



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 172/20

# LA PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ CHEZ LE CORONARIEN THROMBOLYSÉ (à propos de 176 patients)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/11/2020

PAR

Mme. Amal Yazghi Martahe

Née le 04 Juillet 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST- Indice de masse corporelle-  
Obésité abdominale - Facteurs de risque cardio-vasculaires Thrombolyse  
-Complications hémorragiques

JURY

M. AKOUDAD HAFID ..... PRÉSIDENT

Professeur de Cardiologie

Mme. LAHLOU IKRAM ..... RAPPORTEUR

Professeur de Cardiologie

Mme. OUAHA LATIFA ..... } JUGES

Professeur de Cardiologie

M. BADIDI MOULAY EL MEHDI ..... }

Professeur de Cardiologie

# PLAN

---

<b>PLAN</b>	<b>1</b>
<b>ABRÉVIATION</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>13</b>
I. CRITÈRES D'INCLUSION	14
II. CRITÈRES D'EXCLUSION	14
III. LE PROTOCOLE DE LA THROMBOLYSE	14
IV. LE RECUEIL DES DONNÉES	18
V. LES DONNÉES ANALYSÉES	18
1. Les données épidémiologiques	18
2. Le mode de recrutement	18
3. Les facteurs de risque cardiovasculaire	18
4. Les antécédents	19
5. Le symptôme révélateur	19
6. Les délais d'admission	19
7. Les données de l'examen physique à l'admission	20
8. L'électrocardiogramme	20
9. Le bilan biologique	20
10. L'écho-Doppler cardiaque	20
11. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques	21
12. L'analyse du succès de la thrombolyse	21
13. La coronarographie	21
14. L'évolution hospitalière	21
<b>RESULTATS</b>	<b>22</b>
I. LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	23
1. La répartition selon l'âge	23
2. La répartition selon le sexe	24
3. Le mode et période de recrutement	25

---

II. DONNÉES CLINIQUES ET PARACLIQUES -----	26
1. L'obésité-----	26
2. Les facteurs de risque cardiovasculaires associés à l'obésité -----	28
3. Les antécédents-----	31
4. Les délais de prise en charge -----	31
5. L'examen physique à l'admission -----	32
5.1. La pression artérielle à l'admission -----	32
5.2. L'insuffisance cardiaque à l'admission -----	33
6. L'électrocardiogramme à l'admission -----	34
7. Le bilan biologique -----	35
8. L'écho-Doppler cardiaque -----	37
9. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques-----	38
III. LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE -----	39
1. La thrombolyse -----	39
2. Le traitement adjuvant -----	40
3. La coronarographie -----	41
4. La stratégie thérapeutique -----	43
IV. L'ÉVOLUTION HOSPITALIÈRE -----	44
1. La mortalité hospitalière-----	44
2. Complications hémorragiques lié à la thrombolyse -----	44
3. Les complications liées à l'infarctus du myocarde -----	44
V. TRAITEMENT PRESCRIT À LA SORTIE -----	46
<b>NOTRE ETUDE EN BREF -----</b>	<b>47</b>
<b>DISCUSSION-----</b>	<b>49</b>
A. GENERALITES SUR L'OBESITE -----	50
I. TECHNIQUES DE MESURE DE L'OBÉSITÉ -----	50
1. Index de masse corporelle -----	50
2. Le tour de taille et le rapport taille-hanche -----	51
II. LA PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ DANS LE MONDE -----	53
B. OBESITE ET INFARCTUS DU MYOCARDE -----	54
I. EPIDÉMIOLOGIE -----	54

---

---

II. LES PARTICULARITÉS DE L'IDM CHEZ LE PATIENT OBÈSE -----	55
III. OBÉSITÉ ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE -----	56
1. Obésité et hypertension artérielle -----	57
2. Obésité et diabète -----	57
3. Obésité et tabac-----	58
4. Obésité et syndrome métabolique -----	59
IV. PARADOXE DE L'OBÉSITÉ-----	61
V. OBÉSITÉ ET THROMBOLYSE-----	62
1. La thrombolyse -----	62
1.1. Pharmacologie du ténecteplase -----	62
1.2. L'évidence médicale du tenecteplase -----	63
1.3. Impact de l'obésité sur la reperfusion coronaire -----	64
2. Traitement adjuvant -----	67
2.1. Aspirine -----	67
2.2. Clopidogrel -----	70
2.3. L'héparine -----	73
VI. LES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES CHEZ LES CORONARIENS OBÈSES THROMBOLYSÉS -----	75
CONCLUSION-----	78
RESUMES -----	80
BIBLIOGRAPHIE -----	84

## ABRÉVIATION

<b>ACFA</b>	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
<b>Ala</b>	: Alanine
<b>AMI</b>	: Acute myocardial infarction
<b>Arg</b>	: Arginine
<b>Asn</b>	: Asparagine
<b>ATL</b>	: angioplastie
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	: Antivitamine K
<b>BAV</b>	: Bloc auriculo-ventriculaire
<b>BB</b>	: Bêtabloqueur
<b>Bpm</b>	: Battements par minute
<b>CC</b>	: Clairance de la créatinine
<b>CD</b>	: Coronaire droite
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>Cx</b>	: Circonflexe
<b>DN</b>	: Dérivés nitrés
<b>EIM</b>	: Epaisseur intima-média
<b>ESC</b>	: Société européenne de cardiologie
<b>FE</b>	: Fraction d'éjection
<b>FV</b>	: Fibrillation ventriculaire
<b>Gln</b>	: Glutamine
<b>His</b>	: Histidine

<b>HBPM</b>	: Héparine de bas poids moléculaire
<b>HDLc</b>	: Lipoprotéine de haute densité
<b>HNF</b>	: Héparine nonfractionnée
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IC</b>	: Inhibiteur calcique
<b>IDM</b>	: Infarctus du myocarde
<b>IEC</b>	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la pompe à proton
<b>IVA</b>	: Interventriculaire antérieure
<b>IVD</b>	: Intraveineuse directe
<b>LDLc</b>	: Lipoprotéine de basse densité
<b>Lys</b>	: Lysine
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>PA</b>	: Pression artérielle
<b>PAI-1</b>	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
<b>RTH</b>	: Rapport taille/hanche
<b>rt-PA</b>	: Altéplase
<b>TG</b>	: Triglycérides
<b>Thr</b>	: Thréonine
<b>TNK-tPa</b>	: Ténecteplase
<b>TRV</b>	: trouble du rythme ventriculaire
<b>TT</b>	: Tour de taille
<b>TV</b>	: Tachycardie ventriculaire
<b>VG</b>	: Ventricule gauche

## Liste des Figures

Figure 1. La boîte de thrombolyse.du poids .....	15
Figure 2. Les contre-indications de la thrombolyse.....	16
Figure 3. La répartition selon les tranches d'âge.....	23
Figure 4. La répartition selon le sexe.....	24
Figure 5. Le mode de recrutement.....	25
Figure 6. Le jour d'admission. ....	25
Figure 7. Prévalence de l'obésité chez les coronariens thrombolysés.....	26
Figure 8. Répartition des patients obèses selon l'IMC. ....	27
Figure 9. Répartition de l'obésité androïde selon le sexe. ....	27
Figure 10. Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité. ....	28
Figure 11. Le cumul des facteurs du risque cardiovasculaire.....	29
Figure 12. Répartition du syndrome métabolique selon l'IMC.....	30
Figure 13. Répartition du syndrome métabolique selon le sexe.....	30
Figure 14. Les délais de prise en charge. ....	31
Figure 15. Les chiffres tensionnels à l'admission. ....	32
Figure 16. Rythme cardiaque à l'admission.....	34
Figure 17. Les territoires de l'infarctus. ....	34
Figure 18. La fraction d'éjection .....	37
Figure 19. Les résultats de l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques.....	38
Figure 20. L'évolution immédiate après la thrombolyse. ....	39
Figure 21. Traitement instauré à l'admission .....	40
Figure 22. Les résultats de la coronarographie. ....	41
Figure 23. L'artère responsable de l'infarctus. ....	42

---

Figure 24. Le flux TIMI au niveau de l'artère responsable de l'infarctus en cas de succès de la thrombolyse. ....	42
Figure 25. La décision thérapeutique après la coronarographie.....	43
Figure 26. L'évolution hospitalière .....	45
Figure 27. Traitement atithrombotique à la sortie.....	46
Figure 28. Les traitements prescrits à la sortie.....	46
Figure 29. Risque relatif de la mortalité totale en fonction du tour de taille .....	52
Figure 30. La structure moléculaire du tenecteplase .....	63
Figure 31. Flux TIMI 3 après thrombolyse en fonction de l'IMC .....	66
Figure 32. Mortalité intra-hospitalière dans les différentes catégories d'IMC.....	67
Figure 33. Les résultats de l'étude ISIS 2.....	68
Figure 34. Etude CLARITY TIMI 28 : réduction de 36% des critères primaires (artère occluse flux TIMI 0 ou 1, récurrence d'IDM ou décès) .....	71
Figure 35. IMC un prédicteur des événements cardiovasculaires majeurs à 1 an de suivi après une angioplastie coronaire.....	72
Figure 36. Corrélation entre le poids et les hémorragies intracrâniennes dans l'étude ASSENT 2 .....	75
Figure 37. Prévalence de l'hémorragie non fatale selon l'IMC.....	76
Figure 38. La mortalité intra-hospitalière selon l'IMC .....	77

## Liste des Tableaux

Tableau 1. Adaptation de la posologie du ténecteplase en fonction du poids. -----	15
Tableau 2. Comparaison entre les femmes obèses et non obèses -----	24
Tableau 3. Les facteurs du risque cardiovasculaire selon l'IMC. -----	28
Tableau 4. Comparaison des délais de prise en charge.-----	32
Tableau 5. L'insuffisance cardiaque à l'admission selon l'IMC. -----	33
Tableau 6. La classification Killip chez les obèses. -----	33
Tableau 7. Bilan lipidique selon l'IMC -----	35
Tableau 8. Le bilan biologique -----	36
Tableau 9. Succès de la thromolyse selon l'IMC -----	40
Tableau 10. Sévérité de l'atteinte coronaire selon l'IMC -----	41
Tableau 11. Flux TIMI selon l'IMC-----	43
Tableau 12. Les complications hémorragiques selon l'IMC.-----	44
Tableau 13. L'évolution hospitalière selon l'IMC-----	45
Tableau 14. Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'IMC selon l'OMS -----	50
Tableau 15. Risque relatif de l'incidence du diabète DT2 en fonction de l'IMC et de tour de taille-----	58
Tableau 16. Comparaison entre les différents agents thrombolytiques -----	62
Tableau 17. Posologie du ténecteplase en fonction du poids -----	65

# INTRODUCTION

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Elle représente un facteur prédictif de la mortalité et elle fait partie des facteurs de risque modifiables responsables de la survenue de l'infarctus du myocarde. La relation entre l'obésité et la coronaropathie s'explique largement par l'accumulation de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire. En outre, l'obésité provoque un état d'inflammation chronique associée à l'insulino-résistance, au stress oxydatif et à la dysfonction endothéliale, jouant ainsi un rôle important dans la genèse de l'athérosclérose. Par ailleurs, l'obésité abdominale est mieux corrélée aux évènements coronaires que l'obésité appréciée par l'indice de masse corporelle (IMC).

Le but de ce travail est de répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la prévalence de l'obésité chez le patient coronarien thrombolysé ?
- Quelles sont les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du coronarien obèse ?
- Quels sont les autres facteurs de risque cardio-vasculaire associés à l'obésité chez le patient coronarien ?
- Quel est l'impact du poids sur les résultats de la thrombolyse ?
- Quel est le risque hémorragique de la thrombolyse chez les patients obèses ?

Pour répondre à ces questions, nous avons analysés les dossiers de 176 patients obèses ayant bénéficié d'une thrombolyse à partir du registre des syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST « Fez AMI » du service de Cardiologie du CHU Hassan II (sur un total de 1000 patients).

Nous avons par ailleurs réalisé une étude comparative entre les patients coronariens obèses et les patients coronariens non obèses grâce au logiciel SPSS afin de mettre en évidence dans cet échantillon de population marocaine les principales différences entre ces deux populations sur le plan épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et pronostique.

# MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre des syndromes coronaires aigus du service de Cardiologie du CHU Hassan II. L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à juin 2019. Durant cette période, 1000 patients admis pour un IDM avec sus-décalage du segment ST ont été thrombolysés par le ténecteplase.

## **I. Critères d'inclusion**

- Age  $\geq$  18 ans.
- Patients obèses : indice de masse corporelle (IMC)  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>
- Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST thrombolysé dans les 12 heures par ténecteplase (METALYSE®).

## **II. Critères d'exclusion**

- Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST thrombolysé par streptokinase ou ayant bénéficié d'une angioplastie primaire.

## **III. Le protocole de la thrombolyse**

### **1. Le ténecteplase**

Après avoir éliminé les contre-indications (figure 2), et après avoir démarré le protocole antithrombotique adjuvant, le ténecteplase (METALYSE®) est administré en bolus en 5-10 secondes en fonction du poids. La dose recommandée varie de 30 à 50 mg en fonction du poids du patient (tableau 1). Depuis la publication de STREAM en 2013, une demi-dose de ténecteplase est administrée chez les patients âgés de plus de 75 ans.

**Tableau 1. Adaptation de la posologie du ténecteplase en fonction du poids.**

Poids du patient (Kg)	Dose de ténecteplase (mg)	Volume du ténecteplase à administrer (ml)
<60	30	6
60 ≤ - < 70	35	7
70 ≤ - < 80	40	8
80 ≤ - < 90	45	9
90 ≤	50	10

Une boîte de thromolyse a été conçue pour faciliter l'accès aux différents médicaments de la thromolyse et pour les déplacements en cas de besoin (figure1)



**Figure 1. La boîte de thromolyse. du poids**

**A remplir obligatoirement en cas de décision de thrombolyse**

Nom et prénom du patient :

<b>Contre-indications absolues</b>	<b>Cocher en cas d'absence</b>
Manifestations hémorragiques en cours ou récentes	
Antécédents d'AVC	
Antécédents de traumatisme crânien	
Antécédents d'intervention neurochirurgicale récente	
Antécédents de tumeur intracrânienne ou médullaire	
Rétinopathie hémorragique diabétique	
Antécédents de maladie oculaire à risque hémorragique	
HTA sévère non contrôlée (> 180/110 mm Hg)	
Réanimation cardio-pulmonaire traumatique < 10 jours	
Anomalies de l'hémostase acquises ou constitutionnelles	
Suspicion de péricardite	
Suspicion de dissection aortique	
<b>Contre-indications relatives</b>	<b>Cocher en cas d'absence</b>
Age supérieur à 75 ans	
Chirurgie ou traumatisme récent (10 jours)	
Ponction artérielle récente (10 jours)	
Biopsie récente (10 jours)	
Antécédents d'hypertension artérielle	
Traitement antivitamine K	
Insuffisance hépatique	
Insuffisance rénale	
Grossesse	
Accouchement récent (10 jours)	
Ulcère gastrique ou duodéal moins de 3 mois	
Pancréatite aiguë	
Endocardite	
<b>Contre-indications spécifiques</b>	<b>Cocher en cas d'absence</b>
Réaction allergique connue à la streptokinase	
Terrain atopique connu	
Traitement antérieur par streptokinase	
<b>Cachet du Médecin</b>	

Figure 2. Les contre-indications de la thrombolyse

## **2. Le traitement anti plaquettaire**

L'aspirine est administrée à une dose variant entre 250 et 500 mg par voie intraveineuse directe (IVD). La voie orale est prescrite chez les patients ayant déjà reçu de l'aspirine avant leur admission ou en cas de non disponibilité de la voie injectable.

Le clopidogrel est administré à une dose de charge de 300 mg à 600 mg pour les patients âgés de moins de 75 ans et à une dose de 75 mg pour les patients âgés de plus de 75 ans.

## **3. L'héparinothérapie**

Le protocole thérapeutique dépend de l'âge du patient et de la présence ou non d'une insuffisance rénale :

- Age  $\leq$  75 ans avec une fonction rénale normale : La dose administrée d'énoxaparine est de 30 mg en bolus en intraveineux, suivi 15 min après d'une injection sous cutanée de 1 mg/Kg/12h pendant 5 jours ou jusqu'à la sortie du patient et sans dépassé 1cc/12h.
- Age  $\geq$  75 ans : L'injection sous-cutanée sera réduite à 0,75 mg/Kg/12h sans le bolus intraveineux au préalable.
- En présence de contre-indications à l'énoxaparine, on a recours à l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 60 UI/Kg en bolus avec un maximum de 4000 UI, suivie d'une perfusion de 12UI/Kg/h sans dépasser 1000 UI/h pendant 24 à 48heures.

## **IV. Le recueil des données**

Les données recueillies ont été extraites du registre prospectif FES-AMI (Fès Acute Myocardial Infarction) qui comporte des renseignements épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients hospitalisés au service de cardiologie pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST.

## **V. Les données analysées**

### **1. Les données épidémiologiques**

Elles concernent l'âge, le sexe, la profession et la provenance des patients.

### **2. Le mode de recrutement**

Les patients ont été recrutés du service des urgences ou admis directement au service de cardiologie.

### **3. Les facteurs de risque cardiovasculaire**

On a analysé les facteurs de risque cardiovasculaire suivants :

- L'âge : considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire à partir de 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.
- Le tabagisme.
- L'hypertension artérielle (HTA).
- L'hérédité coronaire : les antécédents d'atteinte coronaire ou d'accident vasculaire cérébral chez les apparentés de premier degré.
- L'hypercholestérolémie définit par un taux de cholestérol total CT > 2 g/l, un taux de LDL > 1,6 g/l et un taux de HDLc < 0.4 g/l chez l'homme ou < 0.5 g/l chez la femme.
- L'hypertriglycéridémie qui se définit par un taux de triglycéride TG > 1.5 g/l

- La ménopause.
- L'obésité : définie par un IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$
- Obésité abdominale : définie par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme.

#### **4. Les antécédents**

On a analysé:

- Les antécédents de maladie coronaire notamment un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST, une angioplastie ou un pontage aorto-coronaire.
- Les antécédents de maladie vasculaire, notamment un accident vasculaire cérébral (AVC).
- Une prise médicamenteuse antérieure.

#### **5. Le symptôme révélateur**

On a défini la douleur infarctoïde comme une douleur thoracique rétrosternale, constrictive, intense, prolongée (>20 min) et trinitro-résistante, associée à des vomissements et des sueurs profuses. Les autres descriptions ont été considérées comme étant des formes atypiques de la douleur infarctoïde.

#### **6. Les délais d'admission**

On a analysé les délais suivants:

- Le délai entre le début de la douleur et le contact médical.
- Le délai entre le contact médical et la prise en charge cardiologique.
- Le délai entre la prise en charge cardiologique et le début de la thrombolyse.

## **7. Les données de l'examen physique à l'admission**

L'état hémodynamique, les données de l'auscultation cardiaque et pulmonaire ainsi que l'examen vasculaire du patient ont été analysés.

## **8. L'électrocardiogramme**

L'électrocardiogramme (ECG) qualifiant a été réalisé à l'admission du patient et les paramètres suivants ont été analysés:

- Le rythme cardiaque.
- Le territoire de l'infarctus.
- L'existence d'un trouble du rythme ou de la conduction.

## **9. Le bilan biologique**

Le bilan a comporté :

- Une numération formule sanguine avec un taux de plaquettes.
- Un dosage de la CRP.
- Une glycémie et un bilan lipidique réalisés à jeun.
- Un ionogramme sanguin avec une fonction rénale

## **10. L'écho-Doppler cardiaque**

L'échographie cardiaque a été réalisée à la phase aiguë dans le but d'évaluer :

- La fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche.
- La contractilité globale et segmentaire.
- Une éventuelle complication mécanique de l'infarctus du myocarde.

## **11. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques**

Il a été réalisé dans le cadre du bilan d'extension de la maladie athéromateuse, afin de:

- Mesurer l'épaisseur intima-média de la carotide primitive.
- Rechercher la présence de plaques et/ou de sténoses.

## **12. L'analyse du succès de la thrombolyse**

Il a été jugé sur des données cliniques et électriques suivants:

- La disparition de la douleur.
- La diminution du sus-décalage d'au moins 50%.
- La survenue d'un rythme idio-ventriculaire accéléré (RIVA).

## **13. La coronarographie**

Le contrôle angiographique a été réalisé immédiatement en cas d'échec de la thrombolyse et au-delà de 24 heures en cas de succès.

## **14. L'évolution hospitalière**

Les événements cardio-vasculaires recherchés lors de la phase hospitalière sont :

- Le décès.
- L'insuffisance cardiaque.
- Les troubles du rythme ou de la conduction.
- Les complications hémorragiques et ischémiques.

# RESULTATS

Parmi les 1000 patients admis pour un IDM avec sus-décalage du segment ST bénéficiant d'une thrombolyse par le ténecteplase, 176 patients ayant répondu aux critères d'inclusion retenue dans notre étude soit 17,6% des patients obèses thrombolysés.

## I. Les données épidémiologiques

### 1. La répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 58 ans avec des extrêmes d'âge entre 28 ans et 84 ans. Le pic de fréquence se situait entre 18 et 65 ans (Figure 3). L'âge moyen chez les patients non obèses était de 59 ans.

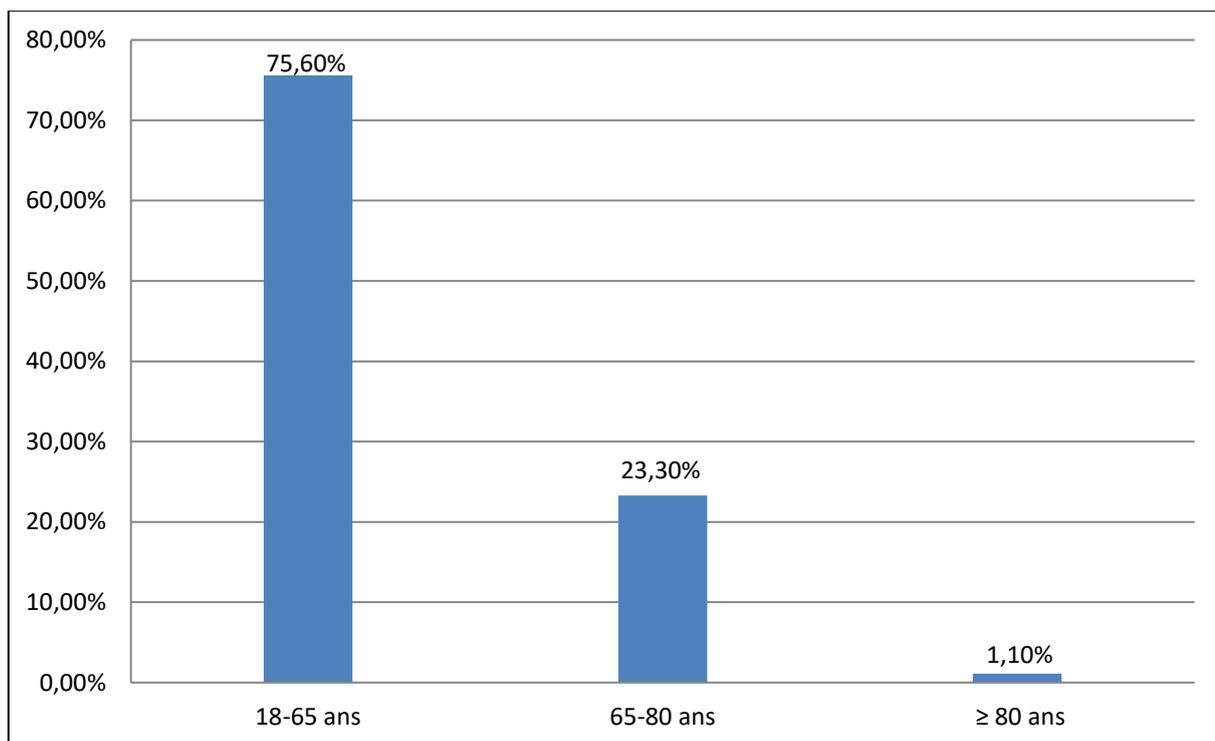


Figure 3. La répartition selon les tranches d'âge.

## 2. La répartition selon le sexe

Dans notre série, 63% de nos patients sont de sexe masculin avec un sexe ratio égal à 1.7 (Figure 4).

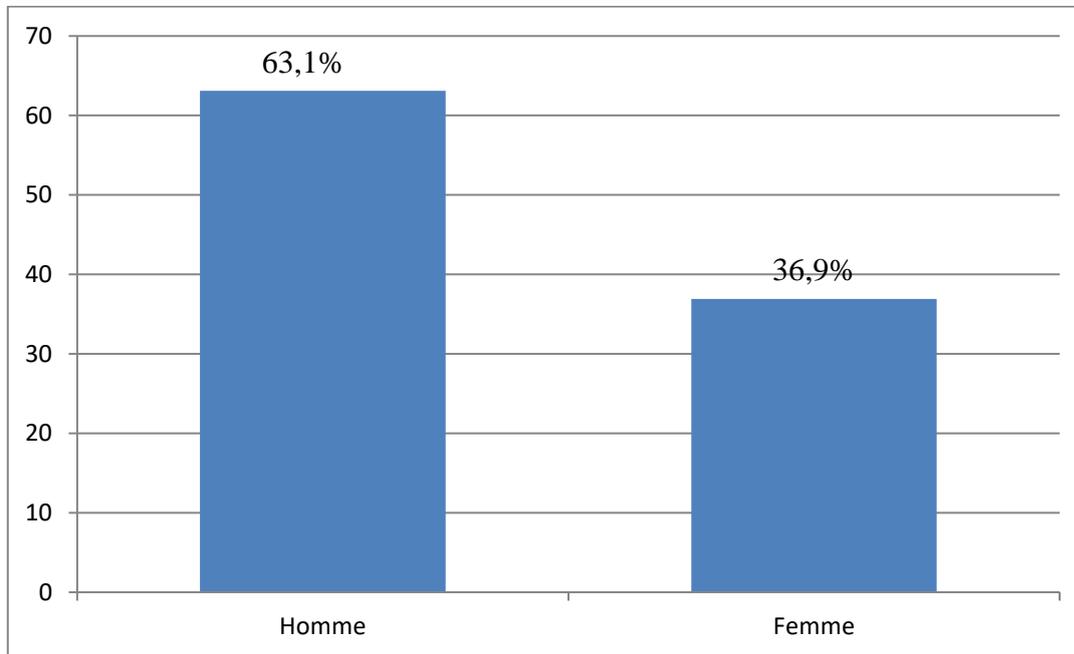


Figure 4. La répartition selon le sexe.

Une comparaison entre les patients obèses et non obèses a montré une nette prédominance des femmes obèses avec un  $p < 0.001$  (Tableau 2).

**Tableau 2. Comparaison entre les femmes obèses et non obèses**

Sexe féminin	N	%
Obèse	65	36.9
Non obèse	119	15.8

### 3. Le mode et période de recrutement

92% des malades ont été admis à partir des urgences et 8% ont consulté directement au service de cardiologie (Figure 5).

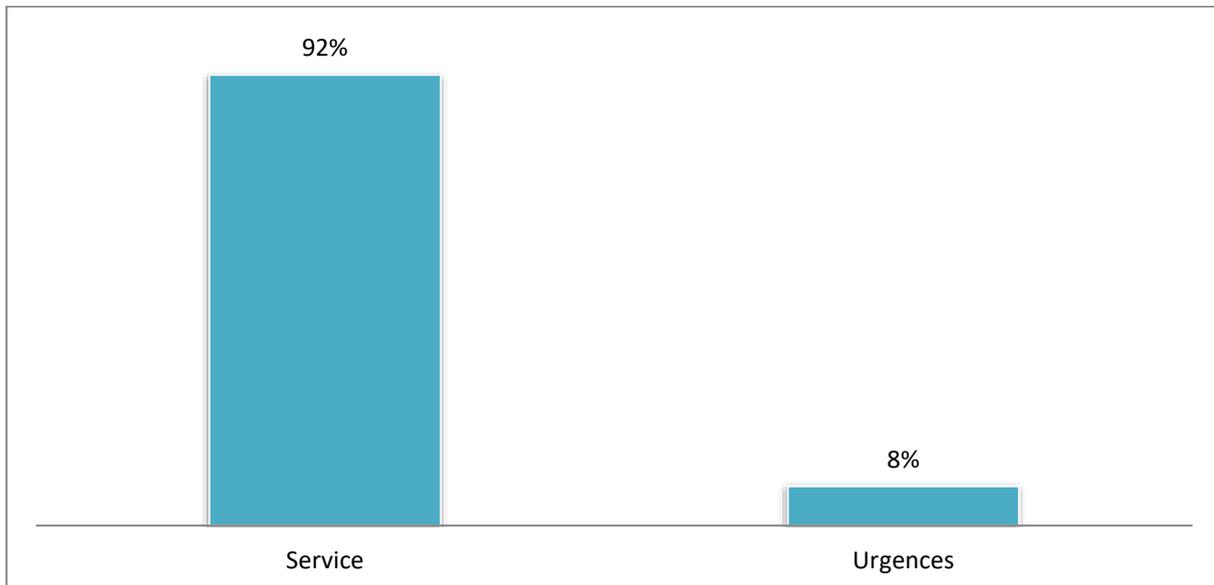


Figure 5. Le mode de recrutement.

La majorité des patients ont consulté un jour ouvrable (Figure 6)

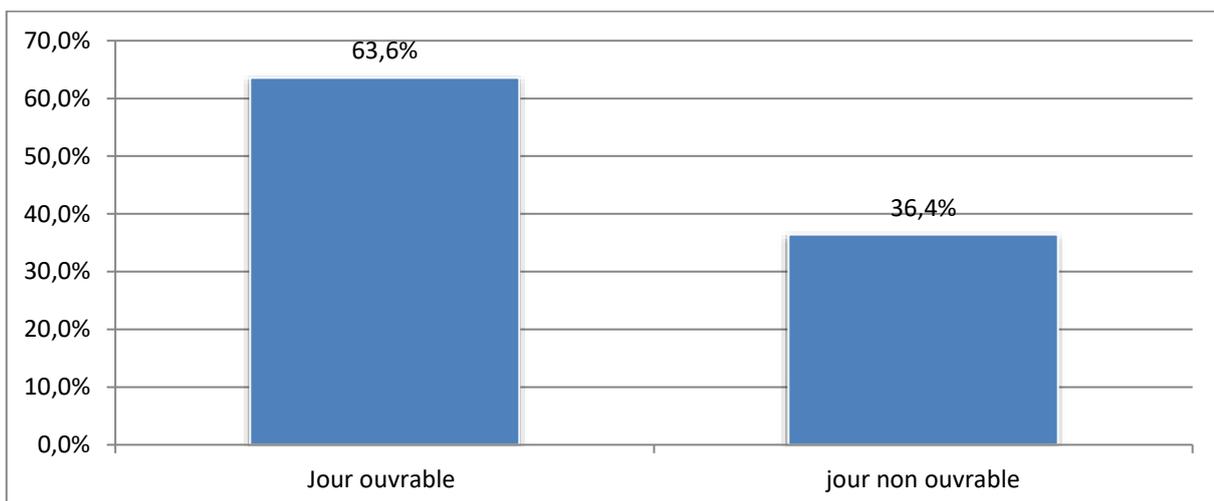


Figure 6. Le jour d'admission.

## II. Données cliniques et paracliniques

### 1. L'obésité

#### 1.1. Indice de masse corporelle

L'obésité définie par un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , était présente chez 176 patients soit une prévalence de 17.6% des cas (figure 7).

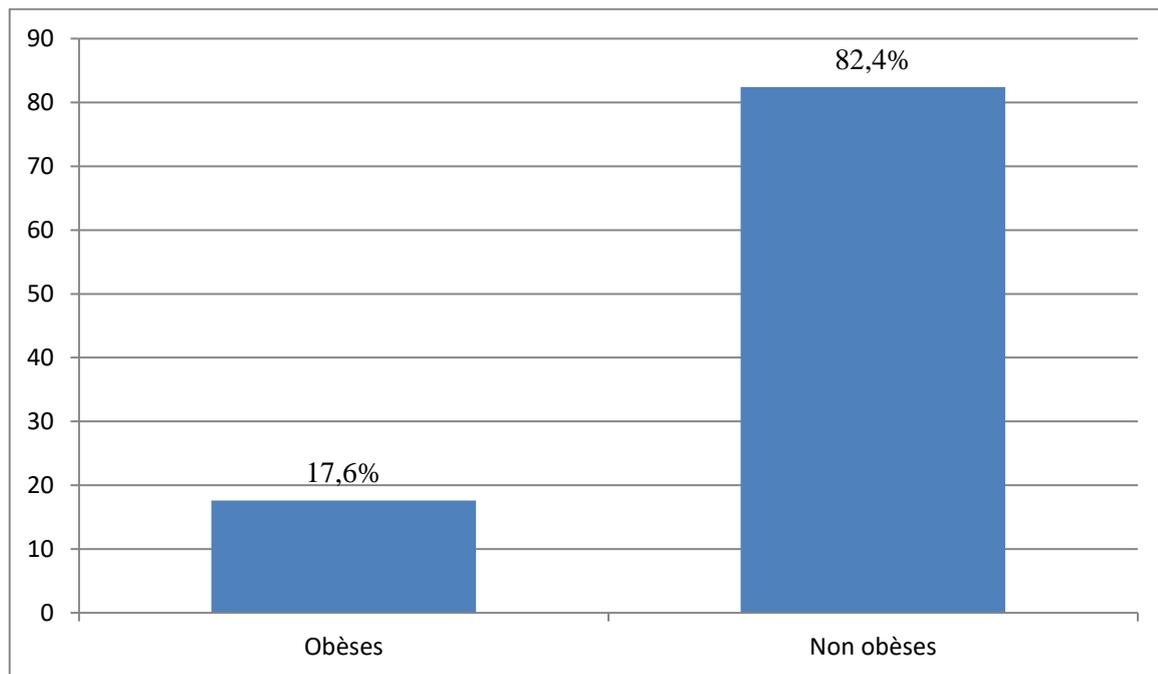


Figure 7. Prévalence de l'obésité chez les coronariens thrombolysés.

Dans la majorité des cas (81%) l'obésité est jugée modérée. Elle est sévère dans 14.7% des cas et elle est morbide chez 4% des patients (Figure 8).

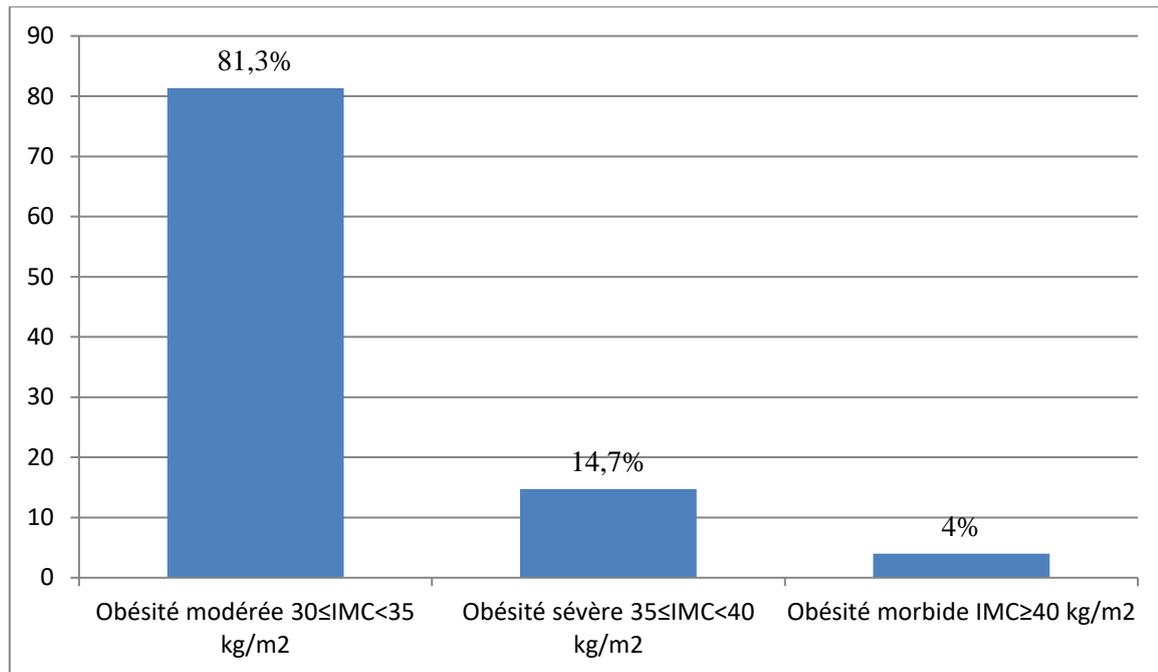


Figure 8. Répartition des patients obèses selon l'IMC.

### 1.2. Obésité androïde

La majorité des patients avaient une obésité androïde (86.4% des cas) avec une nette prédominance féminine (Figure 9).

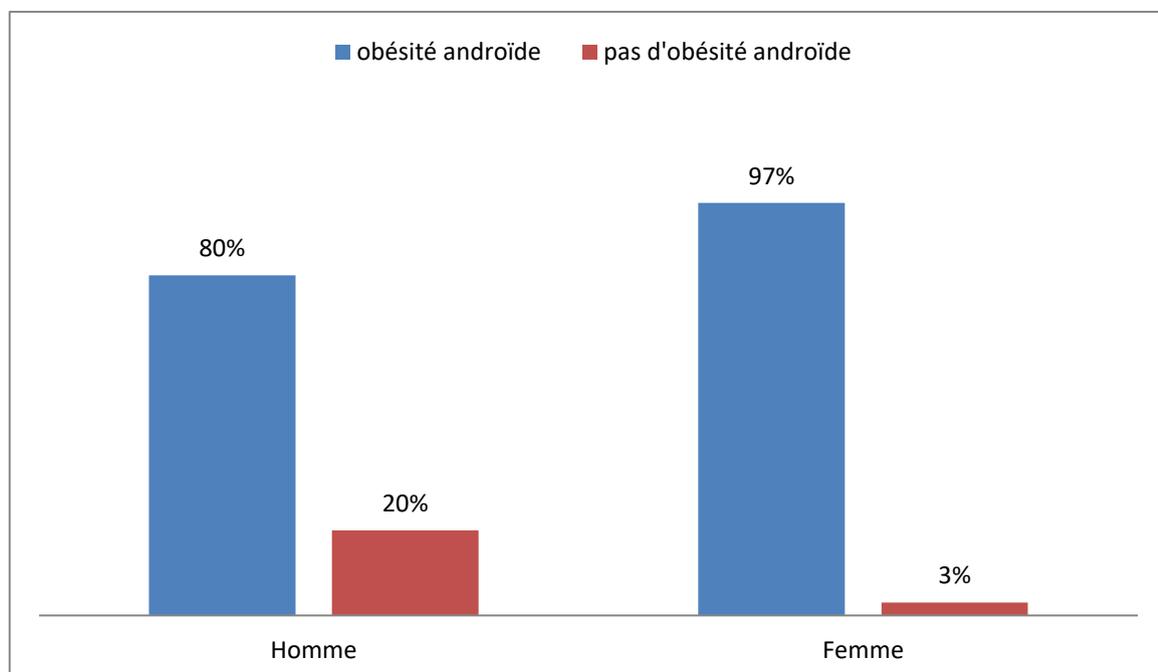


Figure 9. Répartition de l'obésité androïde selon le sexe.

## 2. Les facteurs de risque cardiovasculaires associés à l'obésité

L'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle et le diabète sont les facteurs de risque cardiovasculaire le plus souvent associés à l'obésité (Figure 10).

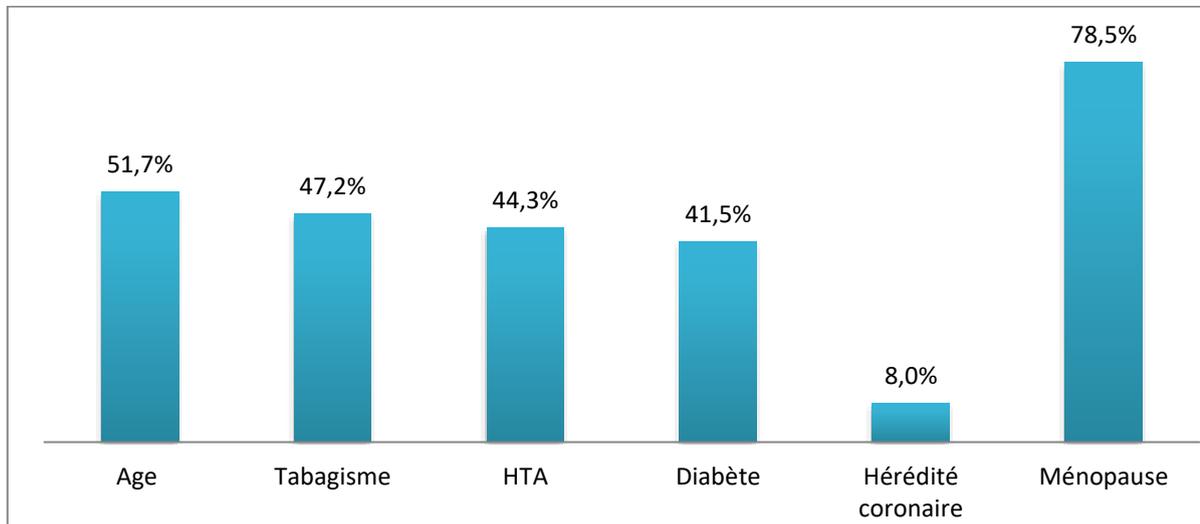


Figure 10. Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité.

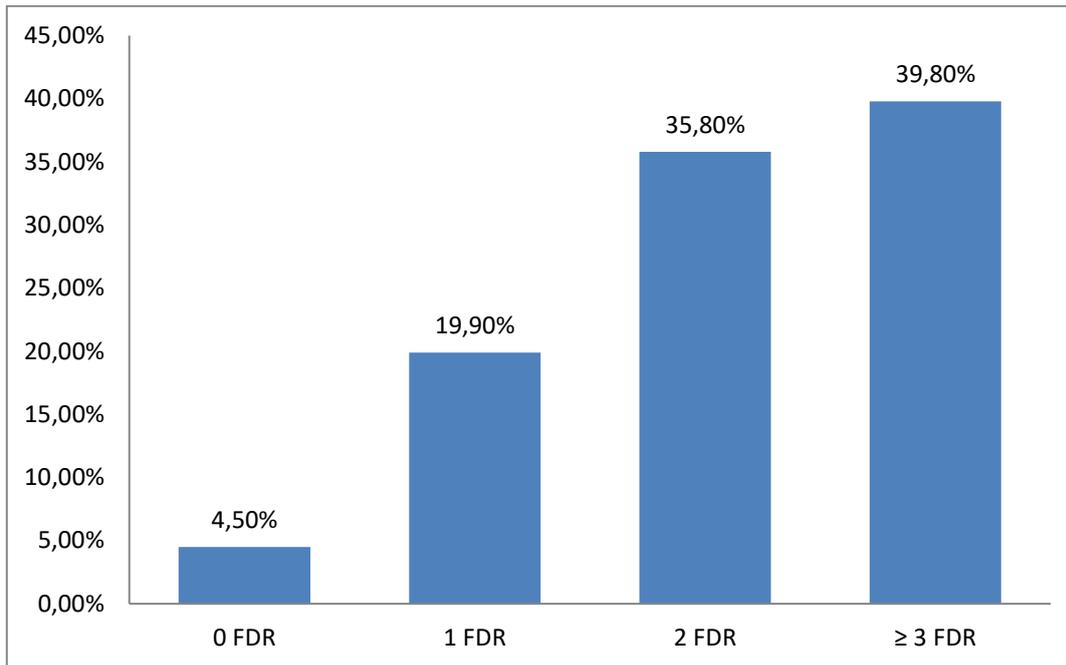
Dans notre série, les patients obèses avaient plus de facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité par rapport aux patients non obèses avec une différence significative (Tableau 3).

Tableau 3. Les facteurs du risque cardiovasculaire selon l'IMC.

	IMC ≥ 30 (N=176)		IMC < 30 (N=753)		P
	N	%	N	%	
Diabète	73	41.5%	248	32.9%	0.032
Tabagisme	83	47.2%	466	61.9%	<0.001
HTA	78	44.3%	159	21.1%	<0.001
Hérité coronaire	14	8.0%	40	5.3%	0.177
Dyslipidémie	23	13.1%	43	5.7%	0.001
Obésité androïde	152	86.4%	174	23.1%	<0.001

La plupart des patients avaient au moins deux facteurs de risque (FDR)

cardiovasculaire associés à l'obésité (Figure 11).



**Figure 11. Le cumul des facteurs du risque cardiovasculaire.**

Le syndrome métabolique est noté chez 79,5% de nos patients avec une nette prédominance féminine (figures 11 et 12). Il est défini selon les critères suivants (3/5 critères devaient être présents pour retenir le syndrome métabolique):

- Une glycémie à jeun (GAJ)  $\geq 1$  g/l ou la prise d'un traitement hypoglycémiant.
- Une pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg ou diastolique  $\geq 85$  mmHg ou la prise d'un traitement antihypertenseur.
- Un taux de triglycérides (TG)  $\geq 1.5$  g/l.
- Un taux de HDLc  $< 0.4$  g/l chez l'homme ou  $< 0.5$  g/l chez la femme.
- Un périmètre ombilical  $> 102$  cm chez l'homme ou  $> 88$  cm chez la femme.

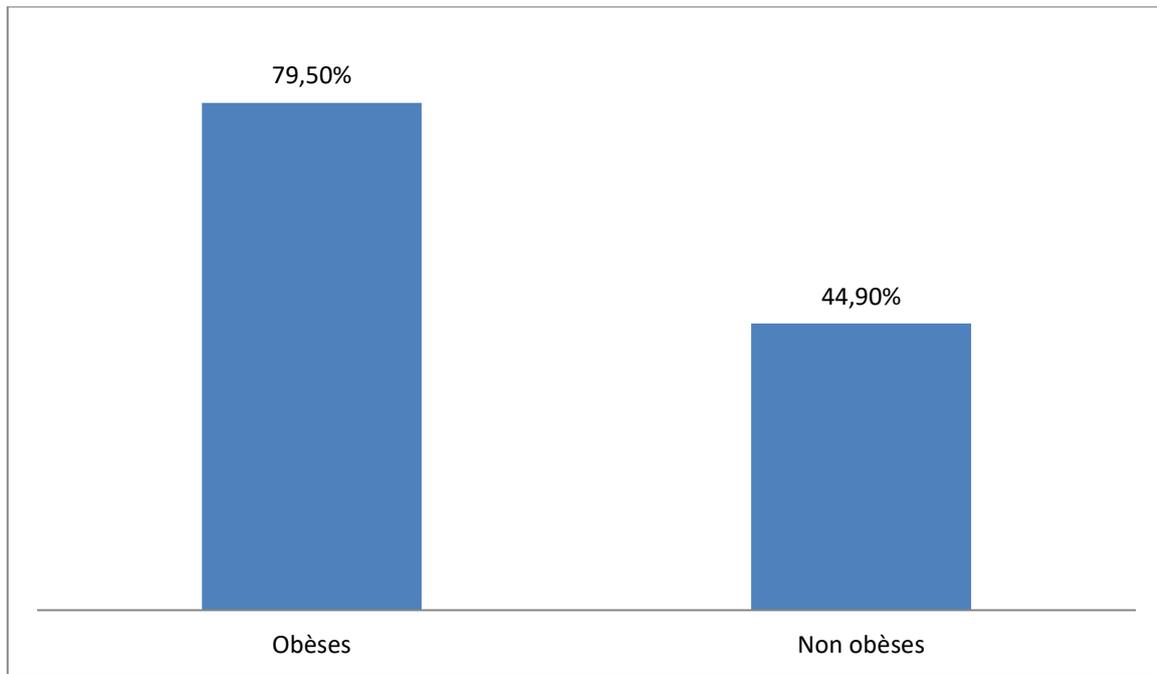


Figure 12. Répartition du syndrome métabolique selon l'IMC.

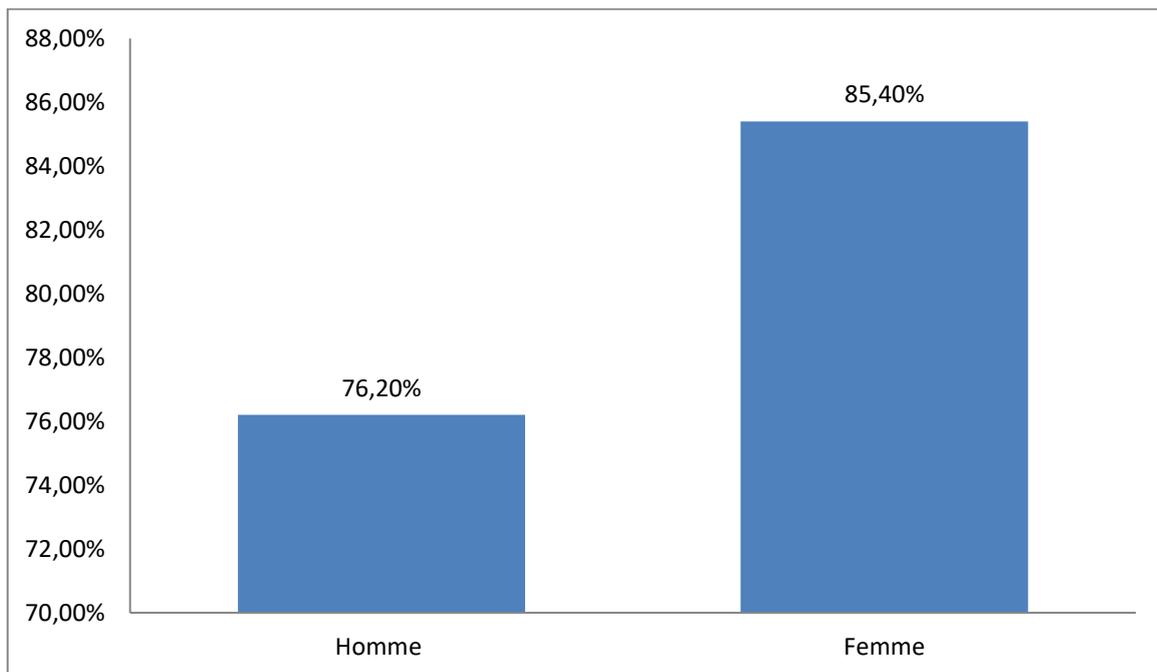


Figure 13. Répartition du syndrome métabolique selon le sexe.

### 3. Les antécédents

Environ  $\frac{1}{4}$  des patients étaient suivis pour une cardiopathie ischémique : 4,5 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), 16,5% avaient une notion d'angor instable et 3,4% avaient déjà bénéficié d'une angioplastie coronaire. L'aspirine était préalablement prescrite chez seulement 7,4% des malades.

### 4. Les délais de prise en charge

La majorité des patients ont consulté au delà de H3 de la douleur. 18,2% des patients ont été thrombolysés avant H3, 41,5% entre H3 et H6 et 40% des patients au-delà de H6 (Figure 14), sans différence significative de délai de prise en charge entre les patients obèses et les non obèses (tableau 4).

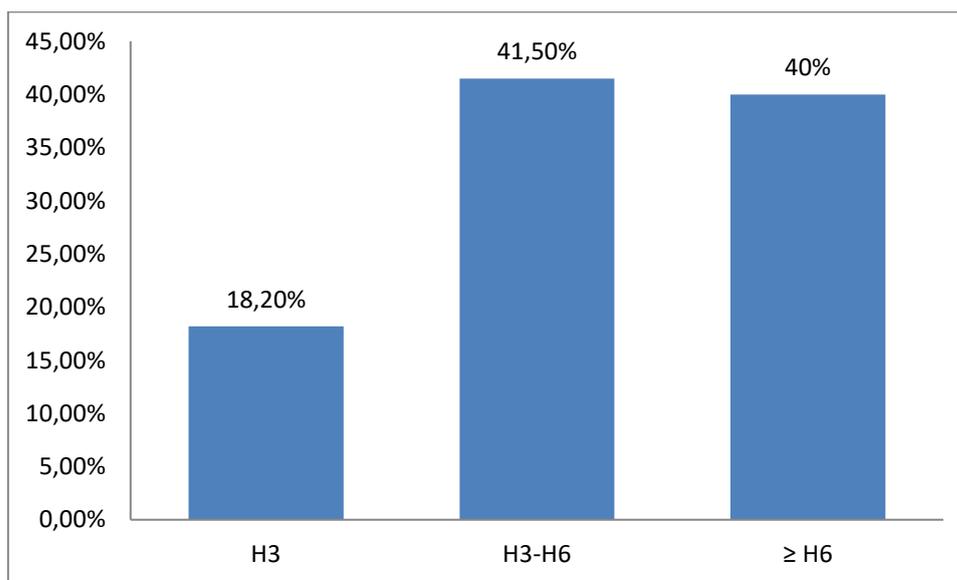


Figure 14. Les délais de prise en charge.

**Tableau 4. Comparaison des délais de prise en charge.**

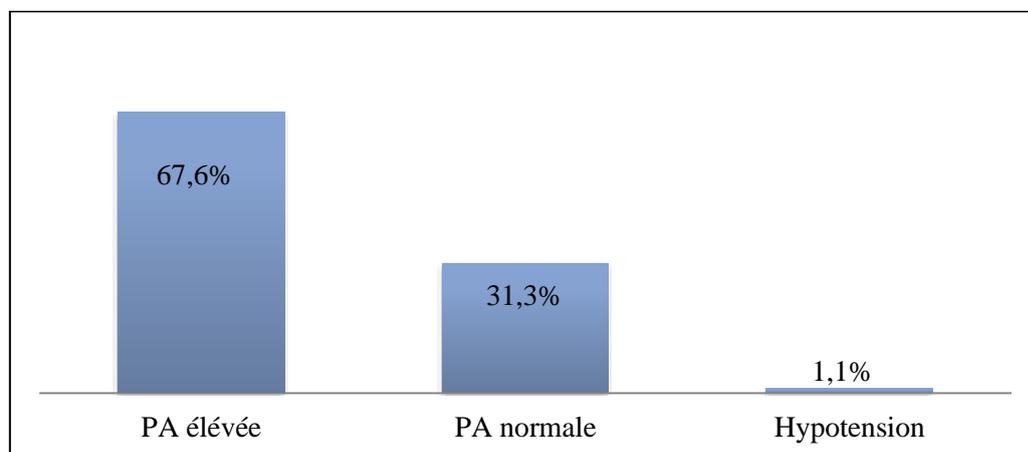
	Obèse (N=176)		Non obèse (N=753)		P
	N	%	N	%	
Delai d'admission					
< H3	32	18.2%	154	20.5%	0.200
H3-H6	73	41.5%	349	46.3%	
H6-H12	71	40.%	250	33.2%	

## 5. L'examen physique à l'admission

### 5.1. La pression artérielle à l'admission

67,6 % des patients avaient une pression artérielle supérieure à 140/90mmHg

(Figure 15).



**Figure 15. Les chiffres tensionnels à l'admission.**

## 5.2. L'insuffisance cardiaque à l'admission

Dans notre étude, les patients obèses font plus d'insuffisance cardiaque à l'admission (21%) par rapport aux patients non obèses (14,6%) ( $p=0,036$ ) (Tableau 5 et 6).

**Tableau 5. L'insuffisance cardiaque à l'admission selon l'IMC.**

	IMC $\geq$ 30 (N=176)		IMC < 30 (N=753)		P
	N	%	N	%	
Insuffisance cardiaque à l'admission	37	21.0%	110	14.6%	0.036

**Tableau 6. La classification Killip chez les obèses.**

	N	%
Killip I	139	79
Killip II	31	17.6
Killip III	4	2.3
Killip IV	2	1.1

## 6. L'électrocardiogramme à l'admission

La majorité de nos patients étaient en rythme régulier sinusal (RRS). La fibrillation auriculaire est retrouvée dans 2.3% des cas (Figure 16).

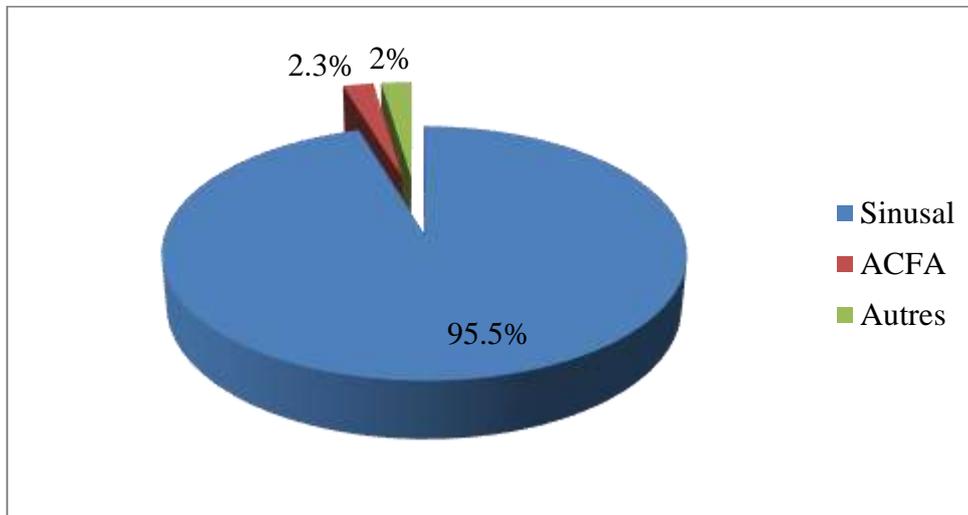


Figure 16. Rythme cardiaque à l'admission.

L'électrocardiogramme a objectivé un sus-décalage du segment ST dans le territoire antérieur chez 62% des patients (Figure 17).

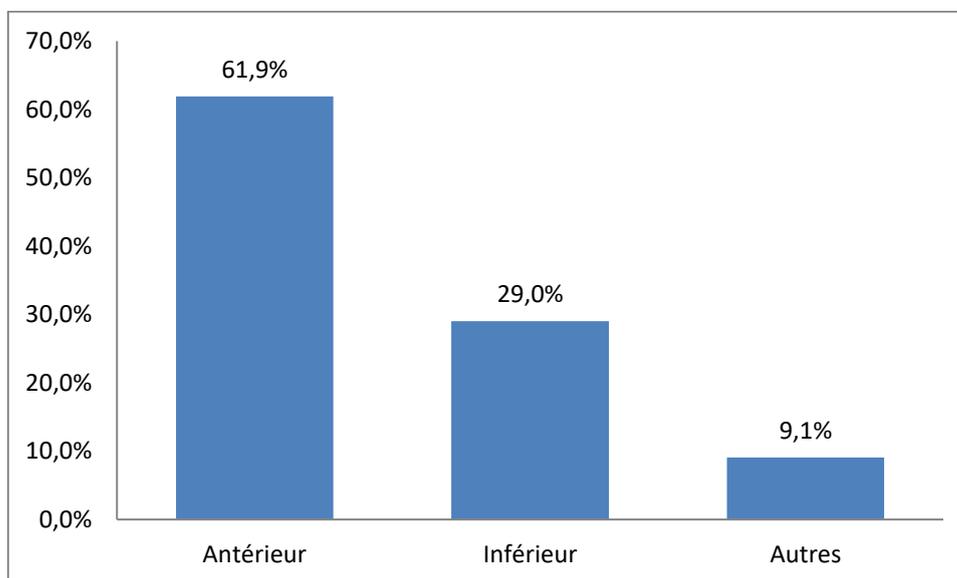


Figure 17. Les territoires de l'infarctus.

## 7. Le bilan biologique

Sur le plan biologique, on a noté une dyslipidémie chez plus de la moitié des patients avec un taux de LDLc élevé dans 62.3% des cas et un taux de HDL bas dans 66% des cas, il n'y a pas de différence significative entre les patients obèses et non obèses. Par ailleurs, une hypertriglycéridémie est retrouvée chez 53.3% des patients obèses par rapport à 34,1% chez les patients non obèses ( $p < 0,001$ ) (Tableau 7).

**Tableau 7. Bilan lipidique selon l'IMC**

	IMC $\geq$ 30 (N=176)		IMC < 30 (N=753)		P
	N	%	N	%	
LDLc > 1 g/l	81	62.3%	369	60.9%	0.764
HDLc < 0.45 g/l	87	65.9%	380	62.6%	0.475
TG > 1.5 g/l	69	53.5%	208	34.1%	<0.001

La numération formule sanguine (NFS) a révélé une anémie chez 6.3% des patients, une thrombopénie dans 5.7% des cas. Le taux de globules blancs était supérieur à 10 000 éléments/mm<sup>3</sup> chez 76.6% des patients, la CRP était élevée (>6mg/l) dans 61.1% des cas (tableau 9). On se basant sur la clearance de la créatinine une insuffisance rénale est retrouvée dans 45,5% des cas.

Les données biologiques sont résumées dans le tableau 8.

**Tableau 8. Le bilan biologique**

	%	N
CRP $\geq$ 6	61.1 %	175
Hyperleucocytose	76.7 %	176
Thrombopénie	5.7 %	176
Anémie	6.3 %	176
Glycémie > 1.26 g/l	49.2 %	128
LDL c > 1 g/l	62.3 %	130
HDL c < 0.45 g/l	65.9 %	132
TG > 1.5 g/l	53.5 %	129
CC de la créatinine		
$\geq$ 90 ml/min	54.5%	96
60–90 ml/min	34.7%	61
30–60 ml/min	8%	14
<30 ml/min	2.8%	5

## 8. L'écho-Doppler cardiaque

La fraction d'éjection du ventricule gauche était conservée ( $\geq 50\%$ ) chez 39.2% des patients, modérément altérée ( $40\% \leq FE < 50\%$ ) chez 30.1% des malades et altérée ( $< 40\%$ ) dans 30.7% des cas (Figure 18).

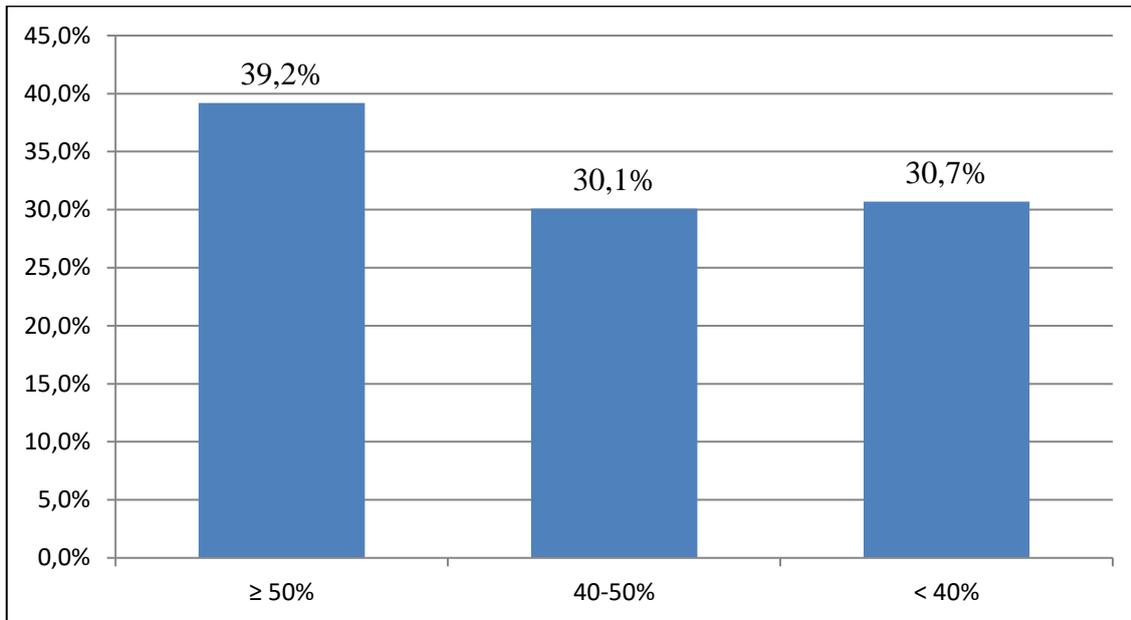


Figure 18. La fraction d'éjection

## 9. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques

69.4% de nos patients avaient une épaisseur intima-média supérieure à 1 mm et/ou une plaque sur les troncs supra-aortiques. Une sténose significative était retrouvée chez 2.3% de nos patients (N= 173) (Figure 19).

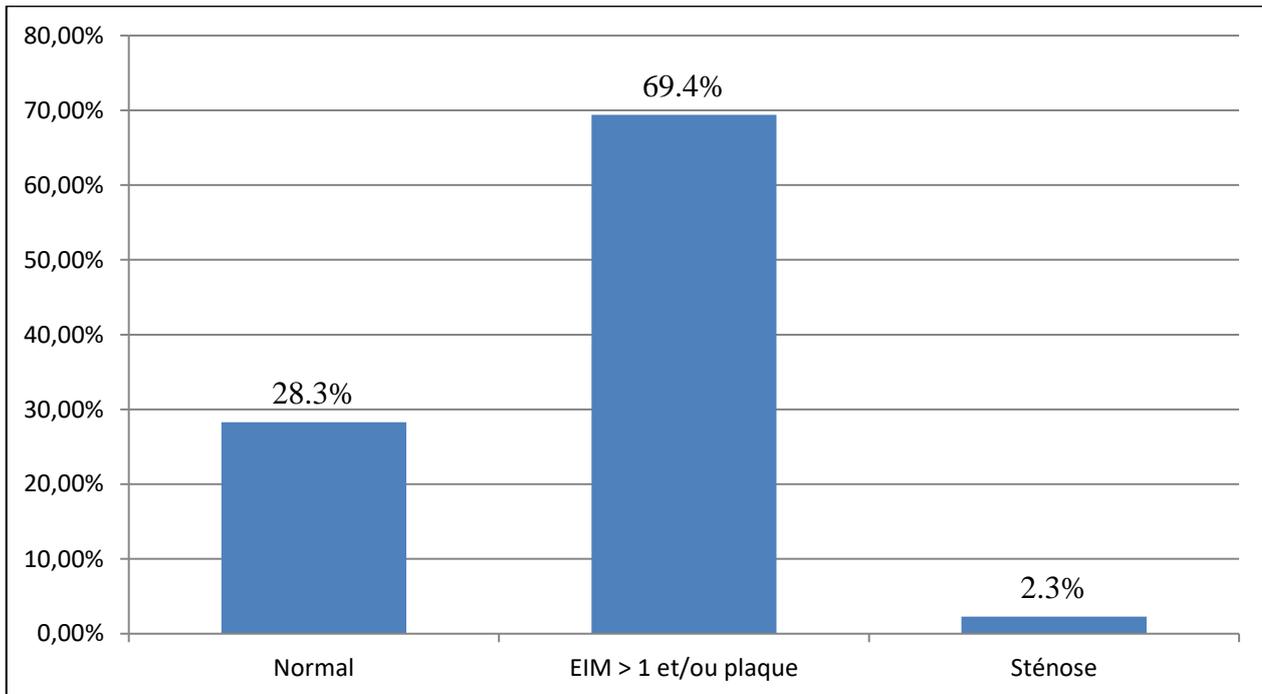


Figure 19. Les résultats de l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques.

### III. La prise en charge thérapeutique

#### 1. La thrombolyse

Le ténecteplase (METALYSE®) est le thrombolytique utilisé chez tous les patients. Les contre-indications du traitement thrombolytique ont été parfaitement respectées.

➤ Résultats de la thrombolyse

Le succès de la thrombolyse jugé sur des critères de reperfusion cliniques et électriques a été retenu chez 97.2% des patients (Figure 20). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de succès de la thrombolyse chez les obèses et les non obèses. La comparaison entre le succès de la thrombolyse chez les obèses et les non obèses était non significative (97.2% obèses vs 97.3% non obèses). (Tableau 9 )

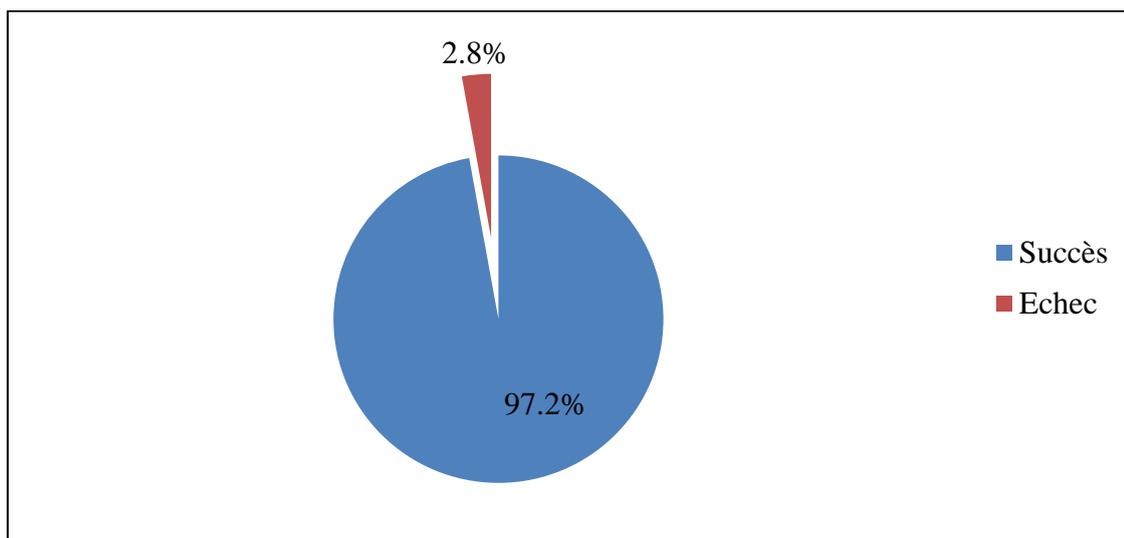


Figure 20. L'évolution immédiate après la thrombolyse.

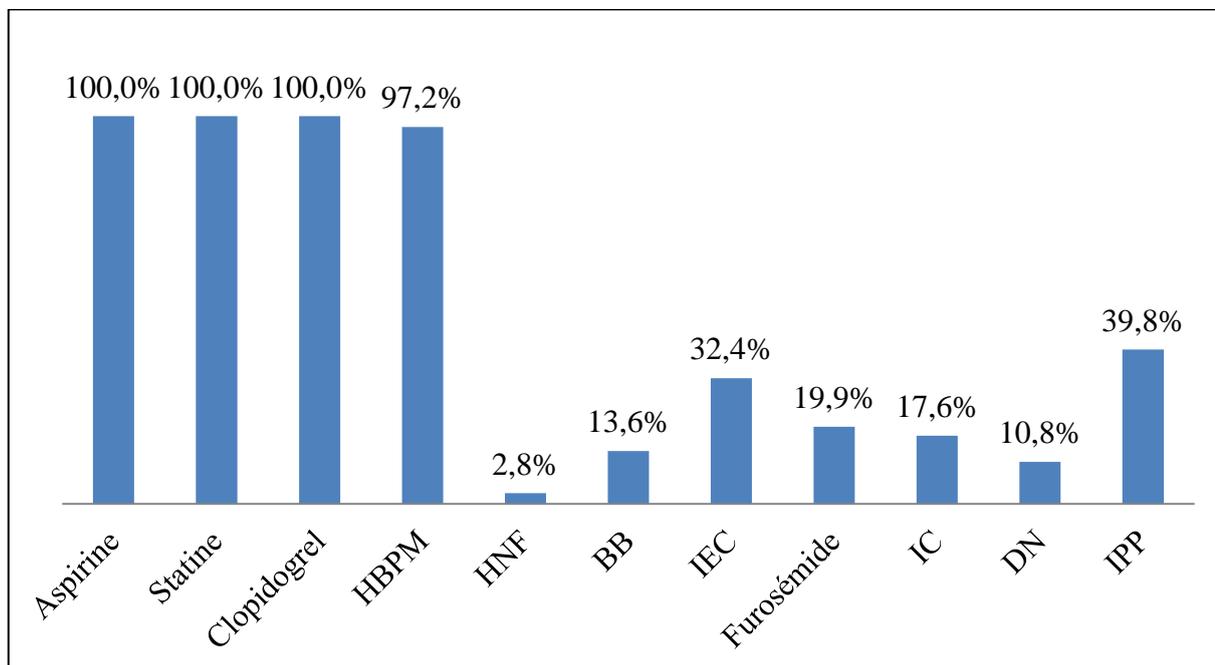
**Tableau 9. Succès de la thrombolyse selon l'IMC**

	IMC ≥ 30 (N=176)		IMC < 30 (N=753)		P
	N	%	N	%	
Succès de la thrombolyse	171	97.2%	733	97.3%	1.000

## 2. Le traitement adjuvant

Tous les malades de notre série ont reçu à l'admission l'aspirine, le clopidogrel en fonction de l'âge et une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avant la thrombolyse.

Le bêtabloquant (BB) a été prescrit à l'admission chez 13.6% des patients. 32.4% des patients ont été mis sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à l'admission et les diurétiques ont été administrés dans 19.9% des cas (Figure 21).

**Figure 21. Traitement instauré à l'admission**

### 3. La coronarographie

La coronarographie a été réalisée chez 108 patients soit 61.4% de l'ensemble des malades. Elle a objectivé des lésions significatives chez 92.6% des patients. Elle a mis en évidence une atteinte mono-tronculaire dans 30.4% et une atteinte multi-tronculaire dans 69.6% des cas.

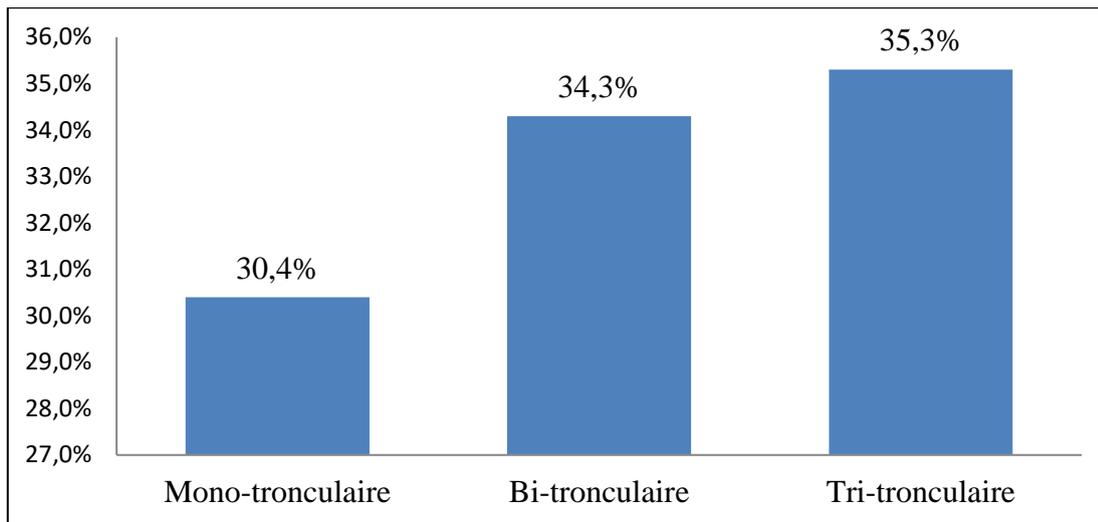


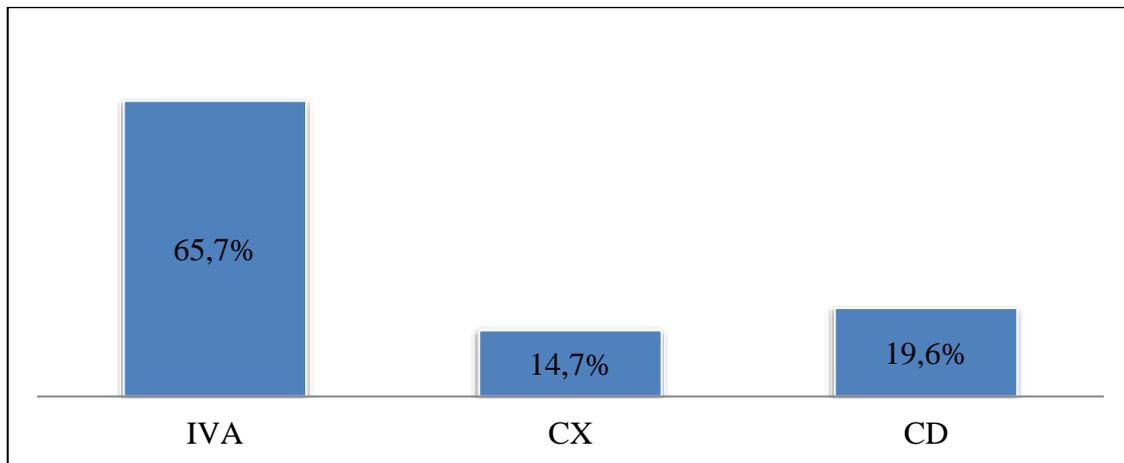
Figure 22. Les résultats de la coronarographie.

L'étude comparative entre les patients obèses thrombolysés et les non obèses n'a pas objectivé de différence significative par rapport à la sévérité de l'atteinte coronaire (Tableau 10).

Tableau 10. Sévérité de l'atteinte coronaire selon l'IMC

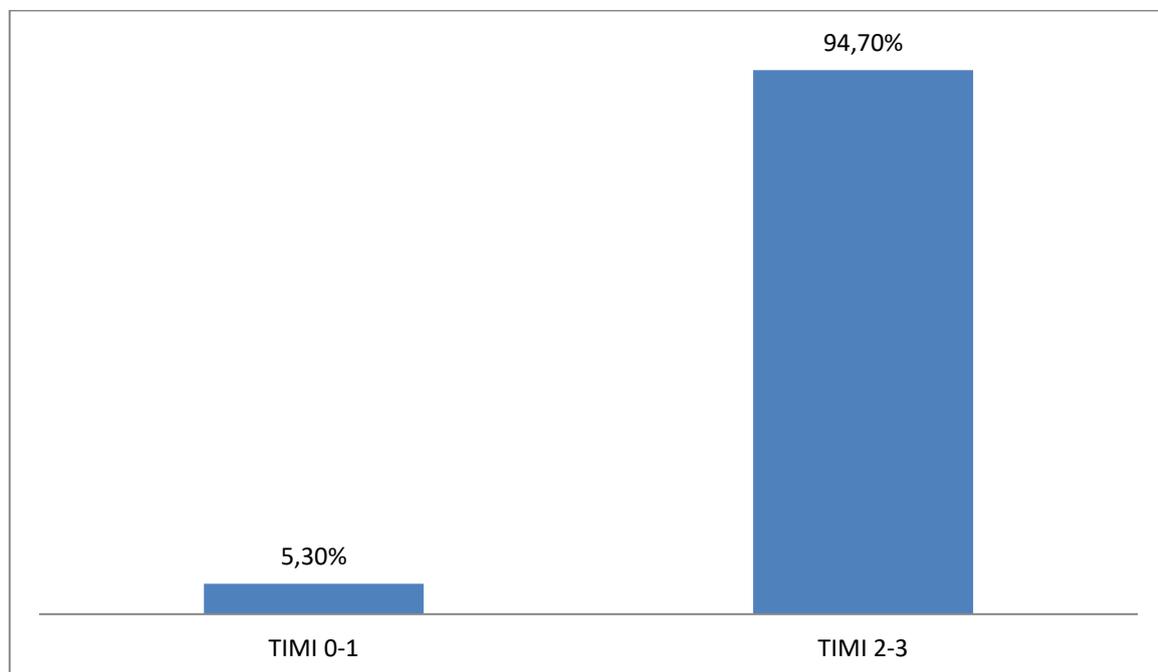
	IMC ≥ 30 (N=94)		IMC < 30 (N=417)		P
	N	%	N	%	
Nombre de vaisseaux atteints (N=579)					0.353
1	29	29%	163	34.0%	
2	35	35%	137	28.6%	
3	36	36%	179	37.4%	

L'artère coupable de l'infarctus était l'artère inter-ventriculaire (IVA) dans 65.7% des cas, la coronaire droite (CD) dans 19.6%, la circonflexe (CX) dans 14.7% des cas (Figure 23).



**Figure 23. L'artère responsable de l'infarctus.**

Après le succès de la thrombolyse, l'exploration angiographique a objectivé une perméabilité coronaire (flux TIMI 2 ou 3) chez 94.7% des patients (Figure 24).



**Figure 24. Le flux TIMI au niveau de l'artère responsable de l'infarctus en cas de succès de la thrombolyse.**

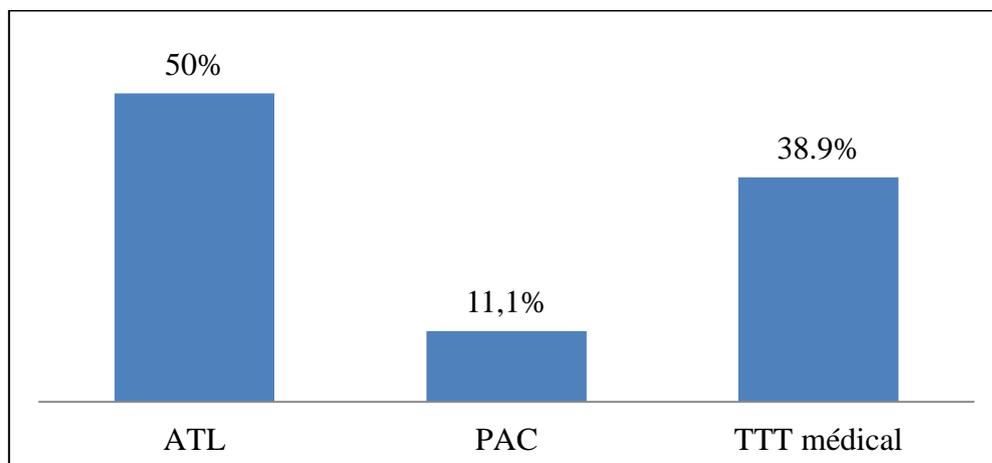
Le flux TIMI 2 ou 3 a été retrouvé chez 96.4 % des patients non obèses (Tableau 11).

**Tableau 11. Flux TIMI selon l'IMC**

	IMC $\geq$ 30 (N=94)		IMC < 30 (N=417)		P
	N	%	N	%	
Flux (en cas de succès et si coronarographie au cours de la même hospitalisation, N = 511)					0.629
0-1	5	5.3%	15	3.6%	
2-3	89	94.7%	402	96.4%	

#### 4. La stratégie thérapeutique

50% des coronariens obèses de notre série ont bénéficié d'une angioplastie (ATL). Le pontage aorto-coronaire (PAC) a été proposé chez 11.1% de nos patients. 38.9% de nos malades ont été traité médicalement (Figure 25).



**Figure 25. La décision thérapeutique après la coronarographie.**

## IV. L'évolution hospitalière

### 1. La mortalité hospitalière

La mortalité hospitalière dans ce sous groupe de patients obèses est de 1.1%.

### 2. Complications hémorragiques lié à la thrombolyse

Les complications hémorragiques sont survenues dans 1.1% des cas. Les patients obèses ont présenté moins de complications hémorragiques : 1.1% pour un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> vs 4% pour un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> ( p=0.06) (Tableau 12).

**Tableau 12. Les complications hémorragiques selon l'IMC.**

	IMC $\geq$ 30 (N=176)		IMC < 30 (N=753)		P
	N	%	N	%	
Complications hémorragiques	2	1.1%	30	4.0%	0.062

### 3. Les complications liées à l'infarctus du myocarde

L'insuffisance cardiaque a compliqué l'infarctus du myocarde dans 35.8% des cas. 1.1% des patients ont présenté une récurrence ischémique. 9.1% des patients ont présentés des troubles de rythme ventriculaires graves et 8% ont présentés une fibrillation auriculaire. Il n'y avait pas de différence significative concernant ces complications par rapport à la population non obèses (Tableau 13).

Il n'avait pas de différence significative en terme de mortalité hospitalière chez les patients obèses et non obèses (1.1% vs 1.7% ; p=0.82).

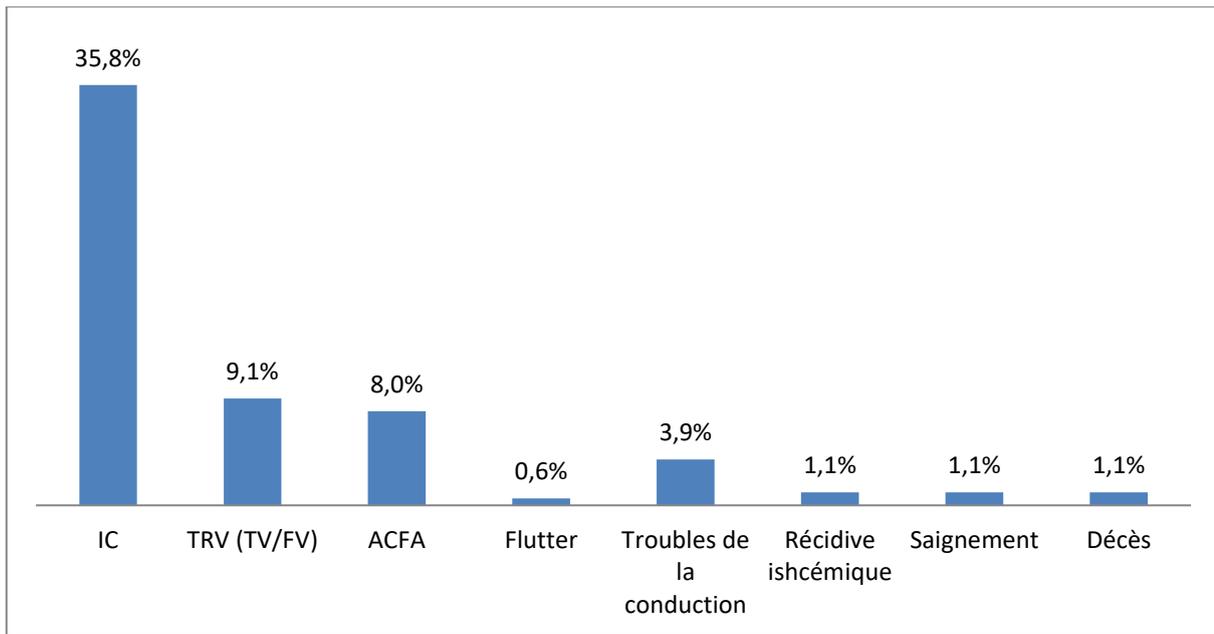


Figure 26. L'évolution hospitalière

Tableau 13. L'évolution hospitalière selon l'IMC

	IMC ≥ 30 (N=176)		IMC<30 (N=753)		P
	N	%	N	%	
Insuffisance cardiaque	63	35.8%	185	24.6%	0.002
Récidive ischémique	2	1.1%	39	5.2%	0.019
Troubles du rythme					
TV	9	5.1%	38	5.0%	0.971
FV	7	4.0%	16	2.1%	0.248
ACFA	14	8.0%	71	9.4%	0.541
Troubles de la conduction					
BAV complet	5	2.8%	32	4.2%	0.390
BSA	2	1.1%	11	1.5%	1.000
AVC ischémique	0	0%	11	1.5%	0.235
Complications hémorragiques	2	1.1%	30	4.0%	0.062

## V. Traitement prescrit à la sortie

La majorité des patients a été mise sous aspirine à la sortie. Le clopidogrel a été prescrit chez 89.6% des patients alors que 9.8 % des patients ont été mis sous antivitamine K (AVK) (Figure 27).

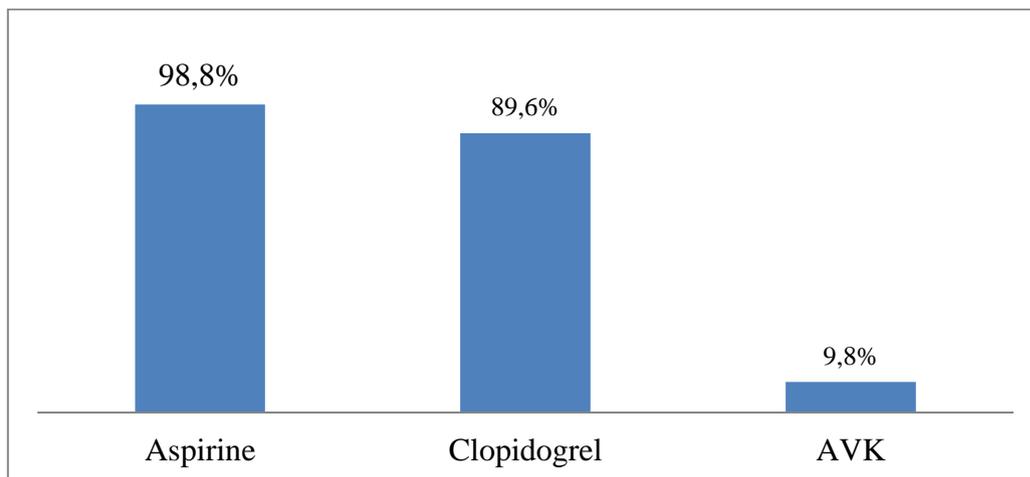


Figure 27. Traitement antithrombotique à la sortie.

Le bêtabloquant a été prescrit chez 84.4% des patients et l'IEC chez 78% des patients. 35.3% des malades ont été mis sous diurétique. Les patients ont été mis sous inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans 64.7% des cas (Figure 28).

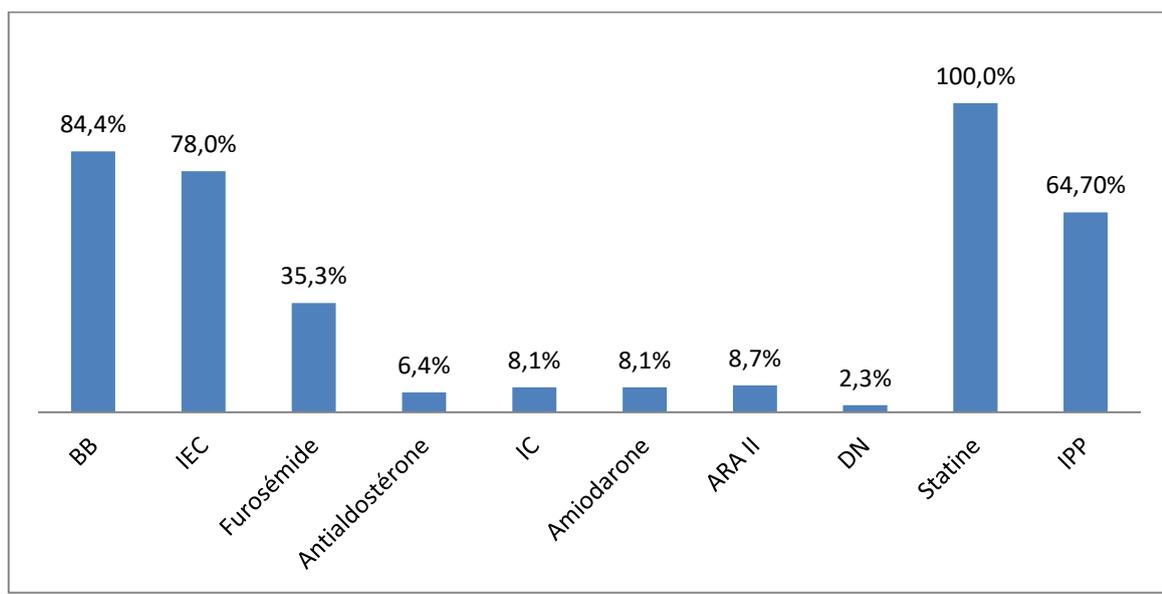


Figure 28. Les traitements prescrits à la sortie

## Notre étude en bref

- La prévalence de l'obésité chez le coronarien thrombolysé est de 17,6%.
- L'âge moyen des patients obèses thrombolysés est de 58 ans.
- 44,3 % des patients obèses thrombolysés sont hypertendus.
- 41,5 % des patients obèses thrombolysés sont diabétiques.
- 47,2 % des patients obèses thrombolysés sont des fumeurs.
- 75% des patients ont au moins deux facteurs de risque associés à l'obésité.
- La majorité des patients ont une obésité abdominale (86,4% des cas).
- Une obésité classe I est notée dans 81,3% des cas, une obésité classe II dans 14,7% des cas et une obésité classe III est retrouvée chez 4% des patients.
- Les patients sont souvent thrombolysés au delà de la 3ème heure après le début de la douleur (dans 82% des cas).
- L'artère coupable est retrouvée perméable dans 94,7% des cas de succès de la thrombolyse par ténecteplase.
- Les patients bi ou tri-tronculaires représentent 69,6% des cas.
- Le taux de complications hémorragiques liées à la thrombolyse est de 1,1%.
- Le taux de mortalité hospitalière est de 1,1%.

Les principales différences significatives sur le plan statistique par rapport à la population non obèse sont les suivantes:

- Chez les patients obèses, le pourcentage des femmes est plus important.
- Le taux de triglycérides est plus élevé.
- Les patients obèses ont plus de facteurs de risque cardio-vasculaires associés. C'est le cas notamment pour l'HTA et le diabète.
- Les patients obèses font plus d'insuffisance cardiaque à l'admission.
- Les complications hémorragiques sont moins fréquentes chez les patients obèses.
- Enfin, il n'y a pas de différence significative en terme de mortalité hospitalière entre les deux sous groupes.

# DISCUSSION

## **A. GENERALITES SUR L'OBESITE**

L'obésité et le surpoids sont définis par une accumulation excessive ou anormale de la graisse corporelle qui représente un risque pour la santé des individus(1). Ils sont responsables de plus de 4 million de décès/ an dans le monde. Le diagnostic de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille (TT) et le rapport taille/hanche (RTH).

### **I. Techniques de mesure de l'obésité**

#### **1. Index de masse corporelle**

C'est le moyen le plus simple pour mesurer l'obésité dans la population générale. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille exprimé en kg/m<sup>2</sup>. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit le surpoids par un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La sévérité de l'obésité est classée en fonction de l'IMC : obésité classe I (30 à 34,99 kg / m<sup>2</sup>), obésité classe II (35 à 39,99 kg / m<sup>2</sup>) et obésité classe III ( $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>) [1].

**Tableau 14. Classification du surpoids et de l'obésité en fonction de l'IMC selon**

**l'OMS [1]**

<b>Stades de l'obésité</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Poids idéal</b>	<b>18,5 à 24,9</b>
<b>Surpoids</b>	<b>25 à 29,9</b>
<b>Obésité modérée (classe I)</b>	<b>30 à 34,9</b>
<b>Obésité sévère (classe II)</b>	<b>35 à 39,9</b>
<b>Obésité morbide (classe III)</b>	<b><math>\geq 40</math></b>

Pischon et al ont montré, chez plus de 35000 personnes suivis sur une durée de 9,7 ans, que l'obésité, appréciée par l'index de masse corporelle (IMC), est un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues [2]. Une méta-analyse de 97 études a montré également une augmentation de la mortalité, chez les personnes présentant une obésité de classe 2 et 3 par rapport aux sujets ayant un IMC normal [3].

## **2. Le tour de taille et le rapport taille-hanche**

L'IMC est corrélé à la graisse corporelle totale et ne reflète pas la distribution de la graisse corporelle qui varie en fonction de l'âge, le sexe et l'origine ethnique. L'IMC seul ne permet pas par ailleurs de faire la distinction entre une personne ayant un excès de graisse et une personne ayant une masse musculaire élevée [4]. De ce fait, de nombreuses études ont montré que l'obésité basée sur le calcul de l'IMC seul n'est pas corrélée aux événements cardiovasculaires. L'étude INTER-HEART qui a inclus 72000 patients admis pour un infarctus du myocarde dans 52 pays, a démontré que dans tous les pays du monde et dans toutes les ethnies, il existe une relation entre le risque d'infarctus du myocarde et le rapport taille-hanche avec une valeur prédictive plus élevée que la relation établie avec l'indice de masse corporelle. La valeur du tour de taille ayant une valeur prédictive intermédiaire [5].

Une méta-régression utilisant des données regroupées à partir de 15 études prospectives incluant 258 114 personnes avec un suivi moyen de 5,9 ans a montré que l'obésité abdominale mesurée par le tour de taille et le rapport taille/hanche est significativement associée à une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires chez les hommes et chez les femmes. Une augmentation de 1 cm du tour de taille est associée à une augmentation de 2% du risque d'une maladie cardiovasculaire future et une augmentation de 0,01 du rapport taille/hanche est associée à une augmentation de 5% de ce risque [6]. L'obésité abdominale ou androïde

est définie par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme dans la population générale mondiale.

Dans une étude américaine prospective ayant inclus 43 636 femmes (Nurse's Health Study), l'association de l'obésité abdominale avec la mortalité a été étudiée [7]. Au cours d'un suivi de 16 ans, 3507 décès ont été identifiés dont 755 d'origine cardiovasculaire et 1748 liés à un cancer. La courbe de régression montre une association presque linéaire du tour de taille avec la mortalité de toutes causes confondues.

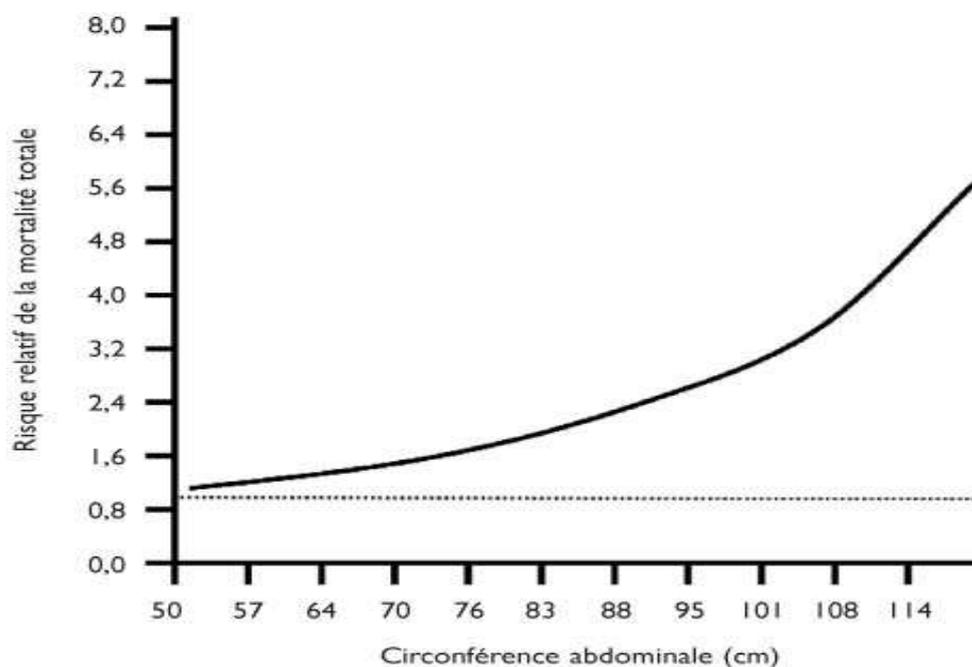


Figure 29. Risque relatif de la mortalité totale en fonction du tour de taille [7]

L'obésité abdominale est ainsi un facteur du risque majeur des maladies cardiovasculaires. Dans notre étude, 86,4 % des cas ont une obésité androïde évaluée par la mesure du tour de taille avec une nette prédominance féminine.

## **II. La prévalence de l'obésité dans le monde**

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique dans le monde entier. Le surpoids et l'obésité augmentent à des proportions épidémiques aux États-Unis et dans le monde [8]. Le nombre d'obèses dans le monde a triplé depuis 1975. En 2016, plus de 1.9 milliard d'adultes (personnes âgés de 18 ans et plus) étaient en surpoids parmi lesquels 650 millions d'obèses ce qui représente 13% de la population mondiale [1]. L'obésité affecte 33,9% des adultes aux États-Unis et entre 10 et 23% en Europe. Kelly et al ont estimé que 57,8% de la population mondiale sera en surpoids ou obèse d'ici 2030 [9].

Dans l'enquête française obEpi-Roche 2012, ayant inclus 25714 adultes (âgés de 18 ans et plus) représentatifs de la population française, 32,3 % des plus de 18 ans, soit 14,8 millions de personnes, sont en surpoids et 15 % soit 6,9 millions sont obèses. Parmi ces 15 % d'obèses, 10,7 % ont une obésité classe I, 3,1 % d'obésité classe II et 1,2 % d'obésité classe III. De 1997 à 2012, on observe presque un doublement de la population obèse de 8 à 15 %. La prévalence de l'obésité morbide est passée de 0,3 % en 1997 à 1,2 % en 2012. Elle augmentait avec l'âge dans les deux sexes avec un pic pour la tranche d'âge 55-64 ans [10]. La prévalence de l'obésité était plus élevée chez les femmes que chez les hommes [9] [10]. On retrouve cette prédominance féminine dans notre série où les femmes obèses thrombolysées représentent 36,9% des cas par rapport à seulement 15,8% pour les femmes non obèses avec une différence nettement significative ( $p < 0,001$ ).

## **B. OBESITE ET INFARCTUS DU MYOCARDE**

### **I. Epidémiologie**

L'obésité est un facteur de risque majeur modifiable de diabète, de maladie cardio-vasculaire et de cancers [11]. Par ailleurs, l'obésité et la surcharge pondérale sont associées à une diminution de l'espérance de vie et à une augmentation de la mortalité précoce surtout d'origine coronarienne [12]. Selon une collaboration de 57 études prospectives incluant près de 900000 adultes, il a été démontré que le surpoids et l'obésité sont des prédicteurs de morbi-mortalité par les maladies cardiovasculaires (MCV) [13]. Plus d'un quart des décès de causes connus étaient en rapport avec une cardiopathie ischémique. Cette mortalité d'origine coronarienne était fortement associée à l'IMC. Entre 25 et 50 kg/m<sup>2</sup>, toute augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> était associée à une élévation de plus de 40 % de la mortalité d'origine coronaire.

Selon les données du registre américain NCDR, la prévalence de l'obésité chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST était de 36,2% [14]. Dans notre registre, la prévalence de l'obésité était de 17,6%, nettement inférieure au registre américain, ceci peut être expliqué par la prévalence très élevée de l'obésité aux Etat-Unis.

## **II. Les particularités de l'IDM chez le patient obèse**

Il a été démontré que l'obésité est souvent associée à une dysfonction endothéliale [15] secondaire à une diminution de l'oxyde nitrique (NO). Une diminution du NO dans l'obésité peut être liée à une augmentation du stress oxydatif indépendamment du seuil de la glycémie et du diabète [16] et d'une augmentation de l'inflammation. L'ensemble de ces phénomènes ainsi que l'insulinorésistance, jouent un rôle important dans la genèse de l'athérosclérose [15] [17]. Par ailleurs, il est bien établi qu'un IMC plus élevé est associé à une inflammation chronique infra-clinique, qui se traduit par une augmentation des taux de protéine C-réactive (CRP) [18]. Dans notre étude 61.1 % des patients avaient une CRP élevée à l'admission.

Par ailleurs, l'obésité expose à un risque élevé d'athéro-thrombose. En effet elle est associée à un effet pro thrombotique caractérisé par une augmentation des facteurs de coagulation, une baisse de la fibrinolyse et une hyperréactivité plaquettaire. Ces anomalies de l'hémostase sont secondaires à une interaction entre l'insulinorésistance, l'inflammation, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale [19]. Par ailleurs, de nombreuses études prospectives ont clairement démontré que le fibrinogène, un marqueur puissant des maladies cardiovasculaires, est augmenté chez les sujets obèses. Par conséquent, on note chez ce groupe de patients une exagération de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation avec une atténuation de la fibrinolyse [20].

A la lumière de toutes ces données, l'obésité semble être souvent associée à la présence d'une athérosclérose précoce. En effet, plusieurs études ont montré l'impact de l'obésité sur l'extension de l'atteinte coronaire. L'examen post-mortem d'artères de jeunes adultes (15-34 ans) décédés accidentellement a démontré que l'étendue des stries lipidiques et des lésions plus complexes (plaque fibreuse, plaque avec

calcification ou ulcération) dans la coronaire droite et dans l'aorte abdominale était associée à l'obésité et à l'épaisseur du panicule adipeux [21]. TM Labounty et al ont montré que parmi les patients suspects de coronaropathie, référés pour un coroscanner, les individus avec un IMC élevé ont une atteinte coronaire plus étendue et plus sévère qui ne s'expliquent pas entièrement par la présence de facteurs de risque traditionnels. Un IMC plus élevé est indépendamment associé à un risque accru d'infarctus du myocarde à moyen terme [22]. Dans notre série, 71% des patients obèses avaient au moins une atteinte bi tronculaire contre 66% des patients non obèses avec une différence non significative ( $p=0,35$ ).

### **III. Obésité et autres facteurs de risque cardio-vasculaire**

De nombreuses études ont montré que l'obésité est un facteur de risque de la maladie coronaire indépendamment des autres facteurs de risque cardio-vasculaires [12]. Selon Empana et coll, il y a une corrélation proportionnelle entre l'adiposité abdominale et le risque de décès par mort subite d'origine cardiaque, et cette corrélation est indépendante des autres FR cardiovasculaires [23]. Dans notre travail, la majorité des patients obèses avaient également une obésité androïde (86.4% de cas).

Par ailleurs, l'obésité joue un rôle majeur dans l'aggravation des principaux facteurs de risque de la maladie coronaire, y compris l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, la dyslipidémie et le syndrome métabolique [24].

D'après l'étude ObEpi, 42,5 % des patients obèses ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire (comme une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, un diabète...) alors que seulement 18,6 % des sujets de poids normal ont un de ces facteurs de risque [10].

Dans notre série incluant des patients obèses à très haut risque, nous avons constaté que 75% des patients ont au moins deux autres facteurs de risques associés.

## **1. Obésité et hypertension artérielle**

Comme il a été longtemps démontré, l'hypertension artérielle représente un facteur de risque majeur fortement lié à l'infarctus du myocarde [25]. Plusieurs études épidémiologiques américaines ont conclu qu'il y a un rapport de causalité entre l'excès de poids et l'élévation de la tension artérielle, facteur de risque majeur des événements cardio-vasculaires. L'étude Framingham, a montré que 34% des hommes hypertendus et 62% des femmes hypertendues avaient un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  [26]. Les résultats de NHANES III ont indiqué que la prévalence de l'HTA augmentait progressivement avec l'augmentation de l'IMC, de 15% à un  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  à 42% à un  $IMC$  de  $30 \text{ kg/m}^2$  chez l'homme et de 15% à un  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  à 38% à un  $IMC$  de  $30 \text{ kg/m}^2$  chez la femme [27]. L'obésité abdominale était le facteur de risque le plus important conduisant à l'hypertension artérielle [28][29][30].

Dans notre série hospitalière, l'association entre obésité et hypertension artérielle a été constatée chez 44.3% des malades.

## **2. Obésité et diabète**

L'obésité, en particulier l'obésité abdominale, est un état d'insulinorésistance classique [31]. C'est un facteur de risque majeur pour la survenue du diabète sucré de type 2 et des maladies cardio-vasculaires [32] [33]. Guh et al ont montré une association significative entre le surpoids et l'incidence du diabète de type 2. En général, un  $IMC$  et un  $TT$  élevés étaient significativement associés au diabète de type 2 chez les hommes et les femmes [34].

**Tableau 15. Risque relatif de l'incidence du diabète DT2 en fonction de l'IMC et de tour de taille [34].**

	Tour de taille		IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	F > 80 cm H > 94 cm	F > 88 cm H > 102 cm	25 à 30	≥ 30
Hommes	2,27 [1,67- 3,10]	5,13 [3,81- 6,90]	2,40 [2,12- 2,72]	6,74 [5,55- 8,19]
Femmes	3,40 [2,42- 4,78]	11,10 [8,23- 14,96]	3,92 [3,10- 4,97]	12,41 [9,03- 17,06]

Eeg-Olofsson K et al ont montré que le surpoids et l'obésité augmente le risque des maladies cardiovasculaires chez les patient diabétique de type 2 [35]. Dans notre travail, l'association du diabète à l'obésité a été retrouvée chez 41,5% des patients.

### 3. Obésité et tabac

L'analyse des facteurs de risque cardiovasculaires dans les grands essais d'infarctus du myocarde thrombolysés par le ténecteplase notamment ASSENT-2 [36] et ASSENT-3 [37] ont montré que le tabagisme est le principal facteur de risque. Malgré cette prévalence, la relation entre le tabac et l'obésité n'a pas été démontré.

Une étude américaine a inclus 10 568 adultes de 18 ans et plus qui ont participé à l'enquête nationale d'examen de la santé et de la nutrition NHANES sur une période s'étalant du 1999 au 2010. Et la pour but d'étudier la relation entre les différentes classes de l'obésité et les autres facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats ont montré que la prévalence du diabète, de l'hypertension et de la dyslipidémie était plus élevée chez les adultes obèses que chez ceux en surpoids ou de poids normal, tandis que l'exposition au tabagisme (basée sur l'auto-évaluation ou les taux de nicotine) était plus faible. Le tabagisme était le seul facteur de risque pour lequel la prévalence n'a pas changé de façon significative dans aucun des groupes d'IMC [38].

Cette diminution de prévalence peut être expliquée par la causalité inverse, car des études ont montré que le tabagisme était associé à une perte de poids alors que l'arrêt du tabac associé à une prise de poids [39]. Dans l'étude INTERHEART, il n'y avait aucune preuve d'une interaction significative entre l'IMC et le tabagisme sur le risque d'infarctus du myocarde [5].

Dans notre étude, le tabagisme représente le premier facteur de risque cardiovasculaire associé à l'obésité et a été retrouvé chez 47,2% des cas.

#### **4. Obésité et syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique par le biais de sa combinaison de l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance et un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique associé, prédispose au risque de la maladie coronaire [40]. Une étude incluant 84 patients dans le but d'évaluer l'impact du syndrome métabolique sur l'infarctus du myocarde a objectivé que 26,1% cas ont répondu aux critères du syndrome métabolique. Les patients atteints de ce syndrome étaient plus âgés (86% avaient > 50 ans) et les femmes (27%) étaient plus touchées que les hommes (25%). Parmi les composants du syndrome métabolique, le taux de

triglycérides(TG) avaient la valeur prédictive positive la plus élevée (62%) dans l'IDM suivie par une glycémie à jeun élevée (55%)[41]. Dans notre série, le syndrome métabolique a été retrouvé chez 79,5% de nos patients avec une prédominance féminine (85,4% des femmes contre 76% des hommes).

La méta-analyse d'Austin et Hokanson qui regroupe 17 études prospectives examinant la relation entre la concentration plasmatique des TG et les maladies cardiovasculaires chez 46 413 hommes et 10864 femmes caucasiens suivis pendant 8,4 ans a montré que chaque augmentation de 1mmol/l de la concentration plasmatique des TG est associée à une augmentation statistiquement significative de 30% du risque cardiovasculaire chez l'homme et de 75% chez la femme [42]. Chez les patients obèses thrombolysés de notre registre, un taux de TG>1.5 g/l a été constaté dans plus de la moitié des cas (53,5%).

#### IV. Paradoxe de l'obésité

Hainer et coll. ont relevé une douzaine d'études montrant paradoxalement une mortalité cardio-vasculaire diminuée chez les obèses de classe I par rapport aux sujets de poids normal (IMC 20-25)[43]. De plus, dans une revue de 40 études de cohorte portant sur 250 000 patients coronariens, la mortalité cardio-vasculaire était également diminuée chez les patients en surpoids et chez les obèses de classe I mais augmentée chez ceux ayant un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> [44]. Par rapport aux sujets de poids normal, les obèses de classe I ayant subi une intervention coronarienne percutanée avaient un meilleur pronostic (parmi 4800 procédures) [45].

Les causes de ce «paradoxe de l'obésité» s'expliquent en partie par le biais de sélection des obèses survivants qui sont relativement âgés ( plus que 65 ans) et présentant déjà une atteinte cario-vasculaire. Cette population ayant bénéficiée d'un meilleur contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires et d'une meilleure hygiène de vie. De plus, l'IMC n'est pas une mesure précise de la composition corporelle et ne permet donc pas d'évaluer l'obésité abdominale, qui est associée au syndrome métabolique et donc au risque cardio-vasculaire [40].

Récemment, une étude britannique portant sur 296 535 personnes remet en cause le "paradoxe de l'obésité". Les chercheurs britanniques constatent que les personnes ayant un IMC entre 22 et 23 kg/m<sup>2</sup> ont un risque cardiovasculaire plus faible. Ils précisent qu'avec un IMC supérieur à 22 kg/m<sup>2</sup>, le risque de pathologie cardiovasculaire augmente de 13% pour chaque augmentation de 5,2 kg/m<sup>2</sup>chez les femmes et de 4,3 kg/m<sup>2</sup>chez les hommes. Quant au tour de taille, pour des hommes et des femmes ayant respectivement un tour de taille de 74 et 83 cm, le risque de pathologie cardiovasculaire augmente de 16% chez les femmes et de 10% pour chez les hommes pour 12,6 cm et 11,4 cm en plus respectivement [46].

## V. Obésité et thrombolyse

### 1. La thrombolyse

#### 1.1. Pharmacologie du ténecteplase

Les thrombolytiques transforment le plasminogène (inactif) en plasmine (active) permettant la destruction de la fibrine et la lyse du caillot. Les principaux agents thrombolytiques ainsi que leurs caractéristiques sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 16. Comparaison entre les différents agents thrombolytiques**

	Streptokinase STREPTASE®	Rétéplase RAPILYSIN®	Altéplase ACTILYSE®	Ténecteplase METALYSE®
Bolus	Non	Non	Non	Oui
Antigénicité	Oui	Non	Non	Non
Allergie	Oui	Non	Non	Non
Reperfusion	50 %	75 %	75 %	75 %
Fibrino-spécificité	Non	Oui	Oui	Oui
Coût	+	+++	+++	+++

Le ténecteplase (Metalyse) est une forme modifiée d'activateur tissulaire du plasminogène humain produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle présente une demi-vie prolongée et une forte fibrino-spécificité et une résistance à l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. Le ténecteplase (ou t-PA TNK) dérive également du rétéplase (rt-PA). Deux substitutions portant sur des sites de glycosylation sont à

l'origine d'une clairance quatre fois plus lente que celle du t-PA natif (Fig30.). Le remplacement de l'asparagine (Asn) par la thréonine (Thr) en position 103 a permis la prolongation de sa demi-vie. La substitution de la glutamine (Gln) par l'asparagine en position 117 a réduit sa clairance et a prolongé sa demi-vie et enfin, le remplacement de la séquence lysine (Lys) 296-histidine (His)297-arginine (Arg) 298-arginine 299 dans le domaine de la protéase par 4 résidus alanine (Ala) a rendu la molécule plus résistante au PAI-1[48], ce qui permet d'espérer une reperfusion plus rapide et une plus faible déplétion en fibrinogène circulant.

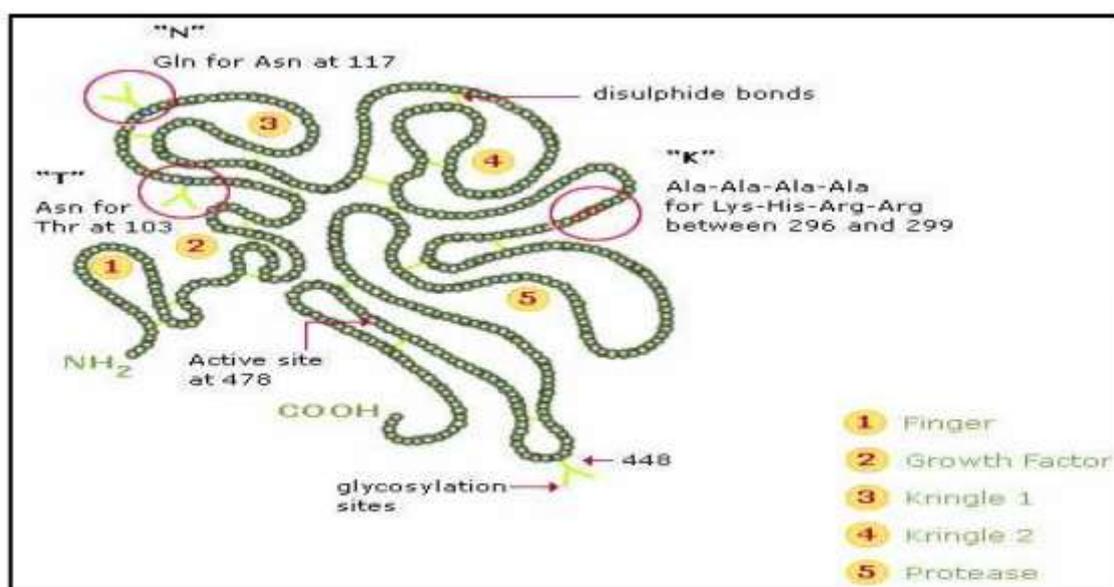


Figure 30. La structure moléculaire du ténecteplase

## 1.2. L'évidence médicale du ténecteplase

Le ténecteplase dérivé de l'actilyse, présente la plus grande affinité pour la fibrine et offre l'avantage d'une simplicité d'utilisation. Sa tolérance a été analysée dans l'étude ASSENT-1, qui a souligné l'importance de l'adaptation des doses au poids pour réduire le risque hémorragique [49]. Son efficacité a été analysée dans les études TIMI 10A [50] et TIMI 10B [51] menées par Cannon et al. Dans l'étude TIMI 10A, le taux de perméabilité coronaire (flux TIMI 2 et 3) à 90 minutes était de 76.8% pour une dose de

30 mg, de 79.1% pour une dose de 40 mg et de 88.2% pour une dose de 50 mg. Le taux de flux TIMI 3 était de 54.3% pour la dose de 30 mg, de 62.8% pour une dose de 40 mg et de 65.5% pour une dose de 50 mg. L'étude TIMI 10B avait montré qu'à la posologie de 40 mg, le ténecteplase présente le même taux de perméabilité coronaire et de flux TIMI 3 que l'actilyse en administration accélérée.

L'étude ASSENT-2, un grand essai de mortalité, ayant inclus 16 949 patients, a démontré que le ténecteplase (TNK-tPA) utilisé en un seul bolus adapté au poids, avait des niveaux de mortalité à 30 jours et d'hémorragie cérébrale identiques à ceux obtenus pour l'altéplase (rt-PA) en administration accélérée, avec une diminution de l'incidence des hémorragies extra-cérébrales [36]. Dans le sous-groupe des patients dont le délai "douleur-traitement" est supérieur à 4 heures, le TNK-tPA est plus efficace que le rt-PA (7 % vs 9,2 %  $p = 0,018$ ). La fibrino-spécificité du TNK-tPA explique probablement cette meilleure efficacité sur un caillot vieilli donc plus riche en fibrine.

### **1.3. Impact de l'obésité sur la reperfusion coronaire**

La dose du ténecteplase doit être ajustée en fonction du poids corporel et ne peut excéder 10 000 unités (50 mg de ténecteplase) pour un poids de 90 kg ou plus tout en gardant une efficacité en matière de reperfusion myocardique. Cette limitation de dose a été expliquée dans l'essai TIMI 10 B par un taux inacceptable d'hémorragie intracrânienne à 50 mg [51].

**Tableau 17. Posologie du ténecteplase en fonction du poids**

Poids du patient (Kg)	Dose de ténecteplase (mg)	Volume du ténecteplase à administrer (ml)
<60	30	6
60 ≤ - < 70	35	7
70 ≤ - < 80	40	8
80 ≤ - < 90	45	9
90 ≤	50	10

Iyengar et al ont analysé l'efficacité du ténecteplase dans une population d'infarctus du myocarde colligée au sein du registre indien. 15 222 patients ont été étudiés, le poids des patients thrombolysés n'a pas affecté le succès de la thrombolyse [52]. Dans notre étude le succès de la thrombolyse a été objectivé chez 97.2% des patients, ce taux est comparable au registre indien.

Mehta et al ont analysé les données de 7630 patients admis pour un IDM ST+ , à partir du registre MITRA PLUS, et qui ont bénéficié dans les premières 24 heures de la symptomatologie, soit d'une angioplastie coronaire (46 %) ou bien d'une thrombolyse (54 %) afin d'évaluer la mortalité intra-hospitalière et le risque hémorragique en fonction de l'IMC ( $IMC < 25$ ,  $25 \leq IMC < 30$  et  $IMC \geq 30$ ) dans les 2 stratégies thérapeutiques [53]. Le flux TIMI 3 retrouvé à la coronarographie chez les patients thrombolysés était à 86%, 88% et 88% respectivement. (Figure 31).

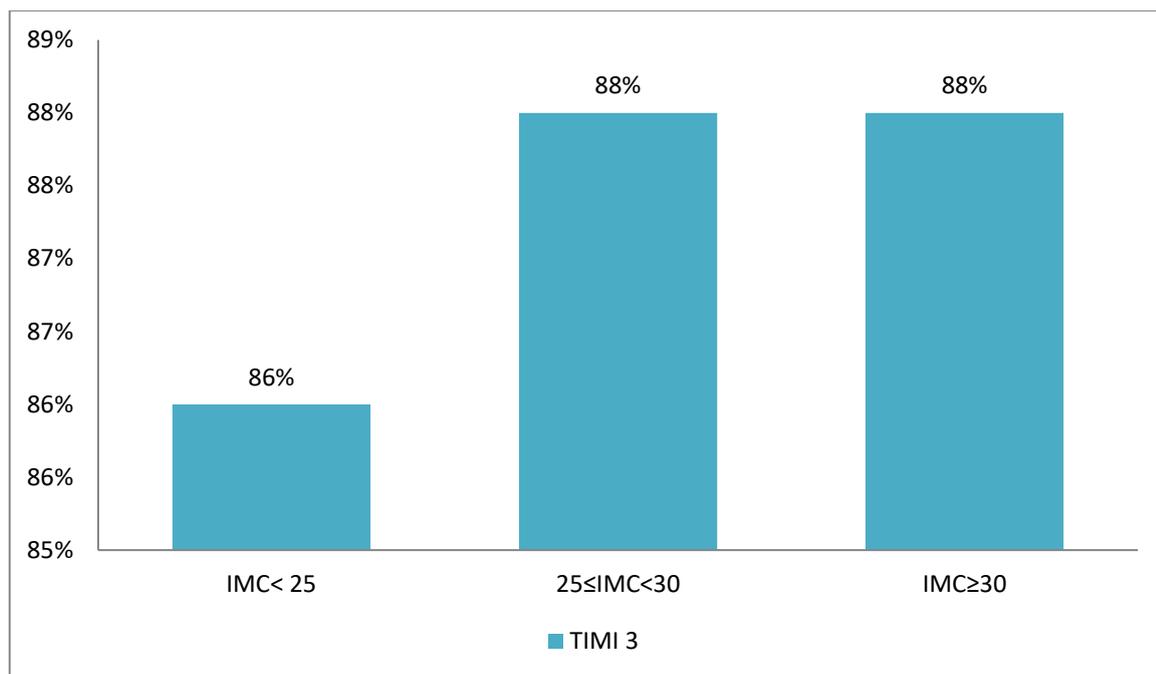


Figure 31. Flux TIMI 3 après thrombolysé en fonction de l'IMC [53]

Dans notre série, le flux TIMI 2–3 était retrouvé chez 94.7% des patients obèses et 96.4% chez les patients non obèses sans différence significative ( $p=0.62$ ). Le succès angiographique de 94.7% retrouvé dans notre étude peut s'expliquer d'une part par l'utilisation du ténecteplase dans un environnement anti-thrombotique favorable (enoxaparine–aspirine–clopidogrel) et d'autre part par le contrôle angiographique plus tardif laissant peut être plus de temps à l'artère coupable pour retrouver un flux TIMI 2 ou 3. Dans le même registre MITRA PLUS, la mortalité intra hospitalière était plus élevée chez les patients non obèses (figure 32).

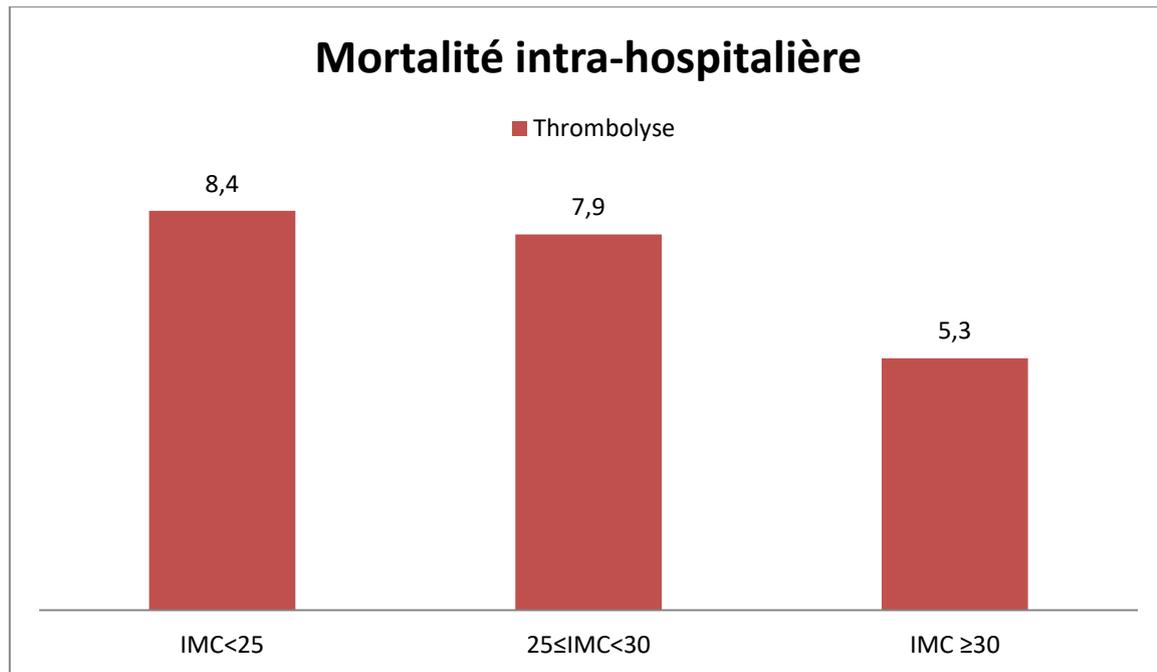


Figure 32. Mortalité intra-hospitalière dans les différentes catégories d'IMC [53]

Dans notre série, la mortalité intra-hospitalière était de 1.1 % chez les obèses, 1.7% chez les non obèses avec une différence non significative ( $p= 0.82$ ).

## 2. Traitement adjuvant

La lyse du caillot par le ténecteplase libère des plaquettes activées, ce qui expose au risque de réocclusion coronaire justifiant son association au traitement antiagrégant plaquettaire et au traitement anticoagulant. En outre, La prise en charge du patient coronarien obèse doit prendre en compte son état pro-thrombogène.

### 2.1. Aspirine

L'étude ISIS-2 a démontré l'intérêt de l'aspirine dans le maintien de la perméabilité coronaire après la thrombolyse : La mortalité à 35 jours était réduite de 23% chez les patients ayant reçu de l'aspirine seule, de 25% chez les patients ayant reçu la streptokinase seule, et de 42% chez les patients ayant reçu les deux traitements à la fois (aspirine et streptokinase) [54].

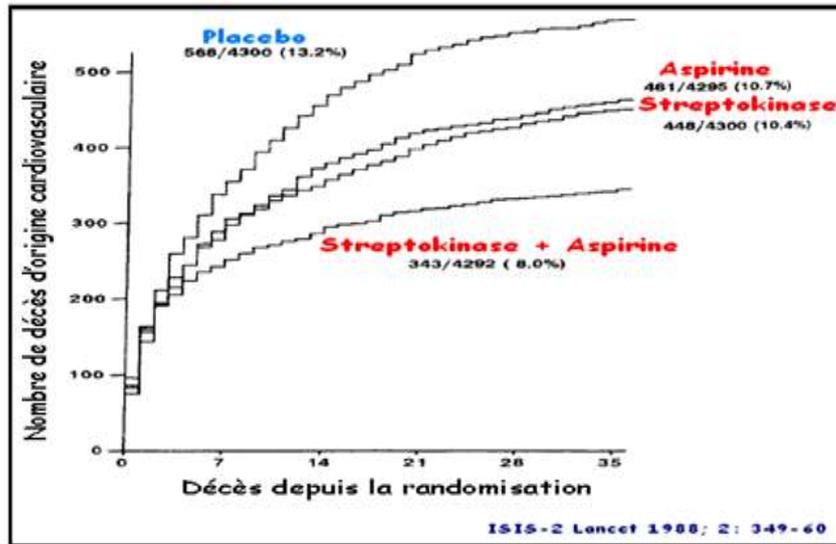


Figure 33. Les résultats de l'étude ISIS 2 [54].

Cependant, sa manipulation devient délicate chez le patient obèse pour des raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les changements physiopathologiques liés à l'obésité peuvent limiter l'absorption et la biodisponibilité de l'aspirine. En plus, l'obésité a un impact sur la fonction plaquettaire ainsi que sur sa durée de vie, ce qui peut aboutir à un échec de l'inhibition plaquettaire par l'aspirine [19]. Les patients obèses font partie de la catégorie de patients ayant une « haute réactivité plaquettaire à l'aspirine ». Cette dernière est définie par des tests biologiques comme étant l'échec de l'aspirine à inhiber de façon appropriée, les fonctions plaquettaires ou à inhiber la production de la thromboxane A2 [19]. Ceci prédispose les patients obèses à un risque plus important d'évènements cardio-vasculaires récurrents par rapport aux patients sensibles à l'aspirine [55]. De nombreuses études ont montré que l'efficacité de l'aspirine diminue lorsque l'IMC augmente [56][57] [58].

**Tableau 18. Efficacité de l'aspirine en fonction de l'IMC**

Etude	Taille de l'échantillon	Dose d'aspirine	Résultats
Tamminen et al.[56]	10 sujets non diabétiques et non obèses vs 11 non diabétiques obèses	50 mg	1 heure après l'administration de la dose, les obèses (IMC > 29 kg / m <sup>2</sup> ) avaient une haute réactivité plaquettaire.
Bordeaux et al. [57]	2014 sujets dont 830 étaient obèses	81 ou 325 mg	Les sujets obèses (IMC >29 kg / m <sup>2</sup> ) avaient une activité plaquettaire résiduelle la plus élevée par rapport aux non obèses après 14 jours pour les 2 doses administrés de 81 mg et de 325 mg.
Larsen et al. [58]	900 patients avec une cardiopathie ischémique stable	75 mg	Un IMC >29 kg / m <sup>2</sup> était un déterminant indépendant de la haute réactivité plaquettaire à l'aspirine.

En revanche, il n'y a aucune étude ayant prouvé l'intérêt d'un ajustement thérapeutique de la dose de l'aspirine chez les patients ayant une résistance à l'aspirine y compris les patients obèses. L'utilisation de dose plus élevée d'aspirine (300 mg) ne permet pas une réduction des évènements cardio-vasculaires par rapport aux doses

habituelles chez les patients ayant une résistance à l'aspirine [55]. Par ailleurs, il a été démontré que la perte du poids par une chirurgie bariatrique améliore l'effet de l'aspirine [59].

Dans notre étude, tous les patients ont reçu 500 mg d'aspirine par voie injectable avant la thrombolyse. Par la suite tous les patients ont été mis sous 100 mg d'aspirine en association avec le clopidogrel, la même dose utilisée chez les patients non obèses dans notre registre.

## **2.2. Clopidogrel**

Le bénéfice du clopidogrel chez le patient thrombolysé ne diffère pas entre patients obèses et non obèses. L'étude CLARITY-TIMI 28 [60] avait pour objectif de comparer le clopidogrel (une dose de charge initiale de 300 mg, puis 75 mg par jour) au placebo, en addition au traitement conventionnel comprenant un agent fibrinolytique, l'aspirine, et l'héparine. Dans le groupe ayant reçu le clopidogrel, on note dès la première semaine une diminution relative de 36 % du critère primaire de l'étude, artère occluse flux TIMI 0 ou 1, récurrence d'IDM ou décès avant la coronarographie (11,7 vs 18,4 % ;  $p < 0,001$ ). Le bénéfice persiste à 30 jours avec une diminution de 20 % des événements cliniques (décès d'origine cardiovasculaire, récurrence d'infarctus, ischémie récidivante conduisant à une revascularisation en urgence) (11,6 vs 14,5 % ;  $p = 0,026$ ). Aucune différence significative de l'incidence des saignements majeurs et des hémorragies cérébrales n'a été notée (1,1 vs 1,3 % ; ns)[60].

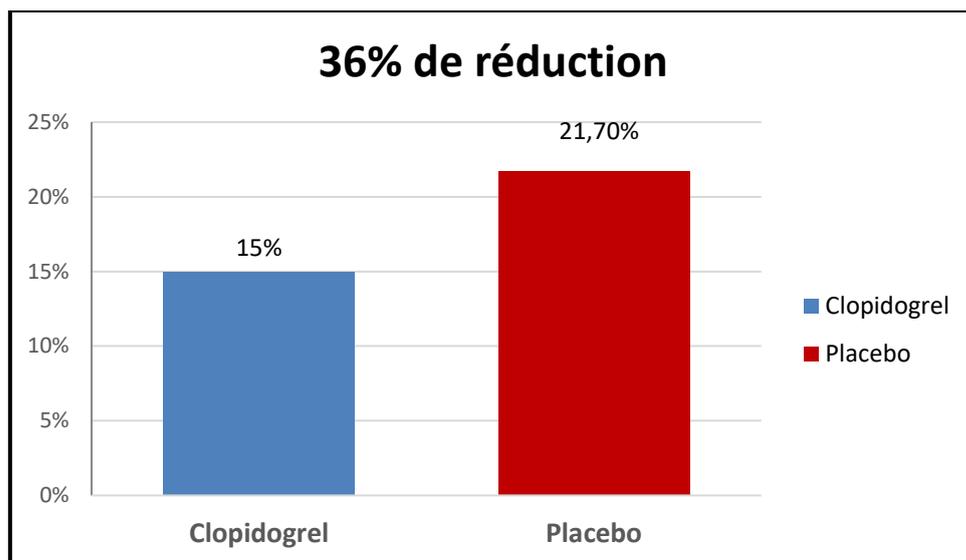


Figure 34. Etude CLARITY TIMI 28 : réduction de 36% des critères primaires (artère occluse flux TIMI 0 ou 1, récurrence d'IDM ou décès) [60].

Ces résultats ont été confirmés par l'étude chinoise COMITT/CCS2 [61] portant sur plus de 45 000 patients qui a comparé le clopidogrel sans dose de charge au placebo dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST dont 50 % ont été thrombolysés. A 30 jours, le clopidogrel a réduit de 7 % le risque relatif de décès (8,1 vs 7,7 % ;  $p = 0,003$ ), et de 9 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (critère principal combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès) (10,1 vs 9,3 % ;  $p = 0,002$ ). Là encore, l'incidence des saignements majeurs était semblable dans les deux groupes (0,58 vs 0,54 % ; ns).

La particularité des sujets obèses se traduit par la mauvaise réponse au clopidogrel et son impact au long cours. L'obésité a été décrite comme ayant une influence sur le métabolisme du clopidogrel et a comme conséquences une augmentation de l'agrégation plaquettaire (54). Des études ont montré que les patients en surpoids ou obèses avaient une agrégation moyenne relative de 20% plus élevée par rapport aux patients avec un IMC < 25 et cet effet a persisté même après une augmentation de la dose de clopidogrel à 600 mg [62][63].

Gaglia et al ont mené une étude chez 251 patients candidats à une angioplastie coronaire et ayant reçu 600 mg de clopidogrel comme dose de charge ou 75 mg dans les 5 jours précédents l'intervention. L'étude a montré une mauvaise réponse anti-plaquettaire au clopidogrel dans le groupe de patients ayant un IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> [64].

L'essai randomisé LEADERS a montré que l'IMC est un prédicteur des événements cardiovasculaires majeurs à 1 an de suivi après une angioplastie coronaire même chez les patients sous clopidogrel 75 mg/ jour (8,7% en cas de poids normal, 11,3% en cas de surpoids et 14,5% chez les patients obèses,  $p = 0,01$ ) [65]. Ceci peut être expliqué par les anomalies de l'hémostase rencontrées chez les obèses.

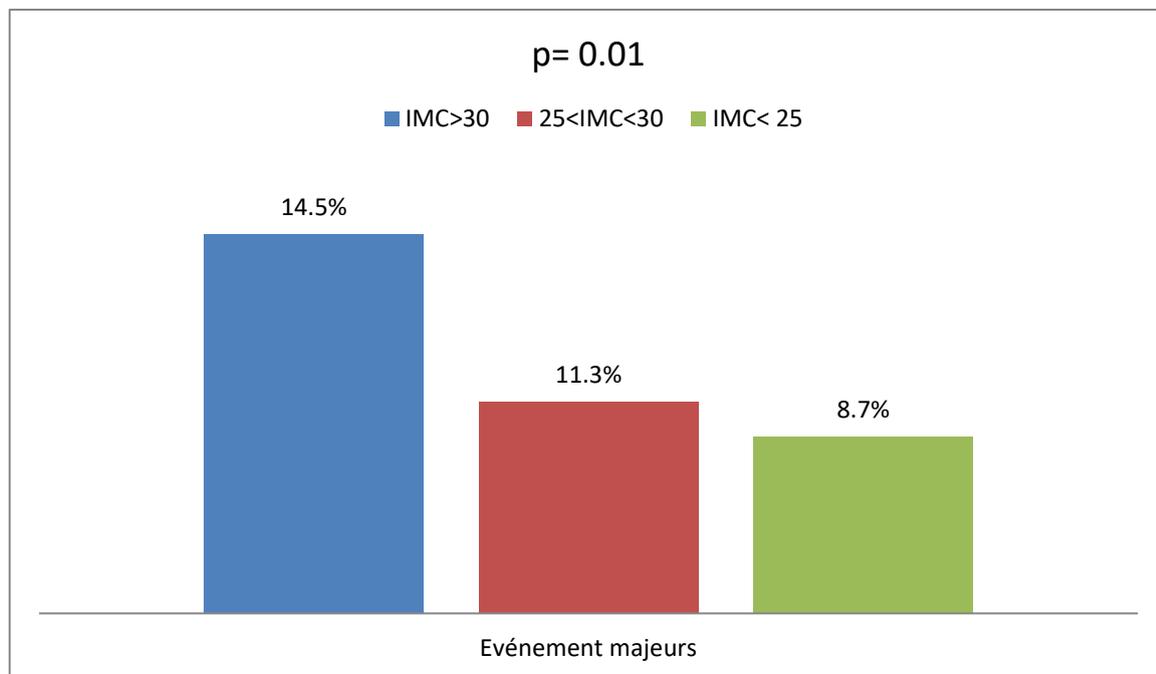


Figure 35. IMC un prédicteur des événements cardiovasculaires majeurs à 1 an de suivi après une angioplastie coronaire [65].

Dans notre étude, tous les patients ont reçu le clopidogrel a une dose de charge de 300 à 600mg pour les patients âgés de moins 75 ans et une dose de 75 mg pour les patients âgés de plus de 75 ans. La dose n'a pas été modifiée par rapport à la population non obèse.

### **2.3. L'héparine**

L'étude ASSENT-3 avait comparé l'association ténecteplase–enoxaparine à ténecteplase–HNF. L'enoxaparine a surclassé l'HNF en association au TNK–TPA tant sur le critère primaire de l'étude (mortalité à 30 jours, récurrence d'infarctus, ischémie réfractaire) (11,4 vs 15,4 % ;  $p = 0,0002$ ) que sur le critère composite (efficacité et sécurité à 30 jours), significativement amélioré dans le groupe enoxaparine + ténecteplase par rapport au groupe HNF + ténecteplase (13,7 vs 17 % ;  $p = 0,0037$ ) sans augmentation de taux d'hémorragies intracrâniennes (0,9 vs 0,9 %) [36].

L'étude EXTRACT-TIMI 25 a validé définitivement l'usage d'une HBPM (enoxaparine) dans la thromolyse (streptokinase, ténecteplase, reteplase et alteplase) de l'IDM en démontrant une réduction de 33 % des récurrences d'infarctus à 48h. Cependant une augmentation de 53 % des hémorragies majeures avec l'enoxaparine a été notée, mais le bénéfice clinique net, associant les critères d'efficacité (décès, IDM non fatal) et de sécurité (hémorragies majeures non fatales) restait en faveur de l'enoxaparine [66].

Dans le traitement de l'IDM, peu de données sont disponibles pour les patients présentant un poids > 150 kg. Pour l'héparine de bas poids moléculaire, il n'y a pas de majoration de l'activité anti-Xa chez les patients obèses sous enoxaparine (jusqu'à 144 kg) [67], sous dalteparine(jusqu'à 190 kg)[68] ou sous tinzaparine(jusqu'à 165 kg) [69].

L'étude de Spinler, une sous-analyse de l'étude CRUSADE, a conclu à une augmentation du risque de saignements lorsque l'énoxaparine dosée à 1 mg/kg/12h en sous cutané est donnée en fonction du poids réel chez des patients présentant un poids > 150 kg comparativement à une dose « ajustée » (dose médiane de 0,65 mg/kg/12h en sous cutané) [70].

Dans notre étude, l'énoxaparine a été associée au ténecteplase dans 97.2% des cas, et a été maintenue pendant un minimum de 5 jours à la dose de 1 mg/kg/12h sans dépasser 1cc/12h quelque soit le poids du patient.

## VI. Les complications hémorragiques chez les coronariens obèses thrombolysés

Le poids a été constamment incriminé dans les complications hémorragiques de la thromolyse. Dans l'étude ASSENT 2, il a été démontré que le risque hémorragique après la thromolyse était inversement proportionnel au poids (Figure 36) [71].

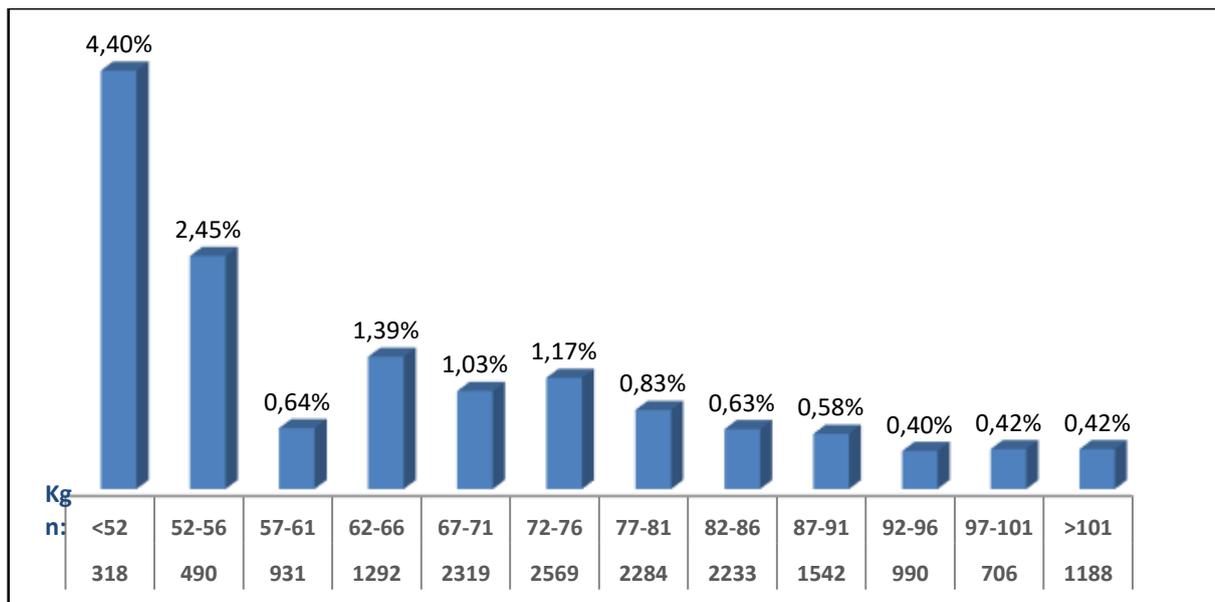
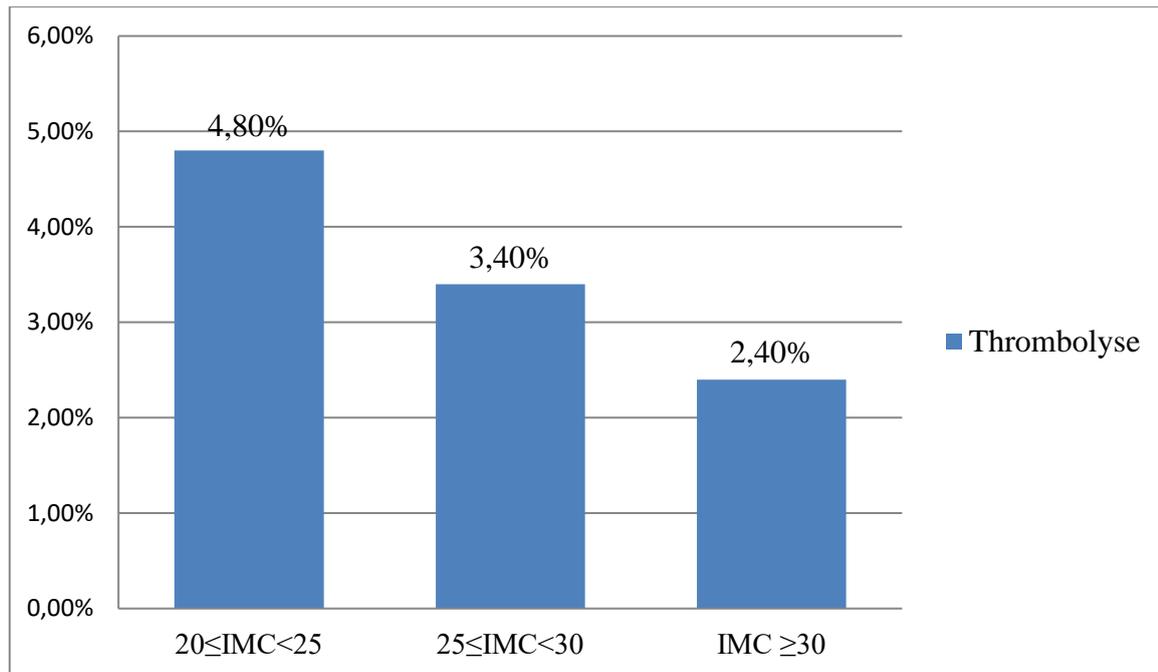


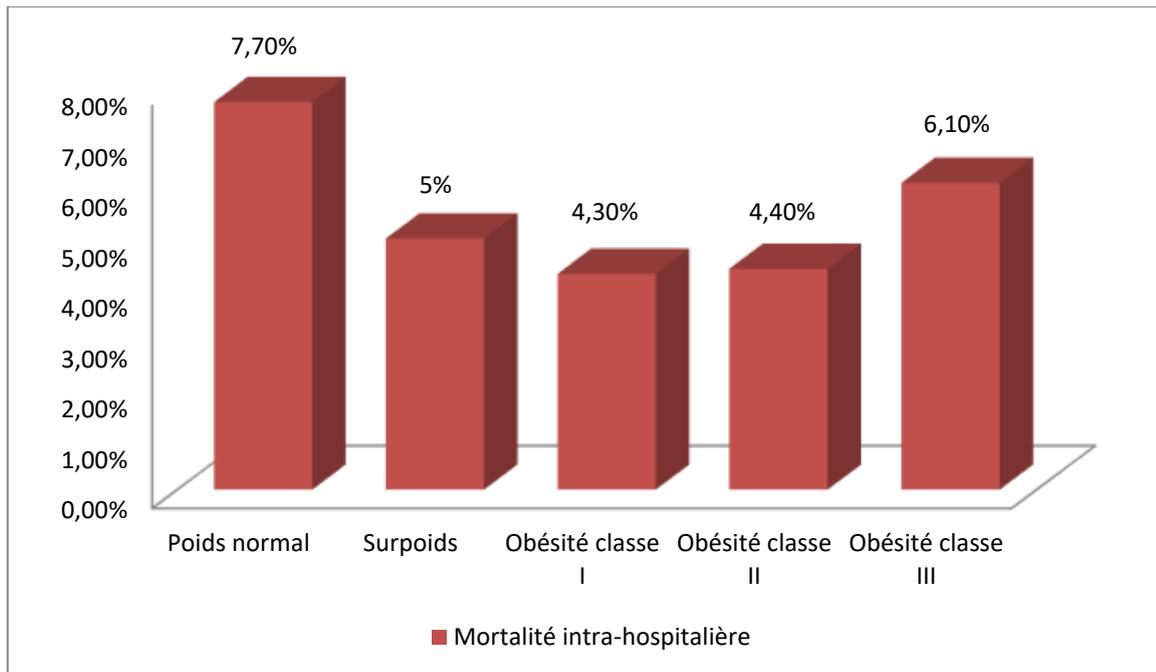
Figure 36. Corrélation entre le poids et les hémorragies intracrâniennes dans l'étude ASSENT 2 [71].

Dans l'essai INJECT, qui a comparé la streptokinase et la reteplase, l'incidence des complications hémorragiques était presque deux fois plus élevée chez les patients de faible poids (<65 kg) que chez les patients avec une surcharge pondérale (> 80 kg) [72]. Dans le même ordre d'idée, Mehta et al ont montré que le risque hémorragique était de 2,4% chez les patients obèses thrombolysés contre 8,2% chez les patients non obèses [52].



**Figure 37. Prévalence de l'hémorragie non fatale selon l'IMC [52].**

La comparaison des résultats de notre étude avec les données de la littérature confirme que les patients avec un  $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$  sont plus prédisposés à présenter des complications hémorragiques après thrombolyse que ceux ayant un  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (1,1% contre 4%,  $p : 0,06$ ). Das et al, ont analysé 50149 patients avec un IDM ST + à partir du registre NCDR afin d'étudier l'impact de l'obésité morbide ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) sur la prise en charge et le pronostic des IDM ST +. Le risque hémorragique était nettement plus élevée chez les patients avec un  $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ . Par contre, la mortalité intra-hospitalière était plus élevée chez les patients de poids normal, plus faible chez les patients en surpoids et les patients obèses classe I à II, puis augmentait à nouveau chez les patients ayant une obésité morbide classe III [14].



**Figure 38. La mortalité intra-hospitalière selon l'IMC [14].**

Cela peut être expliqué par le fait qu'un surdosage des traitements anti-thrombotiques survient probablement moins souvent chez les patients obèses, ce qui pourrait potentiellement atténuer le risque de saignement. En revanche, il est possible qu'un sous-dosage relatif des médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaire puisse contribuer à la surmortalité décrite dans cette étude [73]. Une hypothèse qui mérite une exploration plus approfondie avec des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ciblées spécifiquement sur les patients souffrants d'obésité de classe III.

Dans notre série, l'obésité morbide était peut fréquente, elle concerne 4% uniquement de l'ensemble des patients obèses.

# CONCLUSION

L'obésité est un facteur de risque majeur de la maladie coronaire et tout particulièrement de l'infarctus du myocarde. Elle aggrave les autres facteurs de risque cardio-vasculaire. La tendance à la thrombose ainsi que l'anatomie coronaire défavorable font la gravité de l'infarctus du myocarde chez le patient obèse. Si la prise en charge de l'infarctus reste globalement équivalente entre le patient obèse et non obèse, la difficulté de cette prise en charge dans ce sous groupe réside dans l'absence de consensus pour la gestion des traitements anti-thrombotiques et les difficultés techniques des procédures interventionnelles. Il n'y a pas beaucoup d'études qui se sont intéressées à la thrombolyse dans cette population spéciale. Notre travail a essayé d'apporter quelques données qui concernent la population marocaine et que l'on peut résumer comme suit :

- Le patient obèse marocain qui présente un IDM avec sus-décalage est souvent multifactoriel ce qui montre l'échec de la prévention primaire des facteurs de risque.
- La gestion de ces facteurs fait partie intégrante du management du patient obèse au même niveau que la perte du poids.
- Le ténecteplase prescrit dans le cadre du protocole anti-thrombotique moderne reste très efficace chez le patient obèse avec des taux de succès avoisinant les 95%.
- Le contrôle angiographique des patients obèses thrombolysés confirme la fréquence de l'atteinte multi-tronculaire et diffuse du processus athéroscléreux.
- Enfin, la fréquence de la mortalité intra-hospitalière et du risque hémorragique reste moins élevée chez le patient obèse.

# RESUMES

## Résumé

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Elle représente un facteur prédictif de la mortalité et elle fait partie des facteurs de risque modifiables responsables de la survenue de l'infarctus du myocarde. La relation entre l'obésité et la coronaropathie s'explique largement par l'accumulation de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire. En outre, l'obésité provoque un état d'inflammation chronique associée à l'insulino-résistance, au stress oxydatif et à la dysfonction endothéliale, jouant ainsi un rôle important dans la genèse de l'athérosclérose. Par ailleurs, l'obésité abdominale est mieux corrélée aux événements coronaires que l'obésité appréciée par l'indice de masse corporelle (IMC).

Nous avons essayé à la lumière de cette étude, réalisée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, de déterminer la prévalence de l'obésité chez le patient coronarien thrombolysé, de savoir les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du coronarien obèse, d'évaluer l'impact du poids sur les résultats de la thrombolyse, ainsi que d'évaluer le risque hémorragique de la thrombolyse chez ce sous groupe des patients.

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre FES-AMI (Acute myocardial infarction) du service de Cardiologie du CHU Hassan II. L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à juin 2019 pendant laquelle 176 patients obèses présentant un IDM avec sus-décalage du segment ST ont été thrombolysés par ténecteplase.

## **Abstract**

Obesity is a major public health problem in the world. It's a predictor of mortality and it's one of the modifiable risk factors responsible for the occurrence of myocardial infarction. The relationship between obesity and coronary artery disease is largely explained by a worsening of cardiovascular risk factors. In addition, obesity causes a chronic inflammation associated with insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction thus playing an important role in the genesis of atherosclerosis. Abdominal obesity is better correlated with coronary events than general obesity. In the light of this study, carried out in the cardiology department of the Hassan II University Hospital in Fez, we tried to determine the prevalence of obesity in thrombolysed coronary patients, to know the epidemiological and clinical characteristics of the obese coronary artery patient, to assess the impact of weight on the results of thrombolysis, as well as the hemorrhagic risk of thrombolysis in this subgroup of patients.

This is a prospective study taken from the FES-AMI (Acute myocardial infarction) register of the Cardiology department of the CHU Hassan II. The analysis covered a period from June 2006 to June 2019 during which 176 obese patients with myocardial infarction with ST segment elevation were thrombolysed with tenecteplase.

## ملخص

تشكل السمنة مشكلة صحية عامة في جميع أنحاء العالم. بحيث تعتبر مؤشرا هاما للوفيات وأحد عوامل الخطر القابلة للتعديل المسؤولة عن بداية احتشاء عضلة القلب. تفسر العلاقة بين السمنة ومرض الشريان التاجي إلى حد كبير من خلال تراكم العديد من عوامل الخطر القلبية الوعائية. بالإضافة إلى ذلك، تسبب السمنة حالة من الالتهابات المزمنة المرتبطة بمقاومة الأنسولين والإجهاد التأكسدي والخلل البطاني، وبالتالي تلعب دورًا مهمًا في نشأة تصلب الشرايين. علاوة على ذلك، فإن السمنة في منطقة البطن مرتبطة بشكل أفضل بأحداث الشريان التاجي أكثر من السمنة التي يتم قياسها بواسطة مؤشر كتلة الجسم

في ضوء هذه الدراسة التي أجريت في قسم أمراض القلب بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس، حاولنا تحديد مدى انتشار السمنة لدى مرضى الشريان التاجي ، معرفة الخصائص الوبائية والسريرية لهذه المجموعة من مرضى الشريان التاجي ، معرفة مدى تأثير الوزن على نتائج تجلط الدم، وكذلك لتقييم خطر النزيف من تحلل الخثرة في هذه المجموعة الفرعية من المرضى.

انه عمل استطلاعي انطلقا من سجل متلازمات الشريان التاجي الحادة بقسم أمراض القلب بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس وشملت الفترة الممتدة من من يونيو 2006 إلى يونيو 2019، التي سجلت علاج 1000 حالة جلطة قلبية بواسطة مذيبة الجلطة التكتبلاز منها 176 حالة مصابة بالسمنة.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 April 2020
- [2]. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–20.
- [3]. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013;309: 71–82
- [4]. Yajnik CS, Yudkin JS. The Y–Y paradox. *Lancet* 2004;363: 163
- [5]. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet* 2005; 366: 1640–9
- [6]. L. de Koning et al. WC and WHR as predictors of cardiovascular events. *European Heart Journal* (2007) 28, 850–856
- [7]. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality : Sixteen years of followup in US women. *Circulation* 2008;117:1658–67.
- [8]. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925–32.
- [9]. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(9): 1431–1437
- [10]. Eschwege E., Charles M–A, Basdevant A. ObEpi 2012, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité

- 
- [11]. Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes Rev.* 2011 Jan; 12(1):50–61
- [12]. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983 May; 67(5):968–77
- [13]. Prospective Studies Collaboration. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373(9669), 1083–1096.
- [14]. Sandeep R. Das; Karen P. Alexander et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *Journal of the American College of Cardiology* volume 58, issue 25 (2011).
- [15]. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, Bosello O, Lechi A. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 936–942
- [16]. Keaney Jr JF, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:434–
- [17]. Robert W Stout. Hyperinsulinemia and Atherosclerosis. *Diabetes* 1996, Jul; 45(Supplement 3): S45–S46

- 
- [18]. Wee CC, Mukamal KJ, Huang A, Davis RB, McCarthy EP, Mittleman MA. Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and Hispanic US adults. *Obesity* 2008;16:875–80.
- [19]. Nicholas B Norgard et al. Norgard NB. Obesity and Altered Aspirin Pharmacology. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):663–672.
- [20]. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002;3:85–101
- [21]. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15: 431–40.
- [22]. Troy M. Labounty, Millie J. Gomez, Stephan Achenbach et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13 874 patients, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, volume 14, issue 5 (2013).
- [23]. J P Empana 1, P Ducimetiere, M A Charles, X Jouven et al. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men:the Paris prospective study *Circulation* 2004;110:2781–85
- [24]. Todd Miller M, Lavie CJ, White CJ. Impact of obesity on the pathogenesis and prognosis of coronary heart disease. *J CardiometabSyndr*. 2008 Summer;3(3):162–7
- [25]. Dunn FG. Hypertension and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1(2): 528–32
- [26]. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al.

Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk:

the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1867–72.

- [27]. Brown CD, Higgins M, Donato KA et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res.* 2000 Dec; 8(9):605–19.
- [28]. Freeman DS. Trends and correlates of 3 class obesity in the US from 1990 through 2000. *JAMA* 2002 ; 228 : 1758–61.
- [29]. Poirier P. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin. *Hypertension* 2005;45:363–7.
- [30]. Chuang SY, Chou P, Hsu PF, Cheng HM, Tsai ST, Lin IF et al. Presence and progression of abdominal obesity are predictors of future high blood pressure and hypertension. *Am J Hypertens*
- [31]. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53(7):1270–1287.
- [32]. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. *Bailleres Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 13 : 221–237
- [33]. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097–1105.
- [34]. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
- [35]. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson P, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 Patients. *Diabetologia.* 2009;52:65–73.

- 
- [36]. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9180): 716-22.
- [37]. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358(9282):605-13
- [38]. Saydah, Sharon; Bullard, Kai McKeever, et al .Trends in Cardiovascular Disease Risk Factors by Obesity Level in Adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity* volume 22, issue 8 (2014)
- [39]. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. Audrain-McGovern J, Benowitz NL *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jul; 90(1):164-8.
- [40]. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Jan; 15(1):45-56
- [41]. Chandra, L; Pandey, S; Baral, N; Majhi, S; Acharya, P; Karki, P; Shrestha, S; Das, BKL. Prevalence of the metabolic syndrome in acute myocardial infarction and its impact on hospital outcomes. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009 Apr-Jun; 29(2): 52-55
- [42]. J E Hokanson , M A Austin. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996 Apr;3(2):213-9

- 
- [43]. V. Hainer I. Aldhoon–Hainerova. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013 (36)
- [44]. A Romero–Corral, VM Montori. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006 (368).
- [45]. CE Hastie, S Padmanabhan, R Slack. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010 (31).
- [46]. Stamatina Iliodromiti<sup>1</sup> , Carlos A. Celis–Morales<sup>2</sup> et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–8.
- [47]. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343 (8893): 311–22.
- [48]. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther.* 2001 Jul;23(7):982–97; discussion 981.
- [49]. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al. Safety assessment of single bolus administration of TNK–tPA in acute myocardial infarction : The ASSENT –1 trial. The ASSENT–1 investigators. *Am Heart J.* 1999 May;137(5):786–91.
- [50]. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al. TNK–tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose–ranging trial. *Circulation* 1997; 95:351–356

- [51]. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK–tissue plasminogen activator compared with front loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation* 1998; 98: 2805–14.
- [52]. Iyengar SS, Nair T, Hiremath JS et al. Pharmacologic Reperfusion Therapy with Indigenous Tenecteplase in 15,222 patients with ST Elevation Myocardial Infarction – The Indian Registry. *Indian Heart J* 2013; 65 (4):436–41.
- [53]. Rajendra H. Mehta, Anselmk. Gitt, Claus Junger et al. Body Mass Index and Effectiveness of Reperfusion Strategies: Implications for the Management of Patients with ST–Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Interventional Cardiology* volume 21, issue 1 (2008)
- [54]. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–60.
- [55]. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Association of laboratory–defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a Obesity and Altered Aspirin Pharmacology systematic review and meta–analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1593–9.
- [56]. Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Ykija rvinen H. Obesity is associated with impaired platelet–inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:907–11.
- [57]. Bordeaux BC, Qayyum R, Yanek LR, et al. Effect of obesity on platelet reactivity and response to low–dose aspirin. *Prev Cardiol.* 2010;13:56–62.

- 
- [58]. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, Wurtz M, Hvas AM, Kristensen SD. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One*. 2015;10:e0126767
- [59]. Norgard NB, Ma Q, Monte S. Aspirin responsiveness changes in obese patients following bariatric surgery. *Cardiovasc Ther*. 2017 Aug;35(4)
- [60]. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352 (12): 1179–89.
- [61]. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607–21.
- [62]. Sibbing D, von Beckerath O, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:203–205.
- [63]. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, Tanguay JF, Cannon CP, Topol EJ. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011;124:1132–1137.
- [64]. M.A. Gaglia Jr., R. Torguson, R. Pakala, et al., Relation of body mass index to on-treatment (clopidogrel + aspirin) platelet reactivity, *Am. J. Cardiol*. 108 (2011) 766–771
- [65]. Sarno G, Garg S, Onuma Y et al. The impact of body mass index on the one year outcomes of patients treated by percutaneous coronary intervention with

- Biolimus- and Sirolimus-eluting stents (from the LEADERS Trial). *Am J Cardiol* 2010;105:475-479.
- [66]. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-88.
- [67]. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(3):308-18.
- [68]. Smith J, Canton EM. Weight-based administration of dalteparin in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(7):683-7
- [69]. Hainer JW, Barrett JS, Assaid CA, et al. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost* 2002;87(5):817-23.
- [70]. Spinler SA, Ou FS, Roe MT, et al. Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):631-8.
- [71]. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al for the ASSENT 2 Investigators, Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22(24):2253-61.
- [72]. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995;346: 329-36.

انتشار السمنة لدى مرضى احتشاء عضلة القلب  
في المرحلة الحادة المستفدين من تدويب الجلطة بواسطة التينكتيبلاز  
( بصدد 176 حالة )

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/11/16  
من طرف

السيدة أمال يازغي مرتاح  
المزداة في 04 يوليوز 1992 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب  
الكلمات المفتاحية

احتشاء عضلة القلب - مؤشر كتلة الجسم - عوامل الخطر لأمراض القلب الوعائية - تدويب الجلطة - مضاعفات النزيف

اللجنة

الرئيس	السيد حفيظ أفضاض..... أستاذ في علم أمراض القلب والشرابين
المشرف	السيدة إكرام الحلو..... أستاذة في علم أمراض القلب والشرابين
أعضاء	السيدة لطيفة واهما..... أستاذة في علم أمراض القلب والشرابين
	السيد بايدي مولاي المهدي..... أستاذ في علم أمراض القلب والشرابين