

Université de Montréal

Faculté des Etudes Supérieures

**Standardisation de la littérature médicale aux fins de la
sélection des risques**

Par :

Abdelouahed Naslafkih

Département des Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la faculté des Etudes Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences Biomédicales

Avril 2004

© Abdelouahed Naslafkih, 2004



W

4

U58

2005

v. 009

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des Etudes Supérieures

Cette thèse intitulée :

**Standardisation de la littérature médicale aux fins de la
sélection des risques**

présentée par :

Abdelouahed Naslafkih

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jacques LeLorier

Dr François Sestier

Dr James M Brophy

Dr Timothy Meagher

Thèse acceptée le

06 / 12 / 04

SOMMAIRE

La comparaison de la mortalité rapportée dans la littérature médicale à la mortalité attendue dans une population de référence est à la base de la sélection de risques en assurance. Le nombre considérable de publications et les progrès de la médecine imposent une mise à jour continue de la sélection des risques.

Les études cliniques randomisées contrôlées et les études observationnelles basées sur des registres de patients consécutifs ou des cohortes de populations, peuvent fournir les données nécessaires à cette analyse. Cependant, les critères d'inclusion/exclusion (éliminant les patients à haut risque) adoptés dans les études randomisées, font que la survie des patients peut être meilleure que celle des patients des études observationnelles. Notre première hypothèse est que : la mortalité dans les études observationnelles peut être comparée à celle attendue dans la population générale (i.e. : tables de statistiques Canada) et la mortalité rapportée dans les études randomisées peut être comparée à celle attendue dans une population sélectionnée telle que la population des assurés (i.e.: table CIA 1986-92) une survie meilleure que la population générale.

La tendance de l'économie à la mondialisation fait que les compagnies d'assurance vendent leurs produits à travers le monde et doivent donc adapter leurs critères de sélection de risque au nouveau lieu d'implantation. Notre seconde hypothèse est que : bien qu'il existe des variations géographiques de la mortalité, le rapport de mortalité observée à celle attendue - à la base de la sélection des risques - reste, pour certaines pathologies tout du moins, relativement constant

malgré les variations géographiques de la mortalité. Ceci permettrait d'établir un standard, compte tenu du lieu de résidence du demandeur d'assurance, afin d'appliquer les données de la littérature à la sélection des risques chez un résident d'un autre pays.

Par l'analyse statistique de l'influence des données démographiques sur la mortalité annuelle et sur le ratio de mortalité, nous voulons construire un modèle prédictif de la mortalité post-infarctus prise comme exemple, en utilisant une régression logistique, incluant comme variables le pays et le modèle de l'étude, la démographie, les facteurs de risque et les modalités thérapeutiques. Nous voulons ainsi vérifier que la déviation éventuelle de la mortalité annuelle moyenne observée dans un article s'explique par ces différentes variables du moins dans le cas de la mortalité post-infarctus.

Nos résultats confirment les variations géographiques de la mortalité post-infarctus du myocarde. Le meilleur modèle prédictif de la mortalité - selon le BIC (Bayesian Information Criterion) - inclut la région géographique, le modèle de l'étude et l'âge des patients dans l'étude. Ainsi chaque trois années de plus de la moyenne d'âge augmentent la mortalité de 36% et l'ajustement pour l'âge fait disparaître ces variations inter pays, ce qui valide notre deuxième hypothèse. La mortalité augmente de 34% dans les études observationnelles comparées aux études randomisées, ce qui valide notre première hypothèse, à savoir que, la mortalité de la population assurée était elle aussi supérieure d'environ 30% à la mortalité de la population générale.

L'analyse de la dispersion des valeurs des moyennes géométriques annuelle des taux de mortalités et des ratios de mortalité autour de la moyenne

entre les différents pays montre un coefficient de variation de 36% contre seulement 6% pour celles des ratios de mortalité (MR).

En conclusion : l'analyse de la mortalité dans la littérature médicale peut être un outil de mise à jour dans la sélection des risques après correction pour les différents biais inhérents aux variations géographiques, à la sélection des études et des caractéristiques des patients enrôlés dans ces études. Le choix d'un standard approprié pour comparer la mortalité attendue et la mortalité observée est essentiel pour évaluer adéquatement l'excès de mortalité relié à une condition médicale dans une population donnée.

MOTS CLÉS : Infarctus du myocarde, Pronostic à long terme, Analyse de la mortalité, Variations géographiques, Ratios de mortalité, Études randomisées, Études observationnelles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	III
Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	IX
Liste des abréviations.....	XI
Dédicace.....	XIII
Remerciements	XIV
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LITTÉRATURE.....	5
I- Sélection des études.....	6
II- Etudes observationnelles.....	8
III- Etudes cliniques randomisées contrôlées.....	34
METHODOLOGIE.....	47
I. Analyse de mortalité.....	48
1-Mortalité observée.....	48
2- Mortalité attendue.....	49
a) Tables de mortalité de la population générale.....	50
b) Tables des actuaires et des compagnies d'assurance.....	50
3- Analyse comparative.....	52
II. Analyses statistiques.....	53

RESULTATS.....	55
PREMIER ARTICLE : Are there geographical variations in post myocardial infarction survival?.....	68
DEUXIEME ARTICLE : Geographical variations in post myocardial infarction mortality and their impact on risk selection.....	95
DISCUSSION DES BIAIS D'ANALYSE	123
1. Premier biais : Type des études.....	125
2. Deuxième biais : Tables de mortalité.....	132
3. Troisième biais : Mortalité.....	135
CONCLUSION.....	139
RÉFÉRENCES.....	142

LISTE DES FIGURES

Résultats :

- 1- Taux de mortalité (moyennes géométriques annuelles) et ratios de mortalité non pondérés entre les différents groupements de pays.....64
- 2- Taux de mortalité (moyennes géométriques annuelles) et ratios de mortalité pondérées entre les différents groupements de pays.....65
- 3- Variations des taux de mortalité (moyenne géométrique annuelle) entre les différents groupements géographiques avant et après ajustement pour l'âge et le modèle de l'étude.....66

Premier article :

- 1- Effect of country grouping on the weighted geometric average annual mortality rate before and after adjustment for age and study design.....94

Deuxième article :

- 1- Geometric average annual mortality rate and mortality ratios averaged within country grouping.....122

LISTE DES TABLEAUX

Résultats :

I. Caractéristiques des études et Caractéristiques démographiques des patients.....	57
II. Pourcentage des patients avec facteurs de risque, fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne.....	58
III. Pourcentage de patients ayant reçu les différents traitements.....	59
IV. Nombre de décès, mortalité observée, mortalité attendue (tables de mortalité pour chaque pays pour les études observationnelles, table CIA 1986-1992 pour les études randomisées, contrôlées) et ratios de mortalité.....	60
V. Moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité et ratios de mortalité entre les différents pays et dispersion des valeurs autour de la moyenne.....	62
VI. Modèle de régression linéaire pour les moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité pondérée entre les différents groupements géographiques.....	63

Premier article :

Table1. Characteristics and percentage of patients with risk factors, percentage of patients with different treatments, follow-up and number of deaths in studies averaged by country groupings..	90
Table 2. Univariate prediction of mortality.....	92
Table 3. Weighted linear regression models for geometric average annual mortality rate.....	93

Deuxième article :

Table 1. Demographic characteristics of selected studies, mortality and comparative mortality according life tables.....	118
Table 2. Geometric average annual mortality rates and Mortality ratios averaged within country grouping.....	121

LISTE DES ABREVIATIONS

USA – Etats Unis

CDN – Canada

ITA – Italie

FRA –France

SPA – Espagne

GER – Allemagne

POL – Pologne

NL – Hollande

DEN – Danemark

SWE – Suède

FIN – Finlande

NOR – Norvège

UK – Royaume Uni

ISR – Israël

AUS – Australie

NZ – Nouvelle Zélande

JPN - Japon

RA – Etude clinique randomisée contrôlée

RE – Registre, étude observationnelle

Q – Taux cumulatif de mortalité

P – Taux cumulatif de survie

\check{q} – Moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité (observée)

\check{q} ' – Moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité (attendue)

MR – Ratio de mortalité (Mortality Ratio)

TH – Thrombolytiques

ASA – Aspirine

IECA – Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine

HL – Hypolipemiants

REV – Revascularisation

DÉDICACE

A mon épouse **Souad**

A mes enfants **Maryam** et **Elyas**

Témoignage de mon grand amour

REMERCIEMENTS

Je remercie **Dr François Sestier** pour sa direction exceptionnelle et son soutien tout au long de mes études de Maîtrise et de Doctorat.

Je remercie **Dr James Brophy** ainsi que **Madame Nandini Dendukuri** pour leur disponibilité et leur précieuse collaboration.

Je remercie **Dr Jacques LeLorier** de m'avoir honoré en acceptant la présidence du jury de ma thèse et **Dr Timothy Meagher** pour sa présence comme membre du jury

INTRODUCTION

Mortalité : Place des maladies cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires constituent la principale cause de mortalité, étant responsables de 30% de tous les décès dans le monde chaque année, (1) (2) avec des variations géographiques notables, suivant un gradient nord-sud.

Si ces variations sont expliquées en partie par des différences dans la prévalence des facteurs de risque conventionnels, d'autres facteurs tels que la diète, le mode de vie et les modalités thérapeutiques sont également à considérer.

Bien que - généralement - considérées comme l'apanage des pays industrialisés, les maladies cardiovasculaires deviennent de plus en plus un problème de santé intéressant le monde entier y compris les pays en voie de développement.

Dans les pays industrialisés, le lourd fardeau des maladies cardiovasculaires est attribué à l'augmentation de l'athérosclérose, due peut être à l'urbanisation et à la haute prévalence des facteurs de risques (obésité, diabète, dyslipidémie, l'hypertension, tabagisme) et à la démographie de leurs populations.

En 1990, près de 50% des décès attribuables aux maladies cardiovasculaires étaient notée chez les sujets de moins de 70 ans dans les pays développés, contrastant avec environ 25% dans les pays en voie de développement. Les projections estiment que l'augmentation de la mortalité liée aux cardiopathies ischémiques entre 1990 et 2020, serait notée également dans les pays en voie de développement. Ces estimations sont basées largement sur les changements attendus dans la démographie des populations, plutôt que sur une augmentation potentielle dans la prévalence des facteurs de risques (3).

Cependant, avec l'urbanisation et les modifications des modes de vie, le nombre accru de diabétiques, d'obèses, de dyslipidémiques et d'hypertendus au sein des populations de ces pays suggère que la mortalité projetée basée uniquement sur la démographie serait à réviser à la hausse.

La sélection des risques : les biais d'analyse

La sélection des risques en assurance est basée sur l'expérience des compagnies, mais en raison des progrès de la médecine, elle doit s'appuyer de plus en plus sur une analyse actuarielle de la mortalité rapportée dans la littérature médicale et sa comparaison à la mortalité attendue dans une population normale. Cette comparaison est soumise à de multiples hypothèses et biais d'analyse que nous désirons analyser et quantifier.

Le premier biais d'analyse concerne la sélection des études. Nous désirons développer une méthode pour quantifier cette source d'erreur en comparant la mortalité observée dans des études randomisées contrôlées à la mortalité rapportée dans des études observationnelles s'intéressant à la même condition.

La seconde source d'erreur bien connue en actuariat est liée au fait que la population qui s'assure a un meilleur pronostic que la population générale. Nous vérifierons notre hypothèse que ces deux premiers biais sont du même ordre.

La troisième source d'erreur à quantifier vient de la comparaison des données provenant de pays avec différentes expériences de mortalité (i.e. :

Finlande / Canada) en comparant ces résultats à la table de mortalité utilisée par les compagnies canadiennes. Nous désirons corriger cette hypothèse d'analyse qui est à la base du travail d'un actuaire tarificateur, en normalisant les résultats de chaque étude en fonction des taux de mortalité différents dans ce pays.

La tendance de l'économie à la mondialisation fait que les compagnies d'assurance vendent leurs produits à travers le monde et doivent donc adapter leurs critères de sélection aux nouveaux lieux de leurs ventes, tout en restant compétitives. La concurrence entre les compagnies, fait que chacune essaye d'offrir des services efficaces aux moindres coûts et au moindre risque en se basant de plus en plus sur l'évidence dérivée de la littérature médicale en constante évolution.

Notre projet vise à la standardisation de la tarification compte tenu du lieu de résidence du demandeur d'assurance.

Nous comptons tester ces sources d'erreurs et les corriger en analysant comme exemple la morbidité et la mortalité post-infarctus du myocarde rapportées dans des études récentes réalisées dans différents pays.

REVUE DE LITTÉRATURE

(Infarctus du myocarde et mortalité a long terme)

I- Sélection des études

Notre stratégie de recherche pour identifier la littérature pertinente, était basée sur des critères explicites d'inclusion; nous avons tenté d'inclure dans cette analyse a) toutes les études publiées en langue anglaise entre le premier janvier 1992 et le 30 juin 2003, b) les études avec une durée de suivie de deux ans et plus, c) un nombre de décès minimum de 100, excluant la mortalité hospitalière et dans les 28 premiers jours, d) les patients de l'étude proviennent du même pays.

Certaines grandes études multi-centres ont été exclues de notre sélection du fait de l'absence de la répartition de la mortalité entre les différents pays participants, ou du fait d'un petit nombre de patients dans certains pays participants à ces études.

Par recherche sur MEDLINE limitée aux études randomisées contrôlées, publiées en langue anglaise entre janvier 1992 et juin 2003, utilisant la combinaison de termes "Myocardial infraction AND mortalité", 14 études randomisées contrôlées ont été sélectionnées selon nos critères parmi les 693 publications trouvées. Six autres études furent trouvées en consultant les références des études récupérées, pour un total de 20 études cumulées qui rencontrent nos critères d'inclusion.

Utilisant les termes "Myocardial infarctions AND Mortality" limitée aux études non randomisées (NOT RCTs'), 37 publications concernant des études observationnelles furent sélectionnées parmi les 4932 références trouvées.

Sur la base de nos critères de sélection, nous avons donc finalement retenu pour notre analyse, 37 études observationnelles s'intéressant à de grandes cohortes de patients consécutifs émanant de registres ou d'études populationnelles prospectives, et 20 études cliniques randomisées contrôlées. Les données proviennent d'études effectuées dans différents pays : Etats-Unis, Canada, Italie, France, Espagne, Allemagne, Hollande, Pologne, Danemark, Suède, Norvège, et Finlande, Angleterre, Ecosse, Irlande, Israël, Australie et Nouvelle Zélande, Japon.

Pour chaque étude, nous avons colligé les variables suivantes : le pays de l'étude, sa période, le type d'étude (étude observationnelle ou étude randomisée contrôlée) , l'âge moyen des patients, le pourcentage de patients de sexe masculin, le pourcentage des patients avec certains facteurs de risque (tabagisme, diabète, hypertension), les antécédents d'infarctus du myocarde, la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne, le pourcentage de patients revascularisés, le pourcentage des patients avec les différents traitements (thrombolytiques, aspirine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les hypolipémiants).

Les variables non rapportées dans certaines études étaient complétées soit après communication avec les auteurs, soit le cas échéant extrapolées d'autres études contemporaines avec des critères de bases similaires, couvrant la même période et réalisées dans le même pays ou la même région géographique. Cette méthode d'imputation nous fut suggérée par plusieurs auteurs.

II- Registres et études observationnelles

1- Gottlieb et coll. (4) rapportent une mortalité de 20,6% à deux ans chez 201752 patients dans une étude basée sur les données du registre CCP (Cooperative Cardiovascular Project); les patients de l'étude ont survécus à leur infarctus de myocarde entre 1994 et 1995, aux USA.

L'âge moyen des patients était de 74 ans, 54% étaient des hommes, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 47%. Des antécédents d'infarctus, de diabète et d'hypertension ont été notés chez 31%, 29% et 51% des patients respectivement, et les fumeurs représentaient 15% des patients.

25% des patients étaient revascularisés, 15% thrombolysés, 82% sous aspirine, 34% sous β bloquants, et 30% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), le pourcentage des patients sous hypolipémiants, non mentionné fut obtenu et établi à 9% à partir de l'étude rapportée par Ayanian et al. (7) chez des patients du même registre CCP.

2- Jersey Chen et coll. (5) rapportent l'étude de 39715 patients bénéficiaires du régime MEDICARE des USA, la cohorte était constituée de 50% d'hommes, âgés en moyenne de 77 ans, 15% étaient fumeurs, 25% des patients avaient une histoire d'infarctus du myocarde dans les antécédents, 35% étaient diabétiques, et 70% hypertendus. Tous furent hospitalisés pour infarctus de myocarde aux Etats-Unis entre 1994 et 1995 et suivis pour 3 ans, dans le but d'évaluer l'impact des différences raciales sur l'utilisation du cathétérisme cardiaque dans les 60 jours suivant l'infarctus de myocarde.

L'aspirine était prescrite chez 80% des patients, les β bloquants chez 45%, les IECA chez 40%, et 15% des patients avaient été thrombolysés.

Les données de l'étude précédente (4) émanant du registre CCP, ont été utilisées pour compléter les données manquantes concernant la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne (47%), ainsi que le pourcentage de patients revascularisés (25%). Les deux études ont été faites en 1994 - 1995 dans le même pays : les Etats-Unis. Nous avons également obtenu les données concernant l'usage des hypolipémiants (9% des patients) dans l'étude (7) du même registre pour compléter les données manquantes.

Au terme du suivi, 27% des patients survivants à 30 jours étaient décédés.

3. Une autre étude américaine de cohorte prospective est basée sur des patients du même registre CCP mais sélectionnés entre juin 1992 et mai 1993 au Connecticut. Krumholz et coll. (6) rapportent une mortalité de 28.2% chez les survivants au 30^e jour après infarctus du myocarde, au terme d'une durée de suivi de 3 ans, d'une cohorte de 2521 patients ayant subi un infarctus du myocarde confirmé.

L'âge moyen des patients était de 77 ans, 50% étaient des hommes, 14% des fumeurs, 57% des hypertendus et 28% des diabétiques, 17% des patients avaient été thrombolysés, 28% avaient été revascularisés et 39% étaient sous β bloquants et 66% sous aspirine. La fraction d'éjection ventriculaire gauche rapportée par les auteurs a été tirée de la grande cohorte CCP (fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 47%). Le pourcentage de prescription des hypolipémiants (9% des patients), rapporté chez des patients du même registre (7) a été également utilisé pour compléter les données manquantes.

4- Ayanian et coll. (7) rapportent une mortalité de 14% chez 35520 patients du même registre (CCP), hospitalisés pour infarctus de myocarde dans 7 états Américains entre 1994 et 1995, ayant survécu au moins 3 mois après leur congé d'hôpital et suivis pour une période de 2 ans. La cohorte était composée de patients de 74 ans en moyenne, avec 57% d'hommes, 15% de fumeurs, 30% de diabétiques, 63% d'hypertendus et 29% de patients avec histoire d'infarctus dans les antécédents. Les données sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche n'ayant pas été rapportée dans l'étude, sont extraites de la grande étude CCP (4) (fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 47%). 21% des patients avaient été thrombolysés, 25% revascularisés; l'aspirine fut prescrite chez 66%, les β bloquants chez 42%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 30% et les hypocholestérolémiants chez 9% des patients.

5- Entre 1989 et 1994, dans une autre étude prospective de cohorte américaine (Onset Study), Mukamal et coll. (8) rapportent une mortalité de 17% (320 décès) au terme d'un suivi de 4 ans de 1935 patients, 70% étaient des hommes; ces patients étaient âgés en moyenne de 62 ans, et furent hospitalisés pour infarctus du myocarde confirmé. 32% des patients étaient des fumeurs, 28% avaient des antécédents d'infarctus, 20% étaient diabétiques et 44% hypertendus, avec une fraction d'éjection moyenne de 45%.

36% des patients étaient thrombolysés, l'aspirine était prescrite chez 34%, les β bloquants chez 25%, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 12% des patients. N'ayant pas été rapporté dans l'étude, le pourcentage de patients sous hypolipémiants (9%) est extrapolé à partir des

données de l'étude contemporaine du CCP (4). Pour obtenir le pourcentage des patients revascularisés, nous avons considéré la moyenne des autres études réalisées aux USA durant la même période.

6- Dans le Corpus Christi Heart Project (CCHP) (9), des participants Américains éligibles à l'étude avaient survécu au moins 28 jours après une hospitalisation pour un premier infarctus du myocarde entre 1988 et 1990.

406 participants avec une moyenne d'âge 59 ans et dont 63% étaient des hommes, 62% des fumeurs, 56% des diabétiques et 60% des hypertendus furent suivis pour une période de 7 ans.

Un taux de revascularisation de 28% est rapporté chez les patients avec infarctus du myocarde dans une autre publication du même registre CCHP (10). Le taux de patients thrombolysés de 13% fut extrait d'une autre publication du même registre (11).

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 47%, un taux de prescription de l'aspirine, des β bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et des hypolipémiants (82%, 34%, 30% et 9% des patients respectivement) furent tirés des données du registre américain contemporain CCP (4) pour compléter les valeurs des variables non rapportées dans l'étude.

Au terme du suivi, l'étude rapporte 106 décès, avec un taux de mortalité de 26% à 7 ans.

7- Dans le MITI Project (12), 12331 patients américains sont enrôlés entre 1988 et 1994, et suivis pour une période de 3 ans. L'âge moyen de la cohorte était

de 66 ans, 67% étaient des hommes, 23% des participants avaient des antécédents d'infarctus, 20% étaient diabétiques, 38% hypertendus et 30% fumeurs, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de ~50%. Lors de l'hospitalisation, 30% de patients avaient été thrombolysés et 47% revascularisés. L'usage des médicaments (Aspirine 82%, β bloquants 34%, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 30%, et hypolipémiants 9%) fût là aussi extrapolé du CCP (4), cohorte américaine contemporaine.

Au terme du suivi, la mortalité (excluant la mortalité hospitalière) était de **17.2%** à 3 ans.

8- La Worcester Heart Attack Study (13), est une étude observationnelle de 9082 résidents du Worcester, Mass, hospitalisés pour infarctus de myocarde entre 1975 et 1997. L'âge moyen des participants était de 68 ans, le pourcentage de fumeurs n'est pas rapporté dans l'étude. Les hommes constituaient 60% de la cohorte, 35% avaient une histoire d'infarctus de myocarde dans les antécédents, les diabétiques et les hypertendus représentaient 25% et 51% des participants respectivement.

16% des patients avaient été thrombolysés, 50% étaient sous β bloquants, 35% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 8% étaient revascularisés lors de l'hospitalisation. Les données du registre américain contemporain CCP (4) ont été utilisées pour compléter les variables manquantes (Fraction d'éjection 47%, prescription des hypolipémiants 9%)

L'étude rapporte une survie actuarielle de 64.8% à 5 ans après le congé de l'hôpital et donc une mortalité de **35.2%**.

9- Dans une première étude canadienne utilisant la base de données de l'infarctus de myocarde de l'Ontario, Canada (OMID), Alter et coll. (14) rapportent une mortalité de 26% chez les patients survivant 30 jours après un infarctus du myocarde, au terme d'un suivi de 5 ans.

La cohorte était constituée de 25697 patients (65% d'hommes) âgés en moyenne de 67 ans, ayant été hospitalisés pour infarctus du myocarde entre avril 1992 et décembre 1993, et excluant les patients avec antécédent d'hospitalisation pour infarctus dans l'année précédant leur admission.

Les diabétiques avec complication représentaient près de 8% de la cohorte, près de 8% avaient été revascularisés. L'aspirine était prescrite chez 63% des patients, les β bloquants chez 42%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 38% et les statines chez 4.2%.

Les variables non rapportées par les auteurs (pourcentage de patients hypertendus (38%), de fumeurs (37%) et de patients thrombolysés (43%)) sont dérivées de l'étude CAMI (The Canadian Assessment of Myocardial Infarction study) (15), dont l'objectif était d'évaluer la mortalité hospitalière un an après l'infarctus du myocarde dans les années 1990 au Canada. Pour la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne (47%), nous avons utilisé les valeurs rapportées dans la série américaine CCP. (4)

10- De la base de données Maintenance et Exploitation des Données pour l'Etude de la Clientèle Hospitalière (Med-Echo) au Québec, Rodrigues et coll. (16) rapportent dans cette deuxième cohorte canadienne des variations régionales marquées dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde, avec peu d'impact sur la mortalité et la morbidité post infarctus.

Sur un total de 76012 patients ayant présenté un infarctus de myocarde initial entre 1988 et 1995, 65% étaient des hommes et 20% des diabétiques; le groupe était âgé en moyenne de 65 ans. 30% des patients avaient été revascularisés; les β bloquants étaient prescrits chez 49%, l'aspirine chez 70%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 38% et les hypolipémiants chez 7% des patients. Le pourcentage de fumeurs (38%), des hypertendus (35%), des patients thrombolysés (36%) , non rapporté dans l'étude - a été extrapolé a partir d'une étude impliquant un registre de 44 unités de soins coronariens au Québec (17) en 1995 et 1996.

L'étude rapporte une mortalité de 27.3 % à 3 ans, incluant une mortalité hospitalière de 10 %. Ce qui correspond à un nombre total de décès de 20751.

En excluant la mortalité hospitalière de 10% (7601 décès), on calcule une mortalité de **19.1 %** (13150 décès sur les 68411 survivants de la phase hospitalière).

11- Dans une troisième cohorte canadienne, sur un total de 12169 hommes référés à un programme de réhabilitation cardiaque au Canada, 7096 patients avaient fait un infarctus du myocarde dans les 3 mois précédant leur enrôlement. Ils étaient âgés de 54 ans en moyenne, 19% étaient fumeurs et 5% diabétiques, Cette étude observationnelle prospective (18) fut menée au Canada entre 1968 et 1994, avec un suivi 4 à 29 ans (médiane: 7.9 ans).

49% des patients recevaient des β bloquants, 65% des patients sous aspirine (65%), 32% sous IECA et 7% sous hypolipémiants. Les pourcentages de patients thrombolysés et revascularisés, ou hypertendus, non rapportés dans

l'étude, sont extrapolés à partir des données rapportées au Québec dans l'étude précédente. (17)

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 47% est attribuée aux patients de l'étude par extrapolation des données contemporaines du registre CCP. (4)

La probabilité de survie à 15 ans dérivée des courbes de Kaplan Meier était de 68% ce qui donne une mortalité de 32% à 15 ans.

12- Dans une quatrième étude canadienne, 896 patients furent admis pour infarctus du myocarde entre 1991 et 1994 (19); cette étude s'intéressait aux facteurs psychosociaux chez les patients sous soins usuels (218 patients) ou soumis autres patients soumis à une étude d'intervention psychosociale (678 patients)

L'âge moyen des patients était de 59.4 ans, 68% étaient de sexe masculin, 24% avaient une histoire d'infarctus du myocarde dans les antécédents, 47% étaient fumeurs, 16% diabétiques; 35% des patients avaient une histoire de traitement pour hypertension et ils avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 49%.

43% des patients avaient été thrombolysés et 25% revascularisés lors de l'hospitalisation. Au congé de l'hôpital, 63% recevaient des β bloquants, 25% des IECA et 81% de l'aspirine. Le pourcentage des patients sous hypolipémiants (7%) rapporté au Québec à la même époque (20) fut utilisé pour compléter les modalités thérapeutiques.

Au terme d'un suivi de 5 ans, 26 patients furent perdus du suivi. Parmi les 870 dont le statut était connu, 155 décès sont survenus, avec un taux de mortalité de **17.8%**.

13- GISSI-Prevenzione (21), est une étude populationnelle orientée conduite dans le cadre du système de santé en **Italie**. 11324 patients furent recrutés dans les 3 mois suivant un infarctus du myocarde entre 1993 et 1995, et suivis pour 4 ans. Ce registre est différent de la GISSI-Prevenzione Trial (qui est une étude randomisée contrôlée (79).

85% des patients étaient des hommes, âgés en moyenne de 59 ans, 43% des fumeurs, 15 % des diabétiques, 36% des hypertendus. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 52%.

38% des patients étaient sous β bloquants, 39% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 46% sous hypolipémiants et 24% avaient été revascularisés. Le pourcentage des patients thrombolysés n'étant pas rapporté dans l'étude, nous avons extrapolé les données de l'étude randomisée GISSI-I (78) qui rapporte que 50% des patients étaient thrombolysés.

1071 décès de toute cause sont notés au terme d'un suivi de 4 ans, donnant ainsi une mortalité de **9.5%**.

14- Le registre **REGICOR** (22) en Espagne, regroupe tous les patients âgés de 25 a 74 ans ayant été admis pour infarctus du myocarde initial dans les unités de soins coronariens a Gironna. Sur **2053** patients enregistrés entre 1978 et 1997, 263 décèdent dans les 28 jours suivant leur infarctus.

La cohorte des survivants au 28^e jour était constituée de 1519 hommes et 271 femmes, avec une moyenne d'âge de 60 ans; 60% étaient fumeurs, 21% diabétiques et 42% hypertendus. Un faible nombre de patients (1.2%) étaient revascularisés et 34% étaient sous thrombolytiques.

Pour les variables non rapportées par les auteurs, nous avons utilisé les données d'autres études comparables. Ainsi, la fraction d'éjection moyenne de 48%, et le pourcentage de patients sous β bloquants (32%) ont été tirés de l'étude EDEN (23). Le pourcentage des patients sous aspirine (89%) à partir de l'étude USIK (24); les données de l'étude EUROASPIRE-I (25) ont été utilisées pour le pourcentage de patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (30%) et des patients sous hypolipémiants (31%).

Au terme d'un suivi de 3 ans, 215 décès ont été rapportés donnant un taux de mortalité de 12%.

15- Des patients non diabétiques survivant au moins 28 jours après un infarctus initial, furent recrutés dans la "Augsburg Myocardial infarction follow-up study" (26) faisant partie du projet **MONICA** en **Allemagne** entre 1985 et 1993 avec une période de suivi de 5 ans.

La cohorte comprend 948 hommes et 249 femmes âgés respectivement de 58 et 62 ans en moyenne; 46% étaient fumeurs et 46% hypertendus. 28% des patients avaient été thrombolysés; 65% étaient sous aspirine, 47% sous β bloquants et 9% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les données du registre MONICA- Augsburg (27) ont été utilisées pour compléter les autres variables manquantes : fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de

64%, pourcentage des patients revascularisés 13% et usage des hypolipémiants 12%.

165 décès sont notés au terme de la période de suivi, donnant ainsi un taux de mortalité de **14%** à 5 ans.

16- Dans une deuxième cohorte allemande, le but était d'évaluer l'impact des traitements cardiovasculaires sur la mortalité à 28 jours post infarctus du myocarde et durant 5 ans de suivi en comparant les patients diabétiques et non diabétiques; Löwel et coll. (28), se sont basés sur une cohorte du registre **MONICA- Augsburg**. (1985 – 1992). Dans cette cohorte de 2210 patients, l'âge moyen était de 61 ans, 74% étaient des hommes, 43% étaient fumeurs, 21% diabétiques et 50% hypertendus, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 64% (27).

29% des patients avaient été thrombolysés et 13% revascularisés. A leur congé d'hôpital, 50% des patients étaient sous β bloquants, 11% sous IECA, et les hypolipémiants étaient prescrits chez 12%. Le pourcentage des patients sous aspirine de 81% fut tiré des données de l'étude EUROASPIRE-I (25).

Les auteurs rapportent une mortalité de 8.4% (186 décès) dans les 28 jours suivant l'infarctus. Les courbes de survie chez les 2024 patients ayant survécu au 28^e jour, montrent une survie de 82.7% pour les non diabétiques et de 70.6% chez les patients diabétiques à 5 ans.

Nous avons calculé un taux de mortalité de 20% à 5 ans (412 décès sur les 2024 survivants dans les 28 jours suivant leur infarctus).

17- Sur 723 patients consécutifs hospitalisés pour infarctus du myocarde en **Pologne** (29) entre 1992 et 1996 et ayant survécu à l'hospitalisation, 138 sont décédés après une durée moyenne de suivi de 4 ans (taux de mortalité de **19%**).

Les patients étaient âgés de 59 ans en moyenne, 75% étaient des hommes, 64% des fumeurs, 20% des diabétiques, 41% des hypertendus et 16% avaient des antécédents d'infarctus de myocarde. 23% des patients avaient été thrombolysés, 75% étaient sous aspirine, 50% sous β bloquants, 48% sous IECA et 8% sous hypolipémiants. Aucune revascularisation n'a été rapportée dans l'étude.

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 52% fut dérivée des données d'une étude de 309 patients consécutifs réalisée en Pologne entre 1988 et 1999 (30).

18- Dans le **registre TRACE** (31), les informations sur le statut vital des 6676 patients consécutifs ayant subi un infarctus de myocarde - furent évaluées entre 1990 et 1992, 2 à 6 jours après la survenue des symptômes, pour une éventuelle participation dans l'étude clinique randomisée du même nom (TRACE) (80)). Ces données furent recueillies dans 27 centres au Danemark avec un suivi de 7 ans après l'évaluation initiale.

Les patients étaient âgés de 67 ans en moyenne, 69% étaient de sexe masculin, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 42%; 11% des patients étaient diabétiques, 24% hypertendus et 24% avaient des antécédents d'infarctus. A l'admission, 40% avaient été thrombolysés, 69% étaient sous aspirine.

Dans l'étude randomisée TRACE (80), aucune procédure de revascularisation n'a été rapportée, 876 patients étaient avant randomisation sous Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ce nombre correspond ainsi à 13% de l'ensemble des patients du registre TRACE. Le pourcentage des patients sous hypolipémiants (14%) est extrapolé des données de l'étude EUROASPIRE-I (25)

3177 décès sont notés durant la période de suivi de 7 ans, donnant ainsi un taux cumulatif de mortalité de **48%** environ.

19- Une étude prospective (32) de patients 3073 patients consécutifs avec infarctus de myocarde confirmé enregistrés entre 1979 et 1981 au **Danemark**, rapporte une mortalité de **59%** chez les 2586 patients ayant survécus 15 jours après l'admission, sur une période de suivi de 10 ans.

L'âge moyen des patients était de 64 ans, 76% étaient des hommes, 20% avaient un antécédent d'infarctus, 14% étaient hypertendus, 60% fumeurs et 10% diabétiques.

100% des patients étaient sous IECA par protocole, une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 40% fut attribuée au groupe en considérant la moyenne des valeurs rapportées dans les autres études du même pays. Nous avons procédé de la même manière pour établir le pourcentage de patients sous aspirine (80%), et sous β bloquants (27%). Le pourcentage des patients sous hypolipémiants (14%) est extrapolé de l'étude EUROASPIRE-I (25)

20- Sur 799 patients consécutifs survivants d'un infarctus du myocarde dans 14 hôpitaux au Danemark entre 1998 et 1999, (33) dont, **197** sont décédé durant un suivi de 34 mois. 68% étaient des hommes; ces patients étaient âgés en

moyenne de 69 ans; 48% étaient fumeurs, 13% diabétiques, 25% hypertendus et 22% avaient une histoire d'infarctus dans les antécédents; ils avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 45%.

42% des patients avaient été thrombolysés et 1% revascularisés (angioplastie). Les β bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, étaient prescrits chez 41% et 34% des patients respectivement et les diurétiques chez 42%. Le pourcentage des patients sous hypolipémiants (14%) est extrapolé de l'étude EUROASPIRE-I (25) et la moyenne des valeurs des autres études concernant l'usage de l'aspirine (80%) fut utilisée pour compléter les données thérapeutiques.

Les auteurs rapportent un taux de mortalité de 17% à 1 ans et de 23% à 2 ans. A partir du nombre de décès nous avons calculé un taux de mortalité de **24.6%** au terme d'un suivi d'environ 3 ans.

21- Dans le "**Malmö myocardial infarction register**" (34) , 11226 patients, âgés de 70 ans en moyenne, dont 59% de sexe masculin, furent admis pour infarctus du myocarde initial entre 1978 et 1995 dans les hôpitaux de **Malmö, Suède**. Un taux cumulatif de survie à 3 ans de 71.18% est rapporté pour la cohorte ayant survécu au 28^e jour; ce taux de survie était de 77.58% pour les 2890 patients de la cohorte de 1991-95, ce qui représente une mortalité de **22%**.

Nous avons extrapolé certaines caractéristiques des patients à partir d'une étude (35) sur le pronostic à long terme de l'infarctus du myocarde dans la population suédoise pour la période entre 1985-91; les diabétiques représentaient 16%, les hypertendus 35%, les fumeurs ~35%. La thrombolyse était utilisée chez 33% des patients.

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 43% fut imputée aux patients de l'étude, en considérant la moyenne des valeurs rapportées dans les autres études du même groupe de pays.

D'autres données manquantes (17% des patients revascularisés, 86% sous aspirine, 89% sous β bloquants, 36% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et 14% sous hypolipémiants) ont été extrapolés de l'étude de deux cohortes de patients hospitalisés pour infarctus du myocarde dans la communauté de Goteborg (36) entre 1990-1995.

22- Dans une étude de suivi de 5 ans, de patients consécutifs, admis à l'hôpital de Sahlgrenska en **Suède** en 1986-87 pour infarctus du myocarde, Herlitz et coll. (37) rapportent une mortalité hospitalière de 14% et une mortalité totale de 52% après 5 ans. En excluant la mortalité hospitalière, nous avons calculé une mortalité de **38%** à 5 ans.

La cohorte de l'étude était constituée de 858 patients; 67% étaient des hommes, 32% des fumeurs, 34% des hypertendus et 11% des diabétiques. Les thrombolytiques avaient été utilisés chez 4% des patients; l'aspirine fut prescrite chez 13%, les β bloquants chez 67%, les IECA chez 4%, les hypolipémiants chez 0,6% des patients; 11% avaient été revascularisés.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche de 43% fut extrapolée pour compléter les données à partir de valeurs moyennes rapportées dans les autres études du même groupe.

23- Le "**FINMONICA MI register**" (38), faisait partie du projet MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease)

de l'Organisation Mondiale de la Santé. Après exclusion des individus n'ayant pas survécu 28 jours après l'apparition des symptômes, aussi bien que ceux avec antécédent d'infarctus, 4900 patients (âgés de 25 à 64 ans) furent enrôlés entre 1983 et 1993 en Finlande, pour une durée de suivi de 6 ans au terme de laquelle, 78.3% des hommes et 82.9% des femmes étaient encore vivants.

La cohorte était constituée de 3653 hommes et de 1274 femmes, âgés respectivement de 54 et 58 ans en moyenne (55 ans pour l'ensemble). 40% étaient fumeurs, 6% diabétiques, et 26% hypertendus. 20% des patients avaient été thrombolysés, 75% étaient sous β bloquants et 15% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne n'a pas été mesurée dans l'étude; nous avons donc utilisé la moyenne (43%) des valeurs rapportées dans les autres études de ce groupe de pays nordiques.

Par communication personnelle, les auteurs de l'étude, nous ont suggéré l'usage de données de l'étude FINAMI (39) relative aux tendances des événements coronariens en Finlande de 1983 à 1997, pour compléter certaines données non rapportées (17% de revascularisation, 82% de patients sous aspirine). Le pourcentage de prescription des hypolipémiants (14%) fut extrapolé des données de EUROASPIRE-I (25).

24- La **MRFAT** (Multiple Risk Factor Analysis Trial) (40), est une étude prospective réalisée en 1996 en **Finlande**, dans le but d'estimer la valeur prédictive de l'arythmie et de certains marqueurs cliniques de la mort subite chez les patients avec infarctus du myocarde. Sur un nombre total de 700 patients consécutifs qui constituaient le groupe de l'étude, 25 patients décèdent durant

l'hospitalisation, et 675 survivants ayant pris congé de l'hôpital furent suivis pour une durée moyenne de 43 mois.

74% des patients étaient des hommes; l'âge moyen était de 61 ans, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 46%. L'histoire d'infarctus dans les antécédents était présente chez 19% des patients, les diabétiques constituaient 20% du groupe et les fumeurs 32%. Le pourcentage des hypertendus (26%) est extrapolé des données de l'étude FINMONICA (38).

50% des patients avaient été thrombolysés et 25% revascularisés. A leur congé d'hôpital 96% étaient sous aspirine, 97% sous β bloquants; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine étaient prescrits chez 37% et les statines chez 39% des patients.

Au terme du suivi, 101 décès ont été rapportés dans le groupe, ce qui correspond à un taux de mortalité de ~15% à 4 ans.

25- Dans le **Nottingham Heart Attack Register**, Packham et coll. (41), rapportent 628 décès dans une cohorte de 1716 patients (infarctus du myocarde possible), et 170 décès sur 575 patients (infarctus confirmé) - ayant pris congé de l'hôpital en 1992 - après un suivi de 4 ans, avec des taux de mortalité de 36% et de 30% respectivement.

Les patients avec infarctus confirmé étaient âgés de 67 ans en moyenne; 63% étaient des hommes, 22% avaient des antécédents d'infarctus, et 1% avait été revascularisés. Les thrombolytiques avaient été prescrits chez 48%, l'aspirine était prescrite chez 85%, les β bloquants chez 37% et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 12% des patients.

Certaines données (11% de diabétiques et 31%, d'hypertendus) sont complétées à partir de l'étude SAMII (National Survey of AMI and Ischaemia in the UK) (42).

26- Dans une étude observationnelle prospective (43), sur 3684 patients consécutifs admis dans les hôpitaux de Yorkshire en 1995, le diagnostic d'infarctus du myocarde avait été confirmé pour 2153 d'entre eux (1303 hommes et 850 femmes).

L'âge moyen de ces patients était de 70 ans (68 ans pour les hommes, 75 ans pour les femmes); 26% avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 3% avaient été revascularisés, 66% étaient fumeurs, 13% diabétiques, et 29% hypertendus.

46% des patients avaient été thrombolysés; l'aspirine et les β bloquants étaient prescrits chez 85% et 41% des patients à leur congé d'hôpital. Pour le pourcentage des patients (sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (12%), et de ceux sous hypolipémiants (7%), nous avons utilisé les données du registre NHAR (Nottingham Heart Attack Register) (44)

La mortalité hospitalière était de 23%. Les 1683 survivants ont été suivis pour une période de 2 ans, au terme de laquelle, la mortalité observée était de 20.6%.

27- Entre 1988 et 1997, 1737 patients (âge moyen = 63 ans) admis pour infarctus du myocarde dans les hôpitaux Londoniens, au **Royaume-Uni** furent enrôlés dans une étude observationnelle avec 3 ans de suivi (45). La cohorte était constituée de 1274 hommes (73%) et de 463 femmes (27%). 22% des patients

avaient des antécédents d'infarctus du myocarde; les diabétiques constituaient 22%, les hypertendus 32%, et les fumeurs 50% des patients de l'étude.

74% des patients avaient été thrombolysés, 90% étaient sous aspirine, 42% sous β bloquants et 33% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

La prescription des hypolipémiants (7%) est extrapolée des données d'une étude du registre NHAR (44). Pour le pourcentage des patients revascularisés (2%) nous avons considérés la moyenne des valeurs rapportées dans les autres études anglaises.

De la cohorte originale, 231 patients sont décédés lors de l'hospitalisation. Au terme du suivi la mortalité à 3 ans de l'ensemble (incluant la mortalité hospitalière) était de 27%.

Chez les 1506 patients survivants après l'hospitalisation, nous avons calculé un taux cumulatif de survie de 85.8% (86.6% pour les hommes, 83.8% pour les femmes), ce qui correspond à une mortalité de 14% environ à 3 ans pour l'ensemble des patients.

28- Capewell et coll. (46) rapportent une mortalité de 22% à 30 jours, de 51.1% à 5 ans et de 64% à 10 ans de suivi dans l'étude rétrospective d'une cohorte de 117718 patients (58% de sexe masculin) de 67 ans en moyenne, sans co-morbidité particulière (1% de diabétiques et 32% d'hypertendus), admis entre 1989 et 1995 dans les hôpitaux **Écossais**, avec infarctus du myocarde initial comme diagnostic principal.

Les données du registre MONICA- Glasgow (47) ont été utilisées pour compléter certaines variables non rapportées dans l'étude (60% de fumeurs, 2%

de revascularisés, 31% sous β bloquants, et 18% de patients thrombolysés). Pour d'autres variables (fraction d'éjection 42%, prescription de l'aspirine 85%, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 22%) nous avons considérés la moyenne des autres études du groupe ainsi que les données du registre NHAR (41) en ce qui concerne le pourcentage de 7% des patients sous hypolipémiants.

29- Mahon et coll. (48,49) rapportent l'étude d'une cohorte de 1059 admissions consécutives pour infarctus du myocarde en **Irlande** entre 1992 et 1994 avec un suivi médian de 36 mois (maximum 64 mois). 60% des patients étaient des hommes; ces patients étaient âgés de 67 ans en moyenne; 56% avaient des antécédents d'infarctus, 59% étaient fumeurs, 18% diabétiques, 32% hypertendus et la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 40%.

28% des patients avaient été thrombolysés, 20% revascularisés; les β bloquants étaient prescrits chez 15%, l'aspirine chez 83%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 20% et les hypolipémiants chez ~4% des patients.

L'étude rapporte une mortalité hospitalière de 18%; les courbes de Kaplan-Meier donnent une survie de 75% à 6 mois, 73% à 1 an, 69% à 2 ans et 52% à 5 ans. En excluant la mortalité hospitalière, nous avons calculé un taux de mortalité de 30% à 5 ans.

30- Le registre **BIP** (Bezafibrate Infraction Prévention) (50), comprend les 15524 patients coronariens âgés de 40 à 74 ans, considérés éligibles à la participation dans une étude randomisée en Israël entre 1990-92 (87).

De ces patients, 11532 (9033 hommes âgés en moyenne de 59 ans et 2499 femmes âgées de 62 ans) furent suivis durant 5 ans; 11% étaient des fumeurs, 33% des hypertendus et 21% des diabétiques; 71% avaient une histoire d'infarctus dans les antécédents. L'étude rapporte une mortalité de **14%** (1570 décès de toute cause).

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 49% (mesurée chez 20% des patients de l'étude randomisée BIP) a été obtenu directement des auteurs (communication personnelle) et fut extrapolés aux patients de ce registre.

Nous avons extrapolé les données sur la thrombolyse (43%), la revascularisation (14%), la prescription d'aspirine à partir des données d'une étude sur la tendance de la mortalité chez les patients avec infarctus du myocarde en Israël, comparant la période 1981-1983 et la période 1992-1994. (51)

Une autre étude du même registre (52) rapporte 5% de patients sous hypolipémiants chez 11177 patients évalués mais non enrôlés dans l'étude randomisée BIP Study.

31- Dans le registre **SPRINT** (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine registry) 5255 patients **consécutifs**, âgés de 63 ans en moyenne (75% d'hommes), hospitalisés entre 1981 et 1983 en Israël, suite à un infarctus du myocarde, furent suivis durant 10 ans (53). La cohorte de patients comprend 38% de fumeurs, 11% de diabétiques, 39% d'hypertendus, et 25% avaient une histoire

d'infarctus dans les antécédents. A leur congé d'hôpital, 3% étaient sous aspirine, 17% sous β bloquants.

La thrombolyse n'était pas utilisée à l'époque en Israël, pas plus que les procédures de revascularisation (angioplastie et pontage) (54).

Le pourcentage des patients sous hypolipémiants (5%) fut extrapolé des données du registre BIP (50)

Au terme du suivi, l'étude rapporte une mortalité de **44.5%** à 10 ans.

32- Le Israeli Thrombolytic Survey Group (55) rapporte une mortalité de 12% à 30 jours, et de **17%** du 30^e jour à 3 ans, dans une étude prospective de patients Israéliens suivis après un infarctus du myocarde survenu en 1994.

La cohorte était constituée de 999 patients, 70% de sexe masculin, d'âge moyen de 63 ans; 37% étaient fumeurs, 28% avaient des antécédents d'infarctus, et 28% étaient diabétiques. Au cours de l'hospitalisation, 43% des patients ont reçus des thrombolytiques, 85% de l'aspirine, 43% avaient reçus des β bloquants, 22% des antagonistes calciques, et 17 % avaient été revascularisés.

Le pourcentage des patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (28%) est extrapolé d'une autre étude de 1873 patients du même groupe (56). Les données du registre BIP (50) ont été également utilisées pour dériver le pourcentage de prescriptions des hypolipémiants (5%) et la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 49%.

33- Dans le cadre du projet **MONICA-Nouvelle-Zélande**, une étude populationnelle (57); rassembla 5287 patients (80% de sexe masculin) âgés de 25 à 64 ans (moyenne : 54 ans), 49% étaient fumeurs; ils ont eu un **infarctus du**

myocarde initial entre 1983 et 1992; dans les 28 jours suivant l'infarctus, la mortalité était de ~50%. Au cours du suivi, 290 patients sont décédés parmi les 2940 survivants au 28^e jour, avec un taux de mortalité de 9.9% à 3 ans.

Une étude du même registre (58) rapporte 16% de diabétiques, 44% d'hypertendus, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 62%. Les thrombolytiques étaient utilisés chez 25% des patients, et les β bloquants dans 18% des cas.

Nous avons utilisé des données australiennes, rapportées dans une étude réalisée entre 1995 et 1996, sur les variations des procédures thérapeutiques entre différents pays (59), pour dériver le pourcentage de patients sous aspirine (91%) ou revascularisés (21%).

Pour le pourcentage des patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (16%), nous avons extrapolé les données de l'étude LIPID (87). D'une autre étude réalisée en Nouvelle-Zélande entre 1989 et 1994, chez 1209 patients hospitalisés pour infarctus du myocarde, nous avons extrapolé le pourcentage de prescriptions d'ypolipémiants (38%) à l'époque (60).

34- Dans la "Christchurch Post Myocardial Infraction (**PMI**) study" (61) qui débuta en **1994** en **Nouvelle-Zélande**, 978 patients avec infarctus du myocarde, (âgés de 62 ans en moyenne; 78% d'hommes) furent recrutés et suivis pour une durée moyenne de 2.6 ans (3ans). 30% des patients étaient fumeurs, 38% hypertendus, 10% diabétiques, et 19% avaient une histoire d'infarctus de myocarde.

Les β bloquants étaient prescrit chez 82%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 46% des patients. Les données australiennes sont également utilisées pour compléter les variables manquantes (Aspirine 91%, revascularisation 21%).

Les données sur la prescription des hypolipémiants (38%) utilisées dans l'étude précédente ont été extrapolées aux patients de la présente étude.

104 décès sont rapportés au terme du suivi, donnant ainsi un taux cumulatif de mortalité de 11% à 3 ans.

35- Dans l'étude **KYSMI** (Kyoto and Shiga Myocardial Infarction), (62) 1000 patients consécutifs furent suivis après un infarctus du myocarde; ils étaient âgés de 24 à 84 ans (816 hommes d'âge moyen de 59 ans et 184 femmes d'âge moyen de 65 ans); ils avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 49%; ils furent suivis pendant 5 ans.

57% des patients étaient fumeurs, 44% avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 30% étaient hypertendus et 19% diabétiques. Le taux de revascularisation était de 24%; l'aspirine était prescrite chez 17%, les β bloquants chez 13% et les antagonistes calciques chez 73% des patients.

Au terme du suivi, 105 décès ont été notés (78 hommes et 24 femmes) soit un taux de mortalité de 10.5%.

36- Sur un total de 2803 admissions consécutives avec infarctus de myocarde examinées par coronarographie au Japon, 70 patients décèdent lors de

l'hospitalisation furent exclus et les 2733 patients survivants furent enrôlés, entre 1983 et 1988 dans une étude (63).

Les patients avaient un âge moyen de 59 ans; 82% étaient des hommes, 16% avaient un antécédent d'infarctus, 25% avaient été thrombolysés et 28% revascularisés. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 40%. Certaines données de l'étude précédente ont été extrapolées pour compléter celles non rapportées dans l'étude : 19% des patients diabétiques, 30% d'hypertendus et 57% de fumeurs, ainsi que le pourcentage de patients sous aspirine, sous β bloquants, sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et sous hypolipémiants (17%, 13%, 17%, et 12% respectivement)

Au terme d'un suivi de 3 ans, l'étude mentionnait une mortalité de ~8% (212 décès) et un taux de re infarctus de 6%.

37- Une étude observationnelle rétrospective (64) dans le but d'évaluer l'influence du diabète sur la survie à long terme après infarctus du myocarde, fut conduite au **Japon** entre **1981** et **1992**.

1660 patients consécutifs, avec coronarographie dans les 24 heures suivant la survenue des symptômes furent suivis dans cette l'étude pour une période de 10 ans. 80% des patients étaient des hommes; l'âge moyen était de 62 ans; 53% étaient des fumeurs, 23% des diabétiques, 40% des hypertendus et 13% avaient un antécédent d'infarctus. 38% des patients avaient été thrombolysés, et 68% revascularisés (angioplastie : 60%, pontage : 8%).

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 45% a été attribuée aux patients de cette étude, en considérant la moyenne des valeurs rapportée dans les deux études précédentes.

Le pourcentage des patients sous aspirine (74%) et sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (40%), ainsi que celui des patients sous hypolipémiants (32%) a été extrapolé à partir des données d'une étude contemporaine comparable (65) enrôlant 482 patients entre 1995 et 1996.

L'étude rapporte une mortalité de 8.9% (148 décès) durant l'hospitalisation et de **29%** (434 décès) durant la période de suivi.

III- Etudes cliniques randomisées contrôlées

1- Dans la "CHAMP study" (66), parmi 20036 patient avec infarctus du myocarde entre 1992 et 1997 (Etats-Unis), 5057 patients d'un âge médian de 62 ans (98% d'hommes), furent randomisés dans l'étude dans les 14 jours suivant l'infarctus. 2537 patients étaient assignés à l'aspirine et 2522 à une thérapie combinée (aspirine et warfarine).

36% de l'ensemble des patients avaient une histoire d'infarctus du myocarde dans les antécédents; 27% étaient hypertendus, et 44% fumeurs; ils avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 50%. La thrombolyse fut utilisée chez 30% des patients; 100% des patients étaient par protocole sous aspirine, 48% sous β bloquants et 38% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pourcentage des patients (9%) sous hypolipémiants est extrapolé de registre CCP (4). Le taux de revascularisation de 33% - rapporté chez 354435 patients enrôlés dans le NRMI-I (National Registry of Myocardial Infarction- I) (67) de 1990 a 1994 - fut attribué aux les patients de la présente étude.

Après 6 ans de suivi, 882 décès étaient notés (1000 prévus par les auteurs), donnant ainsi un taux de mortalité de 17.4%

2- Entre 1991 et 1996, l'étude BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) (68), rapporte une mortalité de ~10% à 5 ans parmi 3603 patients, survivant d'un infarctus du myocarde, tous revascularisés; 74% des patients

étaient des hommes; L'âge médian était de 62 ans (moyenne 61 ans); 69% des patients étaient fumeurs, 18% diabétiques, 49% hypertendus et 52% avaient une histoire d'infarctus dans les antécédents. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 61%.

Pour compléter les variables manquantes, les données du registre CCP(4) ont été utilisées ainsi que la moyenne des valeurs rapportées dans les autres études : 82% de patients étaient sous aspirine, 34% sous β bloquants, 30% sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 9% sous hypolipémiants et 15% avaient été thrombolysés.

3- L'étude **NEHDP** (National Exercise and Heart Disease Project) (69), étude randomisée conduite aux Etats-Unis entre 1976 et 1995, recruta 651 hommes, âgés en moyenne de 51 ans, non diabétiques, avec infarctus du myocarde documenté dans les 8 semaines précédentes. Après une première phase de 6 semaines d'exercice physique de bas niveau, les patients ont été assignés soit à un programme d'exercice (323 patients) soit à un groupe contrôle. 27% des patients étaient fumeurs, 32% hypertendus, et 1% avaient des antécédents d'infarctus. Les données du registre CCP (4) ont été utilisées pour les variables non rapportées dans cette étude (fraction d'éjection ventriculaire gauche 47%, prescription d'aspirine 82%, β bloquants 34%, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 30%, hypolipémiants 9%, et thrombolyse 15%).

Au terme de 19 ans de suivi, l'étude rapporte une mortalité de **49%** (312 décès) dans les deux groupes.

4- La "**Physicians' Health Study**" (70), fut une étude randomisée en double aveugle, impliquant 5358 hommes, âgés en moyenne de 64 ans; 12% étaient fumeurs, 38% hypertendus et 14% diabétiques. Après un infarctus du myocarde ils furent enrôlés en 1983 et suivis dans le but d'évaluer l'impact de la consommation d'alcool sur la mortalité. 920 décès furent rapportés durant une durée de suivi moyenne de 5 ans, avec un taux cumulatif de mortalité de 17%.

Les données du registre CCP (4), ont été également extrapolées sur les patients de l'étude pour compléter les variables manquantes (Fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne 47%, patients revascularisés 25%, thrombolysés 15%, sous aspirine 82%, β bloquants 34%, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 15% et hypolipémiants 9%

5- Dans l'étude **CARE** (The Cholesterol And Recurrent Event Trial) (71), rassemblant 4159 patients (66% aux **États-Unis** et 34% au **Canada**) avec infarctus du myocarde dans les 3 à 20 mois précédant la randomisation (Placebo : 2078, Pravastatin : 2081), l'infarctus était survenu entre 1998 et 1991 et ils furent suivis 5 ans.

Les patients étaient d'un âge moyen de 59 ans, 86% étaient des hommes, 21% des fumeurs, 15% des diabétiques, 43% des hypertendus, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 53%. L'aspirine était prescrite chez 83%, les β bloquants chez 40%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez 15%, les hypolipémiants chez 50% des patients. 41% étaient thrombolysés, et 54% revascularisés.

Au terme du suivi, 376 décès furent rapportés (196 dans le groupe placebo et 180 dans le groupe traite) avec une mortalité de 9%.

6- Dans l'étude **CAST II** (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) (72), la phase de traitement à long terme a inclu 1374 patients survivant à un infarctus du myocarde, avec arythmie adéquatement ou partiellement supprimée lors de la première phase du traitement.

1155 patients ont été randomisés en deux groupes (581 patients sous Moricizine et 574 sous placebo) et suivis entre 1992 et 1994. 83% des patients étaient des hommes, d'âge moyen de 62 ans; ils avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 32%. 38% étaient des fumeurs, 21% des diabétiques, 35% des hypertendus et 45% avaient des antécédents d'infarctus. 31% avaient été thrombolysés et 37% revascularisés. Les β bloquants étaient utilisés chez 29% des patients. Au terme d'une période de suivi de 3 ans, 158 décès furent rapportés donnant un taux cumulatif de mortalité avoisinant les 14%. Les taux de prescription de l'aspirine (82%), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (30%) et des hypolipémiants (9%) furent dérivés du registre CCP (4).

7- Entre 1987 et 1990, 2231 patients survivants à un infarctus du myocarde (1573 aux **Etats-Unis** et 658 au **Canada**) , âgés de 59.5 ans en moyenne, 83% d'hommes furent enrôlés dans l'étude **SAVE** (Survival and Ventriculaire Enlargement trial) (73,74) et randomisés en double aveugle en deux groupes caractéristiquement similaires (Captopril et placebo), pour une durée moyenne de 42 mois. Tous les patients avaient une fraction d'éjection $\leq 40\%$ (moyenne = 31%) mais sans insuffisance cardiaque franche. 53% étaient fumeurs, 35% avaient des antécédents d'infarctus, 43% étaient hypertendus et 22% diabétiques. 33% des

patients avaient été thrombolysés et 26% revascularisés. Les β bloquants furent prescrits chez 35%, les anticoagulants chez 28% et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 50% des patients, par protocole l'aspirine était prescrite chez 58% de patients aux Etats unis et chez 63% au Canada, et les hypocholestérolémians chez 12% et 13% respectivement

Au terme du suivi, 375 décès sont rapportés aux États-Unis (mortalité de 23.8%), et 146 au Canada (mortalité de 22%).

8- Entre 1992 et 1995, au Canada, **CAMIAT** (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) (75), est une étude randomisée contrôlée en double aveugle dans le but d'évaluer l'effet de l'amiodarone sur le risque de fibrillation ventriculaire et de décès par arythmie chez les survivants d'infarctus du myocarde avec extrasystole ventriculaire fréquente ou répétitive.

Parmi les 1202 patients (Amiodarone : 606, Placebo : 596), 82% étaient des hommes, âgés en moyenne de 64 ans, 79% étaient fumeurs, 34% avaient une histoire d'infarctus dans les antécédents; 42% étaient hypertendus, 17% diabétiques; Il furent suivis durant 2 ans.

47% avaient reçu des thrombolytiques; l'aspirine était prescrite chez 82%, les β bloquants chez 60% et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 32% des patients.

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 47% fût attribuée aux patients de l'étude, en extrapolant la valeur rapportée dans les séries américaines à partir des données du registre CCP (4).

Pour le taux de revascularisation (7% des patients), nous avons utilisé les données rapportées dans le registre OMID (14). Le taux de prescription des

hypolipémiant (8% des patients) est extrapolé à partir des taux moyens de la prescription de médicaments Québec (20) entre 1991 et 1995.

Au terme de 2 ans de suivi, 125 décès de toute cause furent rapportés avec un taux de mortalité de **10.4%** (les auteurs avaient anticipé une mortalité de 15%).

9- Dans **APSI** (Acebutol et Prévention Secondaire de l'infarctus) (76), est une étude randomisée contrôlée conduite entre 1988 et 1995 en **France**. Parmi les 697 patients, 73% étaient des hommes; la moyenne d'âge était de 63 ans; 65% étaient des fumeurs, 22% avaient une histoire documentée d'infarctus dans les antécédents, 14% étaient diabétiques, et 32% étaient hypertendus. Ils furent randomisés en deux groupes (Acebutol : 298 patients, placebo: 309 patients)

Le pourcentage des patients thrombolysés (45%) fut extrapolé des données du registre MONICA-Toulouse (1989-1991) (77). Les données d'un autre registre de 2563 patients hospitalisés pour infarctus dans 373 unités de soins intensifs en France, enrôlés dans l'étude UZIK 1995 (24) ont été utilisés pour le taux de prescription de l'aspirine (80%) d'hypolipémiant (10%), et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (46%). La fraction d'éjection ventriculaire gauche de 50% attribuée aux patients a été extrapolée également de la même étude.

Un taux de revascularisation de 17% provient d'une étude sur les tendances du traitement de l'infarctus du myocarde entre 1986 et 1992 (78).

Au terme de 7 ans de suivi, 168 décès furent notés dans l'ensemble de l'étude, soit une mortalité de **27.6%**.

10- Sur 11712 patients avec infarctus du myocarde, randomisés dans l'étude **GISSI-1** (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell Infarto-1 Study)(79), entre 1984 et 1985 en **Italie**, 5111 décès furent rapportés durant la période de suivi de 10 ans. Après exclusion des décès survenant durant l'hospitalisation, le taux de mortalité est calculé à **36%**.

15% des patients avaient présentés un infarctus du myocarde auparavant, 15% étaient diabétiques, 36% hypertendus et 42% fumeurs, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche estimée à 53%; Cette fraction d'éjection ventriculaire gauche de moyenne de 53% est dérivée de l'étude randomisée **GISSI-P Trial** (80).

50% des patients avaient été thrombolysés, 24% revascularisés; les taux de prescription de l'aspirine, des β bloquants, des IECa et des hypolipémiants étaient respectivement de 80%, 38%, 39% et 45%.

11- Dans **GISSI-Prevenzione Trial** (79)(80), étude randomisée dérivée de l'étude populationnelle **GISSI Prevenzione** (21) en 1993 en **Italie**, 4271 patients (86% d'hommes; âge moyen de 60 ans) avec infarctus du myocarde récent, furent randomisés au pravastatin ou au placebo avec suivi de deux ans. 12% des patients étaient fumeurs, 14% diabétiques, 37% hypertendus, et 16% avaient des antécédents d'infarctus du myocarde.

Les patients randomisés avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 53%; 16% avaient été revascularisés; l'aspirine était prescrite chez 79%, les β bloquants chez 43%, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 42% des patients.

160 décès (88 dans le groupe traité et 72 dans le groupe contrôle) sont rapportés durant la période de suivi, avec un taux de mortalité de ~4% en 2 ans.

12- Parmi un total 6676 patients consécutifs suivis après infarctus du myocarde, 2606 avaient une fraction d'éjection $\leq 35\%$ et étaient éligibles pour l'étude randomisée TRACE (81) entre 1990 et 1992 au Danemark. 1749 furent retenus pour l'étude, et furent randomisés en deux groupes : Trandolapril, un inhibiteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (876 patients) ou placebo (873 patients), 3 à 7 jours après l'infarctus.

Les patients étaient âgés en moyenne de 68 ans; 72% étaient des hommes, 53% des fumeurs, 35% avaient des antécédents d'infarctus, 14% étaient diabétiques et 23% hypertendus; la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 30%.

45% des patients avaient été thrombolysés, 80% étaient sous aspirine et 50% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pourcentage des patients sous hypolipémiants (14%) fut extrapolé de l'étude EUROASPIRE-I (25).

673 décès furent rapportés au terme du suivi, avec une mortalité de 38% à 4 ans.

13- Mass et coll. (82) dans une autre étude, réalisée entre 1981 et 1985 en Hollande, rapportent un taux cumulatif de survie de 64% à 10 ans, chez 533 patients avec infarctus du myocarde randomisés en deux groupes : streptokinase ou traitement conventionnel. La moyenne d'âge était de 56 ans; 82% étaient des

hommes, 22% avaient un antécédent d'infarctus. 38% des patients avaient été revascularisés, et 50% thrombolysés de par le protocole.

Les données de EUROASPIRE-I (25) ont permis de compléter les variables non rapportées dans l'étude (10% de patients diabétiques, 56% d'hypertendus, 32% de fumeurs, taux de prescription de 81% pour l'aspirine, de 47% pour les β bloquants, de 27% pour les IECA, et de 19% pour les hypolipémiants).

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 53% a été attribuée à cette étude en faisant la moyenne des données des autres pays européens (France, Italie et Espagne).

14- L'étude **ASPECT** (Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis) (83), fut réalisée entre 1986 et 1992 en **Hollande**. 3395 patients furent randomisés en double aveugle en deux groupes : anticoagulants ou placebo avec un suivi de 6 à 67 mois.

Les patients (80% d'hommes) étaient âgés de 61 ans en moyenne; 53% étaient des fumeurs, 9% avaient une histoire d'infarctus dans les antécédents et 8% étaient diabétiques. 25% des patients avaient été thrombolysés et 1% revascularisés. 51% étaient sous β bloquants, 50% sous anticoagulants, par protocole et 9% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Pour le taux de prescription de l'aspirine (81%) et des hypolipémiants (19%), nous avons utilisé les données de EUROASPIRE-I (25).

Une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 45% fut attribuée aux patients du groupe en extrapolant les données d'une autre étude de 777 patients, réalisée en Hollande (84) en 1991.

Au terme de la période de suivi, 359 décès sont rapportés, avec une mortalité de près de **11%** en 3 ans.

15- Sur les 3630 patients, recrutés entre 1994 et 1998 dans une étude randomisée multi centre en **Norvège** (85), 283 décès sont survenus au cours du suivi. Le taux de mortalité cumulative était de **8%** en 4 ans.

Les patients, avaient été randomisés en trois groupes similaires (aspirine, warfarine et aspirine+warfarine); 77% étaient des hommes; l'âge moyen était de 60 ans; 48% étaient des fumeurs, 13% avaient une histoire d'infarctus; 8% étaient diabétiques et la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 52%.

Plus de la moitié des patients (54%) furent thrombolysés, un total de 1300 revascularisations (36% des patients) fut réalisé durant le suivi. L'aspirine était prescrite chez 66,5%, les β bloquants chez 73.5%, les inhibiteurs de l'enzyme conversion de l'angiotensine chez 28% et les hypolipémiants (statines) chez 77% des patients.

16- Entre 1989 et 1996, 603 patients avec infarctus du myocarde confirmé et signes d'insuffisance cardiaque, furent randomisés dans l'étude **AIREX** (Acute Infarction Ramipril Efficacy) en **Angleterre** (86), soit au Ramipril soit au placebo.

L'âge moyen des patients était de 65 ans en moyenne, 75% étaient des hommes, 25% avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, 9% étaient diabétiques et 24% hypertendus. Les patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 44%. Pour le pourcentage des patients fumeurs (55%), ainsi que pour le taux de revascularisation (2%), nous avons considéré la moyenne des autres études du même pays.

69% des patients avaient été thrombolysés, l'aspirine, les β Bloquants et les IECA étaient prescrits chez 84% et 11%, et 50% des patients respectivement. Le taux de prescription des hypolipémiants a été extrapolé des données du registre NHAR (41).

Au terme d'une durée de suivi de 5 ans, l'étude rapporte 200 décès de toute cause (117 dans le groupe placebo et 83 dans le groupe sous Ramipril), avec un taux de mortalité de 33%. En excluant les décès survenant dans les premiers 30 jours, nous avons calculé une mortalité de **28.5%** (161 décès / 564 patients)

17- Dans l'étude **BIP** (The Bezafibrate Infarction Prevention study) (87), 3122 des 15524 patients du registre du même nom, évalués entre 1990 et 1992 en **Israël** furent randomisés en deux groupes, après une période initiale sous une diète hypolipémiante : 1548 au Bezafibrate et 1542 au placebo.

Les patients, en majorité des hommes (92%), étaient âgés de 62 ans en moyenne; 12% étaient fumeurs, 78% avaient un antécédent d'infarctus; 10% étaient diabétiques et 32% hypertendus; la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 49%.

A la randomisation, 43% des patients avaient été thrombolysés, et 24% revascularisés. 80% des patients étaient sous aspirine, 38% sous β bloquants, 50% sous antagonistes calciques, 70% sous anti-agrégants plaquettaires, 12% sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et 13% sous hypolipémiants.

Au terme d'une durée de suivi de 6.2 ans, 161 décès furent notés dans le groupe sous Bezafibrate, et 152 dans le groupe placebo, avec un taux de mortalité de 10% à 6 ans pour l'ensemble des patients.

18- Sur les 9014 patients recrutés entre 1990 et 1992 dans l'étude **LIPID** (88), en **Australie** et **Nouvelle Zélande** 5754 patients avec infarctus du myocarde dans les 3 à 36 mois précédant leur randomisation, furent suivis durant 6 ans.

85% des patients étaient des hommes; l'âge médian était de 62 ans; 10% étaient fumeurs; la presque totalité (99%) avaient présenté un infarctus du myocarde dans le passé; 40% étaient hypertendus et 8.5% diabétiques.

25% des patients avaient été thrombolysés et 31% revascularisés; 85% étaient sous aspirine, 50% sous β bloquants, 16% sous IECA et 50% sous statines par protocole.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche n'ayant pas été mesurée, nous avons extrapolé la valeur de 47% rapportée dans l'étude de Palmer et al. (61)

L'étude rapporte un taux de mortalité de **13%** à 6 ans, dans l'ensemble du groupe des patients avec infarctus (762 décès sur les 5754 patients du groupe).

19- 1115 patients, 79% hommes, âgés de 60 ans en moyenne, ayant survécu à un infarctus du myocarde, furent enrôlés dans une étude clinique ouverte contrôlée (89), au **Japon**, entre 1986 et 1994; ils furent répartis en deux groupes similaires, dont l'un (520 patients) recevait des antagonistes calciques et l'autre (595 patients) non; 26% des patients de l'étude étaient diabétiques, 45% hypertendus et 66% fumeurs.

34% des patients avaient été thrombolysés, 25% revascularisés. L'aspirine était prescrite chez 17%, les β bloquants chez 36%, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 17% et les hypolipémiants chez 32% des patients.

Nous avons utilisé la moyenne des fractions d'éjection ventriculaire gauche (45%) rapportées dans les autres études réalisées au Japon pour compléter cette donnée non rapportée dans cette étude.

A partir des courbes de survies (Kaplan Meier), nous avons calculé un taux de mortalité de **~18%** à 8 ans.

MÉTHODOLOGIE

I- Analyse de la mortalité

Nous avons adopté une méthodologie habituellement utilisée dans l'analyse de la mortalité en médecine d'assurance (90). Cette analyse consiste en une démarche actuarielle qui se base sur le calcul de ratios de mortalité (**MR**) en comparant la mortalité observée dans l'étude à la mortalité attendue dans une population de référence.

1- La mortalité observée :

L'analyse porte sur la mortalité globale rapportée dans les études. Pour les études randomisées contrôlées, nous avons considéré la mortalité pour l'ensemble des différents bras de l'étude.

Les résultats des études sont rapportés soit sous forme de nombre de décès d , de taux cumulatifs de mortalité Q ou de taux cumulatif de survie P , durant une période de suivi donnée. Parfois les résultats sont rapportés sous forme graphiques (courbes de survie de Kaplan Meier), de laquelle on peut dériver la mortalité, mais de façon moins précise.

L'analyse peut se baser sur le nombre de décès, sur le taux de mortalité ou sur la conversion du taux de survie en taux de mortalité (les deux paramètres étant complémentaires : $Q + P = 1$ donc, $Q = 1 - P$ et $P = 1 - Q$). Mais, le plus souvent la mortalité est convertie sous forme de moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité q , dans le but d'uniformiser les résultats et rendre comparables les différentes études, du fait de la grande

variabilité dans les durée de suivi entre les études dans la littérature que nous avons sélectionnées.

Si les résultats sont rapportés en nombre de décès, la démarche va consister à calculer d'abord le taux cumulatif de mortalité (Q), en divisant le nombre de décès au terme du suivi par le nombre de patients vivants au début de l'étude. Ce taux de mortalité sera traduit en taux de survie (P) duquel on dérive la moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité (\check{q}).

A partir des taux de survie, la moyenne géométrique annuelle des taux de mortalité est calculée comme étant le complément du taux cumulatif de survie (P) porté à la puissance $1/\Delta t$ (Δt étant la durée du suivi en années dans l'étude) :

$$\check{q} = 1 - P^{1/\Delta t}$$

2- La Mortalité attendue :

Bien que le modèle de certaines études épidémiologiques permette la comparaison d'un groupe avec un groupe contrôle, la majorité des articles publiés, rapportent la mortalité observée sans aucune référence à la mortalité attendue. Le choix de la mortalité attendue à laquelle la mortalité observée pouvait être raisonnablement comparée est une décision d'importance capitale.

En l'absence d'un groupe de référence, la mortalité attendue peut être extraite à partir des tables de mortalité conçues pour la population générale, ou des tables plus spécifiques plus fréquemment utilisées dans le milieu des assurances.

a) Les tables de mortalités populationnelles : nous avons utilisé les tables correspondant au pays où l'étude était réalisée, en essayant à chaque fois de choisir une table contemporaine de la période de l'étude. Ces tables proviennent d'une base de donnée (Human Mortality Database) regroupant différents pays (correspondant aux études que nous avons sélectionnés) et étalées sur de longues périodes de temps. La majorité de ces tables sont disponibles sur le site Internet : <http://www.mortality.org>.

b) Les tables des actuaires : pour les études cliniques randomisées réalisées au Etats-Unis, nous avons utilisé la table SOA 1990-1995 de la "Society Of Actuaries", et la table CIA 1986-92 de l'institut Canadien des actuaires (Canadian Institute of Actuaries), pour les études réalisées au Canada et les autres pays. Ces tables sont disponibles sur le site Internet <http://www.soa.org> .

Ces tables donnent les taux de mortalité correspondant à chaque âge, selon le sexe. Ces taux sont à la base du calcul de la mortalité attendue pour l'individu d'un âge donné et suivi pour une période de temps donnée (durée de suivi). La méthode de calcul a fait l'objet d'une publication (91) dans laquelle, nous avons produit des tables de taux de survie cumulative attendue pour chaque âge à partir de 35 ans, pour des durées de suivi qui vont de 1 à 15 ans. Les taux de mortalité pour un âge donné et pour une durée de suivi déterminée exprimés sous forme de moyenne géométrique annuelle \check{q}' sont dérivés de ces tables.

Généralement, l'âge considéré pour l'entrée dans la table de mortalité est l'âge central du groupe (médiane); mais dans la majorité des études que nous avons sélectionnés, les patients ne sont pas repartis en groupes d'âge étroits; les tranches d'âge auxquelles s'intéresse l'étude sont larges et l'âge moyen est donné

avec des \pm déviations standard. Nous avons ajouté 3 ans à la moyenne d'âge comme âge d'entrée dans les tables utilisées, comme suggèrent certains auteurs (92).

Selon la répartition des hommes et des femmes dans l'étude, l'ajustement selon le sexe se fait par la somme de la mortalité calculée à partir des tables pour les hommes multipliée par la proportion d'hommes dans l'étude et de celle calculée à partir des tables pour les femmes multipliée par la proportion de femmes dans l'étude. $[(\check{q}'_{\text{Femmes}} \times \% \text{ Femmes}) + (\check{q}'_{\text{Hommes}} \times \% \text{ Hommes})]$

Les tables de populations sont utilisées, quand les patients de l'étude peuvent être considérés comme un échantillon de la population générale, sans aucune sélection : c'est le cas des registres ou des cohortes de patients consécutifs. Dans le cas où l'étude comporte un quelconque degré de sélection, cas des études cliniques randomisées et contrôlées, l'usage des tables actuarielles (telle que la table SOA 90-95, et la table CIA 86 -92) est préférable du fait de leur grande sélectivité, avec une meilleure survie que dans la population générale (93). Ceci est d'ailleurs une des hypothèses de notre travail sur laquelle nous reviendrons.

3- L'analyse comparative :

En divisant la mortalité observée dans l'étude par la mortalité attendue dans la population de référence, on obtient un rapport qui sera multiplié par 100 pour obtenir un pourcentage, exprimé en Ratio de Mortalité $MR = [\check{q} / \check{q}'] \times 100$

Un MR de 100% étant le standard (mortalité normale), et toute valeur supérieure au standard traduit une surmortalité dans le groupe étudié par rapport à la population de référence. Ainsi, par exemple un MR de 100% traduit une mortalité normale, un MR de 200% traduit une mortalité double de la normale ou une surmortalité de 100%, un MR de 175% traduit une surmortalité de 75%.

Toute valeur inférieure au standard signifie que la mortalité est plus basse (survie meilleure) dans le groupe étudié par rapport à la population de référence; un MR à 75% signifie que la mortalité du groupe étudié est réduite de 25% dans le groupe étudié par rapport à la population de référence.

Certaines études épidémiologiques rapportent les résultats de l'analyse comparative de la mortalité, exprimés sous forme de SMR (Standardized Mortality Ratio); ce SMR correspond à notre MR divisé par 100.

II- Analyses statistiques

Pour évaluer l'effet des différentes variables sur la mortalité, nous avons utilisé une analyse statistique descriptive et des modèles de régression linéaire. Dans les deux types d'analyse, chaque étude a reçu un poids inversement proportionnel à la variance de la moyenne géométrique annuelle de mortalité, dans le but de permettre aux études de grande taille d'avoir une grande portée sur nos conclusions.

Tous les modèles de régression linéaires incluent aussi bien les groupements de pays que le type de l'étude (études observationnelles versus études cliniques randomisées contrôlées).

Une approche bayésienne fut adoptée pour estimer les paramètres de la régression, et le meilleur modèle fut basé sur le BIC (Bayesian Information Criterion) le moins élevé. Cette analyse tient compte de la variance des mortalités expliquée par le modèle, quoique simultanément chaque covariable additionnelle soit pénalisante pour le modèle. Toutes les analyses sont faites selon les logiciels Win BUGS et R et S plus.

1- Variables relatives a l'étude

- Le pays de l'étude
- L'année de l'étude
- Le modèle de l'étude : RE = Etudes observationnelles, registres, RA = études randomisées contrôlées
- La durée du suivi en années (FU)

2- Variables relatives aux patients

Démographie

- Age des patients
- Sexe des patients

Facteurs de risques

- Antécédents d'infarctus du myocarde (MI)
- Diabète (DM)
- Hypertension artérielle (HTA)
- Tabagisme (SMO)
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (EF)

Les traitements reçus

- Procédures de revascularisation (REV)
- Thrombolyse (TH)
- Aspirine (AAS),
- β Bloquants (BB),
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

RÉSULTATS

Notre recherche systématique a identifié 5625 publications incluant 693 études cliniques randomisées contrôlées et 4932 études non expérimentales. 14 études cliniques randomisées contrôlées et 37 études observationnelles (incluant des cohortes populationnelles et des registres de patients consécutifs) rencontrent nos critères d'inclusion. Par consultation des listes des références des articles retenus, 6 autres études randomisées furent identifiées pour un total de 57 publications.

Les publications sélectionnées totalisent 613968 patients avec une moyenne d'âge qui varie de 52 à 77 ans, et proviennent de plusieurs régions géographiques distinctes : 413525 patients des États unis et Canada, 29628 du sud de l'Europe (Italie, France, Espagne), 8058 du centre de l'Europe (Allemagne, Pologne, Hollande), 30282 du nord de l'Europe (Danemark, Suède, Finlande, Norvège), 96442 du Royaume Unis, 19853 d'Israël, 9672 d'Australie/Nouvelle Zélande, et 6508 du Japon. La durée de suivi varie de 2 à 19 ans dans les études, avec une moyenne de 5 ans.

Le tableau I, résume les principales caractéristiques de base et les données démographiques des participants dans les différentes études : le type de l'étude, le lieu et période de l'étude, le nombre de patients, le pourcentage d'hommes et l'âge moyen des patients à l'enrôlement.

Le tableau II, résume la répartition des facteurs de risque cardiovasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde, diabète, hypertension artérielle, pourcentage des fumeurs)

Le pourcentage des patients avec les traitements reçus est résumé dans le tableau III (Aspirine, β bloquants, IECA, thrombolytiques et hypolipémiants) ainsi que le pourcentage de patients déjà revascularisés, au début du suivi.

**Tableau I. Caractéristiques des études, et
caractéristiques démographiques des patients**

	Pays	Année	Type	Patients	Suivi	Age	Hommes
Gottlieb et al. ⁴	USA	94 - 95	RE	201752	2	74	54
Jersey Chen et al. ⁵	USA	94 - 95	RE	32169	3	77	50
Krumholtz et al. ⁶	USA	92 - 93	RE	2095	3	77	51
Ayanian et al. ⁷	USA	94 - 95	RE	35520	2	74	57
Mukamal et al. ⁸	USA	89 - 94	RE	1935	4	62	70
Steffen-Batey et al. ⁹	USA	88 - 90	RE	406	7	59	63
Every et al. ¹²	USA	88 - 94	RE	11116	3	66	69
Spencer et al. ¹³	USA	75 - 97	RE	7611	5	68	60
Fiore et al. ⁶⁶	USA	92 - 97	RA	5059	6	62	98
Deter et al. ⁶⁸	USA	91 - 96	RA	3603	5	61	74
Dorn et al. ⁶⁹	USA	76 - 79	RA	634	19	52	100
Muntwyler et al. ⁷⁰	USA	82 - 83	RA	5358	5	64	100
Sacks et al. ⁷¹	USA	89 - 91	RA	4159	5	59	86
CAST II. ⁷²	USA	92 - 94	RA	1155	3	62	83
Pfeffer et al. ⁷³	USA	87 - 92	RA	1573	4	60	83
Alter et al. ¹⁴	CDN	91 - 93	RE	21877	5	66	65
Rodrigues EJ et al. ¹⁶	CDN	88 - 95	RE	67651	3	65	65
Kavanagh et al. ¹⁸	CDN	68 - 94	RE	7096	15	54	100
Lesperance et al. ¹⁹	CDN	91 - 94	RE	896	5	59	68
Rouleau et al. ⁷⁴	CDN	87 - 92	RA	658	4	60	83
Cairns ⁷⁵	CDN	92 - 95	RA	1202	2	64	82
GISSI-Prevenzione ²¹	ITA	93 - 95	RE	11248	4	59	85
Marrugat et al. ²²	SPA	78 - 97	RE	1790	3	60	84
Cucherat et al. ⁷⁶	FRA	88 - 95	RA	607	7	63	73
Franzoci et al. ⁷⁸	ITA	84 - 85	RA	11712	10	61	81
GISSI-P Trial ⁷⁹	ITA	93 - 95	RA	4271	2	60	86
Koenig et al. ²⁶	GER	85 - 93	RE	1197	5	59	79
Lowel et al. ²⁸	GER	85 - 92	RE	2210	5	61	74
Maas et al. ⁸¹	NL	81 - 85	RA	533	10	56	82
Van Domburg et al. ⁸²	NL	86 - 91	RA	3395	3	61	80
Janion M. ²⁹	POL	92 - 96	RE	723	4	59	75
Gustafson et al. ³¹	DEN	90 - 92	RE	6676	7	67	69
Galatius-Jensen et al. ³²	DEN	79 - 81	RE	2586	10	64	76
Moller et al. ³³	DEN	98 - 99	RE	799	3	69	68
Engstrom et al. ³⁴	SWE	78 - 95	RE	8544	3	70	59
Herlitz et al. ³⁷	SWE	86 - 87	RE	723	5	71	67
Schreiner et al. ³⁸	FIN	83 - 93	RE	4900	6	55	74
Huikuri et al. ⁴⁰	FIN	96	RE	675	4	61	74
Kober et al. ⁸⁰	DEN	90 - 92	RA	1749	4	68	72
Hurlen et al. ⁸⁴	NOR	94 - 98	RA	3630	4	60	77
Packham et al. ⁴¹	UK	92 - 97	RE	575	4	67	63
Hanraty et al. ⁴³	UK	95	RE	1683	2	70	61
Barakat et al. ⁴⁵	UK	88 - 97	RE	1506	3	63	73
Capwell et al. ⁴⁶	SCO	89 - 95	RE	91207	10	67	58
Mahon et al. ^{48, 49}	IRE	92 - 94	RE	868	5	67	60
AIREX study group ⁸⁵	UK	89 - 96	RA	603	5	65	75
Haim et al. ⁵⁰	ISR	90 - 92	RE	11532	5	61	78
Behar et al. ⁵³	ISR	81 - 83	RE	4353	10	63	75
Gottlieb et al. ⁵⁵	ISR	94	RE	878	3	63	70
BIP Study group ⁸⁶	ISR	90 - 92	RA	3090	6	61	92
Stewart et al. ⁵⁷	NZ	83 - 92	RE	2940	3	54	80
Palmer et al. ⁶¹	NZ	94	RE	978	3	62	78
Tonkin et al. ⁸⁷	AUS	90 - 92	RA	5754	6	62	85
Kambara et al. ⁶²	JPN	83 - 87	RE	1000	5	60	82
Hosoda et al. ⁶³	JPN	83 - 88	RE	2733	3	59	82
Ishihara et al. ⁶⁴	JPN	91 - 99	RE	1660	10	62	80
Ishikawa et al. ⁸⁸	JPN	86 - 94	RA	1115	8	60	79

**Tableau II. Pourcentage des patients avec facteurs de risque, fraction
d'éjection ventriculaire gauche moyenne**

	Infarctus	Diabétiques	Hypertendus	Fumeurs	FEVG
Gottlieb et al. ⁴	31	29	51	15	47
Jersey Chen et al. ⁵	25	35	70	15	30
Krumholtz et al. ⁶	28	28	57	14	40
Ayanian et al. ⁷	29	30	63	15	47
Mukamal et al. ⁸	28	20	44	32	45
Steffen-Batey et al. ⁹	0	56	60	62	47
Every et al. ¹²	23	20	38	30	50
Spencer et al. ¹³	35	25	51	16	47
Fiore et al. ⁶⁶	36	27	54	44	47
Deter et al. ⁶⁸	52	18	49	69	61
Dorn et al. ⁶⁹	1	0	32	27	47
Muntwyler et al. ⁷⁰	0	14	38	12	47
Sacks et al. ⁷¹	0	15	43	21	53
CAST II. ⁷²	45	21	35	38	32
Pfeffer et al. ⁷³	35	22	43	53	31
Alter et al. ¹⁴	0	8	38	37	47
Rodrigues EJ et al. ¹⁶	0	20	35	38	47
Kavanagh et al. ¹⁸	29	5	35	19	47
Lesperance et al. ¹⁹	24	16	35	47	49
Rouleau et al. ⁷⁴	35	22	43	53	31
Cairns ⁷⁵	34	17	42	79	47
GISSI-Prevenzione ²¹	12	15	36	43	52
Marrugat et al. ²²	0	21	42	60	48
Cucherat et al. ⁷⁶	22	14	32	65	52
Franzosi et al. ⁷⁸	15	15	36	42	53
GISSI-P Trial ⁷⁹	16	14	37	16	53
Koenig et al. ²⁶	0	0	46	46	64
Lowel et al. ²⁸	0	21	50	43	64
Maas et al. ⁸¹	22	10	56	32	53
Van Domburg et al. ⁸²	9	8	30	53	45
Janion M. ²⁹	16	20	41	64	54
Gustafson et al. ³¹	24	11	24	51	42
Galatius-Jensen et al. ³²	20	10	14	60	40
Moller et al. ³³	22	13	25	48	45
Engstrom et al. ³⁴	0	16	35	35	43
Herlitz et al. ³⁷	26	11	34	32	43
Schreiner et al. ³⁸	0	6	26	40	43
Huikuri et al. ⁴⁰	19	20	26	32	46
Kober et al. ⁸⁰	35	14	23	53	30
Hurlen et al. ⁸⁴	13	8	0	48	52
Packham et al. ⁴¹	22	11	31	50	42
Hanraty et al. ⁴³	26	13	29	66	42
Barakat et al. ⁴⁵	22	22	32	50	42
Capwell et al. ⁴⁶	0	1	32	60	42
Mahon et al. ^{48, 49}	56	18	32	59	40
AIREX study group ⁸⁵	25	9	24	55	44
Haim et al. ⁵⁰	71	21	33	11	49
Behar et al. ⁵³	25	11	39	38	49
Gottlieb et al. ⁵⁵	28	28	42	37	49
BIP Study group ⁸⁶	78	10	32	12	49
Stewart et al. ⁵⁷	0	16	44	49	62
Palmer et al. ⁶¹	19	10	38	30	47
Tonkin et al. ⁸⁷	99	9	40	10	47
Kambara et al. ⁶²	44	19	30	57	49
Hosoda et al. ⁶³	16	19	30	57	40
Ishihara et al. ⁶⁴	13	23	40	53	45
Ishikawa et al. ⁸⁸	0	26	45	66	45

Tableau III. Pourcentage de patients ayant reçus les différents traitements

	TH	REV	AAS	BB	IECA	HL
Gottlieb et al. ⁴	15	25	82	34	30	9
Jersey Chen et al. ⁵	15	25	80	45	40	9
Krumholtz et al. ⁶	17	28	66	39	30	9
Ayanian et al. ⁷	21	25	66	42	30	9
Mukamal et al. ⁸	36	25	34	25	12	9
Steffen-Batey et al. ⁹	15	28	82	34	30	9
Every et al. ¹²	30	47	82	34	30	9
Spencer et al. ¹³	16	8	82	50	35	9
Fiore et al. ⁶⁶	30	33	100	50	40	9
Deter et al. ⁶⁸	15	100	82	34	30	9
Dorn et al. ⁶⁹	0	25	82	34	30	9
Muntwyler et al. ⁷⁰	15	25	82	34	30	7
Sacks et al. ⁷¹	41	54	83	40	15	50
CAST II. ⁷²	31	37	82	29	30	9
Pfeffer et al. ⁷³	33	26	58	35	50	12
Alter et al. ¹⁴	43	8	63	42	38	4
Rodrigues EJ et al. ¹⁶	36	30	70	49	38	7
Kavanagh et al. ¹⁸	36	20	65	49	32	7
Lesperance et al. ¹⁹	43	20	81	63	25	7
Rouleau et al. ⁷⁴	33	26	63	35	50	13
Caims ⁷⁵	47	7	82	60	32	8
GISSI-Prevenzione ²¹	50	24	80	38	39	45
Marrugat et al. ²²	41	1	89	32	30	31
Cucherat et al. ⁷⁶	32	17	80	50	46	10
Franzoci et al. ⁷⁸	50	24	80	38	39	45
GISSI-P Trial ⁷⁹	50	16	79	43	42	50
Koenig et al. ²⁶	28	13	65	47	9	12
Lowel et al. ²⁸	29	13	81	50	11	12
Maas et al. ⁸¹	50	38	81	47	27	19
Van Domburg et al. ⁸²	25	1	81	51	9	19
Janion M. ²⁹	23	0	75	50	48	8
Gustafson et al. ³¹	40	17	69	16	13	14
Galatius-Jensen et al. ³²	0	0	80	27	100	14
Moller et al. ³³	42	1	80	41	34	14
Engstrom et al. ³⁴	33	17	86	89	36	14
Herlitz et al. ³⁷	4	11	13	67	4	1
Schreiner et al. ³⁸	20	17	82	75	15	14
Huikuri et al. ⁴⁰	50	25	96	97	37	39
Kober et al. ⁸⁰	45	0	80	25	50	14
Hurlen et al. ⁸⁴	54	36	67	74	28	77
Packham et al. ⁴¹	48	1	85	37	12	7
Hanraty et al. ⁴³	46	3	85	41	12	7
Barakat et al. ⁴⁵	74	2	90	42	33	7
Capwell et al. ⁴⁶	18	2	85	31	22	7
Mahon et al. ^{48, 49}	28	20	83	15	20	4
AIREX study group ⁸⁵	69	2	84	11	50	7
Haim et al. ⁵⁰	43	14	78	37	28	5
Behar et al. ⁵³	0	3	3	17	0	5
Gottlieb et al. ⁵⁵	43	17	85	43	28	5
BIP Study group ⁸⁶	43	24	80	38	12	13
Stewart et al. ⁵⁷	25	21	91	18	16	38
Palmer et al. ⁶¹	25	21	91	82	46	38
Tonkin et al. ⁶⁷	25	31	85	50	16	50
Kambara et al. ⁶²	25	24	27	13	17	12
Hosoda et al. ⁶³	25	28	17	13	17	12
Ishihara et al. ⁶⁴	38	69	74	36	40	32
Ishikawa et al. ⁸⁸	34	25	17	36	17	32

Tableau IV. Mortalité observée (q), mortalité attendue (q')
et mortalité comparative (MR)

	Patients-année	Décès	q̄	q'	MR (%)
Gottlieb et al. ⁴	403504	41621	0,1091	0,0540	202
Jersey Chen et al. ⁵	96507	8766	0,1006	0,0740	136
Krumholtz et al. ⁶	6285	590	0,1045	0,0741	141
Ayanian et al. ⁷	71040	4969	0,0726	0,0504	144
Mukamal et al. ⁸	7740	320	0,0442	0,0233	190
Steffen-Batey et al. ⁹	2842	106	0,0423	0,0203	208
Every et al. ¹²	33348	1913	0,0609	0,0308	198
Spencer et al. ¹³	38055	2675	0,0831	0,0426	195
Fiore et al. ⁶⁶	30354	882	0,0314	0,0182	173
Deter et al. ⁶⁸	18015	365	0,0211	0,0155	136
Dorn et al. ⁶⁹	12046	312	0,0350	0,0192	182
Muntwyler et al. ⁷⁰	26790	920	0,0370	0,0268	138
Sacks et al. ⁷¹	20795	376	0,0188	0,0129	146
CAST II. ⁷²	3465	158	0,0478	0,0194	246
Pfeffer et al. ⁷³	6292	375	0,0658	0,0170	387
Alter et al. ¹⁴	109385	6559	0,0688	0,0325	212
Rodrigues EJ et al. ¹⁶	202935	13682	0,0725	0,0244	297
Kavanagh et al. ¹⁸	106440	2270	0,0254	0,0154	165
Lesperance et al. ¹⁹	4480	155	0,0384	0,0176	218
Rouleau et al. ⁷⁴	2632	146	0,0608	0,0164	370
Cairns ⁷⁵	2404	125	0,0534	0,0218	245
GISSI-Prevenzione ²¹	44992	1071	0,0287	0,0171	168
Marrugat et al. ²²	5370	215	0,0417	0,0184	227
Cucherat et al. ⁷⁶	4249	168	0,0454	0,0199	228
Franzoci et al. ⁷⁸	117120	3725	0,0438	0,0253	173
GISSI-P Trial ⁷⁹	8542	160	0,0189	0,0163	116
Koenig et al. ²⁶	5985	165	0,0292	0,0195	150
Lowel et al. ²⁸	11050	412	0,0445	0,0235	189
Maas et al. ⁸¹	5330	194	0,0442	0,0152	290
Van Domburg et al. ⁸²	10185	359	0,0366	0,0169	216
Janion M. ²⁹	2892	138	0,0516	0,0274	188
Gustafson et al. ³¹	46732	3177	0,0882	0,0459	192
Galatius-Jensen et al. ³²	25860	1531	0,0858	0,0433	198
Moller et al. ³³	2397	197	0,0898	0,0434	207
Engstrom et al. ³⁴	25632	2510	0,1094	0,0488	224
Herlitz et al. ³⁷	3615	320	0,1002	0,0560	179
Schreiner et al. ³⁸	29400	1007	0,0376	0,0169	222
Huikuri et al. ⁴⁰	2700	101	0,0397	0,0210	189
Kober et al. ⁸⁰	6996	673	0,1144	0,0365	313
Hurlen et al. ⁸⁴	14520	283	0,0201	0,0118	170
Packham et al. ⁴¹	2300	170	0,0839	0,0401	209
Hanraty et al. ⁴³	3366	347	0,1089	0,0444	245
Barakat et al. ⁴⁵	4518	213	0,0495	0,0241	205
Capwell et al. ⁴⁶	912070	49207	0,0744	0,0564	132
Mahon et al. ^{48, 49}	4340	260	0,0687	0,0347	198
AIREX study group ⁸⁵	3015	161	0,0650	0,0232	280
Haim et al. ⁵⁰	57660	1570	0,0288	0,0165	175
Behar et al. ⁵³	43530	1938	0,0572	0,0343	167
Gottlieb et al. ⁵⁵	2634	150	0,0605	0,0238	254
BIP Study group ⁸⁶	18540	313	0,0176	0,0121	146
Stewart et al. ⁵⁷	8820	290	0,0340	0,0123	276
Palmer et al. ⁶¹	2934	104	0,0368	0,0204	180
Tonkin et al. ⁸⁷	34524	762	0,0234	0,0153	153
Kambara et al. ⁶²	5000	105	0,0219	0,0116	189
Hosoda et al. ⁶³	8199	212	0,0266	0,0133	200
Ishihara et al. ⁶⁴	16600	434	0,0333	0,0189	176
Ishikawa et al. ⁸⁸	8920	201	0,0245	0,0152	161

Entre les études, les moyennes géométriques annuelles des taux de mortalité (\check{q}) montrent des grandes variations, avec un minimum de 0,0176 et un maximum de 0,1144 avec une moyenne de 0,0534. Les ratios de mortalité (**MR**) varient de 116% à 387% avec une moyenne de 202% (Tableau IV)

Entre les régions géographiques, l'analyse des données brutes, groupées et amalgamées entre les études pour chaque regroupement géographique, montre des variations régionales significatives des taux de mortalité (\check{q}), avec les taux les plus élevés dans les études réalisées au Royaume-Uni et au nord de l'Europe et les taux les plus bas au Japon et en Australie / Nouvelle-Zélande (Figure 1). Les variations des ratios de mortalité (**MR**) sont moins marquées, et vont de 182% à 212%. La comparaison de la dispersion des valeurs autour de la moyenne montre un coefficient de variation (CV) de 36% pour les taux de mortalité (\check{q}), contre seulement 6% pour les ratios de mortalité (**MR**) (Tableau V).

Même après pondération des données, cette différence reste encore notable (Figure 2), et le coefficient de variation reste plus grand pour les valeurs de \check{q} comparé à celui des valeurs de **MR** (42% vs. 16%).

Dans l'analyse multi variée, en vue d'établir un modèle prédictif, le meilleur modèle prédictif de la mortalité (avec le BIC le plus bas) associe le pays, l'âge des patients et le modèle de l'étude. En utilisant les études réalisées au Royaume-Uni comme référence, la régression linéaire sans ajustements montre l'association entre le taux de mortalité et la région géographique (Tableau VI). Cependant, après ajustement pour l'âge et le modèle de l'étude, les variations des taux de

mortalité associées aux différentes régions géographiques disparaissent (Figure 3). Nous reviendrons plus en détail sur ces résultats dans notre premier article.

Tableau V. Moyennes de la mortalité annuelle et des ratios de mortalité entre les différents pays des études et dispersion autour de la moyenne

Groupements géographiques	Données Non pondérées		Données pondérées	
	\bar{q}	MR (%)	\bar{q}	MR (%)
1- Etats unis, Canada	0,0568	206	0,0625	192
2- Italie, France, Espagne	0,0357	182	0,0281	165
3- Allemagne, Pologne, Hollande	0,0412	207	0,03904	196
4- Danemark, Suède, Finlande, Norvège	0,0744	202	0,0553	205
5- Royaume-Uni	0,0751	212	0,0742	133
6- Israël	0,0410	186	0,0308	168
7- Australie, Nouvelle Zélande	0,0314	203	0,0255	169
8- Japon	0,0266	182	0,0265	170
Moyenne	0,0489	198	0,0558	161%
Variance σ^2	0,00032	148	0,0005	730
Déviation standard σ	0,0179	12	0,0234	27
Coefficient de variation CV	36%	6%	42%	16%

Tableau VI. Model de régression linéaire des moyennes géométrique annuelles du taux de mortalité pondérée entre les différents groupements géographiques

	Comparaison entre les groupements géographiques			
	Sans ajustement		Avec ajustement	
	Coef. reg (Erreur standard)	$\hat{\beta}$	Coef. reg (Erreur standard)	$\hat{\beta}$ (95% IC)
Effet du groupement géographique				
UK (Référence)	0	0.074	0	0.044 (0.036 – 0.052)
USA	-0.002 (0.009)	0.072	-0.004 (0.004)	0.04 (0.032 – 0.048)
DEN, SWE, FIN, NOR	-0.019 (0.015)	0.055	+0.007 (0.006)	0.051 (0.039 – 0.063)
CDN	-0.023 (0.010)	0.051	+0.003 (0.004)	0.047 (0.039 – 0.055)
GER, POL, NL	-0.035 (0.024)	0.039	-0.001 (0.005)	0.043 (0.034 – 0.052)
ITA, FRA, SPA	-0.037 (0.011)	0.037	-0.000 (0.010)	0.044 (0.025 – 0.063)
ISR	-0.043 (0.013)	0.031	-0.016 (0.008)	0.028 (0.012 – 0.044)
JPN	-0.046 (0.019)	0.028	-0.016 (0.008)	0.028 (0.012 – 0.045)
NZ, AUS	-0.047 (0.017)	0.027	-0.011 (0.008)	0.033 (0.017 – 0.049)
Effet de l'âge				
0.004(0.003)				
Effet du type de l'étude				
Études randomisées contrôlées (Référence)		0		
Études observationnelles		0.013 (0.004)		

Figure 1. Taux de mortalité (moyenne géométrique annuelle) et ratios de mortalité non pondérés entre les différents groupements géographiques

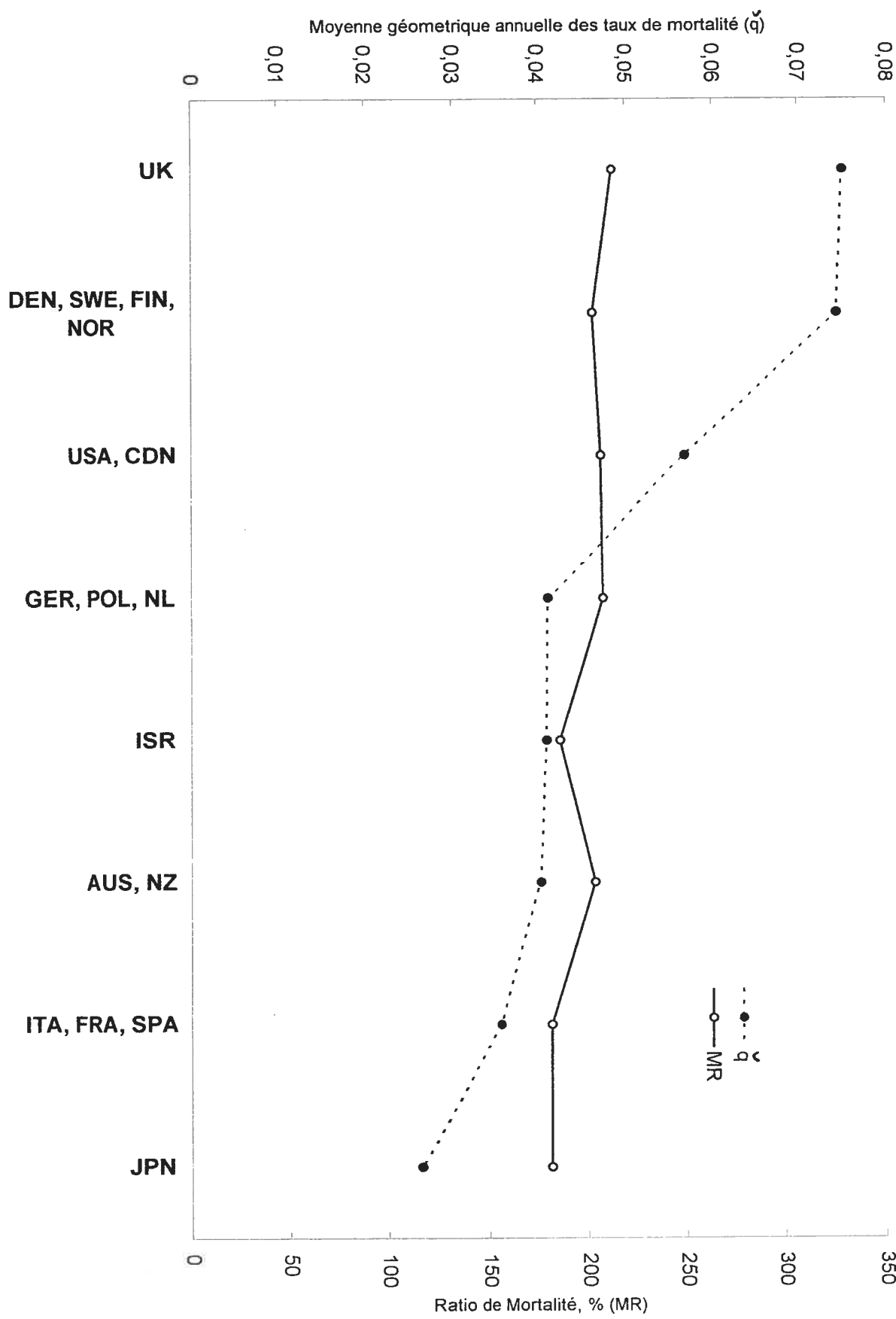


Figure 2. Taux de mortalité (moyenne géométrique annuelle) et ratios de mortalité pondérés entre les différents groupements géographiques

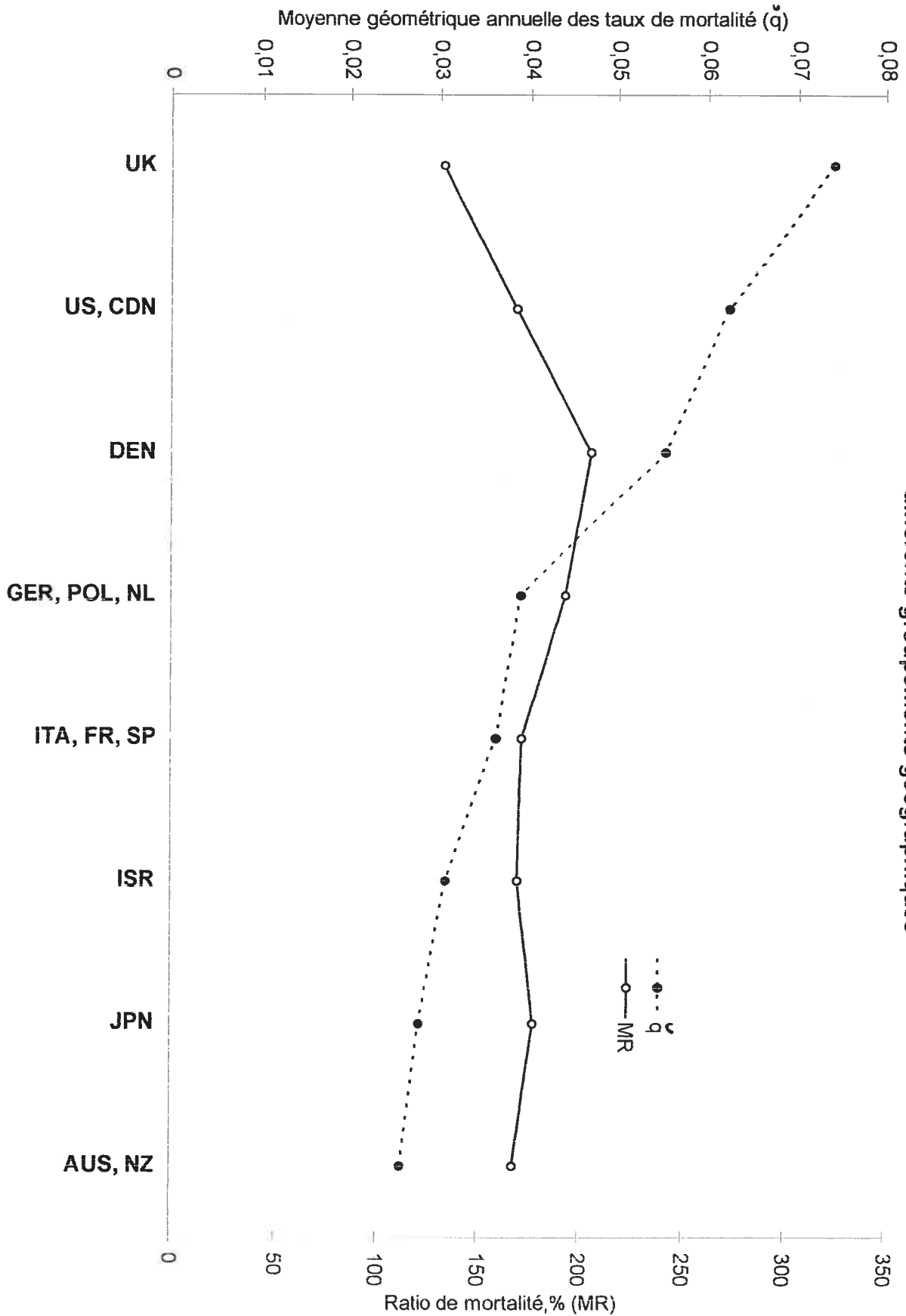
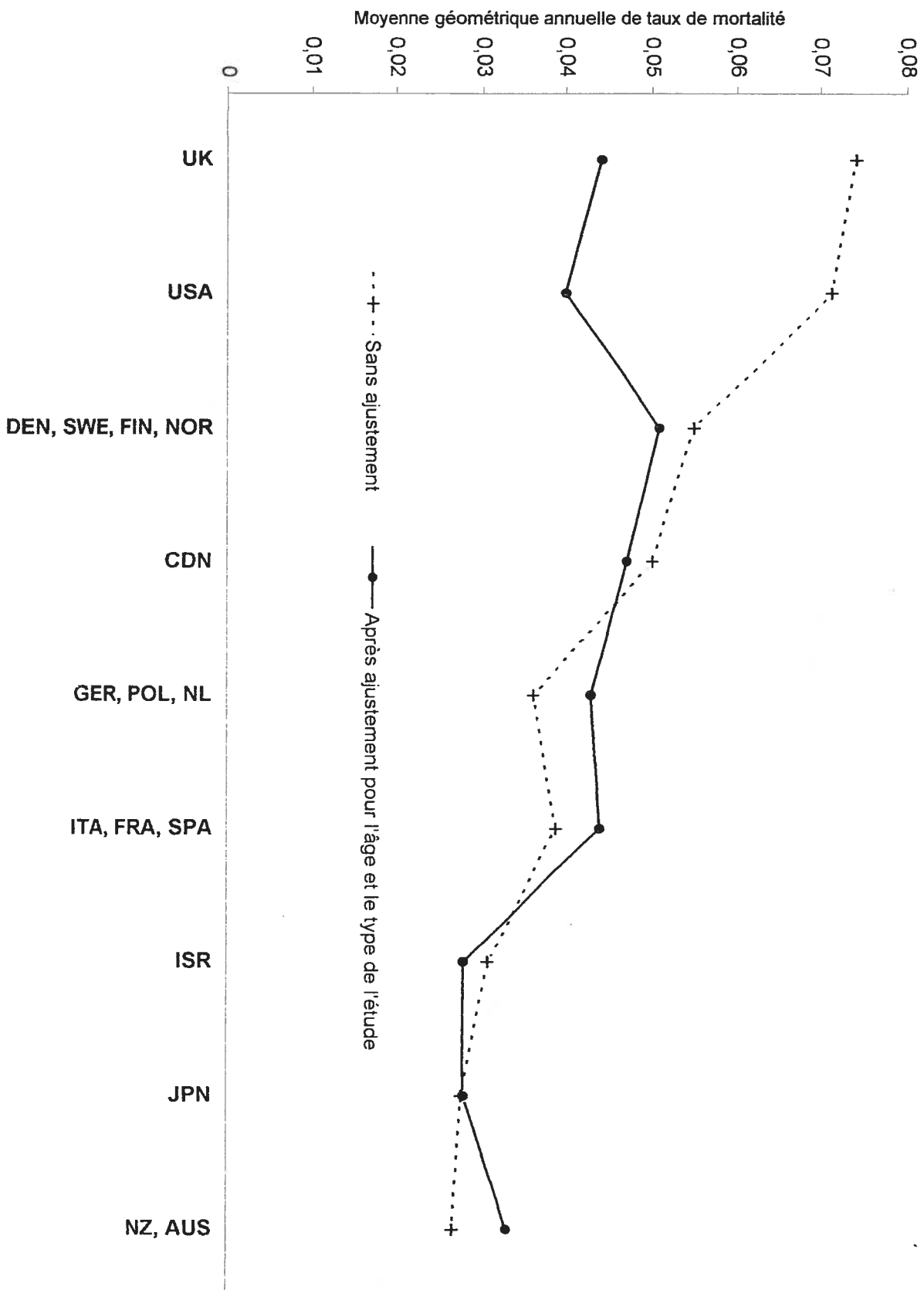


Figure 3. Variations des taux de mortalité (moyenne géométrique annuelle) entre les différents groupements géographiques avant et après ajustement pour l'âge des patients et le modèle de l'étude



1^{er} ARTICLE POUR PUBLICATION

Are there geographical variations in post myocardial infarction survival?

Abdelouahed Naslafkih^{*} MD, MSc, Nandini Dendukuri^{} PhD,
James M Brophy MD, PhD, FACC, François Sestier[§]MD, PhD, FACC,**

Brief title: Geographical variations and mortality post-myocardial infarction


Address for correspondence:

Dr. François Sestier, University of Montreal, Program of Insurance Medicine

C.P. 6128 Succ. Centre-ville, Montreal (QC) Canada H3C 3J7

Telephone: (514) 343-7606

Fax: (514) 343-7074



^{*} Faculty of Graduate Studies, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

^{**} Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

^{§§} Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

[§] Program of Insurance Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Abstract

Background.- Although ischemic heart disease is prevalent in all industrialized countries, significant geographic variations in its incidence have been reported. It is unknown what, if any role geographic location may have on long term survival following myocardial infarction.

Methods.- We performed a systematic review of all post myocardial infarction observational and randomized controlled trials published between 1992 and 2003, that had a minimum 100 all-cause deaths (excluding early 30 day deaths), and at least 2 years of follow-up. The geometric average annual mortality rate was calculated for each study, and a multivariate model was used to determine if post myocardial infarction mortality varied according to geographical region, independently of other known prognostic variables and of study design.

Findings.- The systematic review identified 57 studies (20 RCTs' and 37 observational studies) which were classified as originating from 9 distinct geographic regions. These 57 studies accumulated 2,715,891 patients-year of follow-up. The weighted geometric average annual mortality rate varied across the geographic areas from a high of 7.4% (United Kingdom) to a low of 2.7% (Australia/New Zealand). Age and study design (observational studies or randomized trials) were also significant univariate predictors of increased mortality. After adjusting these confounders, there was no significant mortality differences between different study regions.

Interpretation.- After adjusting for age and study design, no association was observed between mortality following myocardial infarction and different geographic regions.

Key words: Myocardial infarction; Long-term prognosis; geographic variations.

Introduction

Coronary heart disease (CHD) accounts for approximately five million deaths a year worldwide and is the leading cause of death in Western industrialized countries, as well as becoming an increasingly important problem in developing countries.¹ Death rates from coronary heart disease are known to vary between countries² with at least part of this variation being explained by differences in conventional risk factors.³ The WHO-MONICA project⁴ also observed between country variations with a decreasing North–South gradient in cardiovascular mortality. These studies have considered incident cases of coronary artery disease and less has been published regarding between country variations in survival following a myocardial infarction.

In the last 10 years there have been numerous publications, both randomized clinical trials and non-experimental designs, from a variety of different countries reporting survival following a myocardial infarction. Therefore we decided to examine this abundant literature to determine if an association exists between mortality following myocardial infarction, geographical region and study design.

Methods

Selection of studies :

The identification of the relevant literature was obtained by a systematic search strategy with explicit a priori defined inclusion/exclusion criteria. All experimental and non experimental studies published in English between 1992 and 2003 with a minimum 2 year follow-up and at least 100 all cause deaths (excluding early 30 days mortality) were retained for analysis. Multicenter randomized clinical trials involving several countries were excluded from our analysis if they did not report mortality by country.

A MEDLINE search limited initially to randomized clinical trials published in English language, human, from January 1992 to June 2003 was performed using terms " acute myocardial infarction AND mortality". The search was then completed using the terms " acute myocardial infarction AND mortality, not RCT". From each study we abstracted the following variables: study design, geographic area, time period, length of follow-up, mean age, sex, and known risk factors (smoking, diabetes mellitus, hypertension, previous myocardial infarction; left ventricular ejection fraction, and rates of revascularisations, thrombolysis, aspirin, beta blockers, and lipid lowering therapies). Missing values were imputed from studies with similar baseline characteristics, and covering the same period in the same or a very similar country.

In order to improve statistical power, we decided a priori to group countries according to geographical proximity. The only exception was a decision to keep Canada and the United States separate as there were sufficiently large studies for

both countries and the differing health care systems were thought to argue against combining.

Statistical analysis:

The observed mortality in each study was expressed as the geometric average annual mortality rate, using an actuarial methodology⁵. These geometric average annual mortality rates (\check{q}) are commonly used if data of study being analyzed cover a period of time that is longer than 1 year and are calculated as: $\check{q} = 1 - P^{1/\Delta t}$, Δt being the length of follow-up in years, and P the cumulative survival rate at the end of follow-up. The variance of q was estimated using Taylor's series approximation.

A univariate analysis was performed to study the association between the different aggregate level measured variables, including study design and geographic location and long term mortality. Prospectively interesting variables were then included in a multivariate linear model where each study was given a weight that was inversely proportional to the variance of q thereby allowing studies with larger sample size to have a greater bearing on our conclusions. The fit of different candidate regression models was compared using the Bayesian Information Criterion (BIC).⁶ This statistic takes into account the variance in the outcome that is explained by the model, while simultaneously penalizing it for each additional covariate. All statistical analyses were conducted using the WinBUGS⁷ and R and Splus software packages.⁸

Results

Our systematic search identified a total of 5625 studies (693 randomized clinical trials and 4932 non-experimental publications). From this total 14 randomized trials and 37 observational studies met our inclusion criteria. Hand searching of the references from these publications identified another 6 randomized trials. Therefore 57 publications were available for analysis. These publications came from several distinct geographical regions: including the United Kingdom ^[9 -14] , United States, ^[15 - 22] Northern Europe (Denmark, Sweden, Finland, Norway), ^[30 - 38] Canada, ^[39- 44] Central Europe (Germany, Poland, Netherlands), ^[45 - 49] Southern Europe (Italy, Spain, France), ^[50 - 54] Israel, ^[55 - 58] Japan, ^[59 - 62] and Australia and New-Zealand. ^[63 - 65] The demographic characteristics and number of patient–years of follow-up, aggregate risk factors for each group of countries as well as a number of deaths, average follow-up, and the treatment characteristics are presented in Table1.

Table 2 present a univariate analysis of the association between the aggregate variables reported in table 1, geographic region, study design and the geometric average annual mortality rate.

Using the UK studies as the reference, the unadjusted linear regression shows that geographic region is associated with the the annual geometric mean mortality rate (Table 2). In this scenario the average mortality for each geographic region is obtained by adding the responsive regression coefficient to the baseline UK mortality rate of 7.4%. The unadjusted analysis suggest statistically significant differences in mortality exist between the different geographic areas (Figure 1).

However when the a multivariate model that adjusts for age and study design was used, there was no longer an association between mortality and geographic region (Table 3). These results are summarized graphically in figure 1. The apparent differences between geographical regions appear to be largely explained by the effects of study design and age.

The best model to predict mortality used geographic region, age and study design (RCTs' versus registries), (BIC = - 87.6 compared to 6.4 in model with countries alone) with no model improvement with the addition of other available variables. For each 3 years of age above the mean, mortality increased by 36% (from 0.044 to $0.044 + 0.012 = 0.056$), and mortality is increased by 34% in registries compared to RCTs' (from 0.044 to $0.044 + 0.013 = 0.057$).

Discussion

An unadjusted examination of the post myocardial infarction studies identified by our systematic search suggested that geographic variations in survival did exist. However once our analysis was adjusted for age and study design, no association between geographical region and mortality was observed. This finding is in contrast to long standing observations about incident case of coronary heart disease .

For example, the Seven Country study² provided evidence for a varying incidence of coronary heart disease in different countries. More recently this has become known as the French paradox with the lower incidence of coronary heart disease mortality was attributed to increased intake of antioxidant, vegetables and fruits.⁶⁸ However, to the best of our knowledge no studies have previously examined if the same geographic variations in CHD mortality exist in a population of patients with established coronary artery disease as defined by a prior myocardial infarction.

Our results suggest that any variations in post myocardial infarction survival are not substantially altered by differing health care systems or global treatment strategies including difference in the rates of revascularization. However, several limitations to our study should be noted. It is possible that the inclusion of other unidentified studies might alter our conclusion. Furthermore we did not process individual level data from different studies and the use of aggregate-level data may lead to an ecologic fallacy. Finally important and unmeasured differences between the different study populations may exist. Nevertheless our results are consistent

with the several observations. The well known prognostic influence of age is demonstrated. Also our data is consistent with the general epidemiological observation that randomized trials generally recruit a selective younger and less ill patient population.

This overview of the published literature suggests that survival following myocardial infarction is not independently associated with geographical area, although statistical power was insufficient to evaluate countries individually.

References

1. Botania R. The MONICA project come of age. *BMJ* 1994;309: 684-685
2. Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, et al. Seven countries study. First 20-years mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 1989;21(3):175-179
3. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124(6):903-915)
4. World Health Organisation MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization Project: registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612
5. Pokorsky RJ. Mortality methodology and analysis seminar. *J Insur Med* 1997; 20: 20-45.
6. Raftery AE. Bayesian model selection in social research (with discussion). *Sociological Methodology* 1995, pp.111-196

7. Spiegelhalter DJ, Thomas A, and Best NG (1999). Win BUGS Version 1.2 , User Manual. MRC Unit
8. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.2003
9. Packham C, Gray D, Silcocks P, Brown N, Melville M and Hampton J. Mortality of patients admitted with a suspected acute myocardial infarction in whom the diagnosis is not confirmed. Eur Heart J 2000; 21:206-212
10. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, Sapsford RJ, Greenwood D, Hall A. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. J Epidemiol Community Health 2000;54:912-916.
11. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Rajadayanan K, and Timis A. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. Am Heart J 2000; 140:740-746.
12. Capewell S, Livingston BM, MacIntyre K, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A et al. Trends in case- fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. Eur Heart J 2000; 21:1833-1840.
13. Mahon NG, O'Rorke C, Codd MB, McCann HA, McGarry K, Sugrue DD. Hospital mortality of acute myocardial infarction. Heart 1999;81:478-482

14. AIREX Study group. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997;349:1493-1497
15. Gottlieb SS, McCarter RJ, and Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-497.
16. Chen J, Rathor SS., Radford MJ. Wang Y, Krumholz HM, et al. Racial differences in the use of cardiac catheterization after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.*2001;344:1443-9.
17. Krumholz HM, Chen J, Murillo JE, Cohen DJ, Radford MJ. Admission to hospital with on-site cardiac catheterization facilities – Impact on long-term costs and outcomes. *Circulation* 1998;98:2010-2016.
18. Ayanian JZ, Landrum MB, Guadagnoli E, and Gaccione P. Speciality of ambulatory care physician and mortality among elderly patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;347:1678-1686.
19. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB and Mittleman MA Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24:1422-1427.

20. Steffen-Batey L, Nichaman MZ, Goff DC, Frankowski RF, Hanis CL. Change in level of physical activity and risk of all-cause mortality or reinfarction – The Corpus Christi Heart Project. *Circulation* 2000;102:2204-2209.
21. Every NR, Parson LS, Fihn SD, Larson EB, Maynard L. Long-term outcome in acute myocardial infarction patients admitted to hospital with and without on-site cardiac catheterization facilities. *Circulation* 1997;96:1770-1775.
22. Spencer FA, Jabbour S, Lessard D, Yarzebski J, Ravid S, Zoleskas V, et al. Two-decade-long-trends (1975-1997) in the incidence, hospitalization, and long-term death rates associated with complete heart block complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2003;145:500-507.
23. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, and Peduzzi P. Department of veteran affairs cooperative studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-563
24. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardisson RM, Holubkov R, Sopko G et al. for the BARI investigators. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:989-997.

25. Dorn J, Naughton J, Imumara D, Trevisan M. for the NEHDP project staff. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patient. *Circulation* 1999;100:1764-1769.
26. Muntwyler J, Henneken CH, Buring JE, Gaziano JM. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998;352:1882-1885.
27. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. for the CARE Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
28. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent Moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-233.
29. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. On behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677
30. Gustafsson I, Hilderbrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Kober L, Keiser-Nielsen P, and the TRACE Study Group. Long-term

prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic regimen. *Eur Heart J* 2000;21:1937-1943

31. Galatius-Jensen S, Launbjerg J, Mortensen LS, Hansen JF. Sex related differences in short and long term prognosis after acute myocardial infarction: 10 year follow-up of 3073 patients in database of first Danish verapamil infarction trial. *BMJ* 1996;313:137-140.
32. Moller JE, Egstrup K, Kober L, Poulsen SH, Nyvad O, and Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:147-153.
33. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. for the TRACE Study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
34. Engstrom G, Goransson M, Hansen O, Hedblad B, Tyyden P, Todt P, Janzon L. Trends in long-term survival after myocardial infarction: less favourable patterns for patients from deprived areas. *Journal of Internal Medicine* 2000;248:425-434
35. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW, and Karlsson T. Prognosis after acute myocardial infarction continues to improve in the perfusion era in the community of Goteborg. *Am H J* 2002; 144 : 89-94)

36. Schreiner PJ, Niemela M, Miettinen H, Mahonen M, Ketonen M, Immonen P et al. Gender differences in recurrent coronary events- The FINMONICA MI register. *Eur Heart J* 2001;22:762-768.
37. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652-658.
38. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, and Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-974.
39. Alter DA, Naylor CD, Austin PC, Tu JV. Long-term MI outcome at hospital with or without on-site revascularization. *JAMA* 2001;285:2101-2108.
40. Rodrigues EJ, Simpson E, Richard H, Pilote L. Regional variations in the management of acute myocardial infarction in the province of Quebec. *Can J Cardiol* 2002;18:1067-1076.
41. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, and Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106: 666-671.

42. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajik M, and Bourassa MG. Five-year risk of mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049-1053.
43. Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Arnold JMO, Bernstein V, Cuddy TE et al. For the SAVE Investigators. Comparison of management patterns after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1993;328:779-784
44. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the CAMIAT Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarization. *Lancet* 1997;349:675-682.
45. Koenig W, Lowel H, Horman A. Long-term survival after myocardial infarction: relationship with thrombolysis and discharge medication. Results of the Augsburg Myocardial infarction Follow-up Study 1985 to 1993. *Eur Heart J* 1996;17:1199-1206
46. Lowel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, and Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment ? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000;43:218-226.

47. Janion M. Effects of pharmacological therapy on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Kardiol. Pol* 2000;35:347
48. Maas ACP, van Domburg RT, Deckers JW, Vermeer F, Remme WJ, Kamp O, et al. Sustained benefit at 10-14 years follow-up thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:819-826.
49. Van Domburg RT, Klootwijk P, Deckers JW, van Bergen PFMM, Jonker JJC and Simoons ML. The cardiac injury score as predictor for long-term mortality in survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:1034-1041.
50. Cucherat, M, Boissel JP, and Leizorovics A, for the APSI investigators. Persistent reduction of mortality after one year of Acebutol treatment initiated during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:587-589
51. Franzosi MG, Santoro E, DeVita C, Geraci E, Lotto A, Maggioni AP, et al. for behalf of the GISSI Investigators. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2659-2665.
52. GISSI Prevenzione investigators, Results of low dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction : do stopped trial contribute to overall knowledge. *Ital Heart J* 2000;1(12):810-820.

53. The GISSI-Prevenzione investigators. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial. *Eur Heart J Supplements* 2003;3(Suppl D): D85-D96.
54. Marrugat J, Massia R, Sala J, Elosua R, Anto JM, and the REGICOR investigators. Role of age and sex in short-term and long-term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:487-493.
55. Haim M, Benderly M, Brunner, Behar S, Graft E, Reicher-Reiss H, and Goldbourt U. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease – The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999; 100:475-482.
56. Behar S, Boyko V, Reicher-Reis H, Goldbourg U, for the SPRINT study group. Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. *Am Heart J* 1997;133:290-296.
57. Gottlieb S, Boyko V, Harpaz D, Hod D, Cohen M, Maldelzweig L, et al. Long-term (Three-year) prognosis of patients treated with reperfusion or conservatively after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:70-82.

58. The BIP study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease - The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*.2000;102:21-27
59. Kambara H, Kinoshita M, Nakagawa M, Kawai C. Gender difference in long-term prognosis after myocardial infarction – clinical characteristics in 1000 patients. The Kyoto and Shiga Myocardial Infarction (KYSMI) Study Group. *Jpn Circ J* 1995;59:1-10.
60. Hosoda S, Kimata S, Tamura K, Nakamura M, Toshima H, Kouno Y, et al. Follow-up of 2733 Japanese patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1995;59:121-129
61. Ishihara M, Sato H, Shimamata Y, Kurisu S, Nishioka K. et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease. *Heart* 2001;86:133-138.
62. Ishikawa k, Nakai S, Takenata T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, et al. Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2368-2373
63. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, Hague W, Keech A, Lane G, et al. for the LIPID Study group. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;355:1871-1875

64. Stewart AW, Beaglehole R, Jackson R and Bingley W. Trends in three-year survival following acute myocardial infarction, 1983-1992. *Eur Heart J* 1999;20:803-807.
65. Palmer BR, Pilbrow AP, Yandle TG, Frampton CM, Richard MA, Nicholls MG, and Cameron VA. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:729-736.
66. Murray CL, Lopez A. Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-1504
67. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rate to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353:1547-1557.
68. Artaud-Will SM, Connor SL, Sexton G, and Connor WE. Difference in coronary mortality can be explained by difference in cholesterol and saturated fat intake in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation* 1993; 88: 2771-2779

Table 1.- Characteristics and percentage of patients with risk factors, percentage of patients with different treatments, follow-up and number of deaths in studies averaged by country groupings

	Country groupings								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
References	[9-4]	[15-22]	[30-38]	[39-44]	[45-49]	[50-54]	[55-58]	[59-62]	[63-65]
Randomized trials	1	7	2	2	2	3	1	1	1
Observational studies	5	8	7	4	3	2	3	3	2
Total Patients	96442	314145	30282	99380	8058	29628	19853	6508	9672
Patients-year of follow-up	929609	777078	157852	428276	35442	180273	122364	38719	46278
Mean age	67	65	65	61	59	61	62	60	59
Male sexe, %	65	73	71	77	78	82	79	81	81
Previous MI, %	25	25	18	20	9	13	51	18	39
Diabetes mellitus, %	12	24	12	15	12	16	18	22	12
Smoking, %	57	31	44	46	48	45	25	58	30
Hypertension, %	30	49	23	38	45	37	37	36	41
LVEF, %	42	45	43	45	56	52	49	45	52
Revascularization, %	5	34	14	19	13	16	15	37	24
Thrombolytics, %	47	22	32	40	31	45	32	31	25
Aspirin, %	85	76	73	71	77	82	62	34	89
Beta-blockers, %	30	37	57	50	49	40	34	25	50
ACE Inhibitors, %	25	31	35	36	21	39	17	23	26
Lipid lowering drugs, %	7	12	22	8	14	36	7	22	42
No of deaths	50358	64348	9799	22937	1268	5339	3971	952	1156

- Group 1 = United kingdom (UK)
- Group 2 = United States (USA)
- Group 3 = Denmark (DEN), Sweden (SWE), Finland (FIN), Norway (NOR);
- Group 4 = Canada (CDN);
- Group 5 = Germany (GER), Poland (POL), Netherlands (NL);
- Group 6 = Italy (ITA), France (FRA), Spain (SPA);
- Group 7 = Israel (ISR);
- Group 8 = Japan (JPN);
- Group 9 = New-Zealand (NZ), Australia (AUS).

Table 2.- Univariate prediction of mortality

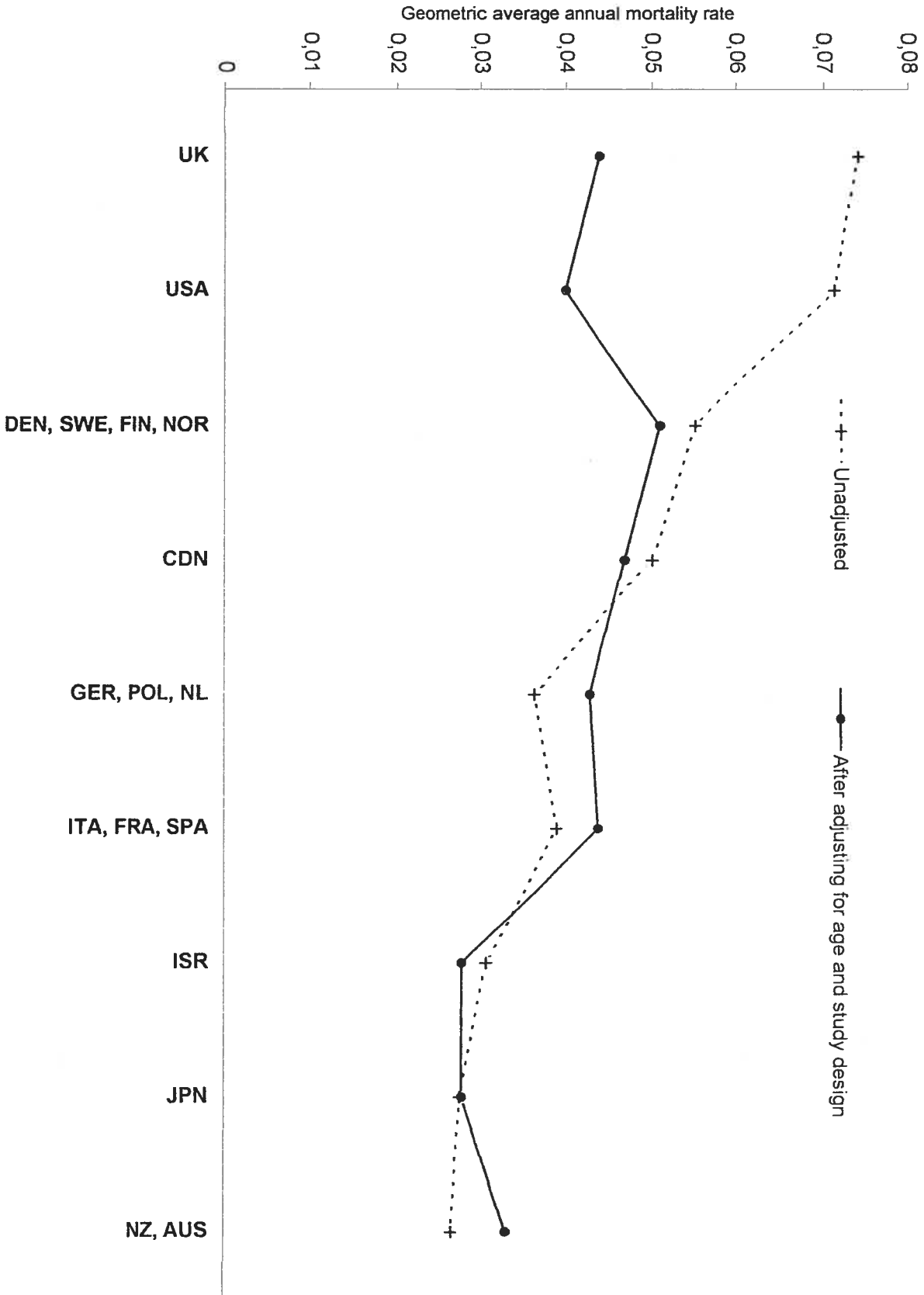
Variable	Regression coefficient β
Year of study	0.38
Age	0.88
Male gender	-0.87
Previous MI	-0.32
Diabetes mellitus	0.23
Smoking	0.09
Hypertension	0.32
LVEF	-0.51
Revascularization	-0.34
Thrombolitics	-0.55
Aspirin	0.16
Beta-blockers	-0.26
ACE Inhibitors	0.11
Lipid lowering drugs	-0.46

Table 3.- Weighted linear regression models for geometric average annual mortality rate

	Unadjusted comparison between country groupings		Adjusted comparison between country groupings	
	Reg. Coefficient (SE)	\check{q}	Reg. Coefficient (SE)	\check{q} (95% CI)
Effect of country groupings				
UK (Reference)	0	0.074	0	0.044 (0.036 – 0.052)
USA	-0.002 (0.009)	0.072	-0.004 (0.004)	0.04 (0.032 – 0.048)
DEN, SWE, FIN, NOR	-0.019 (0.015)	0.055	+0.007 (0.006)	0.051 (0.039 – 0.063)
CDN	-0.023 (0.010)	0.051	+0.003 (0.004)	0.047 (0.039 – 0.055)
GER, POL, NL	-0.035 (0.024)	0.039	-0.001 (0.005)	0.043 (0.034 – 0.052)
ITA, FRA, SPA	-0.037 (0.011)	0.037	-0.000 (0.010)	0.044 (0.025 – 0.063)
ISR	-0.043 (0.013)	0.031	-0.016 (0.008)	0.028 (0.012 – 0.044)
JPN	-0.046 (0.019)	0.028	-0.016 (0.008)	0.028 (0.012 – 0.045)
NZ, AUS	-0.047 (0.017)	0.027	-0.011 (0.008)	0.033 (0.017 – 0.049)
Effect of age				
0.004 (0.003)				
Effect of study design				
0				
RCTs' (Reference)				
0.013 (0.004)				
Registries				

Reg. Coef. = Regression coefficient, \check{q} = Geometric average annual mortality rate, SE = Standard Error

Figure 1. Effect of country groupings on the weighted geometric average annual mortality rate before and after adjustment for age and study design



2^{ème} ARTICLE POUR PUBLICATION

Geographical variations in post myocardial infarction mortality
and their Impact on risk selection

Abdelouahed Naslafkih^{*} MD, MSc, Nandini Dendukuri^{**} PhD,
James M Brophy MD, PhD, FACC, François Sestier[§]MD, PhD, FACC.

Brief title: Post-myocardial infarction and mortality


Address for correspondence:

Dr. François Sestier, University of Montreal, Program of Insurance Medicine

C.P. 6128 Succ. Centre-ville, Montreal (QC) Canada H3C 3J7

Telephone: (514) 343-7606

Fax: (514) 343-7074



^{*} Faculty of Graduate Studies, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

^{**} Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

^{ss} Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

[§] Program of Insurance Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Abstract

Objectives.- Assessment of the impact of geographical variations in mortality on risk selection in patients after acute myocardial infarction.

Method.- Mortality analysis using an actuarial methodology applied to follow-up studies based on data from Randomized clinical trials and observational cohorts studies of patients with acute myocardial infarction from different geographic areas. Observed mortality was calculated as geometric average annual rate (q), and compared to the expected geometric average annual mortality (q') mortality calculated from different life tables. This comparison was expressed as mortality ratios (**MR**). Values of q and **MR** were averaged within each country grouping, and variance, standard deviation, and variation coefficient (**CV**) were calculated.

Results.- Geometric average annual mortality rates varied amongst countries: the lowest rate (2,7 %) was observed in Japan, and the highest rate (7,5 %) in studies from the United Kingdom , and Northern Europe (Denmark, Sweden and Finland), with an average value of 4,9%. - Mortality ratios, averaged within countries vary from 182 % to 212 %, with an average value of 198 %. Coefficient of variation (**CV**) was of 36% for geometric average annual mortality rates, and 6% only for mortality ratios.

Conclusion.- Although annual mortality rate from all cause vary between countries, mortality ratios remain relatively constant. This highlight the interest of risk assessment using mortality analysis methodology .

Key words: Myocardial infarction; Long-term prognosis; Mortality ratios.

Introduction

Variation in mortality between countries is well documented¹. Cardiovascular disease and coronary heart disease influence greatly this mortality in certain geographical regions of the world. In Europe where coronary heart disease remains the leading cause of mortality, cardiovascular mortality is higher in Northern than in Southern Europe. This led the European Society of Cardiology to develop different risk assessment tables for Northern and Southern Europe.² In western countries coronary heart disease remains the leading cause of mortality.

The globalization of the insurance industry led to underwrite lives in countries where cardiovascular mortality is very different. The example of European risk assessment of cardiovascular events should make us question the risk assessment tools applied to countries different from the country where the model was developed.

The present analysis was based on data from follow-up studies of patients who survived acute myocardial infarction, during the last decade, in countries with different mortality patterns. We compared the observed mortality in those studies to the expected mortality of each country by calculating mortality ratios (**MR**). This would assess the geographic variations in mortality, and would permit a more adequate risk assessment.

Because early mortality is very high post-myocardial infarction, it is traditional to exclude early deaths³ (within 1 month) from the long-term follow-up experience; we therefore limited our analysis to patients who survived the in-hospital phase or the first 28 days.

Selection of studies

For identification of the relevant literature a systematic search strategy was conducted and explicit inclusion/exclusion criteria were a priori defined.

This analysis intended to include all studies published in English language and following these inclusion criteria: a) published between 1992 and 2003; b) based on data from registries or randomized controlled trials; c) follow-up period \geq 2 years; c) ≥ 100 all cause deaths (excluding early mortality during the first 30 days). Multicenter randomized clinical trials involving several countries were excluded from our analysis if they did not report mortality by country.

A MEDLINE search for published articles in English language, restricted to human studies, from January 1992 to June 2003 was performed using terms "Acute myocardial infarction AND mortality". Limiting the search to randomized clinical trial; of 693 publications screened, 14 randomized clinical trials fulfilling our criteria were selected; their bibliography was hand searched, and 6 other studies were found for a total of 20 randomized clinical trials fulfilling our inclusion criteria.

Using terms "Acute myocardial infarction AND mortality, not RCT" we hand search among 4932 references, and find 37 registries, population-based studies, and series of consecutive patients, meeting our inclusion criteria.

The selected articles were classified into 8 geographic regions: United States and Canada,^[4-24] Southern Europe^[5-29] (Italy, France, and Spain), Central Europe^[30-34] (Germany, Poland, Netherlands), Northern Europe^[35-43] (Denmark, Sweden, Finland), United kingdom,^[44-49] Israel,^[50-53] Australia / New Zealand,^[54-56] and Japan.^[57-60]

Mortality analysis

1- Observed mortality

The reported mortality in each study was expressed as geometric average annual rate (q), based on straightforward mortality analysis methodology.³

2- Expected mortality

Expected mortality for registries or cohorts of unselected consecutive patients, was extracted from the appropriate population life tables for each country, for the corresponding .of studies. Most of those tables are available at the Human Mortality Database (<http://www.mortality.org>). Those tables provide expected mortality data for the general population; place of residence is usually the only selection criterion used, and all lives - standard, substandard, and uninsurable- are included.

For randomized clinical trials we used the CIA 1986-1992 Table (Canadian Institute of Actuaries), available at the web site of the society of actuaries (<http://www.soa.org>)

Expected mortality extracted from these tables was also expressed as the geometric average annual rate (\check{q}); method of calculation have been reported in previous publication.⁶¹

3- Comparative mortality

Calculations are performed in order to determine mortality ratio (MR), calculated as : $MR=100 \times [\check{q}/q]$

which is the the ratio of the observed versus the expected geometric average annual mortality rates x 100.

An MR of 100% being the standard (normal mortality), values more than the standard, correspond to an excessive mortality in the studied group according to the reference population.

4- Statistical analysis

Within country grouping, we calculate the mean for the observed geometric average annual mortality rates and the calculated mortality ratios from studies. The mean values in each country grouping were averaged; variance and standard deviation were calculated on this basis without any adjustment; we assessed the dispersion around the mean of theses variables by calculating the coefficient of variation for **q** and **MR**.

Results

Table 1. represents demographic characteristics of selected studies, observed mortality expressed as geometric average annual mortality rate, and comparative mortality expressed as mortality ratios which is the ratio of the observed mortality to the expected mortality for the group studied according to different life tables. Patients from observational studies were compared to population life tables in each country, and those from RCTs' to the CIA 1986-1992 tables.

Geometric average annual mortality rate following a myocardial infarction varies considerably between countries. With values varying from 0.027 to 0.075, (mean = 0.0489). The highest rate of 7.5% was observed in United Kingdom and the lowest (2.7%) in Japan.

Mortality ratios, averaged among each geographical group vary from 182 % in Japan and southern Europe to 212% in the UK (mean = 198 %).

When using MR, the coefficient of variation among countries is smaller (6%) than when using the average annual mortality rate (coefficient of variation = 36%). Results are summarized in table 2.

Figure 1. shows that \check{q} varies between countries, nevertheless, when mortality is normalized for the expected mortality such geographical differences disappear.

Discussion

Mortality is affected by many variables such as demographic characteristics, life style, medication, and many other factors. Some of these characteristics vary according to the geographical and ethnical background, and might also change over years. The excess mortality risk could be quantified by calculating mortality ratios (MRs) which compare the observed mortality in the medical literature of a specific medical condition to the expected mortality in a group of reference. This group of reference is not reported in the majority of published articles, and expected mortality should be extracted from different mortality tables.

Study design (Randomized clinical trials or observational studies including registries of consecutive patients and populational studies) was found to be an important variable influencing reported mortality.⁶² Patients in RCTs' are also highly selected;⁶³ several major causes of mortality are exclusion criteria for these studies, leading to a lower reported mortality than in studies from registries or cohorts of unselected patients. In a previous analysis of our data, mortality was about 30% better in RCTs' than in registries⁶². Insurance industry mortality is 20% to 25% better than population mortality, and the expected mortality from insurance industry tables is lower than population mortality tables⁶⁴. Singer⁶⁵ summarized survival selection bias in insurance applicants; in adults, the first-year select rate is about 25% to 35% of the population rate (1965-70 select table vs. 1969-71 life table); the difference decreases with policy duration, but even ultimate insurance rates more than 15 years after policy issue remains lower than the corresponding population rate at the same attained age.

On the basis of this similarity in improved survival in RCTs' and insurance industry life tables, it seems reasonable to use an insured population for comparative purposes⁶⁶ when data come from RCTs'.

Enrollees in registries and observational studies are usually cohorts of unselected consecutive patients, and could be considered as a sample of the general population differing only by their medical condition, and so, observed mortality in this type of design could be adequately compared to the population mortality tables covering the same geographical area and the same period,⁶⁷ since place of residence is usually the only selection criterion used in the construction of these tables.

Other variables such as risk factors, treatment regimen and revascularisation rates should be taken into consideration. A majority of studies did not report all variables, and imputations had to be done as carefully as possible. Another limitation of our analysis is that country demographics and treatment variables were known only at the aggregate level.

It is possible that the inclusion of other unidentified studies might alter our conclusions. Furthermore we did not process individual level data from different studies. Nevertheless our results are consistent with the several observations. Also our data is consistent with the general epidemiologic fact that randomized trials generally recruit younger and less ill patients.

Correcting for the study design by comparing RCTs' to actuarial tables, and observational studies to population life tables, our analysis suggests that the risk of mortality in patients surviving the early phase post myocardial infarction is independent of geographical area.

Conclusion

Amongst countries, when the study design is accounted for , the long-term risk of mortality post myocardial infarction is about twice the normal.

The magnitude of the risk of mortality could be adequately assessed by applying mortality analysis methodology. Using the appropriate life tables corrects for the geographical variations in mortality reported in the published literature .

References

1. Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, et al. Seven counties study. First 20-years mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 1989;21(3):175-179
2. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
3. Pokorsky RJ. Mortality methodology and analysis seminar. *J Insur Med* 1997; 20: 20-45.
4. Gottlieb SS, McCarter RJ, and Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-497.
5. Chen J, Rathor SS., Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM, et al. Racial differences in the use of cardiac catheterization after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*.2001;344:1443-9.
6. Krumholz HM, Chen J, Murillo JE, Cohen DJ, Radford MJ. Admission to hospital with on-site cardiac catheterization facilities – Impact on long-term costs and outcomes. *Circulation* 1998;98:2010-2016.

7. Ayanian JZ, Landrum MB, Guadagnoli E, and Gaccione P. Speciality of ambulatory care physician and mortality among elderly patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;347:1678-1686.
8. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB and Mittleman MA Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24:1422-1427.
9. Steffen-Batey L, Nichaman MZ, Goff DC, Frankowski RF, Hanis CL. Change in level of physical activity and risk of all-cause mortality or reinfarction – The Corpus Christi Heart Project. *Circulation* 2000;102:2204-2209.
10. Every NR, Parson LS, Fihn SD, Larson EB, Maynard L. Long-term outcome in acute myocardial infarction patients admitted to hospital with and without on-site cardiac catheterization facilities. *Circulation* 1997;96:1770-1775.
11. Spencer FA, Jabbour S, Lessard D, Yarzebski J, Ravid S, Zoleskas V, et al. Two-decade-long-trends (1975-1997) in the incidence, hospitalization, and long-term death rates associated with complete heart block complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2003;145:500-507.
12. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, and Peduzzi P. Department of veteran affairs cooperative studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-563

13. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardisson RM, Holubkov R, Sopko G et al. for the BARI investigators. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:989-997.
14. Dorn J, Naughton J, Imumara D, Trevisan M. for the NEHDP project staff. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patient. *Circulation* 1999;100:1764-1769.
15. Muntwyler J, Henneken CH, Buring JE, Gaziano JM. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998;352:1882-1885.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. for the CARE Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
17. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent Moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-233.
18. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. On behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677

19. Alter DA, Naylor CD, Austin PC, Tu JV. Long-term MI outcome at hospital with or without on-site revascularization. *JAMA* 2001;285:2101-2108.
20. Rodrigues EJ, Simpson E, Richard H, Pilote L. Regional variations in the management of acute myocardial infarction in the province of Quebec. *Can J Cardiol* 2002;18:1067-1076.
21. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, and Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106: 666-671.
22. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajik M, and Bourassa MG. Five-year risk of mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049-1053.
23. Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Arnold JMO, Bernestein V, Cuddy TE et al. For the SAVE Investigators. Comparison of management patterns after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1993;328:779-784
24. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the CAMIAT Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarization. *Lancet* 1997;349:675-682.
25. Franzosi MG, Santoro E, DeVita C, Geraci E, Lotto A, Maggioni AP, et al. for behalf of the GISSI Investigators. Ten-year follow-up of the first megatrial testing

thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2659-2665.

26. GISSI Prevenzione investigators, Results of low dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction : do stopped trial contribute to overall knowledge. *Ital Heart J* 2000;1(12):810-820.
27. The GISSI-Prevenzione investigators. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial. *Eur Heart J Supplements* 2003;3(Suppl D): D85-D96.
28. Cucherat, M, Boissel JP, and Leizorovics A, for the APSI investigators. Persistent reduction of mortality after one year of Acebutol treatment initiated during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:587-589
29. Marrugat J, Massia R, Sala J, Elosua R, Anto JM, and the REGICOR investigators. Role of age and sex in short-term and long-term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:487-493.
30. Koenig W, Lowel H, Horman A. Long-term survival after myocardial infarction: relationship with thrombolysis and discharge medication. Results of the Augsburg Myocardial infarction Follow-up Study 1985 to 1993. *Eur Heart J* 1996;17:1199-1206
31. Lowel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, and Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment

- ? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000;43:218-226.
32. Maas ACP, van Domburg RT, Deckers JW, Vermeer F, Remme WJ, Kamp O, et al. Sustained benefit at 10-14 years follow-up thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:819-826.
33. Van Domburg RT, Klootwijk P, Deckers JW, van Bergen PFMM, Jonker JJC and Simoons ML. The cardiac injury score as predictor for long-term mortality in survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:1034-1041.
34. Janion M. Effects of pharmacological therapy on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Kardiol. Pol* 2000;35:347
35. Gustafsson I, Hilderbrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Kober L, Keiser-Nielsen P, and the TRACE Study Group. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic regimen. *Eur Heart J* 2000;21:1937-1943
36. Galatius-Jensen S, Launbjerg J, Mortensen LS, Hansen JF. Sex related differences in short and long term prognosis after acute myocardial infarction: 10 year follow-up of 3073 patients in database of first Danish verapamil infarction trial. *BMJ* 1996;313:137-140.
37. Moller JE, Egstrup K, Kober L, Poulsen SH, Nyvad O, and Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:147-153.

38. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. for the TRACE Study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
39. Engstrom G, Goransson M, Hansen O, Hedblad B, Tylden P, Todt P, Janzon L. Trends in long-term survival after myocardial infarction: less favourable patterns for patients from deprived areas. *Journal of Internal Medicine* 2000;248:425-434
40. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW, and Karlsson T. Prognosis after acute myocardial infarction continues to improve in the perfusion era in the community of Goteborg. *Am H J* 2002; 144 : 89-94)
41. Schreiner PJ, Niemela M, Miettinen H, Mahonen M, Ketonen M, Immonen P et al. Gender differences in recurrent coronary events- The FINMONICA MI register. *Eur Heart J* 2001;22:762-768.
42. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-bloking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652-658.
43. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, and Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-974.
44. Packham C, Gray D, Silcocks P, Brown N, Melville M and Hampton J. Mortality of patients admitted with a suspected acute myocardial infarction in whom the diagnosis is not confirmed. *Eur Heart J* 2000; 21:206-212

45. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, Sapsford RJ, Greenwood D, Hall A. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:912-916.
46. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Rajadayan K, and Timis A. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. *Am Heart J* 2000; 140:740-746.
47. Capwell S, Livingston BM, MacIntyre K, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A et al. Trends in case- fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in scotland. *Eur Heart J* 2000; 21:1833-1840.
48. Mahon NG, O'Rorke C, Codd MB, McCann HA, McGarry K, Sugrue DD. Hospital mortality of acute myocardial infarction. *Heart* 1999;81:478-482
49. AIREX Study group. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997;349:1493-1497
50. Haim M, Benderly M, Brunner, Behar S, Graft E. Reicher-Reiss H, and Goldbourt U. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease – The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999; 100:475-482.
51. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, for the SPRINT study group. Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. *Am Heart J* 1997;133:290-296.

52. Gottlieb S, Boyko V, Harpaz D, Hod D, Cohen M, Maldelzweig L, et al. Long-term (Three-year) prognosis of patients treated with reperfusion or conservatively after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:70-82.
53. The BIP study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease - The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*.2000;102:21-27
54. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, Hague W, Keech A, Lane G, et al. for the LIPID Study group. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;355:1871-1875
55. Stewart AW, Beaglehole R, Jackson R and Bingley W. Trends in three-year survival following acute myocardial infarction, 1983-1992. *Eur Heart J* 1999;20:803-807.
56. Palmer BR, Pilbrow AP, Yandle TG, Frampton CM, Richard MA, Nicholls MG, and Cameron VA. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:729-736.
57. Kambara H, Kinoshita M, Nakagawa M, Kawai C. Gender difference in long-term prognosis after myocardial infarction – clinical characteristics in 1000 patients. The Kyoto and Shiga Myocardial Infarction (KYSMI) Study Group. *Jpn Circ J* 1995;59:1-10.

58. Hosoda S, Kimata S, Tamura K, Nakamura M, Toshima H, Kouno Y, et al. Follow-up of 2733 Japanese patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1995;59:121-129
59. Ishihara M, Sato H, Shimamata Y, Kurisu S, Nishioka K. et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease. *Heart* 2001;86:133-138.
60. Ishikawa k, Nakai S, Takenata T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, et al. Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2368-2373
61. Naslalkih A, Sestier F. Quicker method for calculating mortality ratios based on survival rates in clinical trials and other follow-up studies. *J Insur Med* 2001; 33: 339-348
62. Naslalkih A, Dendukuri N, Brophy JM, Sestier F. Are there geographical variations in post myocardial infarction survival? (Submitted for publication to *BMJ*)
63. Frilling B, Schiele R, Gitt AK, Zahn R, Schneider S, Glunz HG, et al. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction: Results from the MITRA and MIR studies. *Am Heart J* 2001; 141(2):200-205)
64. Iacovino JR. Are young individuals with acute myocardial infarction insurable? The discrepancy between clinical observed mortality and comparative mortality. *J Insur Med* 2003;35: 9-10)

65. Singer RB. The conversion of mortality ratios to a numerical rating classification for life insurance underwriting. *J Insur Med* 1988;20(2):54-61.
66. Newman SC. An iterative method of estimating excess death rates and mortality ratios. *J Insur Med* 2000;32:212-216
67. Tovson OS. Mortality ratio to numerical rating classification. *J Insur Med* 1988;20:76.

Table 1.- Demographic characteristics of selected studies, mortality and comparative mortality according life tables

	Design	No	Age	Men	FU	d	q	MR
United States, Canada								
Gottlieb et al. ⁴	RE	201752	74	54	2	41621	0,1091	202
Jersey Chen et al. ⁵	RE	32169	77	50	3	8766	0,1006	136
Krumholtz et al. ⁶	RE	2095	77	51	3	590	0,1045	141
Ayanian et al. ⁷	RE	35520	74	57	2	4969	0,0726	144
Mukamal et al ⁸	RE	1935	62	70	4	320	0,0442	190
Steffen-Batey et ⁹ al.	RE	406	59	63	7	106	0,0423	208
Every et al. ¹⁰	RE	11116	66	69	3	1913	0,0609	198
Spencer et al ¹¹ .	RE	7611	68	60	5	2675	0,0831	195
CHAMP ¹²	RA	5059	62	98	6	882	0,0314	173
BARI ¹³	RA	3603	61	74	5	365	0,0211	136
NEHDP ¹⁴	RA	634	52	100	19	312	0,035	182
Muntwyler et al. ¹⁵	RA	5358	64	100	5	920	0,037	138
CARE ¹⁶	RA	4159	59	86	5	376	0,0188	146
CAST II. ¹⁷	RA	1155	62	83	3	158	0,0478	246
SAVE -US ¹⁸	RA	1573	60	83	4	375	0,0658	387
Alter et al. ¹⁹	RE	21877	66	65	5	6559	0,0688	212
Rodrigues et al. ²⁰	RE	67651	65	65	3	13682	0,0725	297
Kavanagh et al. ²¹	RE	7096	54	100	15	2270	0,0254	165
Lesperance et al ²² .	RE	896	59	68	5	155	0,0384	218
SAVE-CDN ²³	RA	658	60	83	4	146	0,0608	370
CAMIAT ²⁴	RA	1202	64	82	2	125	0,0534	245
Italy, France, Spain								
GISSI ²⁵	RA	11712	61	81	10	3725	0,0438	173
GISSI- Prevenzione ²⁶	RE	11248	59	85	4	1071	0,0287	168
GISSI-P Trial ²⁷	RA	4271	60	86	2	160	0,0189	116
APSI ²⁸	RA	607	63	73	7	168	0,0454	228
REGICOR ²⁹	RE	1790	60	84	3	215	0,0417	227
Germany, Poland, Netherlands								
Koenig et al. ³⁰	RE	1197	59	79	5	165	0,0292	150
Lowel et al. ³¹	RE	2210	61	74	5	412	0,0445	189

Maas et al. ³²	RA	533	56	82	10	194	0,0442	290
Van Domburg et al. ³³	RA	3395	61	80	3	359	0,0366	216
Janion M ³⁴	RE	723	59	75	4	138	0,0516	188
Denmark, Sweden, Finland, Norway								
TRACE-Registry ³⁵	RE	6676	67	69	7	3177	0,0882	192
Galatius-Jensen et al. ³⁶	RE	2586	64	76	10	1531	0,0858	198
Moller et al. ³⁷	RE	799	69	68	3	197	0,0898	207
TRACE-Study ³⁸	RA	1749	68	72	4	673	0,1144	313
Engstrom et al. ³⁹	RE	8544	70	59	3	2510	0,1094	224
Herlitz et al. ⁴⁰	RE	723	71	67	5	320	0,1103	193
FINMONICA ⁴¹	RE	4900	55	74	6	1007	0,0376	222
Huikuri et al. ⁴²	RE	675	61	74	4	101	0,0397	189
Hurlen et al. ⁴³	RA	3630	60	77	4	283	0,0201	170
United Kingdom								
Packham et al. ⁴⁴	RE	575	67	63	4	170	0,0839	209
Hanratty et al. ⁴⁵	RE	1683	70	61	2	347	0,1089	245
Barakat et al. ⁴⁶	RE	1506	63	73	3	213	0,0495	205
Capwell et al. ⁴⁷	RE	91207	67	58	10	49207	0,0744	132
Mahon et al. ⁴⁸	RE	868	67	60	5	260	0,0687	198
AIREX study ⁴⁹	RA	603	65	75	5	161	0,065	280
Israel								
BIP- Registry ⁵⁰	RE	11532	61	78	5	1570	0,0288	175
SPRINT-Registry ⁵¹	RE	4353	63	75	10	1938	0,0572	167
Gottlieb et al. ⁵²	RE	878	63	70	3	150	0,0605	254
BIP-Study ⁵³	RA	3090	61	92	6	313	0,0176	146
Australia, New-Zealand								
LIPID ⁵⁴	RA	5754	62	85	6	762	0,0234	153
MONICA-NZ ⁵⁵	RE	2940	54	80	3	290	0,034	276
Palmer et al. ⁵⁶	RE	978	62	78	3	104	0,0368	180
Japan								
KYSMI ⁵⁷	RE	1000	60	82	5	105	0,0219	189
Hosoda et al. ⁵⁸	RE	2733	59	82	3	212	0,0266	200
Ishihara et al. ⁵⁹	RE	1660	62	80	10	434	0,0298	158
Ishikawa et al. ⁶⁰	RA	1115	60	79	8	201	0,0245	161

RA = Randomized clinical trial

RE = Registry, observational study

No = Number of patients surviving early mortality

FU = Follow-up (Years)

Men = % of men

d = number of deaths

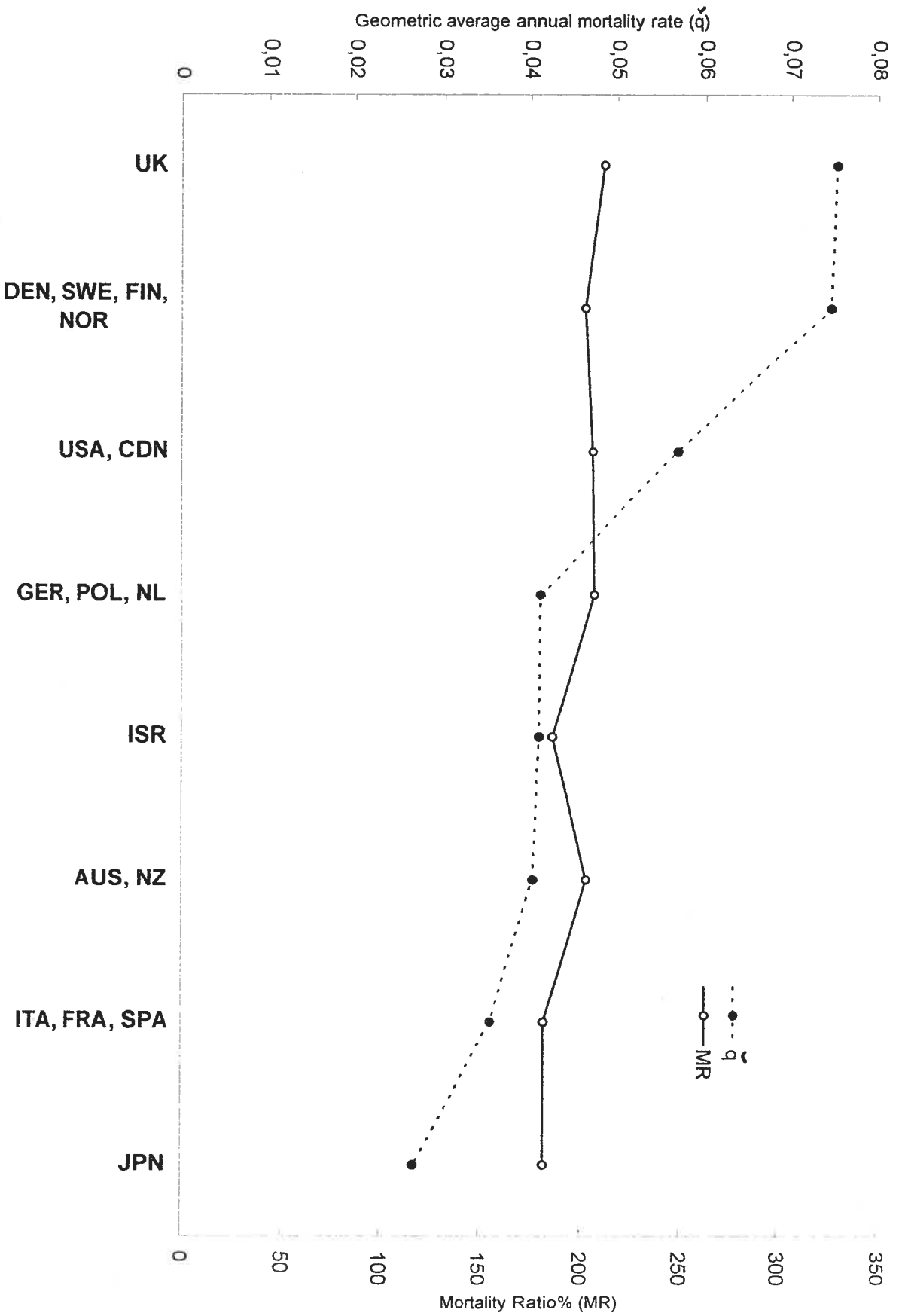
q = Geometric average annual mortality rate

MR = Mortality Ratio (%)

**Table 2.- Geometric average annual mortality rates and Mortality ratios
averaged within country grouping**

Country grouping	Geometric average annual mortality rate	Mortality Ratio (%)
1- United States, Canada ^[4-24]	0,05683	206
2- Italy, France, Spain ^[5-29]	0,0357	182
3- Germany, Poland, Netherlands ^[30-34]	0,0412	207
4- Denmark, Sweden, Finlande, Norway ^[35-43]	0,0744	202
5- United Kingdom ^[44-49]	0,07506	212
6- Israel ^[50-53]	0,04102	186
7- Australia, New Zealand ^[54-56]	0,0404	203
8- Japan ^[57-60]	0,0266	182
Mean	0,0489	198
Variance σ^2	0,00032	148
Standard deviation σ	0,0179	12
Coefficient of variation CV	36%	6%

Figure 1. Geometric average annual mortality rates and mortality ratios averaged within country groupings



**DISCUSSION DES BIAIS
D'ANALYSE**

Bien que les maladies cardiovasculaires soient très fréquentes dans la plupart des pays industrialisés, et que des variations géographiques aient été rapportées dans la fréquence des maladies cardiovasculaires, au meilleur de nos connaissances, le rôle que peuvent jouer les localisations géographiques sur la survie à long terme suivant l'infarctus du myocarde n'a jamais été étudié. Nous avons tenté de vérifier l'influence de ces facteurs géographiques sur la mortalité à long terme des patients survivants à un infarctus du myocarde.

Si certaines limitations en relation avec les données des études peuvent introduire des biais méthodologiques (du fait que dans la plupart des publications on ne dispose que de données agrégées plutôt que de données individuelles), d'autres biais inhérents à l'analyse de ces données, tels que : le type de l'étude, la mortalité attendue utilisée et les variations géographiques de mortalité, peuvent avoir une influence significative sur les résultats. Dans ce chapitre nous discuterons de ces biais, en essayant de proposer des moyens d'en tenir compte.

1^{er} Biais : Type des études

Études randomisées contrôlées vs. Études observationnelles

Les études cliniques randomisées contrôlées et les études de cohorte observationnelles sont souvent considérées comme deux méthodes de recherche mutuellement exclusives (94). Sur l'échelle de qualité des niveaux des preuves, le haut de l'échelle est réservé pour la recherche impliquant "au moins une étude clinique convenablement randomisée," le bas de l'échelle concerne les études purement études descriptives.

Cette approche hiérarchique est largement répandue dans les rapports individuels, les meta-analyses, les consensus et dans le matériel éducatif pour les cliniciens. Cependant, la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre est maintenant remise en question (95), (96).

En cardiologie, bien que quelques études randomisées contrôlées de taille modeste (quelques milliers de patients et quelque centaines d'événements) aient été publiées dans les années 1970, ce n'est que vers 1980 que de grandes études randomisées furent entreprises (97), avec une simplification substantielle des critères de sélection sans compromettre, si possible les objectifs principaux des études. Cette évolution s'est traduite par un plus grand nombre de patients appartenant à des études randomisées et parfois dans certaines études par un rapport élevé entre le nombre des sujets évalués et. Mais, des études cliniques

randomisées en cardiologie reflètent-elles d'avantage la pratique quotidienne ?

Les études randomisées permettent de sélectionner deux groupes très comparables : l'allocation au hasard favorise, dans une large mesure l'absence de biais de sélection. De ce fait, la comparaison entre les deux groupes de l'étude permettra d'évaluer efficacement l'effet du traitement sur la mortalité. Cependant, dans le cadre de l'évaluation de l'impact de la condition étudiée (exemple infarctus du myocarde) sur la mortalité globale, on peut estimer le risque excessif de mortalité relié à cette pathologie en la comparant à la mortalité attendue dans la population générale. Les critères d'inclusion et d'exclusion parfois très restrictifs adoptés par le protocole de ces études rendent la comparaison biaisée. Ainsi, du fait des critères d'exclusion, les études randomisées contrôlées éliminent d'emblée du recrutement tous les sujets potentiels avec des risques de mortalité non cardiovasculaire élevés. Ce qui fait que la mortalité rapportée – bien que "globale" – soit en fait constituée en majeure partie de mortalité secondaire à l'infarctus du myocarde ou du moins de cause cardiovasculaire, avec "dilution" de la mortalité globale par l'exclusion les autres causes majeures de mortalité dans les études randomisées. Ceci peut biaiser les résultats de l'analyse comparative de mortalité avec la population générale.

Ces critères d'inclusion et d'exclusion font souvent que la survie des patients dans les études randomisées est meilleure que celle des

patients enrôlés dans les études observationnelles de cohortes et des registres de patients consécutifs incluant le tout venant des patients. L'impact de ce biais de sélection peut être illustré dans l'étude BIP (50) (Bezafibrate Infarction Prevention), qui consiste en un registre de 11546 patients duquel fut dérivée une étude randomisée contrôlée (87) à double insu de 3090 patients. Avec des critères démographiques de base et une durée de suivi sensiblement comparables, la mortalité rapportée dans l'étude randomisée était inférieure à celle rapportée dans le registre (10% vs. 14%).

Un autre exemple qui illustre également cette différence de mortalité entre les études randomisées et les études non randomisées est donné par l'étude TRACE, (81) randomisant 1749 patients à partir du registre de même nom, incluant 6674 patients consécutifs ayant subi un infarctus de myocarde. La mortalité globale rapportée dans l'étude randomisée était également inférieure à celle rapportée dans le registre (38% vs 48%).

L'étude **CARE** (Cholesterol And Recurrent Events) (71) illustre l'ampleur de la sélectivité avec des critères d'inclusion et d'exclusion adoptés dans certaines études randomisées contrôlées. L'étude CARE réalisée dans 80 centres de recherche à travers les Etats- Unis et le Canada entre 1989 et 1990, incluait des hommes et des femmes post-ménopausées ayant présenté un infarctus de myocarde aigu dans les 3 à 20 mois précédant la randomisation, âgés entre 21 et 75 ans, avec des

niveaux plasmatiques de cholestérol total de moins de 240 mg/dl, LDL de 115 à 174 mg/dl, TG moins de 350 mg/dl, glycémie à jeun inférieure à 220 mg/dl, fraction d'éjection ventriculaire >25%. Les patients avec ischémie résiduelle devaient de part le protocole être revascularisés avant la randomisation. Étaient exclus de l'étude : tous les patients avec fraction d'éjection < 25%, ceux avec insuffisance cardiaque ; les patients ayant eu une intolérance ou une non-réponse aux inhibiteurs des HMG CoA réductase dans les antécédents; l'absence d'athérosclérose coronarienne sur les coronarographies si réalisés ; maladie rénale ou syndrome néphrotique ; excès d'alcool (plus de 3 boissons par jour); maladie hépatobiliaire; malignité ou toute autre condition limitant potentiellement la survie ; nécessité d'une radio ou chimiothérapie; histoire de désordre auto-immun ou de traitement immunosuppresseur; désordre endocrinien non traité ou non contrôlé; maladie ou chirurgie gastro-intestinale pouvant interférer avec l'absorption du médicament, les patients recevant déjà un autre agent hypolipémiant; les patients avec valvulopathie sévère; les patients en situation psychosociale pouvant rendre inapte pour la poursuite de l'étude; ou inapte à produire un consentement éclairé; les patients participant à une autre étude de médicament pouvant affecter les résultats de l'étude CARE. On trouve même des critères d'exclusion géographique (éloignement du centre de recherche). Ce qui a fait que sur les 95000 patients évalués, seulement **4159** patients (4%) ont été

retenus pour la randomisation. Au terme d'un suivi de 5 ans, sur les **376** décès rapportés, 60% étaient dûs à la maladie coronarienne.

Si l'absence de biais de sélection entre les groupes de l'étude constitue le point fort des études randomisées contrôlées, les coûts et les difficultés liées à l'évaluation d'un grand nombre de patients pour en sélectionner seulement une fraction et les limitations d'ordre éthique, constituent le point faible de cette stratégie et en limitent la portée universelle.

L'évaluation empirique des études observationnelles repose largement sur un nombre d'études comparatives importantes réalisées entre 1970 et 1980 qui suggère que les études observationnelles puissent exagérer les effets des traitements comparativement aux études randomisées contrôlées. Chalmers et coll. (98) rapportent que 65% des études non randomisées rapportent des effets favorables pour le traitement, comparés à 30% des études randomisées contrôlées. Cependant, une évaluation plus récente (99) incluant des études observationnelles réalisées entre 1985 et 1998, estime qu'il y a peu d'évidence que les effets des traitement dans les études observationnelles soit significativement ou qualitativement différente de celle obtenue à partir des études randomisées contrôlées. Ceci s'explique probablement par la plus grande qualité méthodologique de ces études comparée à celle des études rapportées dans les années 1960 et 1970. Ce qui peut suggérer qu'avec un ajustement approprié des facteurs cliniques, les

données observationnelles peuvent fournir des résultats assez concordants avec ceux des études randomisées contrôlées.

Les études randomisées plus récentes telles que les études HOPE (100) et DIG (101) tendent à limiter les critères d'inclusion et d'exclusion pour permettre de rapprocher la population étudiée des patients rencontrés dans la pratique quotidienne. Ainsi, dans l'étude HOPE, 90% des patients évalués ont été randomisés dans l'étude.

Bien que les biais inhérents aient limité leur utilisation dans les comparaisons des effets des traitements, les études observationnelles de cohorte gardent leurs avantages dans l'identification des facteurs de risque, des indicateurs pronostiques et dans des situations où les études randomisées contrôlées sont non éthiques ou impossible à réaliser pour refléter la morbidité / mortalité réelle d'un groupe donné. Cependant, en l'absence d'un ajustement adéquat pour tous les principaux facteurs de risque (102), les résultats de ces études de cohortes peuvent être biaisés.

N'ayant que peu ou pas de critères de sélection, l'un des avantages des études de cohortes est la facilité de recruter un grand nombre de participants, et par conséquent d'accumuler un plus grand nombre de décès ou d'événements morbides que dans la majorité des études randomisées, ce qui peut conférer à l'analyse de mortalité plus de puissance statistique.

Ne différant de la population générale que par la condition pathologique étudiée, les études de cohortes peuvent mieux refléter l'impact de cette condition sur la mortalité globale. La dilution de la mortalité globale est moins importante que dans les études randomisées. Ainsi par exemple 53% de décès étaient de cause cardiovasculaire après un suivi de 5 ans d'une cohorte de 1716 patients à partir du Nottingham Heart Attack Register (41) et 40% dans une autre cohorte de 10856 hommes âgés de 36 à 65 ans suivis durant 7 ans, dans Munster Heart Study (PROCAM). (103). Les causes cardiovasculaires de décès constituent environ 37% des décès en Amérique du Nord (104), (105).

Dans les études cliniques randomisées contrôlées, les patients sont hautement sélectionnés et un grand nombre de causes majeures de mortalité / morbidité constituent des critères d'exclusion (106). De ce fait, la mortalité rapportée dans ces études est meilleure que celle rapportée dans les études basées sur des registres de patients consécutifs ou de cohortes de population. L'analyse des données dans les études que nous avons sélectionnées pour notre revue de littérature confirme ce biais. Ainsi un excès de mortalité de près de 30% a été noté dans les registres et les études de populations par rapport aux études randomisées (107).

2eme biais : Tables de mortalité

Population générale vs. Populations assurées

L'évaluation du risque de mortalité passe par la comparaison de la mortalité rapportée dans l'étude et implique l'utilisation d'un standard de référence (mortalité attendue), auquel la mortalité observée pouvait être convenablement comparée. Si certaines études observationnelles de cohortes comportent une analyse comparative adéquate de la mortalité observée avec la mortalité attendue dans une population similaire, quantifiée par des ratios standardisés de mortalité (SMR), les données sur la mortalité sont le plus souvent rapportées sans aucune référence à un standard de comparaison dans la plupart des études publiées. Le choix d'une référence pour la mortalité attendue constitue donc une étape primordiale dans cette analyse comparative.

Généralement, deux types de tables de mortalité sont utilisés, pour le calcul de la mortalité attendue :

1- Les tables relatives à la mortalité dans la population générale pour chaque pays, basées sur les statistiques vitales de la population; elles donnent le taux de mortalité annuelle attendu pour un âge donné pour une période donnée et selon le sexe. Le lieu de résidence étant habituellement le seul critère de sélection utilisé dans leur construction et toutes les vies – standard, substandard, et les non assurables - sont

incluses (90). Ces tables sont caractérisées par une mortalité plus élevée comparée aux tables d'actuaire.

2- Les tables pour des groupes spécifiques, telles que les tables basées sur l'expérience de l'industrie des assurances, introduisent des critères de sélections selon le sexe, l'âge et le statut fumeur / non fumeur, l'emploi et l'assurabilité. La mortalité basée sur les données de l'industrie des assurances est meilleure que celle de la population générale et la mortalité attendue dans les tables de mortalité des assurés est plus basse que celle fournie par les tables de la population générale. Cette différence peut être de 25% à 35% durant les 5 premières années de l'adhésion à l'assurance, et bien qu'elle diminue avec la durée de la police d'assurance, même des taux ultimes, plus de 15 ans après l'émission de la police, demeurent plus bas que ceux observés dans la population générale atteignant le même âge (108). Nous avons également trouvé cette différence entre les tables canadiennes; ainsi après 5 ans de suivi, la mortalité attendue pour un homme de 63 ans (moyenne des âges rapportés dans notre revue de littérature) est de 0,0207 lorsqu'on la calcule à partir de la table de mortalité de statistique Canada (Life table Canada and provinces 1990-1992, males) pour la population générale, la valeur correspondante est de 0,0138 si on utilise une table sélective de l'institut canadien des actuaires (CIA-1986-1992). Donc, une augmentation 33% dans la mortalité est notée dans la table populationnelle par rapport à la table utilisée par l'industrie des

assurances, cette différence entre les deux tables reste notable (26%) même après la prolongation de la durée du suivi à 10 ans.

La comparaison de la mortalité observée dans les études randomisées contrôlées, à celle attendue de la table CIA 1986-1992 d'une part, et des tables de mortalité pour la population générale d'autre part, montre une différence de près de 10% entre la moyenne des ratios de mortalité calculés selon ces deux types de tables.

La comparaison de la mortalité rapportée dans une étude se heurte à un biais relié au standard choisi pour la mortalité attendue : lorsqu'un certain nombre de causes majeures de mortalité sont adoptées comme critères d'exclusion durant le recrutement dans une étude, il est plutôt raisonnable d'utiliser une population des assurés pour la comparaison (109), (110). Les tables de populations sont utilisées, quand les patients de l'étude peuvent être considérés comme un échantillon de la population générale, sans aucune sélection ; c'est le cas des registres ou des cohortes de patients consécutifs. Dans le cas où l'étude comporte un quelconque degré de sélection (cas des études cliniques randomisées et contrôlées), l'usage des tables actuarielles (telle que la table SOA 90 - 95, et la table CIA 1986 - 1992) devraient être préférées du fait de leur grande sélectivité, avec une mortalité plus faible que dans la population générale (111).

3eme biais : Mortalité

Les variations géographiques de la mortalité

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de décès dans le monde, mais les taux varient considérablement d'un pays à l'autre. La "Seven Country Study" (112) fut la première étude à grande échelle ayant rapporté des variations géographiques dans la mortalité, et a mis de l'emphase sur l'association de la réduction du risque de maladies coronariennes avec la diète méditerranéenne. Dans les années 80, le paradoxe français fut décrit en dépit d'un grand apport en gras, la présence d'antioxydants, dans les fruits et végétaux est associée à une faible incidence de mortalité coronarienne (113), avec en fait un gradient nord-sud, bien étudié en Europe dans le cadre du projet MONICA (114).

S'il est probable que presque le quart des variations de longévité peut être attribuable aux facteurs génétiques, d'autres facteurs tels que l'environnement, le mode de vie sont des déterminants importants. L'importance comparée des facteurs de risques fut estimée pour la première fois dans l'étude de la cohorte de Framingham (115), (116).

La grande variabilité de la mortalité entre les pays peut s'expliquer par le fait que certaines maladies et leurs complications peuvent affecter différemment les populations. Les complications athérosclérotiques du diabète par exemple, sont moins communes dans la population japonaise que dans les populations occidentales (117).

Le type de maladie et les différences dans son association avec certains facteurs de risque peut expliquer les variations de la mortalité. Ainsi, dans le cas d'accidents vasculaires cérébraux (ACV), les types des ACV varient et leur association avec certains facteurs de risque n'est pas similaire dans tous les pays. Le taux des ACV est trois fois plus élevé chez le fumeur en Nouvelle-Zélande, alors qu'au Japon, le tabagisme comme facteur de risque n'est pas associé aux ACV (117).

La variabilité dans le pronostic d'une maladie d'un pays à l'autre peut également expliquer les variations de la mortalité. Une étude (118) chez 990 japonais traités médicalement pour maladie coronarienne et suivis durant 17 ans, conclu à un meilleur pronostic de la population japonaise avec maladie coronarienne lorsque comparé aux populations occidentales. Une autre étude (119) rapporte que près de 50% des décès dus aux maladies coronariennes surviennent chez l'homme de moins de 65 ans au Brésil, alors que cette proportion était de 25% dans les autres pays. Le taux de mortalité par infarctus de myocarde chez l'homme de 35 – 44 ans y était trois fois plus élevé qu'en Amérique du Nord.

De la base de données de l'OMS, (120) relative au nombre de décès de toute cause et par infarctus de myocarde pour l'année 1999, nous avons calculé les taux de mortalité - dans les pays choisis dans notre revue de la littérature - pour une tranche d'âge voisine de celle couvrant l'âge rapporté dans les études incluses dans notre revue de

littérature (65 - 74 ans) et pour les deux sexes. Ces taux de mortalité varient du simple au double selon les pays.

Pour la mortalité globale, les taux les plus hauts sont notés au Royaume Uni et Etat Unis, avec un taux de 26 et 25 pour 1000, et les taux les plus bas au Japon et en France (16,5 et 18,8 pour 1000, respectivement). Pour la mortalité par infarctus du myocarde, les pays scandinaves viennent en tête avec le taux les plus élevés (4 pour 1000), la France et le Japon, avec les taux les plus bas (0,80 et 0,87 pour 1000 respectivement). Nos résultats suivent à peu près la même tendance des ces variations géographiques de la mortalité. Cependant, notre étude (107) a démontré que si l'on tient compte de l'âge des patients étudiés et du modèle de l'étude, ces variations géographiques de la mortalité y disparaissent.

De ce qui précède, on peut avancer que certains biais relatifs à la sélection des études pour l'analyse et ceux inhérents aux différentes tables de mortalité peuvent s'annuler : on peut contrebalancer la différence de mortalité entre les études observationnelle et les études randomisées contrôlées, en utilisant les tables de la population générale soit les tables des actuaires utilisées dans l'industrie des assurances; l'utilisation des tables de mortalité de la population générale est préférable pour comparer la mortalité observée dans les registres et les études observationnelles, du fait de l'absence de critères de sélection dans les deux entités; l'utilisation de tables spécifiques (Tables actuarielles) avec

une grande sélectivité (regroupant généralement des sujets avec très bon état de santé et excluant les individus avec risque potentiel de mortalité) est recommandé pour contrebalancer la bonne survie des patients dans les études randomisées contrôlées et rendre ainsi la comparaison non biaisée.

Le biais relatif aux variations géographiques de la mortalité peut être évité par l'utilisation des tables de mortalité appropriées, propres à chaque pays.

CONCLUSIONS

La mise à jour continuelle des connaissances médicales et leur utilisation pour l'élaboration des lignes directrices pour la pratique quotidienne est de plus ardue compte tenu de la quantité de publications médicales, bien que la diffusion et l'accessibilité de cette littérature soit de plus en plus facile.

La mondialisation de l'économie augmente la concurrence entre les différentes compagnies d'assurance, dont chacune essaye d'offrir des services efficaces au moindre coût et au moindre risque, basées sur l'évidence scientifique.

Le plus souvent, les articles médicaux publiés, rapportent des conclusions sur la survie ou la mortalité basées seulement sur la mortalité observée, sans considérer la mortalité attendue pour le groupe étudié. Des conclusions peuvent être trompeuses ou contribuer à perpétuer une conception trompeuse. L'analyse de mortalité basée sur la littérature médicale permet d'établir des niveaux de risques au-delà desquels s'applique une surprime ou un refus de l'assurance, et en bas desquels s'appliquerait plutôt des primes avec un taux préférentiel.

Bien que les taux de mortalité présentent des variations géographiques, ces variations, dans le cas de suivi post infarctus ne peuvent pas quantifier, à elles seules, le risque de mortalité globale. Conclure qu'une étude rapporte un taux de mortalité plus faible ou plus élevé, n'apporte rien au pronostic et au risque de mortalité, s'il n'est pas comparé à un taux de référence. L'analyse comparative de la mortalité par

le calcul des ratios de mortalité permet de quantifier rapidement et correctement ce risque en calculant l'excès de mortalité dans une population avec la maladie par rapport à une population normale avec des caractères démographiques de base similaires.

Cette analyse, tenant compte de l'âge des patients et du pays, apporte d'emblée un ajustement pour ces deux importants paramètres influençant la mortalité.

Dans notre exemple de mortalité post-infarctus du myocarde, les résultats montrent que le risque de mortalité globale chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde est généralement de près de deux fois le risque normal de décès dans la population générale. La provenance des données de diverses régions géographiques, le peu de variabilité dans les ratios de mortalité, et la concordance avec les manuels utilisés par la plupart des compagnies d'assurance, suggère que l'analyse de la mortalité à partir de données de la littérature médicale mise à jour et le calcul des ratios de mortalité peuvent constituer une façon de standardiser la littérature médicale aux fins de sélection de risque et peut être d'utilité pour une révision, basée sur l'évidence scientifique, des manuels de tarification en assurance-vie.

RÉFÉRENCES

1. Muray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world : Global burden of disease study. Lancet 1997; 349:1269-1276
2. World Health Report. Mental health: new understanding, new hope. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001:144-149
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation, 2001; 104: 2746-2753
4. Gottlieb SS, McCarter RJ, and Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:489-497.
5. Chen J, Rathor SS., Radford MJ. et al. Racial differences in the use of cardiac catheterization after acute myocardial infarction. N Engl J Med.2001;343:1443-9.

6. Krumholz HM, Chen J, Murillo JE, Cohen DJ, Radford MJ. Admission to hospital with on-site cardiac catheterization facilities – Impact on long-term costs and outcomes. *Circulation* 1998;98:2010-2016.
7. Ayanian JZ, Landrum MB, Guadagnoli E, and Gaccione P. Speciality of ambulatory care physician and mortality among elderly patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;347:1678-1686.
8. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24:1422-1427.
9. Steffen-Batey L, Nichaman MZ, Goff DC, Frankowski RF, Hanis CL. Change in level of physical activity and risk of all-cause mortality or reinfarction – The Corpus Christi Heart Project. *Circulation* 2000;102:2204-2209.
10. Ramsey DJ, Goff DC, Wear ML, Labarthe DR, and Nichaman MZ. Sex and ethnic differences in use of myocardial revascularization procedures in Mexican American and non-Hispanic white: The Corpus Christi Heart Project. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(5): 603-609

11. Goff DC, Nichaman MZ, Ramsey DJ, Meyer PS, Labarthe DR. A population-based assessment of the use and effectiveness of thrombolytic therapy. The Corpus Christi Heart Project. *Ann Epidemiol* 1995; 5:171-178
12. Every NR, Parson LS, Fihn SD, Larson EB, Maynard L. Long-term outcome in acute myocardial infarction patients admitted to hospital with and without on-site cardiac catheterization facilities. *Circulation* 1997;96:1770-1775.
13. Spencer FA, Jabbour S, Lessard D, Yarzebski J, Ravid S. et al. Two-decade-long-trends (1975-1997) in the incidence, hospitalization, and long-term death rates associated with complete heart block complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2003;145:500-507.
14. Alter DA, Naylor CD, Austin PC, Tu JV. Long-term MI outcome at hospital with or without on-site revascularization. *JAMA* 2001;285:2101-2108.
15. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, et al. Myocardial Infarction in the 1990s – Their risk factors, stratification

and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1119-27

16. Rodrigues EJ, Simpson E, Richard H, Pilote L. Regional variations in the management of acute myocardial infarction in the province of Quebec. *Can J Cardiol* 2002;18:1067-1076.
17. Boucher JM, Racine N, Thanh TH, Rahme E, Brophy J, LeLorier J, Theroux P, on behalf of the Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ* 2001; 164: 1285-1290
18. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, et al. Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106: 666-671.
19. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajik M, Bourassa MG. Five-year risk of mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049-1053.

20. Pilote L, Lavoie F, Ho V, Eisenberg MJ. Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ* 2000;163: 31-36
21. The GISSI-Prevenzione investigators. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial. *Eur Heart J Supplements* 2003;3(Suppl D): D85-D96.
22. Marrugat J, Massia R, Sala J, Elosua R, Anto JM, and the REGICOR investigators. Role of age and sex in short-term and long-term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:487-493.
23. The EDEN Study Investigators. Effects of enalapril on left ventricular function and exercise performance after a first acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 1997; 59 : 257- 268
24. Danchin N, Hanania G, Grenier O, Vaur L, Amelineau E et al, pour les investigateurs USIK 1995, Prévenir 1, Prévenir 2 et Usik 2000. Evolution du traitement de sortie après hospitalisation pour syndrome coronaire aigu en France entre 1995 et 2000 : données des études

Usik 1995, Prévenir 1 et 2 et Usik 2000. Annales de Cardiologie et d'Angiologie 2003; 52 :1-6

25. EUROASPIRE-I and II Groups. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001;375:995-1001

26. Koenig W, Lowel H, Horman A. Long-term survival after myocardial infarction: relationship with thrombolysis and discharge medication. Results of the Augsburg Myocardial infarction Follow-up Study 1985 to 1993.

27. Fisher M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Eur Heart J 2003; 24: 320-328

28. Lowel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, and Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment ? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. Diabetologia 2000;43:218-226.

29. Janion M. Effects of pharmacological therapy on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Kardiol. Pol* 2000;35:347
30. Achremczyk P, Iwanska B, Bednaczyk M, Kosior TJ, Klasek T. Heart rate – a simple electrocardiographic prognostic parameter after acute myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2002;56: 618
31. Gustafsson I, Hilderbrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Kober L, Keiser-Nielsen P, and the TRACE Study Group. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic regimen. *Eur Heart J* 2000;21:1937-1943
32. Galatius-Jensen S, Launbjerg J, Spagne Mortensen L, Fisher Hansen J. Sex related differences in short and long term prognosis after acute myocardial infarction: 10 year follow-up of 3073 patients in database of first Danish verapamil infarction trial. *BMJ* 1996;313:137-140.
33. Moller JE, Egstrup K, Kober L, Poulsen SH, Nyvad O, and Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:147-153.

34. Engstrom G, Goransson M, Hansen O, Hedblad B, Tylden P, Todt P, Janzon L. Trends in long-term survival after myocardial infarction: less favourable patterns for patients from deprived areas. *Journal of Internal Medicine* 2000;248:425-434
35. Abrahamsson P, Dellborg M, Rosengren A, and Wilhelmsen L. Improved long term prognosis after myocardial infarction 1984-1991. *Eur Heart J* 1998;19 :1512-1517
36. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW, and Karlsson T. Prognosis after acute myocardial infarction continues to improve in the perfusion era in the community of Goteborg. *Am H J* 2002; 144 : 89-94)
37. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Mortality, place and mode of death and reinfarction during a period of 5 years after acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Cardiology* 1996;87:423-428.
38. Schreiner PJ, Niemela M, Miettinen H, Mahonen M, Ketonen et al. Gender differences in recurrent coronary events- The FINMONICA MI register. *Eur Heart J* 2001;22:762-768.

39. Slomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, Immonen-Raiha P, Jerkkola T, et al. Trends in coronary events in Finland during 1983-1997; The FINAMI study. *Eur Heart J* 2003; 24:311-319
40. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-bloking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652-658.
41. Packham C, Gray D, Silcocks P, Brown N, Melville M and Hampton J. Mortality of patients admitted with a suspected acute myocardial infarction in whom the diagnosis is not confirmed. *Eur Heart J* 2000; 21:206-212
42. Bowker TJ, Turner RM, Wood DA, Roberts TL, Curzen N, et al. A national survey of acute myocardial infarction and ischaemia (SAMII) in the UK: Characteristics, management and in-hospital outcome in women compared to men in patients under 70 years. *Eur Heart J* 2000; 21:1458-1463
43. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, Sapsford RJ, Greenwood D, Hall A. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:912-916.

44. Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Skene AM, Wilcox RG, Hampton JR. Relevance of clinical trials in myocardial infarction to medical practice: comparison of four year outcome in participants of a thrombolytic trial, patients receiving routine thrombolysis, and those deemed ineligible for thrombolysis. *Heart* 1999; 81: 598-602
45. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Rajadayan K, and Timis A. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. *Am Heart J* 2000; 140:740-746.
46. Capewell S, Livingston BM, MacIntyre K, Chalmers JWT, Boyd J et al. Trends in case- fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in scotland. *Eur Heart J* 2000; 21:1833-1840.
47. Tenstall-Pedoe H, Morisson C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991. Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation* ; 1996;93:1981-1992

48. Mahon NG, O'Rorke C, Codd MB, McCann HA, McGarry K, Sugrue DD. Hospital mortality of acute myocardial infarction. *Heart* 1999;81:478-482
49. Mahon NG, Codd MB, McKenna CJ, O'Rorke C, McCann HA, and Sugrue DD. Characteristics and outcomes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment depression on initial electrocardiogram. *Am Heart J* 2000; 139 :311-319
50. Haim M, Benderly M, Brunner, Behar S, Graft E. et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease – The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999; 100:475-482.
51. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Harpaz D, Mandelzweig L et al, for the SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey groups. Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel. A comparison between 1981-1983 and 1992 -1994. *Eur Heart J* 2000; 21:284-295
52. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, Goldbourt U, for the BIP study group. Low-and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 993-999

53. Behar S, Boyko V, Reicher-Reis H, Goldbourg U, for the SPRINT study group. Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. *Am Heart J* 1997;133:290-296.
54. Tanne D, Gottlieb S, Hod H, Reicher-Reiss H, Boyko V, Behar S, for the SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey groups. Incidence and mortality from early stroke associated with acute myocardial infarction in the prethrombolytic and thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1484-90
55. Gottlieb S, Boyko V, Harpaz D, Hod D, Cohen M et al. Long-term (Three-year) prognosis of patients treated with reperfusion or conservatively after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:70-82.
56. Rott D, Behar S, Gottlieb S, Boyko V, and Hod H, for the Israeli Thrombolytic Survey group and The SPRINT study group. Usefulness of Killip classification of patients with acute myocardial infarction in the 1990s compared with those treated in the 1980s. *Am J Cardiol* 1997; 80:859-864)

57. Stewart AW, Beaglehole R, Jackson R and Bingley W. Trends in three-year survival following acute myocardial infarction, 1983-1992. *Eur Heart J* 1999;20:803-807.
58. Sonke GS, Beaglehole R, Stewart AW, Jackson R, Stewart FM. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. *BMJ* 1996; 313:853-855
59. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Piegas L et al. for the OASIS registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without ST elevation. *Lancet* 1998; 352 :507-514
60. Leanne Liggett. Secondary prevention of coronary heart disease after acute myocardial infarction. Theses and dissertations, University of Otago, New Zealand, 2000
61. Palmer BR, Pilbrow AP, Yandle TG, Frampton CM, Mark Richard A et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide

levels to predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:729-736.

62. Kambara H, Kinoshita M, Nakagawa M, Kawai C. Gender difference in long-term prognosis after myocardial infarction – clinical characteristics in 1000 patients. The Kyoto and Shiga Myocardial Infarction (KYSMI) Study Group. *Jpn Circ J* 1995;59:1-10.
63. Hosoda S, Kimata S, Tamura K, Nakamura M, Toshima H et al. Follow-up of 2733 Japanese patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1995;59:121-129
64. Ishihara M, Sato H, Shimamata Y, Kurisu S, Nishioka K. et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease. *Heart* 2001;86:133-138.
65. Matsui K, Fukui T, Hira K, Sobashima A, Okamatsu S, et al. Impact of sex and its interaction with age on the management of and outcome for patients with acute myocardial infarction in 4 Japanese hospitals. *Am Heart J* 2002; 144 :101-107

66. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J et al. Department of veteran affairs cooperative studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-563
67. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ, Gore JM et al. Observation of treatment of women in the United States with myocardial infarction. A report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med.* 1998; 158 :981-988)
68. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardisson RM, Holubkov R et al. for the BARI investigators. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:989-997.
69. Dorn J, Naughton J, Imumara D, Trevisan M. for the NEHDP project staff. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patient. *Circulation* 1999;100:1764-1769.

70. Muntwyler J, Henneken CH, Buring JE, Gaziano JM. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998;352:1882-1885.
71. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD et al. for the CARE Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
72. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent Moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-233.
73. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, et al. On behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677
74. Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Arnold JMO, Bernstein V et al. For the SAVE Investigators. Comparison of management patterns after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1993;328:779-784

75. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the CAMIAT Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarization. *Lancet* 1997;349:675-682.
76. Cucherat, M, Boissel JP, and Leizorovics A, for the APSI investigators. Persistent reduction of mortality after one year of Acebutol treatment initiated during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:587-589
77. Marrugat J, Ferriere J, Massia R, Ruidavets J, Sala J, and the MONICA-Toulouse and REGICOR investigators. Differences in use of coronary angiography and outcome of myocardial infarction in Toulouse (France) and Gerona (Spain). *Eur Heart J* 2000;21: 740-746.
78. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrière J. Trends in myocardial infarction treatment in subjects aged 35 - 64 in Southern France, 1986-93. *International Journal of Cardiology* 2003;88:239-245.
79. Franzosi MG, Santoro E, DeVita C, Geraci E, Lotto A, for behalf of the GISSI Investigators. Ten-year follow-up of the first megatrial

testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2659-2665.

80. GISSI Prevenzione investigators, Results of low dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trial contribute to overall knowledge. *Ital Heart J* 2000;1(12):810-820.
81. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, for the TRACE Study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
82. Maas ACP, van Domburg RT, Deckers JW, Vermeer F, Remme WJ, et al. Sustained benefit at 10-14 years follow-up thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:819-826.
83. Van Domburg RT, Klootwijk P, Deckers JW, van Bergen PFMM, Jonker JJC and Simoons ML. The cardiac injury score as predictor for long-term mortality in survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:1034-1041.

84. Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, De Boer MJ, Zijlstra F, on behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 97:2302-2306).
85. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, and Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-974.
86. AIREX Study group. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997;349:1493-1497
87. The BIP study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease - The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*.2000;102:21-27
88. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, Hague W, Keech A et al, for the LIPID Study group. Effects of pravastatin in 3260 patients with

unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;355:1871-1875

89. Ishikawa k, Nakai S, Takenata T, Kanamasa K, Hama J, et al. Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2368-2373
90. Pokorsky RJ. Mortality methodology and analysis seminar. *J Insur Med* 1997;20:20-45.
91. Naslafkih A, Sestier F. A quicker method for calculating mortality ratios based on survival rates in clinical trials and other follow-up studies. *J Insur Med* 2001;33:339-348
92. Singer RB. Symptomatic congestive heart failure: comparison of mortality observed in 3 multicenter clinical trials. *J Insur Med* 2000;32(1):17-21
93. Singer RB. The application of life table methodology to risk appraisal. In: Brackenridge RDC, Elder WJ, eds. *Medical selection of life risks*. 4th ed. New York, NY: Stokton;1998:38-60

94. Ioannidis JPA. Any casualties in the clash of randomized and observational evidence. *BMJ* 2001; 322:879-880
95. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Brain C. Interpreting the evidence: choosing between randomized and non randomized studies. *BMJ* 1999;312: 1215-1218
96. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized , controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536-542
97. Pogue J, Yusuf S. Meta-analysis: overcoming limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 351: 47-52
98. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983 ;309 :1358-1361
99. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000 ; 342 :1878-1886

100. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342 :145-153
101. Digitalis Investigation Group Study. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533
102. Baker SG, Lindeman KS, Kramer BS. The paired availability design for historical controls. *BMC Medical Research Methodology* 2001,1:9. Available at : www.biomedcentral.com/1471-2288/1/9
103. Cullen P, Schult H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM). Total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentration in smokers but not in nonsmoker. *Circulation* 1997; 96:2128-2136
104. National vital statistic report, 1999. Available at : www.cdc.gov/nchs/
105. Laboratory for disease control, Canada statistics, 1999

106. Frilling B, Schiele R, Gitt AK, Zahn R, Schneider S, Glunz HG, et al. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction: Results from the MITRA and MIR studies. *Am Heart J* 2001; 141(2):200-205
107. Naslajkić A, Dendukuri N, Brophy JM, Sestier F. Are there geographical variations in post myocardial infarction survival (Submitted for publication in *BMJ*)
108. Singer RB. The conversion of mortality ratios to a numerical rating classification for life insurance underwriting. *J Insur Med*.1988;20(2) :54-61
109. Iacovino JR. Are young individuals with acute myocardial infarction insurable. The discrepancy between clinical observed mortality and comparative mortality. *J Insur Med* 2003; 35 :9 – 10
110. Newman SC. An iterative method of estimating excess death rates and mortality ratios. *J Insur Med* 2000;32:212-216
111. Singer RB. The application of life table methodology to risk appraisal. In: Brackenridge RDC, Elder WJ, eds. *Medical selection of life risks*. 4th ed. New York, NY: Stokton; 1998:38-60.

112. Keys A, Aravanis , Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, et al. Seven countries study: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, England: Harvard University Press; 1980

113. Artaud-Will SM, Connor SL, Sexton G, and Connor WE. Difference in coronary mortality can be explained by difference in cholesterol and saturated fat intake in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation* 1993; 88: 2771-2779

114. World Health Organisation MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organisation Project: registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612

115. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847

116. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie L, Stokes J III, Factors of risk in the development of coronary heart disease: six-year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50
117. Smalley P. International underwriting : similarities and differences. CLIMOA, The 55th annual meeting, Québec 2000.
118. Nishiyama S, Kato K, Nakanishi S, Yamaguchi H. Long-term prognosis in 990 medically treated Japanese patients with coronary artery disease. *JPN Heart J* 1993;43:539-550.
119. Chor D, Da Fonseca MJ, De Andrade CR. Cardiovascular disease. Comment on early mortality in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:15-19
120. 1997-1999 World Health Statistics annual.