu'ils puissent devenir un acteur envisageable pour cette tâche. Le pharmacien clinicien serait quant à lui un très bon candidat, mais le nombre de postes de pharmaciens cliniciens dans l'institution ne permet pas encore d'avoir un pharmacien présent tous les jours dans le service de cardiologie. Il s'agira donc de trouver un compromis et de s'entendre de façon multidisciplinaire sur les modalités de présentation de la vidéo. La seconde perspective à ce travail est bien évidemment la mise à jour continue du contenu de la vidéo, et également l'amélioration continue de l'interface. Les nouvelles technologies se développent rapidement et il sera donc nécessaire de continuer à améliorer l'interactivité de la vidéo. La perspective ultime sera de réussir à personnaliser les vidéos en fonction du patient (selon son diagnostic, ses médicaments, son sexe, son âge) afin d'augmenter encore plus leur attention sur son contenu. L'ajout de quizz, de foire aux questions, d'une liste de médicaments personnalisables seront également des points à implémenter au cours du temps.

Ce travail de thèse a permis de faire un état des lieux sur l'adhésion aux guidelines en post-infarctus, d'imaginer et de proposer des stratégies d'amélioration de la prescription, d'implémenter un protocole de prise en charge standardisé de la complication la plus fréquente après chirurgie cardiaque et finalement de développer une vidéo qui a permis d'augmenter l'adhésion aux médicaments. En s'efforçant à continuer à agir sur les deux thèmes que sont l'adhésion aux guidelines et l'adhésion aux médicaments, le succès thérapeutique des patients de cardiologie et de chirurgie cardiaque ne pourra qu'être amélioré pour aboutir à une meilleure qualité des soins.

ANNEXES

7.1 Algorithmes de prise en charge du STEMI et du NSTEMI au CHUV



Table 1

Table 2

Table 3

Table 4

Table 5

Table 1

Table 2

Table 3

Table 4

Table 5

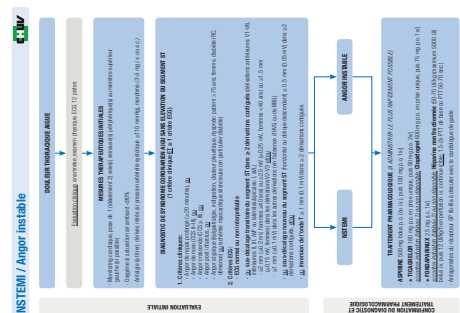
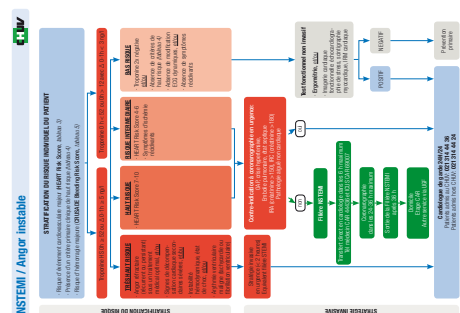


Table 1

Table 2

Table 3

Table 4

Table 5

Table 1

Table 2

Table 3

Table 4

Table 5

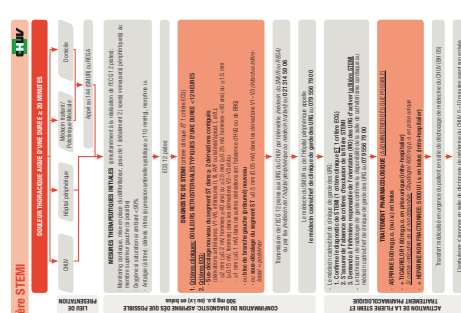
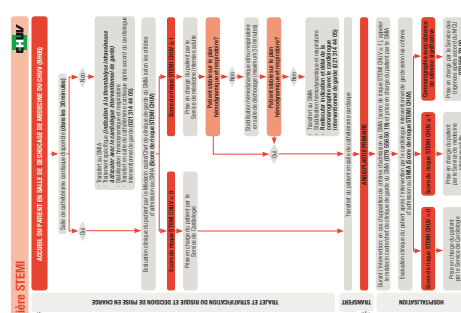
Table 1

Table 2

Table 3

Table 4

Table 5



7.2 Scores de risque TIMI et GRACE

TIMI Risk Score for STEMI		Risk Score	Odds of death by 30D*	
<u>Historical</u>		0	0.1	(0.1-0.2)
Age 65-74	2 points	1	0.3	(0.2-0.3)
≥ 75	3 points	2	0.4	(0.3-0.5)
DM/HTN or angina	1 point	3	0.7	(0.6-0.9)
<u>Exam</u>		4	1.2	(1.0-1.5)
SBP < 100	3 points	5	2.2	(1.9-2.6)
HR >100	2 points	6	3.0	(2.5-3.6)
Killip II-IV	2 points	7	4.8	(3.8-6.1)
Weight < 67 kg	1 point	8	5.8	(4.2-7.8)
<u>Presentation</u>		>8	8.8	(6.3-12)
Anterior STE or LBBB	1 point	*referenced to average mortality (95% confidence intervals)		
Time to rx > 4 hrs	1 point			
Risk Score = Total	(0 -14)			
(FRONT)		(BACK)		

FIGURE 25: SCORE TIMI POUR ÉVALUER LA MOTALITÉ POST-STEMI À 30 JOURS. TIRÉ DE [76]

Risk Calculator for 6-Month Postdischarge Mortality After Hospitalization for Acute Coronary Syndrome

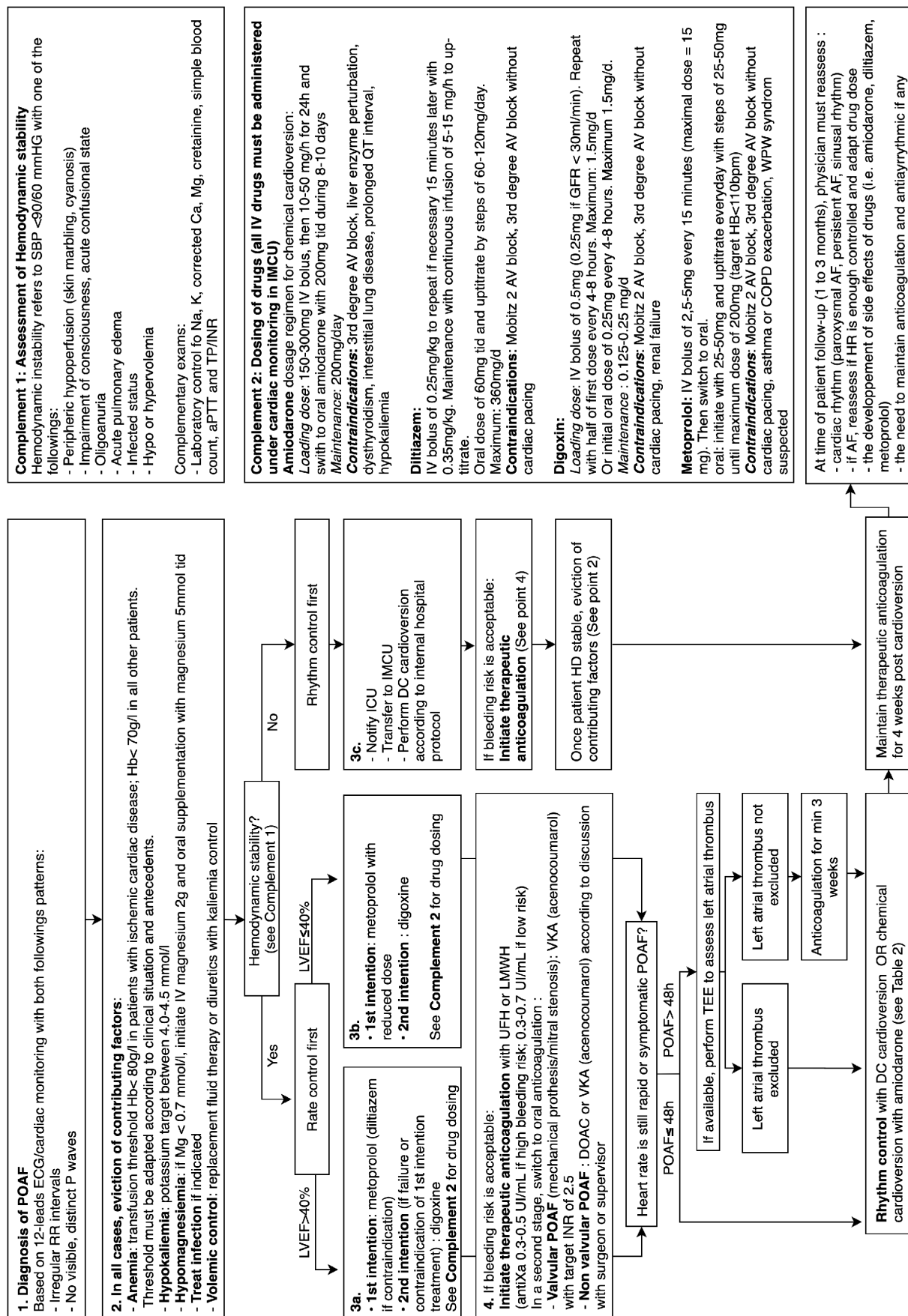
Record the points for each variable at the bottom left and sum the points to calculate the total risk score. Find the total score on the x-axis of the nomogram plot. The corresponding probability on the y-axis is the estimated probability of all-cause mortality from hospital discharge to 6 months.

Medical History		Findings at Initial Hospital Presentation		Findings During Hospitalization	
①	Points	④	Points	⑦	Points
Age in Years		Resting Heart Rate, beats/min		Initial Serum Creatinine, mg/dL	
≤29	0	≤49.9	0	0-0.39	1
30-39	0	50-69.9	3	0.4-0.79	3
40-49	18	70-89.9	9	0.8-1.19	5
50-59	36	90-109.9	14	1.2-1.59	7
60-69	55	110-149.9	23	1.6-1.99	9
70-79	73	150-199.9	35	2-3.99	15
80-89	91	≥200	43	≥4	20
≥90	100				
② History of Congestive Heart Failure	24	⑤ Systolic Blood Pressure, mm Hg		⑧ Elevated Cardiac Enzymes	15
③ History of Myocardial Infarction	12	≤79.9	24	⑨ No In-Hospital Percutaneous Coronary Intervention	14
		80-99.9	22		
		100-119.9	18		
		120-139.9	14		
		140-159.9	10		
		160-199.9	4		
		≥200	0		
		⑥ ST-Segment Depression	11		

Points	Predicted All-Cause Mortality From Hospital Discharge to 6 Months
①	
②	
③	
④	
⑤	
⑥	
⑦	
⑧	
⑨	
Total Risk Score (Sum of Points)	
Mortality Risk (From Plot)	

FIGURE 26 : SCORE GRACE POUR ÉVALUER LE RISQUE DE MORTALITÉ À 6 MOIS POST-ACS. TIRÉ DE [75].

7.3 Algorithme de prise en charge de la FAPO



7.4 Traduction française du score ARMS

Adherence to refills and medications scale (ARMS) – French version

Nous aimerions savoir à quelle fréquence vous oubliez réellement de prendre vos médicaments. Il n'y a pas de réponse juste ou fausse. Pour chaque question, veuillez répondre par : « jamais », « parfois », « la plupart du temps » ou « tout le temps ».

1. A quelle fréquence oubliez-vous de prendre vos médicaments ?
2. A quelle fréquence décidez-vous de ne pas prendre vos médicaments ?
3. A quelle fréquence oubliez-vous d'aller renouveler vos médicaments ?
4. A quelle fréquence êtes-vous à cours de médicaments ?
5. A quelle fréquence sautez-vous une dose de vos médicaments avant d'aller chez le médecin ?
6. A quelle fréquence oubliez-vous de prendre vos médicaments quand vous vous sentez mieux ?
7. A quelle fréquence oubliez-vous de prendre vos médicaments quand vous vous sentez malade ?
8. A quelle fréquence oubliez-vous de prendre vos médicaments quand vous êtes insouciant ?
9. A quelle fréquence modifiez-vous la dose d'un de vos médicaments pour correspondre à vos besoins (par exemple quand vous augmentez ou diminuez le nombre de comprimés que ce que vous devriez prendre) ?
10. A quelle fréquence oubliez-vous de prendre vos médicaments si vous devez les prendre plus d'une fois par jour ?