



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 069/20

LES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES DE LA THROMBOLYSE
PAR TÉNECTÉPLASE À LA PHASE AIGUË DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE
(à propos de 40 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/10/2020

PAR

Mr. CHATAR AYMANE

Né le 14 Décembre 1993 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Infarctus du myocarde – Thrombolyse – Ténectéplase – Complications hémorragiques

JURY

M. AKOUDAD HAFID PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Cardiologie
Mme. LAHLOU IKRAM
Professeur de Cardiologie
Mme. OUAHA LATIFA } JUGES
Professeur de Cardiologie
M. BADIDI MOULAY EL MEHDI
Professeur de Cardiologie

PLAN

PLAN	1
ABRÉVIATION	6
INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODES	10
I. LES CRITERES D'INCLUSION :	11
II. LES CRITERES D'EXCLUSION :	11
III. LE PROTOCOLE DE LA THROMBOLYSE	11
IV. LE RECUEIL DES DONNEES :	15
V. LES DONNEES ANALYSEES :	15
1. Les données épidémiologiques :	15
2. Le mode de recrutement.....	15
3. Les facteurs de risque cardiovasculaire	15
4. Les antécédents.....	16
5. Le symptôme révélateur	16
6. Les délais d'admission.....	16
7. Les données de l'examen physique à l'admission.....	17
8. L'électrocardiogramme.....	17
9. Le bilan biologique	17
10. L'écho-Doppler cardiaque	17
11. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques.....	17
12. L'analyse du succès de la thrombolyse :	18
13. La coronarographie.....	18
14. L'évolution hospitalière.....	18
15. La mortalité à un an.....	18
RESULTATS	19

I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	20
1. La répartition selon l'âge:	20
2. La répartition selon le sexe :.....	21
3. Le mode et période de recrutement :	21
II. DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES :	23
1. Les facteurs de risque cardiovasculaires.....	23
2. Les antécédents :.....	25
3. Les délais de prise en charge :.....	25
4. L'examen physique à l'admission	26
a. La pression artérielle à l'admission	26
b. L'examen cardiovasculaire	26
5. L'électrocardiogramme à l'admission.....	27
6. Les données biologiques	28
7. L'écho-Doppler cardiaque	29
8. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques :.....	30
III. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	31
1. La thrombolyse	31
2. Le traitement adjuvant.....	31
3. Résultats de la thrombolyse.....	32
4. La coronarographie	32
IV. LES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES DE LA THROMBOLYSE :.....	34
1. L'hémorragie fatale	34
2. Les complications hémorragiques majeures	35
3. Les complications hémorragiques mineures.....	36
V. ANALYSE DES FACTEURS PREDICTIFS DE SAIGNEMENT APRES THROMBOLYSE :.....	37

VI. L'EVOLUTION HOSPITALIERE :	39
1. La mortalité hospitalière	39
2. Les événements cardiovasculaires	39
3. Les complications mécaniques	39
4. Les troubles du rythme et de la conduction	39
5. Traitement prescrit à la sortie	40
a. Le traitement antithrombotique prescrit à la sortie	40
b. Les autres traitements prescrits à la sortie	41
VII. LA MORTALITE A UN AN :	42
NOTRE ETUDE EN BREF	43
DISCUSSION	44
I. LE TENECTEPLASE A LA PHASE AIGUË DE L'IDM	45
1. La Thrombolyse dans l'IDM : Une thérapeutique fondée sur des preuves scientifiques.	45
2. Notion pharmacologique du ténecteplase :	46
3. Evidence médicale du ténecteplase :	48
4. Traitement adjuvant antithrombotique :	51
a. Les antiplaquettaires :	51
b. Les anticoagulants :	56
II. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES DES PATIENTS THROMBOLYSES :	59
1. Les hémorragies graves :	59
2. Les hémorragies mineures :	61
III. FACTEURS PREDICTIFS DE SAIGNEMENT DES PATIENTS THROMBOLYSES	62
1. L'âge avancé :	62
2. Le non obèse :	67

3. Le sexe féminin :	69
4. L'hypertension artérielle :	74
5. L'insuffisance rénale :	77
6. La race noire :	80
7. Le diabète :	82
IV. STRATIFICATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE DES PATIENTS THROMBOLYSES :	83
CONCLUSION	85
RESUMES	87
BIBLIOGRAPHIE	93

ABRÉVIATION

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

HNF	: Héparine non fractionnée
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Inhibiteur calcique
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de masse corporelle
IPP	: Inhibiteur de la pompe à proton
IVA	: Interventriculaire antérieure
IVD	: Intraveineuse directe
LDLc	: Lipoprotéine de basse densité
Lys	: Lysine
NFS	: Numération formule sanguine
PA	: Pression artérielle
PAI-1	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
rt-PA	: Altéplase
TG	: Triglycérides
Thr	: Thréonine
TNK-tPa	: Ténecteplase
TV	: Tachycardie ventriculaire
VG	: Ventricule gauche

INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST représente l'extrême urgence coronaire. La prise en charge thérapeutique est basée sur la désobstruction précoce de l'artère occluse soit par thrombolyse soit par angioplastie primaire selon la disponibilité et la rapidité de mise en œuvre de la stratégie de revascularisation. La thrombolyse, simple à administrer et ne dépendant pas d'un plateau technique, constitue un traitement de référence à la phase aiguë de l'IDM lorsque l'angioplastie primaire ne peut pas être réalisée. Son risque hémorragique potentiel, constitue malheureusement, le revers de la médaille de son efficacité.

Le but de ce travail réalisé au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients qui ont présenté des complications hémorragiques après thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'IDM.

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre FES-AMI (Acute myocardial infarction). L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à juin 2019 pendant laquelle 1000 patients présentant un IDM avec sus-décalage du segment ST ont été thrombolysés par ténecteplase dont 40 patients ont présenté un événement hémorragique.

A la lumière de ce travail, nous allons essayer de répondre aux questions suivantes:

- Quel est le degré de gravité des complications hémorragiques de la thrombolyse?
- Quels sont les événements hémorragiques les plus fréquemment retrouvés?
- Quels sont les facteurs prédictifs de saignement après thrombolyse?

MATERIEL ET METHODES

I. Les critères d'inclusion :

Les critères suivants devaient être présents pour inclure les patients :

- Age \geq 18 ans.
- Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST thrombolysé dans les premières 12 heures par ténecteplase (METALYSE®).

II. Les critères d'exclusion :

Les patients thrombolysés par streptokinase ou ayant bénéficié d'une angioplastie primaire ont été exclus de notre étude.

III. Le protocole de la thrombolyse

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



Figure 1: La boîte de thrombolyse.

L'aspirine :

Administrée à une dose variante entre 250 et 500 mg en intraveineuse directe (IVD). La voie orale a été prescrite au cas où le patient l'a reçue dans une autre structure avant son admission ou devant la non-disponibilité de la voie injectable.

Le clopidogrel :

- Age \leq 75 ans : une dose de charge de 300 mg à 600 mg est administrée.
- Age $>$ 75 ans : administration de 75 mg, sans dose de charge.

L'héparinothérapie

- Age \leq 75 ans avec absence d'insuffisance rénale : La dose administrée d'énoxaparine est de 30 mg en bolus en intraveineux, puis 15 minutes après, une injection sous cutanée de 1mg/Kg/12h pendant 5 jours ou jusqu'à la sortie du patient.
- Age \geq 75 ans : le bolus intraveineux n'est pas administré et l'injection sous-cutanée sera réduite à 0,75 mg/Kg/12h.

- 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 48 heures.

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, et un chronomètre est déclenché. La dose recommandée varie de 30 à 50 mg en fonction du poids du patient (tableau 1).

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

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, une demi-dose de ténecteplase a été prescrite dès la publication de l'étude STREAM en 2013.

A remplir obligatoirement en cas de décision de thrombolyse Nom et prénom du patient:

Contre-indications absolues	Cocher en cas d'absence
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	
Contre-indications relatives	Cocher en cas d'absence
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	
Contre-indications spécifiques	Cocher en cas d'absence
Réaction allergique connue à la streptokinase	
Terrain atopique connu	
Traitement antérieur par streptokinase	
	Cachet du Médecin

Figure 2. Les contre-indications de la thrombolyse

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.

Notre travail a consisté à étudier la population des patients qui ont présenté un évènement hémorragique après thrombolyse par ténecteplase à la phase aigue de l'IDM.

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.
- L'hypercholestérolémie.
- L'hypertriglycéridémie.

- La ménopause.
- L'obésité : on a procédé à la mesure de l'indice de masse corporelle et du périmètre ombilical systématiquement chez nos patients.

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 notamment l'aspirine et l'antivitamine K.

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'évaluation des pouls 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 :

1. Le rythme cardiaque.
2. Le territoire de l'infarctus.
3. 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.

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.

15. La mortalité à un an

La mortalité a été évaluée après un an de la survenue de l'IDM.

RESULTATS

I. Les données épidémiologiques :

1. La répartition selon l'âge:

L'âge moyen des 40 malades qui ont présenté un évènement hémorragique après la thrombolyse était de 59,39 ans avec des extrêmes d'âge entre 37 ans et 81 ans. Le pic de fréquence se situait entre 60 et 69 ans (Figure 3).

40 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans, alors que 7,5 % étaient âgés de plus de 75 ans.

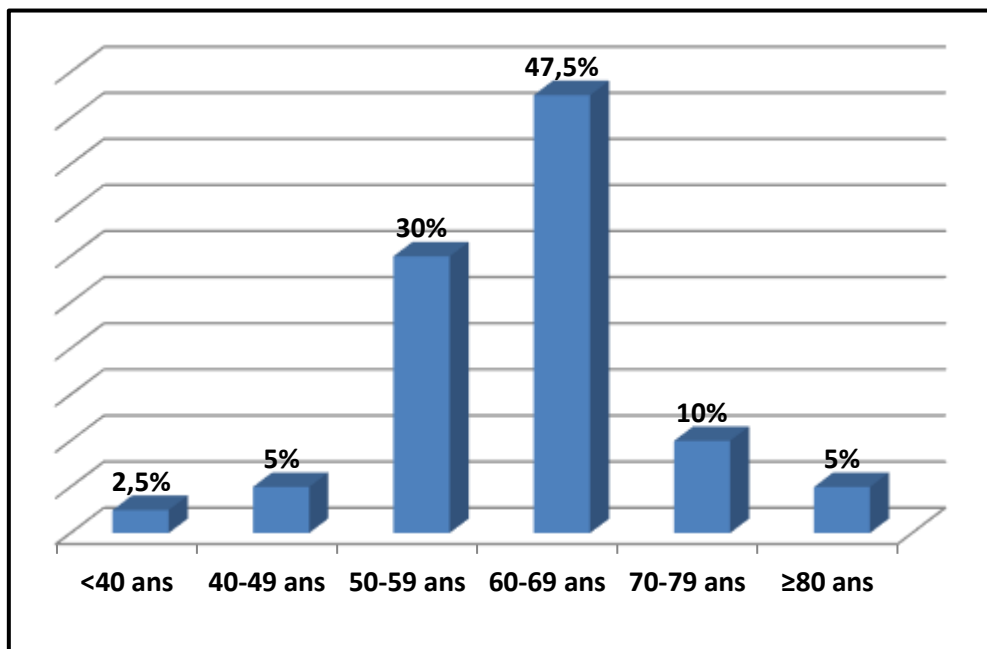


Figure 3: La répartition selon les tranches d'âge.

2. La répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,63 (figure 4).

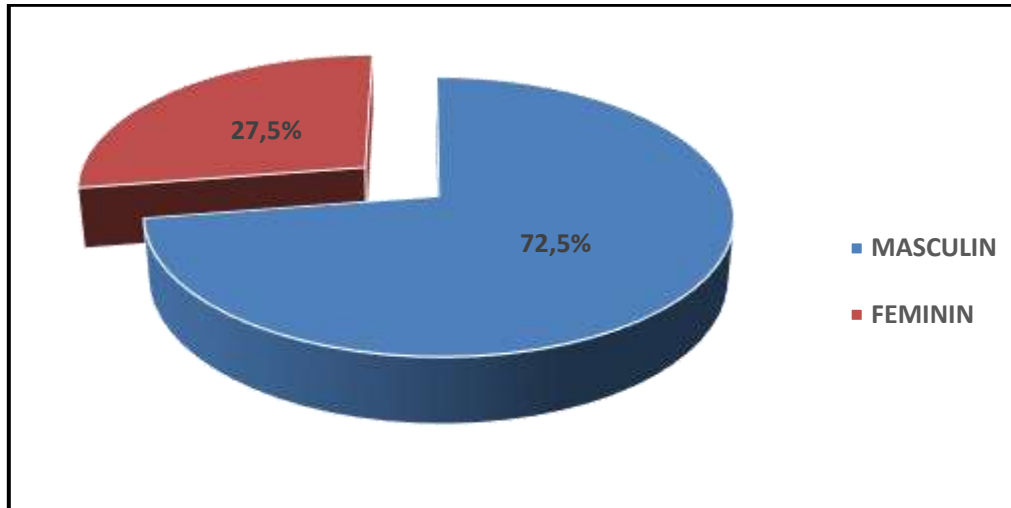


Figure 4: La répartition selon le sexe.

3. Le mode et période de recrutement :

85% des malades ont été recrutés à partir des urgences et 15% ont consultés directement au service de cardiologie (figure 5).

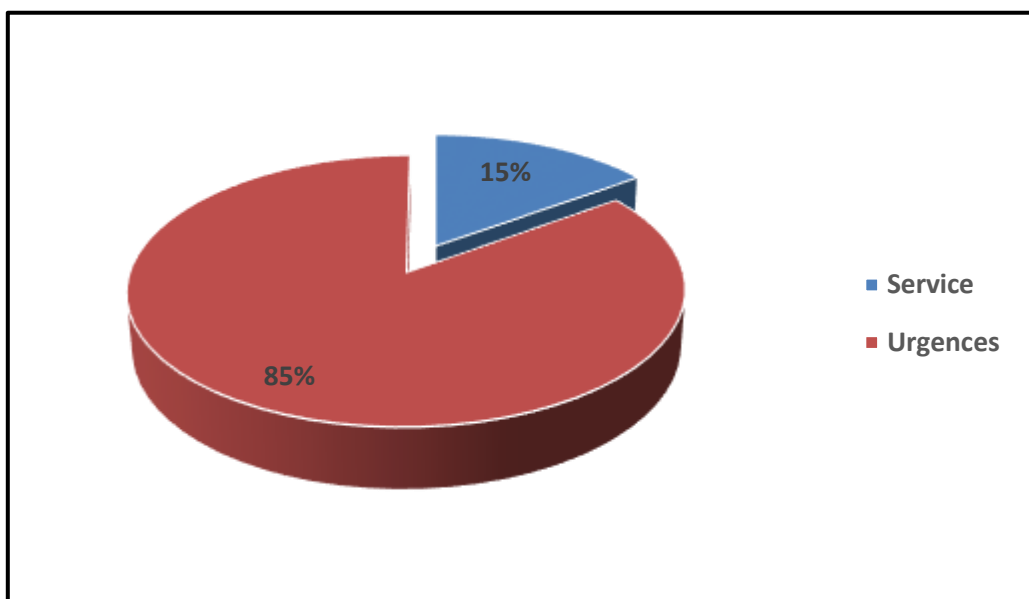


Figure 5: Le mode de recrutement.

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

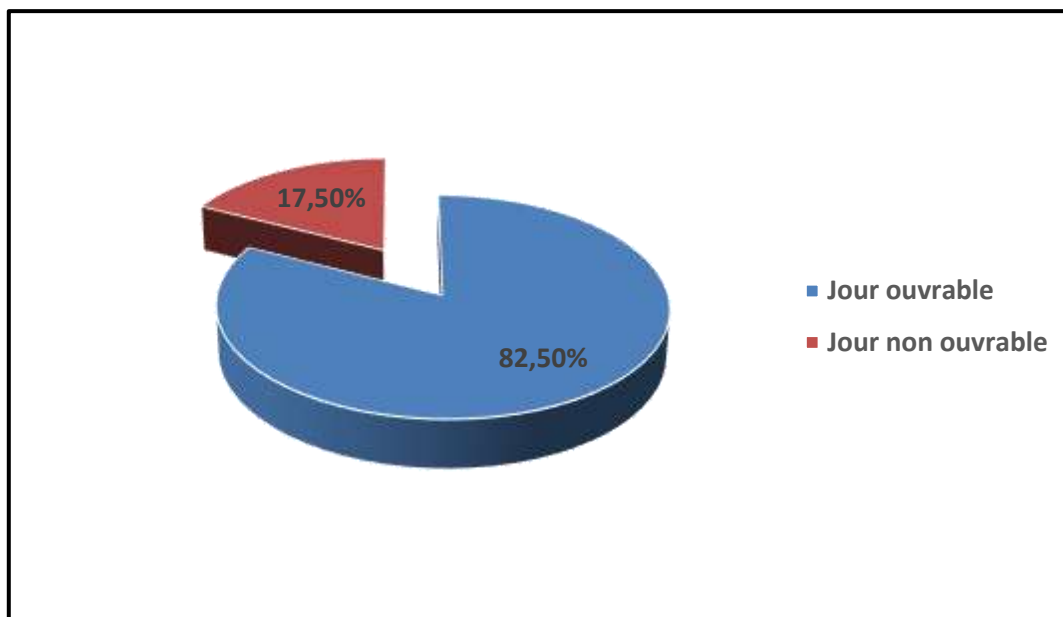


Figure 6: Le jour d'admission.

La répartition saisonnière paraît homogène (figure 7).

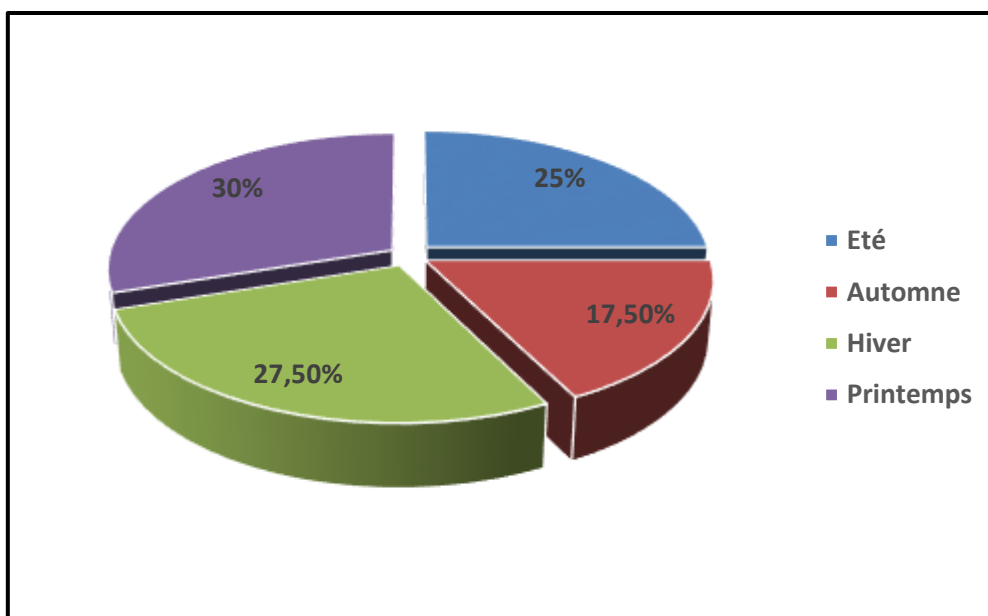


Figure 7: La répartition saisonnière.

II. Données cliniques et paracliniques :

1. Les facteurs de risque cardiovasculaires

L'âge et le tabagisme chronique étaient les facteurs de risque cardio-vasculaire les plus fréquemment retrouvés dans notre population (figure 8). La ménopause était présente chez 91% des femmes de notre population.

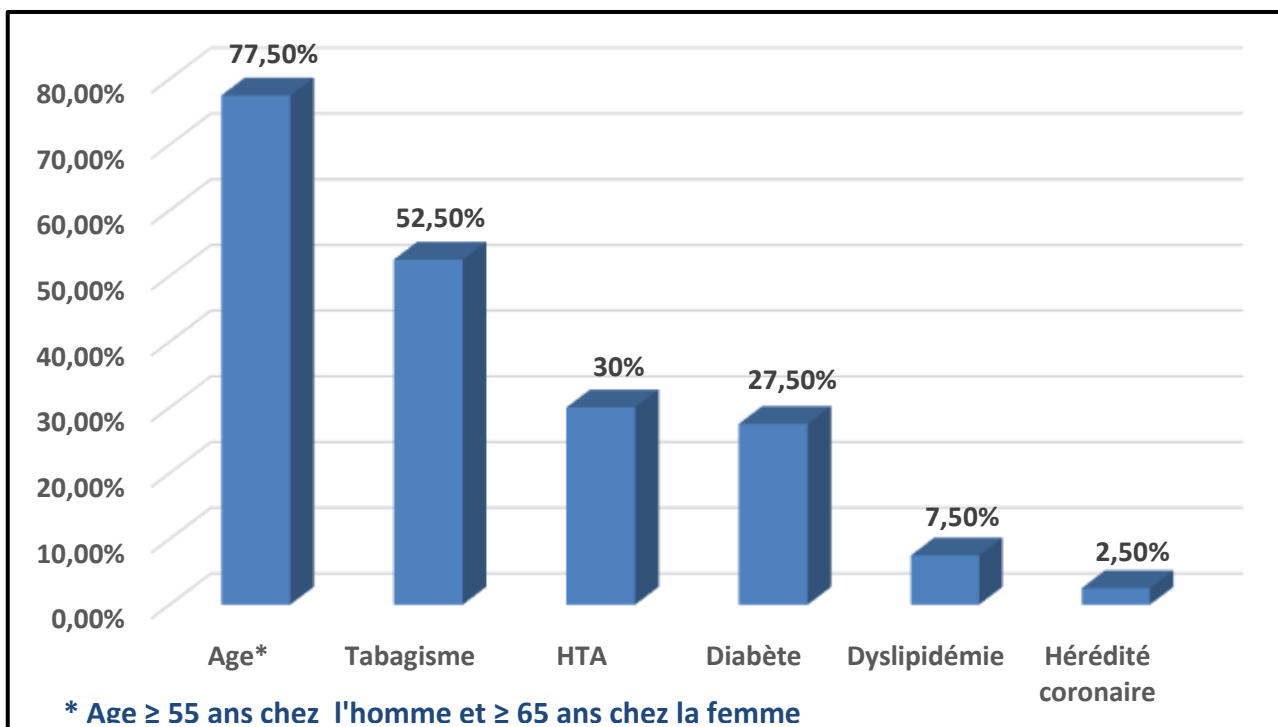


Figure 8: Les facteurs de risque cardiovasculaire.

L'obésité, jugée sur l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m², était présente chez 6,25 % des patients (figure 9).

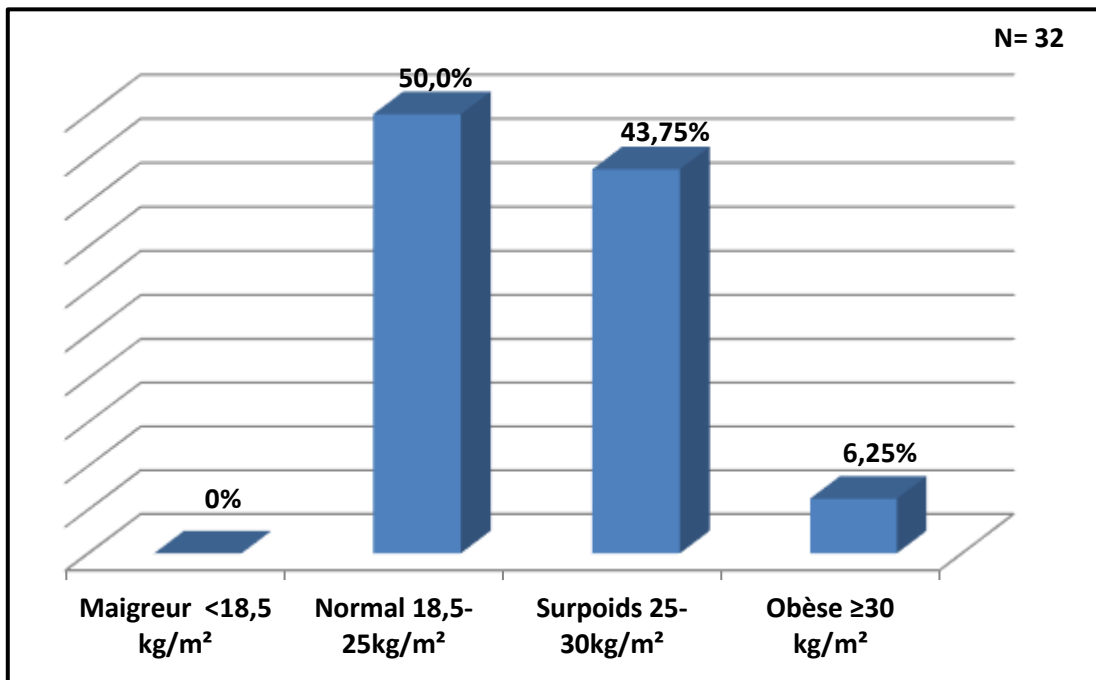


Figure 9: La répartition des patients selon l'IMC.

L'obésité androïde était présente chez 28,1% des patients (Figure 10).

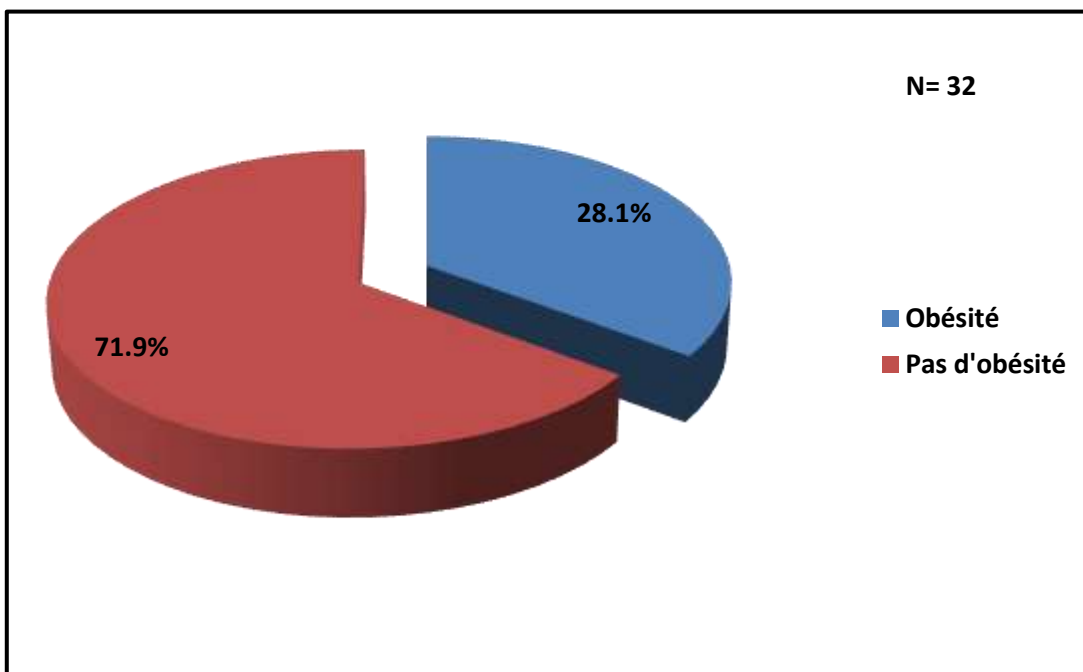


Figure 10: La répartition des patients selon l'obésité androïde.

2. Les antécédents :

Aucun patient n'avait un antécédent d'infarctus du myocarde, ni d'AVC, ni d'ATL ni de Pontage aorto-coronaire. 2,5 % des patients prenaient de l'aspirine. Aucun patient n'était sous AVK avant son admission.

3. Les délais de prise en charge :

15% des patients ont été thrombolysés avant H3, 35% entre H3 et H6 et 50% des entre H6 et H12. (Figure 11).

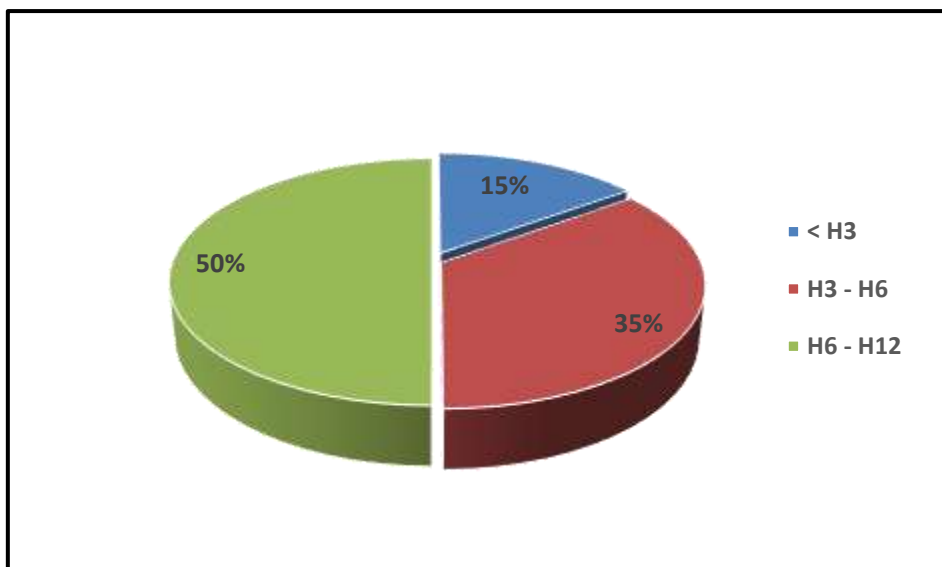


Figure 11: Les délais de prise en charge.

4. L'examen physique à l'admission

a. La pression artérielle à l'admission

60 % des patients avaient une pression artérielle supérieure à 140/90mmHg (figure 12).

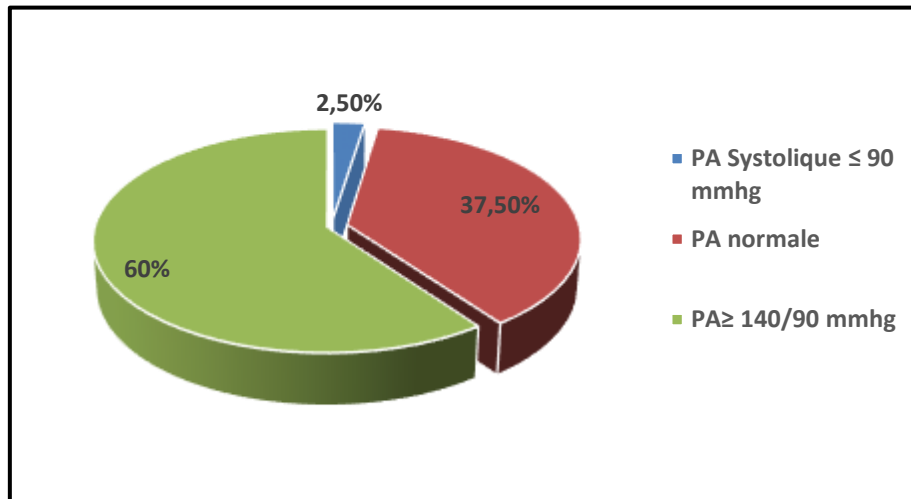


Figure 12 : La pression artérielle à l'admission.

b. L'examen cardiovasculaire

Les signes d'insuffisance cardiaque gauche étaient présents chez 15 % des malades (figure 13).

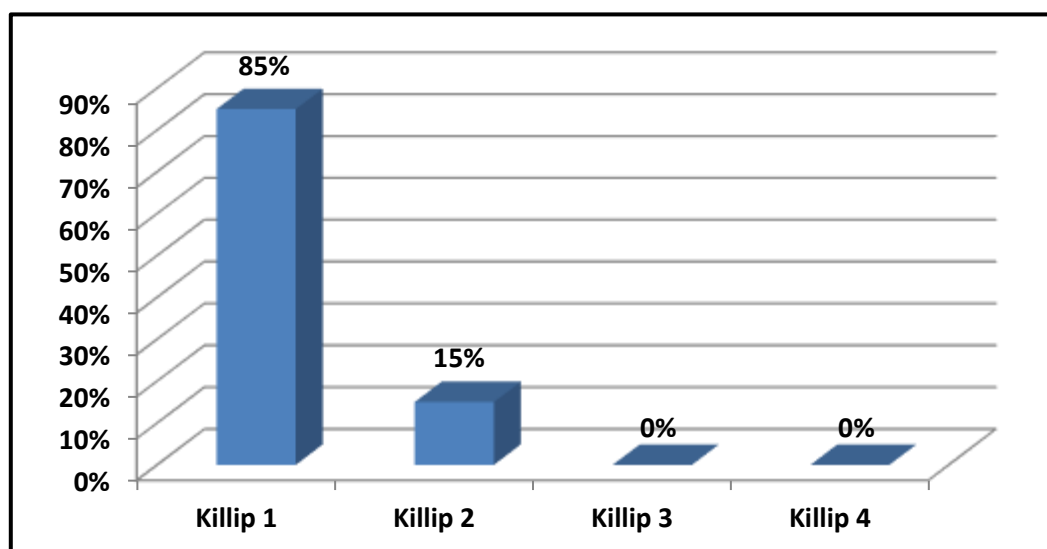


Figure 13 La classification Killip.

5. L'électrocardiogramme à l'admission

La majorité de nos patients étaient en rythme régulier sinusal (RRS). L'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) était présente dans 5% des cas et 7,5% de nos patients avaient un bloc auriculo-ventriculaire complet (BAV) à l'admission. (Figure 14).

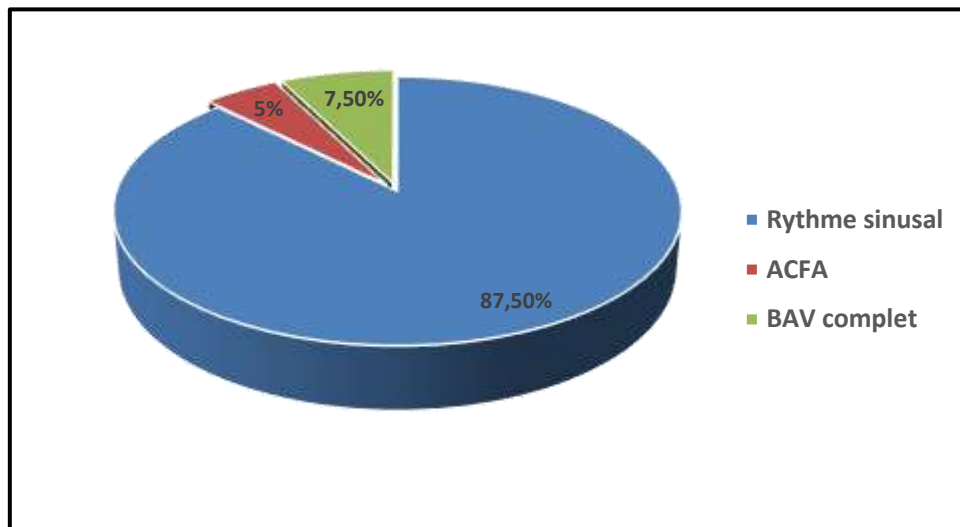


Figure 14 : L'électrocardiogramme à l'admission.

Le sus-décalage du segment ST a été constaté dans 67,5% des cas sur le territoire antérieur, contre 30% sur le territoire inférieur (figure 15).

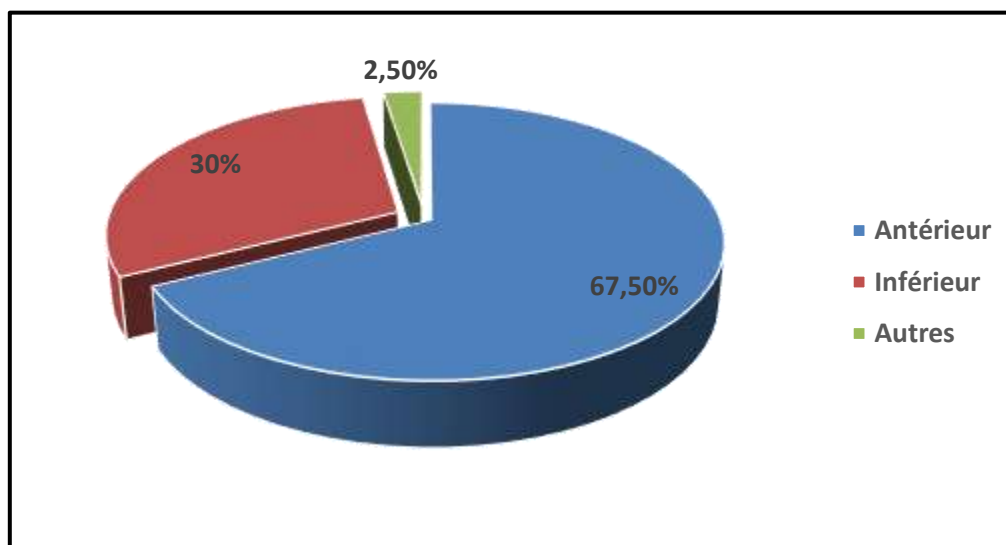


Figure 15 : Les territoires de l'infarctus.

6. Les données biologiques

- 45,2 % des patients avaient une glycémie $\geq 1,26$ g/l.
- Le bilan lipidique a montré un taux de LDL-c supérieur à 1 g/l chez 41,4% des patients, un taux de HDL-c inférieur à 0,45 g/l chez 48,3% des patients et un taux de triglycérides supérieur à 1.5 g/l dans 37,9% des cas.
- La numération formule sanguine (NFS) a révélé une anémie chez 12,5% des patients, une thrombopénie a été retrouvée dans 10% des cas et le taux de globules blancs était supérieur à 10 000 éléments/mm³ dans 15% des cas.
- La CRP était élevée (>6 mg/l) chez 46,2% de nos patients.
- 75% des patients avaient une clairance de la créatinine (CC) inférieure à 90 ml/min selon la Formule de Cockcroft & Gault (ml/min).
- Les données biologiques sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Le bilan biologique

	N	%
CRP ≥ 6	39	46,2 %
CC de la créatinine	40	25%
≥ 90 ml/min		37.5%
60–90 ml/min		35%
30–60 ml/min		2.5%
<30 ml/min		
Hyperleucocytose	40	15 %
Thrombopénie	40	10 %
Anémie	40	12,5 %
Glycémie > 1.26 g/l	31	45,20 %
LDL c > 1 g/l	29	41,40 %
HDL c < 0.45 g/l	29	48,30 %
TG > 1.5 g/l	29	37,90 %

7. L'écho-Doppler cardiaque

La fraction d'éjection du ventricule gauche était conservée ($FE \geq 50\%$) chez 30,8% des patients, modérément altérée ($40\% \leq FE < 50\%$) chez 33,3% des malades et altérée ($FE < 40\%$) dans 35,9 % des cas (N=39) (figure 16).

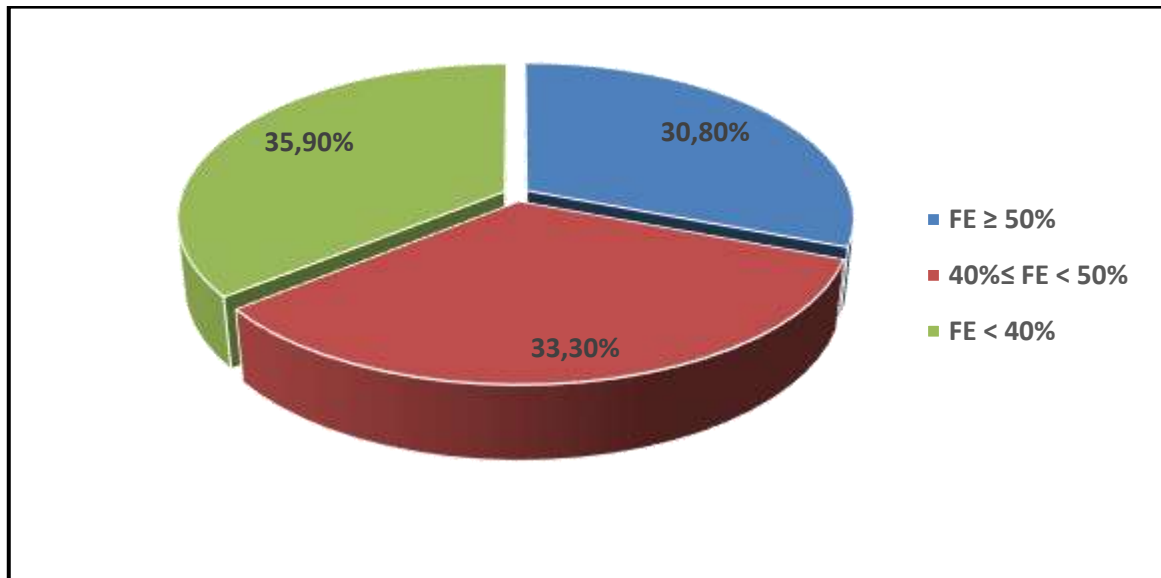


Figure 16 : La fraction d'éjection.

95 % des patients avaient une contractilité segmentaire hétérogène.

8. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques :

73 % 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 6,7 % de nos patients qui étaient par ailleurs asymptomatique sur le plan neurologique (N= 30) (Figure 17).

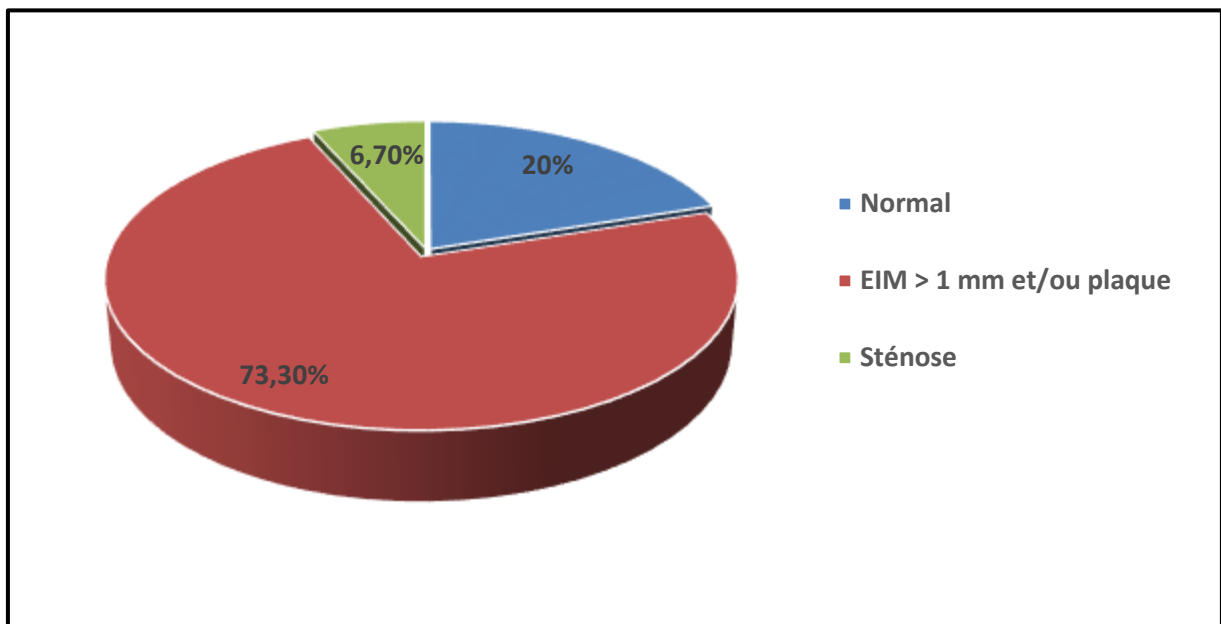


Figure 17 : Les résultats de l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques.

III. La prise en charge thérapeutique :

1. La thrombolyse

Le ténecteplase (METALYSE®) est le thrombolytique utilisé chez tous les patients de notre étude.

Les contre-indications du traitement thrombolytique ont été parfaitement respectées.

2. Le traitement adjuvant

Tous les patients de notre série ont reçu de l'aspirine, du clopidogrel, de l'héparine et une statine. Le bêtabloquant a été prescrit à l'admission chez 10% des patients. 12,5 % des patients ont été mis sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à l'admission et les diurétiques ont été administrés dans 10 % des cas. L'inhibiteur calcique a été prescrit à l'admission chez 17,5 % des patients (figure 18).

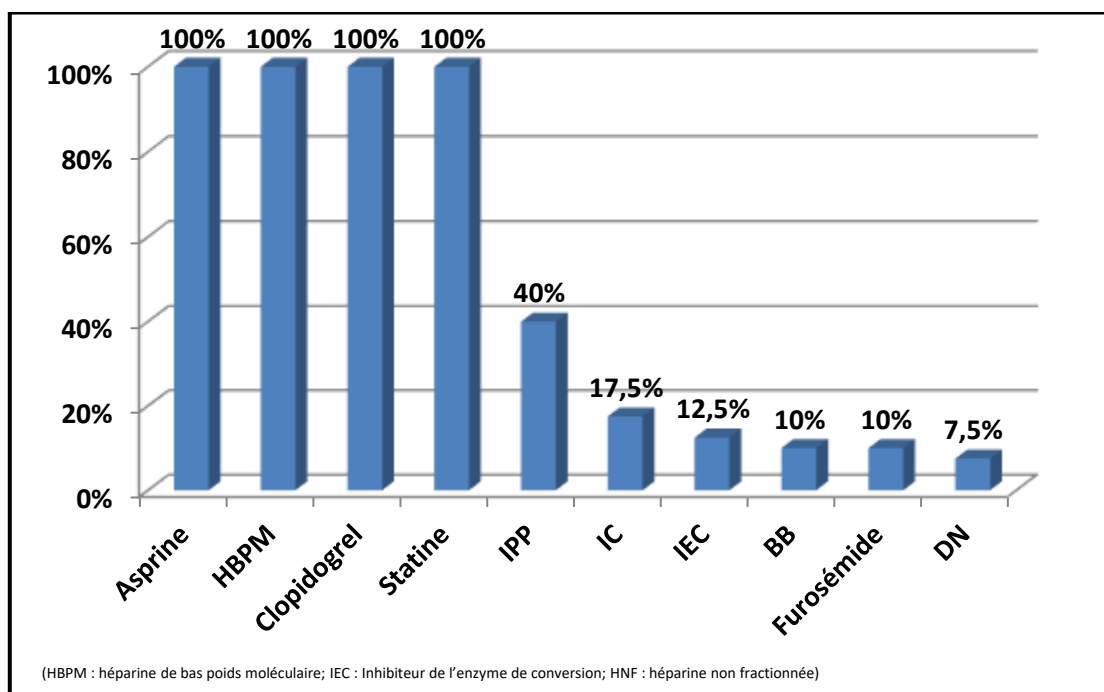


Figure18 : L'ordonnance d'admission

3. Résultats de la thrombolyse

Le succès de la thrombolyse jugé sur des critères de reperfusion cliniques et électriques a été retenu chez tous les patients.

4. La coronarographie

La coronarographie a été réalisé chez 20 patients soit 50% de l'ensemble des cas. 12 malades ont bénéficié de la coronarographie au cours de la même hospitalisation.

La coronarographie a mis en évidence une atteinte mono-tronculaire dans 22,2% et une atteinte multi-tronculaire dans 77,8% des cas (figure 19). Le flux TIMI 3 a été retrouvé chez tous les patients.

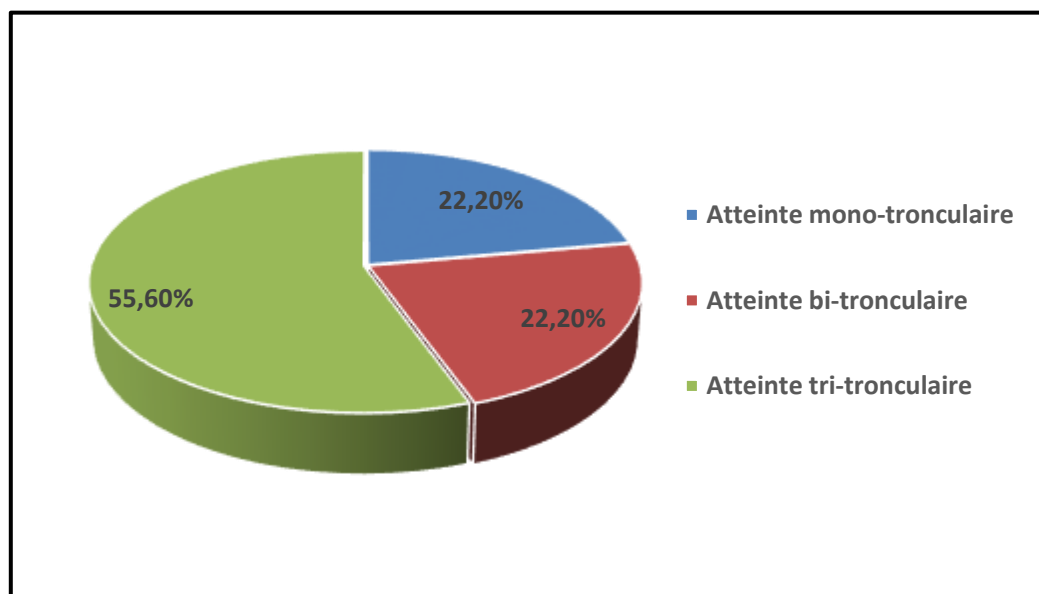


Figure 19 : Les résultats de la coronarographie.

L'artère coupable de l'infarctus était l'artère inter-ventriculaire (IVA) dans 55,6 % des cas, la coronaire droite (CD) dans 38,9 % des cas et la circonflexe (CX) dans 5,6 % des cas (figure 20).

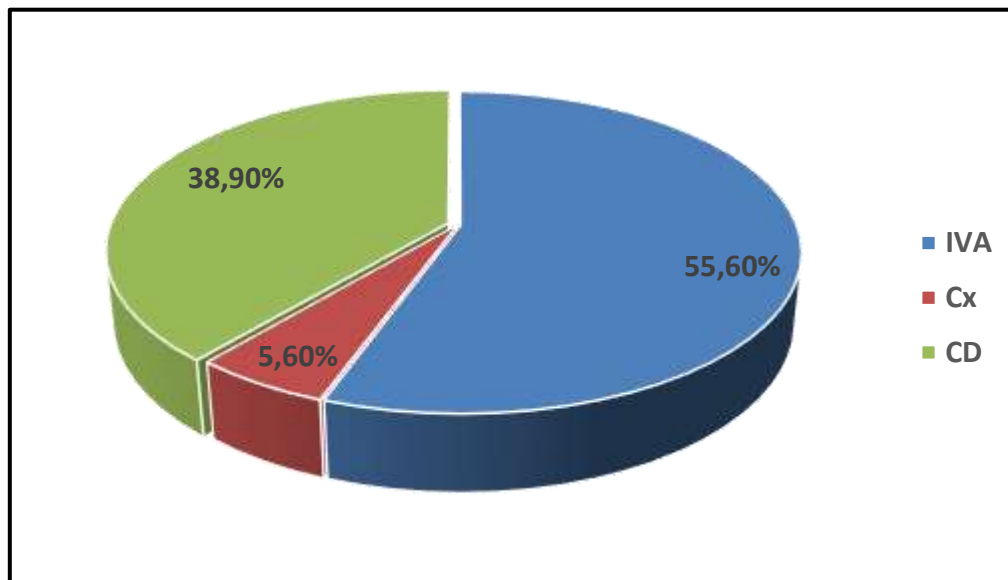
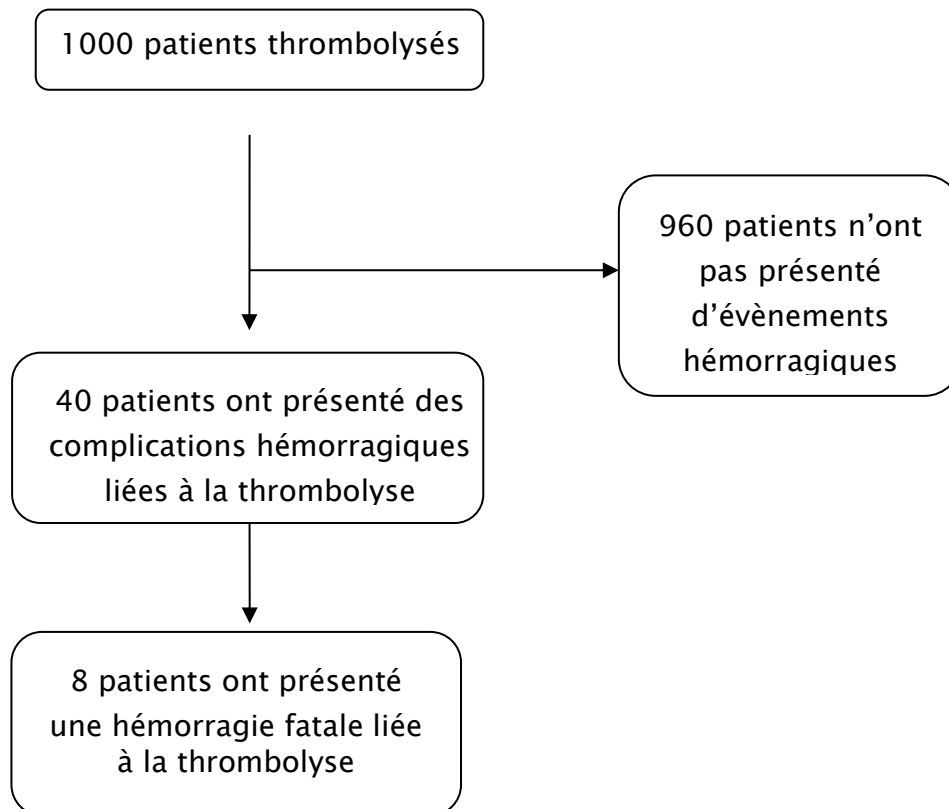


Figure 20: L'artère responsable de l'infarctus.

IV. Les complications hémorragiques de la thrombolyse :

1. L'hémorragie fatale

Parmi 1000 patients thrombolysés, 4 % ont présenté des complications hémorragiques liées à la thrombolyse.



L'hémorragie fatale liée à la thrombolyse a été observée chez 0,8 % des malades. Elle était dû à une hémorragie intracrânienne dans 75% des cas (Figure 21).

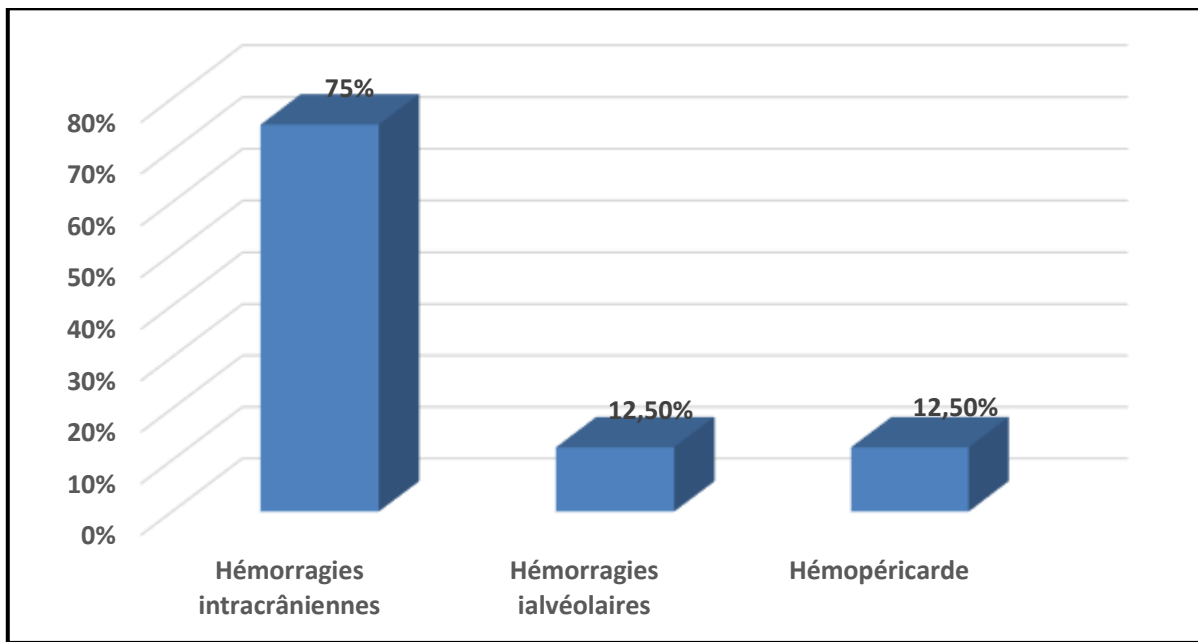


Figure 21: Hémorragie fatale liée au saignement

2. Les complications hémorragiques majeures

L'hémorragie a été considérée comme grave si elle entraîne un compromis hémodynamique majeur menaçant le pronostic vital ou nécessitant une transfusion sanguine. L'hémorragie intracrânienne, diagnostiquée par une imagerie cérébrale, a été considérée d'emblée une hémorragie grave. Les hémorragies majeures sont essentiellement représentées par les hémorragies intracrâniennes (1,1 %) et les hémorragies digestives (1,2 %) (Figure 22).

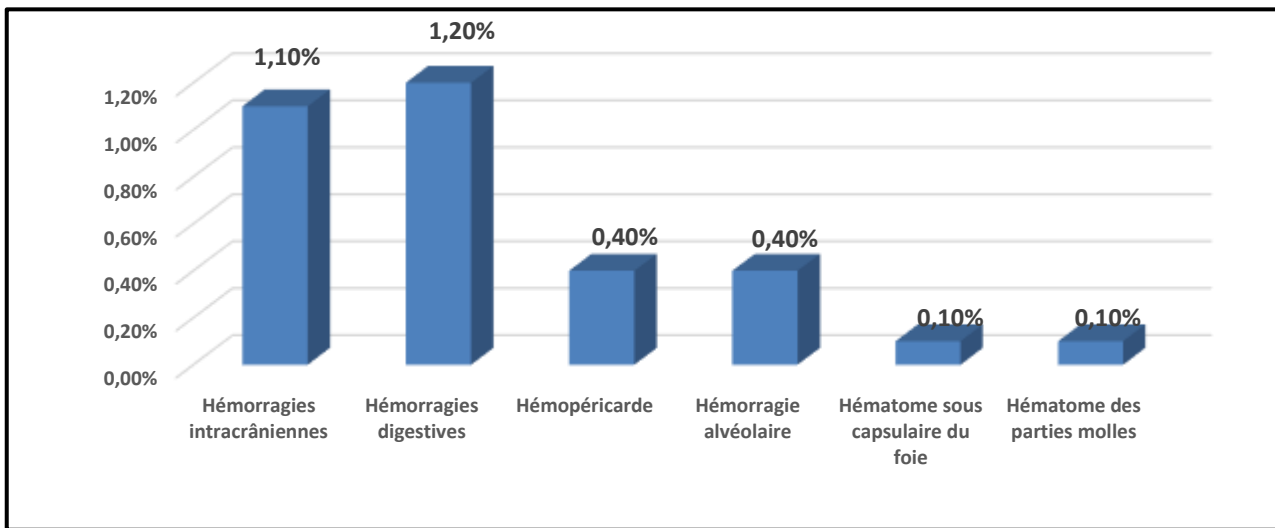


Figure 22: Répartition des complications hémorragiques majeures de la thrombolyse par rapport à la population totale.

3. Les complications hémorragiques mineures

Les hémorragies mineures ont été définies par tout saignement n'entraînant pas d'instabilité hémodynamique et ne nécessitant pas de transfusion sanguine. Elles sont essentiellement représentées par l'hématurie (Figure 23).

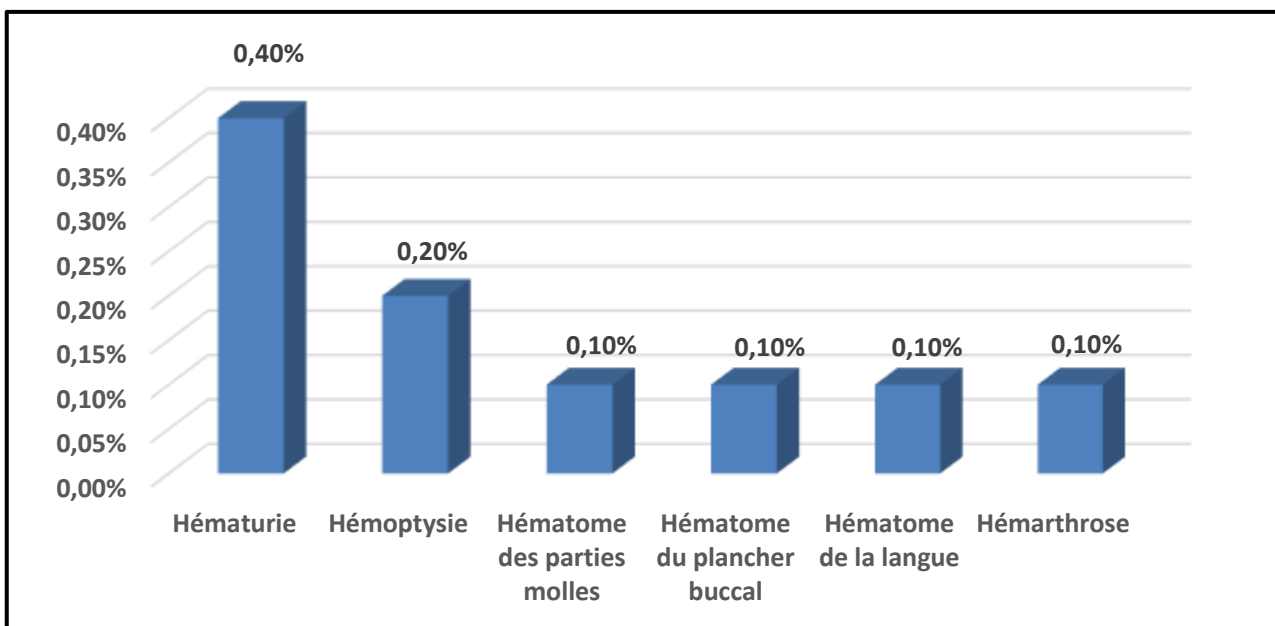


Figure 23: Répartition des complications hémorragiques mineures de la thrombolyse par rapport à la population totale.

V. Analyse des facteurs prédictifs de saignement après thrombolyse :

Dans notre étude, on a comparé entre les patients de notre série et ceux qui n'ont pas présenté un évènement hémorragique après la thrombolyse. Ceci nous a permis d'identifier certains facteurs cliniques et biologiques prédictifs de saignement hémorragique après la thrombolyse (Tableau 3).

- Les sujets âgés (≥ 65 ans) ont présenté plus d'évènements hémorragiques après thrombolyse que les patients âgés de moins de 65 ans (5,35% contre 3,42% ; $p : 0,154$). Ils représentent 40% de la population qui a saigné après thrombolyse.
- L'incidence de saignement était plus faible chez les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² par rapport aux sujets avec un IMC < 30 kg/m² (4,62% contre 1,31% ; $p : 0,06$).
- Les femmes ont présenté également plus d'évènements hémorragiques après thrombolyse que les hommes (5,2% vs 3,6%, $p : 0,31$).
- D'une autre part, le taux de complications hémorragiques après thrombolyse était particulièrement élevé chez les patients connus hypertendus ou qui avaient des chiffres tensionnels élevés à l'admission.
- Le diabète n'a pas été incriminé dans la survenue des complications hémorragiques liées à la thrombolyse.
- Par ailleurs, l'incidence de saignement après thrombolyse chez les patients avec une clairance de créatinine < 60 ml/min était de 6,84%, tandis qu'elle était de 3,25% chez ceux avec une clairance de créatinine ≥ 60 ml/min (6,84% vs 3,25%, $p : 0,018$).

Tableau 3: Caractéristiques des patients qui ont présenté un saignement après thrombolyse

Age	≥ 65 ans		5,35 %	P : 0,154
	< 65 ans		3,42 %	
Sexe	Féminin		5,2 %	P : 0,311
	Masculin		3,6 %	
Indice de masse corporel (IMC)	IMC < 30 kg/m ²		4,62 %	P : 0,06
	IMC ≥ 30 kg/m ²		1,31 %	
Hypertension artérielle	Antécédent d'HTA	Oui	4,5 %	P : 0,598
		Non	3,8 %	
	Chiffres tensionnels élevés à l'admission	Oui	4,2 %	P : 0,705
		Non	3,7 %	
Diabète	Diabétique		3,14 %	P : 0,310
	Non diabétique		4,46 %	
Insuffisance rénale	Clairance de créatinine < 60 ml/min		6,84 %	P : 0,018
	Clairance de créatinine ≥ 60 ml/min		3,25 %	

VI. L'évolution hospitalière :

1. La mortalité hospitalière

Parmi les 40 patients qui ont présentés des complications hémorragiques liées à la thrombolyse, 9 patients (soit 22,5 %) sont décédés. La cause de décès était l'hémorragie fatale liée à la thrombolyse chez 8 patients (soit 20 % des cas), tandis que la rupture de la paroi libre du ventricule gauche (VG), était la cause de décès retenue chez un seul patient.

La mortalité hospitalière était particulièrement plus élevée chez les patients qui ont présenté des complications hémorragiques par rapport à ceux qui n'ont pas saigné après thrombolyse (22,5% vs 6,6% ; $p < 0,001$).

2. Les événements cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque a compliqué l'infarctus du myocarde dans 32,5 % des cas. 2,5 % des patients ont présenté une récurrence ischémique.

3. Les complications mécaniques

Une rupture de la paroi libre du ventricule gauche a été objectivée dans chez 2,5% des patients.

4. Les troubles du rythme et de la conduction

Sur le plan rythmique, une ACFA a compliqué l'IDM dans 12,5 % des cas. Une tachycardie ventriculaire (TV) est survenue chez 5% des patients et une fibrillation ventriculaire (FV) dans 7,5 % des cas. Un BAV complet a été observé chez 7,5 % des patients (tableau 4).

Tableau 4: Les principaux troubles du rythme.

Trouble du rythme et de la conduction	Pourcentage (%)
ACFA	12,5 %
TV	5 %
FV	7,5 %
BAV complet	7,5 %

5. Traitement prescrit à la sortie

a. Le traitement antithrombotique prescrit à la sortie

Parmi les 40 malades qui ont présenté un saignement hémorragique après la thrombolyse, 73,3% des patients ont été mis sous une double thérapie antithrombotique, alors que 23,4% des patients ont été mis sous une mono thérapie antiplaquettaire, tandis que 3,3%, soit un patient est sorti sans aucun traitement antithrombotique (Figure 24).

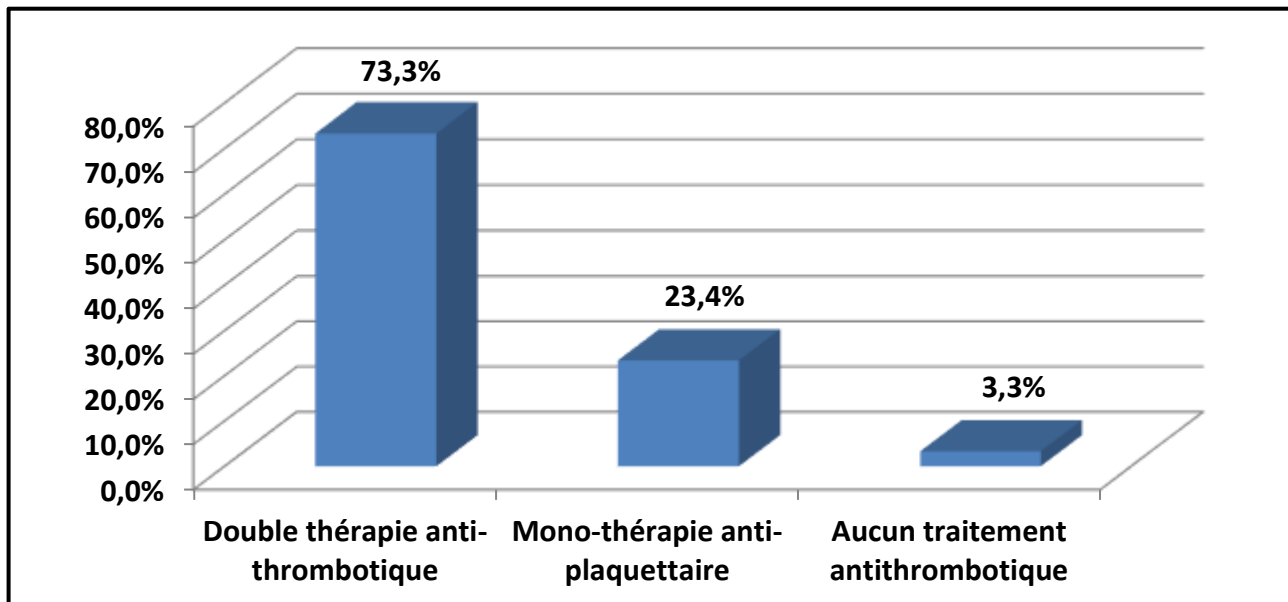


Figure 24: Les associations antithrombotiques prescrites à la sortie

L'aspirine ainsi que le clopidogrel ont été prescrit chez 80% des patients, tandis que 6,7% des malades sont sortis sous AVK (Figure 25).

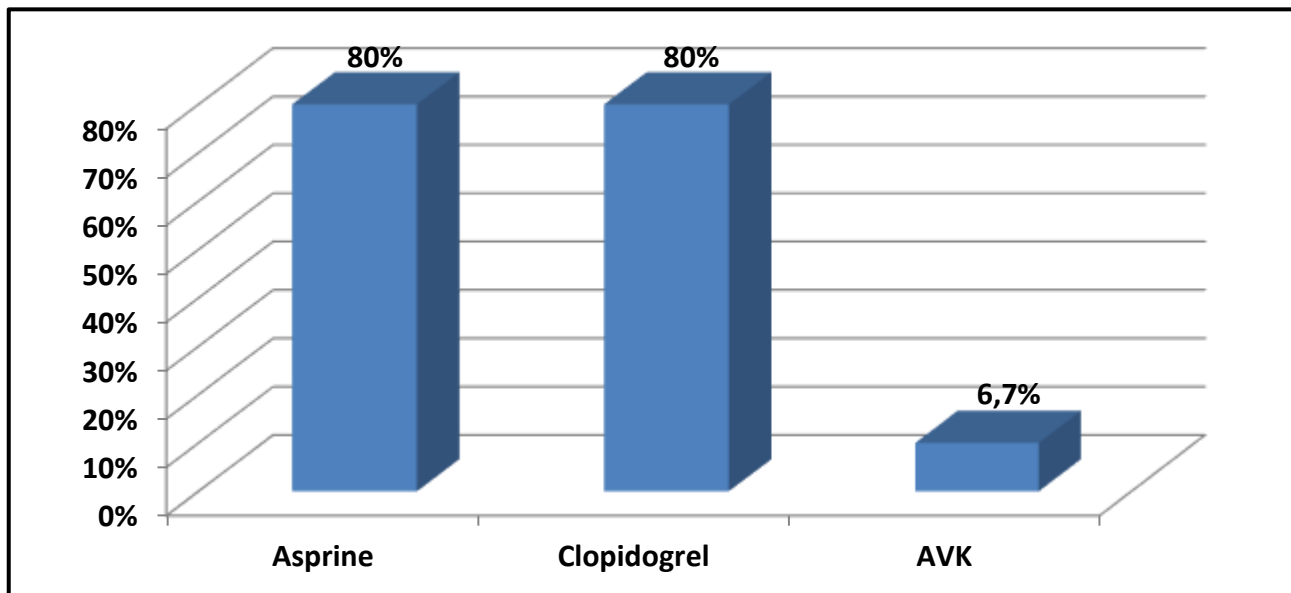


Figure 25: Le traitement antithrombotique prescrit à la sortie

b. Les autres traitements prescrits à la sortie

Les statines ont été prescrites chez tous les patients. Le bêtabloquant a été prescrit chez 90% des malades, tandis que les IEC ont été prescrits dans 86% des cas. 50% des malades ont été mis sous diurétiques. Les patients ont été mis sous inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans 56,7% des cas (Figure 26).

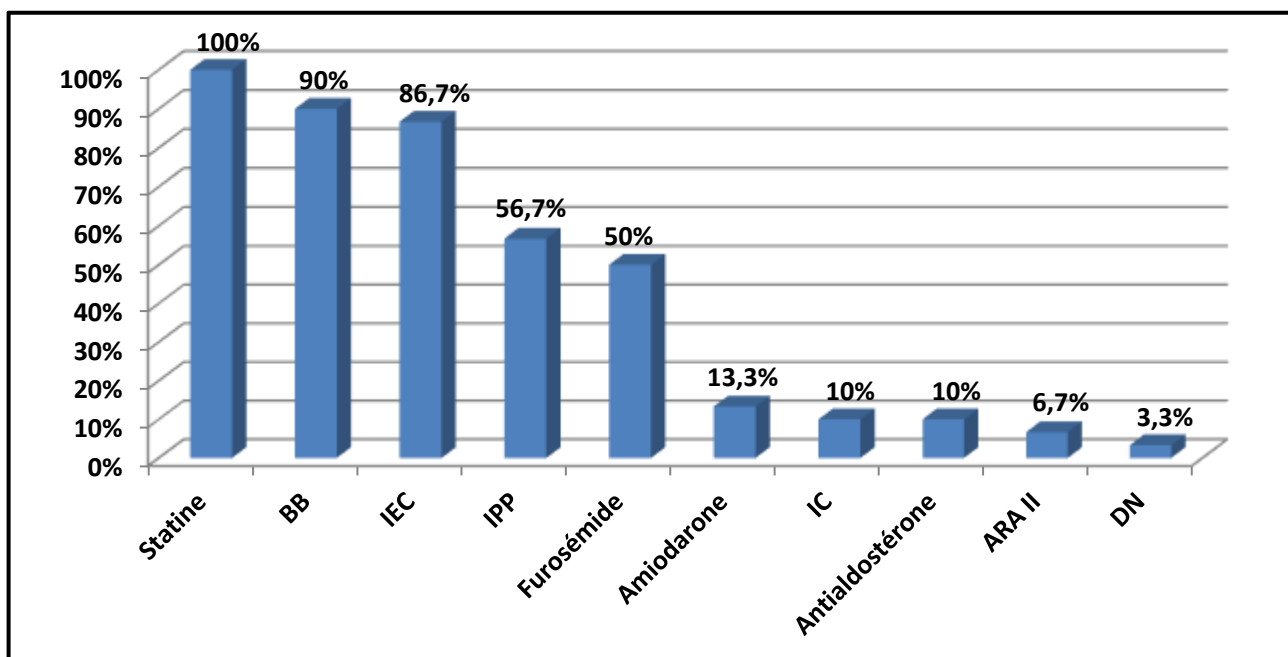


Figure 26: Les traitements prescrits à la sortie

VII. La mortalité à un an :

La survenue de complications hémorragiques n'a pas influencé sur la mortalité à long terme chez les patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM.

En effet, la mortalité à un an était de 7,7% chez les patients qui ont présenté un évènement hémorragique après thrombolyse et de 6,7% chez ceux qui n'ont pas saigné (7,7% vs 6,7% ; p: 0,693).

Notre étude en bref

- Parmi 1000 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, 4% ont présenté des complications hémorragiques.
- 40% des patients qui ont présenté un saignement après thrombolyse sont des sujets âgés de plus de 65 ans, avec une moyenne d'âge de 59 ans.
- Les sujets obèses avec un indice de masse corporel (IMC) ≥ 30 kg/m² ont présenté moins de complications hémorragiques que ceux avec un IMC < 30 kg/m²
- 60% des patients qui ont présenté des complications hémorragiques après thrombolyse avaient des chiffres tensionnels élevés.
- Les femmes ont présenté plus de saignements hémorragiques que les hommes.
- L'insuffisance rénale avec une clairance de créatinine < 60 ml/min a été associée à une augmentation significative du saignement après thrombolyse.
- L'hémorragie fatale liée à la thrombolyse est de 0,8%.
- L'hémorragie fatale est dû à une hémorragie intracrânienne dans 75% des cas.
- Les hémorragies majeures sont essentiellement représentées par les hémorragies intracrâniennes (1,1%) et les hémorragies digestives (1,2%).
- La mortalité hospitalière était particulièrement plus élevée chez les patients qui ont présenté des complications hémorragiques par rapport à ceux qui n'ont pas saigné après thrombolyse (22,5% vs 6,6% ; $p < 0,001$).

DISCUSSION

I. Le ténecteplase à la phase aiguë de l'IDM

1. La Thrombolyse dans l'IDM : Une thérapeutique fondée sur des preuves scientifiques.

La thrombolyse représente un moyen rapide et efficace dans la désobstruction de l'artère occluse au cours de la phase aiguë de l'IDM. Les grands essais publiés sur la thrombolyse au cours des 40 dernières années ont fait preuve de son efficacité dans l'IDM. En effet, une méta-analyse de 9 études randomisées, incluant 58 600 patients, ayant comparé un agent fibrinolytique contre un placebo, a montré une diminution de la mortalité comprise entre 11 et 47 % dans le groupe thrombolysé, avec un bénéfice de survie à 35 jours chez les patients thrombolysés [1]. Ce bénéfice est obtenu dans un délai de 12 heures après le début de la douleur, et il est d'autant plus important que la fibrinolyse est administrée précocement (figure 27). Exprimé en gain de vies sauvées par 1000 patients traités, un délai de 30 à 60 minutes entre le début de la douleur et le traitement, permettrait un gain de 60 à 80 vies, contre 30 à 50 lorsqu'il était compris entre 1 et 3 heures, et moins de 20 vies s'il dépassait 6 heures [2].

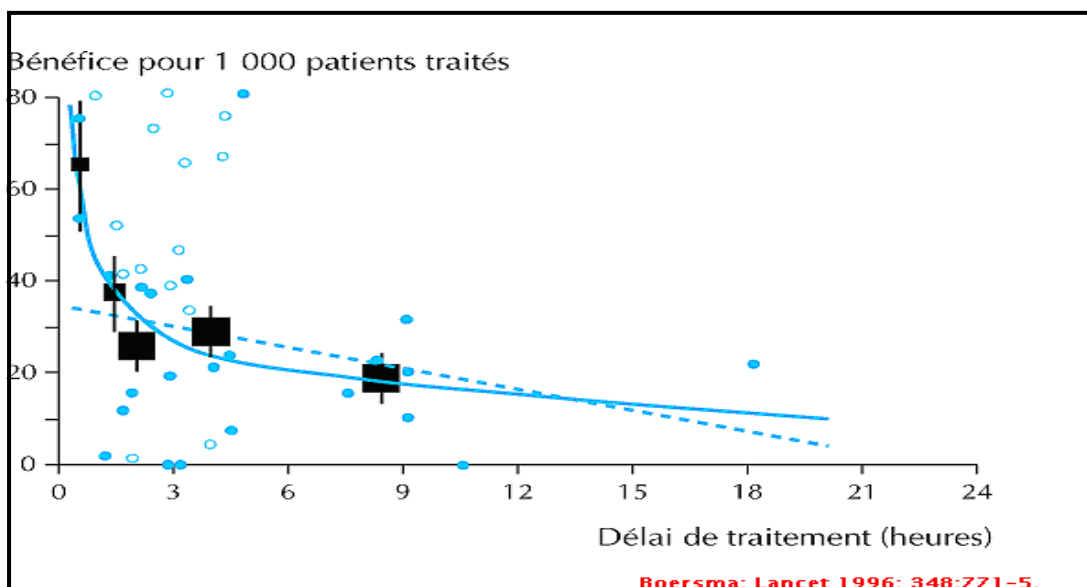


Figure 27: Résultat de la méta-analyse de Boersma.

Le bénéfice de la thrombolyse est significatif quels que soient l'âge, le sexe et l'existence ou non d'antécédent d'IDM ou d'un diabète mais, l'est d'autant plus que le patient est à haut risque cardio-vasculaire [1]. Ce bénéfice a été prouvée jusqu'à 10 ans, avec une différence toujours significative du taux de mortalité des patients thrombolysés par rapport à ceux qui ont reçu un placebo, et une tendance encore évidente en faveur des patients thrombolysés précocement [3].

Ainsi, la thrombolyse a prouvé son efficacité à la phase aiguë de l'IDM. Cependant, cette thérapeutique comporte un risque hémorragique, notamment intracérébral, qui a été validé dans plusieurs essais cliniques. Elle ne doit être instituée qu'en cas de certitude diagnostique et après avoir vérifié l'absence de contre-indications (Figure 2) afin de minimiser ce risque hémorragique.

2. Notion pharmacologique du ténecteplase :

Les thrombolytiques induisent la lyse du caillot en transformant le plasminogène en plasmine qui dégrade la fibrine. Quatre molécules ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde [4] (Tableau 5).

Tableau 5: 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 est un activateur fibrino-spécifique du plasminogène produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois. Il dérive du t-PA endogène, avec des modifications au niveau de trois sites de sa structure protéique [5] (figure 28) :

- 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.
- 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)

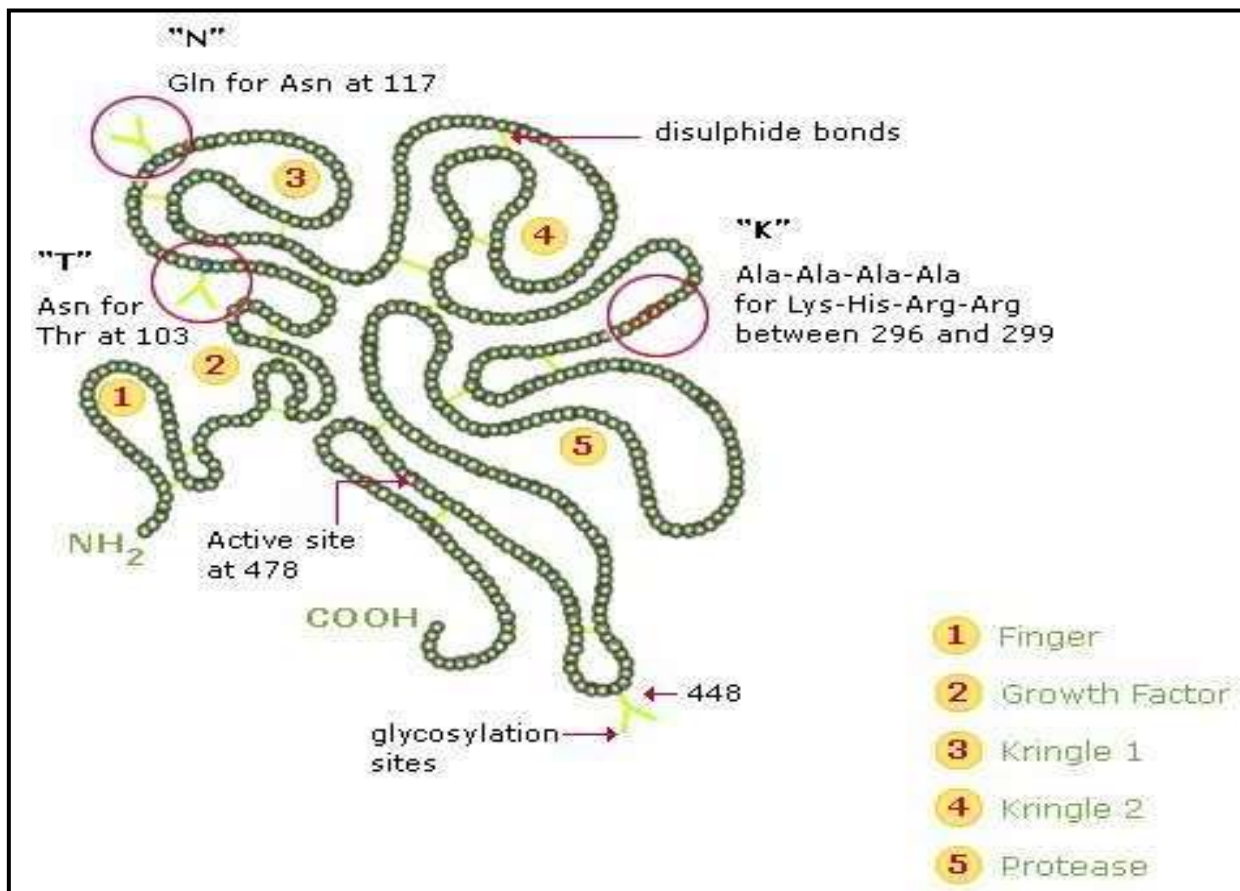


Figure 28: La structure moléculaire du ténecteplase

Ainsi, le ténecteplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène (PAI-1). Il se fixe sur le composant fibrineux du thrombus (caillot sanguin) et transforme sélectivement le plasminogène en plasmine, laquelle dégrade la matrice fibrineuse du thrombus.

3. Evidence médicale du ténecteplase :

Comme décrit précédemment, le ténecteplase se caractérise par une demi-vie prolongée, une clairance plus lente, une forte résistance à son inhibiteur spécifique (le PAI-1) et une affinité pour la fibrine supérieure à celle du rt-PA natif.

L'évaluation de son efficacité a été analysée dans l'étude TIMI 10A, qui a montré une diminution respective de 3% et 13% du fibrinogène et du plasminogène circulant, 1 heure après l'administration du ténecteplase. Un flux TIMI 3 à 90 minutes de la thrombolyse a été retrouvé chez 57 à 64 % des patients thrombolysés par une dose entre 30 et 50 mg. Sept patients (6,2%) ont présenté un saignement majeur, six d'entre eux ont présenté un saignement du site de ponction. En outre, aucun cas de saignements intracrâniens n'a été signalé [6].

Vu ces résultats encourageants, il a été conclu que le ténecteplase pourrait être administré en bolus unique. Cependant, des investigations supplémentaires s'imposaient afin de déterminer la dose optimale de ce médicament ainsi que ses éventuels effets indésirables. En effet, 886 patients ont été randomisés dans l'étude TIMI 10B pour recevoir un bolus de ténecteplase (30 ou 50 mg) ou de l'altéplase en administration accélérée, avec comme critère de jugement primaire, un flux TIMI 3 retrouvé à la coronarographie après 90 minutes de la thrombolyse. Etant donné la survenue de nombreux cas de saignement intracrânien chez le groupe de patients traités par la dose de 50 mg, il a été décidé de la réduire à 40 mg. Il a été conclu que le ténecteplase à la dose de 40 mg induit le même pourcentage de flux TIMI 3 que

l'altéplase [7].

Dans le même cadre, et afin d'évaluer l'innocuité du ténecteplase, L'étude ASSENT 1 a inclus 3235 patients thrombolysés par le ténecteplase dosé à 30, 40 ou 50 mg, et a démontré des résultats proches à ceux observés dans d'autres études ayant utilisé l'altéplase en perfusion accélérée [8].

Ces deux études ont souligné l'importance d'adapter la dose du ténecteplase au poids du patient, ainsi que l'utilité de diminuer les doses d'héparine chez les patients de faible poids. Ils ont été à la base de mener un grand essai de mortalité (ASSENT-2), ayant inclus 16 949 patients, qui 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 [9] (Figure 29). 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.

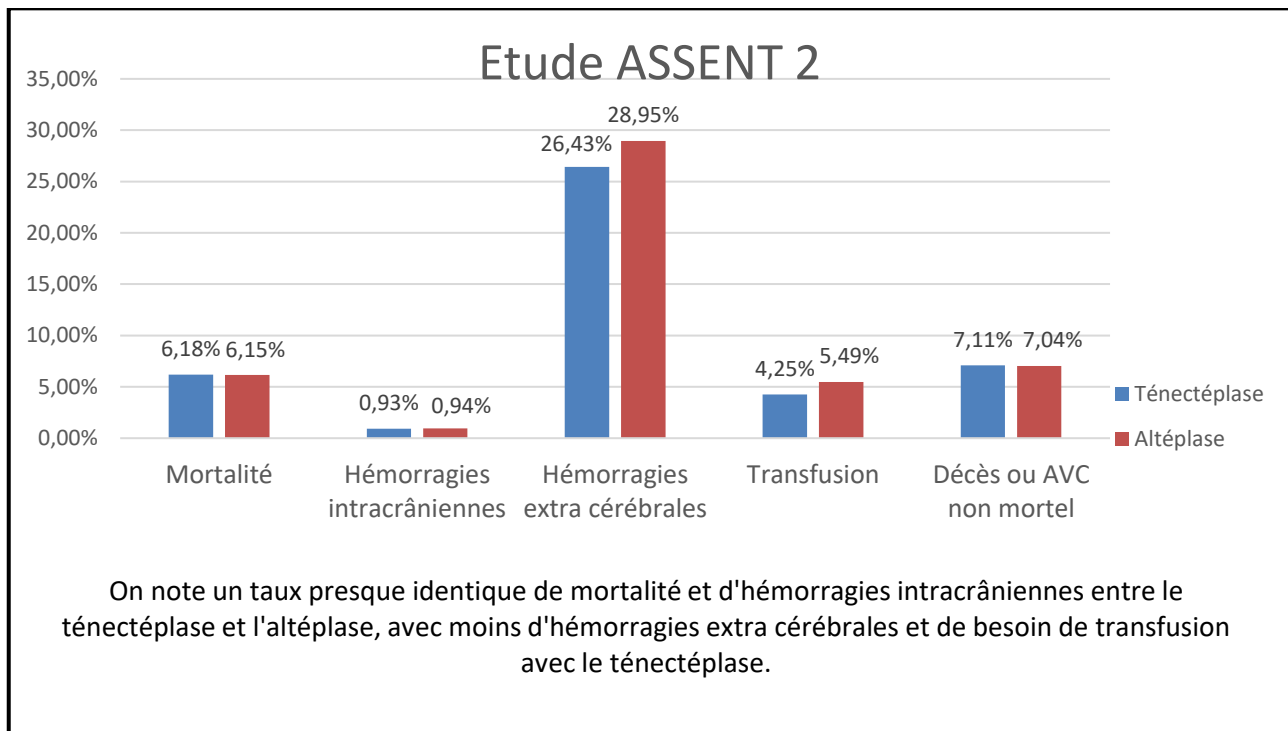


Figure 29: Résultats de l'étude ASSENT 2 [9]

La méta-analyse de Guillermin, ayant inclus trois études portant sur 17325 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, a comparé l'efficacité et le profil d'innocuité de l'altéplase et du ténecteplase. Le taux d'hémorragie intracrânienne était similaire entre les deux groupes (0,91% vs 0,95%) avec une réduction significative des hémorragies extra-cérébrales avec le ténecteplase (4,8% vs 5,8%) [10].

Ainsi, la préférence va actuellement au TNK-tPA, seul agent véritablement fibrino-spécifique, et qui peut être administrer en un seul bolus par voie intraveineuse en fonction du poids. La dose recommandée varie de 30 à 50 mg, soit environ 0.5 mg/kg [11]. Son cout représente actuellement la limite majeure de son utilisation dans les pays en voie de développement.

Dans notre étude, le ténecteplase est le seul agent thrombolytique utilisé. 4% des patients ont présenté un évènement hémorragique, dont 1,1% avaient une hémorragie intracrânienne.

4. Traitement adjuvant antithrombotique :

Au cours de l'infarctus du myocarde, on assiste à une thrombose artérielle aiguë secondaire à une rupture de plaque, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire majeure. De plus, la lyse du caillot par les agents fibrinolytiques libère des plaquettes activées et génère la formation de thrombine qui favorise elle-même l'agrégation plaquettaire, exposant ainsi au risque de réocclusion précoce, d'où la nécessité de l'adjonction au traitement thrombolytique, d'antiplaquettaires et d'agents anticoagulants.

a. Les antiplaquettaires :

➤ L'aspirine :

Dans l'étude ISIS-2, l'aspirine à dose minimale de 160 mg a diminué la mortalité à 35 jours de 23% et le risque de récurrence précoce d'IDM de 50% (1% vs 2%), avec un effet additif en association avec la streptokinase, en réduisant la mortalité de 42% (figure 30). Par ailleurs, l'aspirine n'a pas été associée à une augmentation significative d'hémorragie cérébrale. Mis à part un petit excès absolu (0-6% SD 0-2; 2p <0-01) de saignements "mineurs", il n'y a eu aucun effet indésirable significatif du régime d'aspirine à faible dose testé [12].

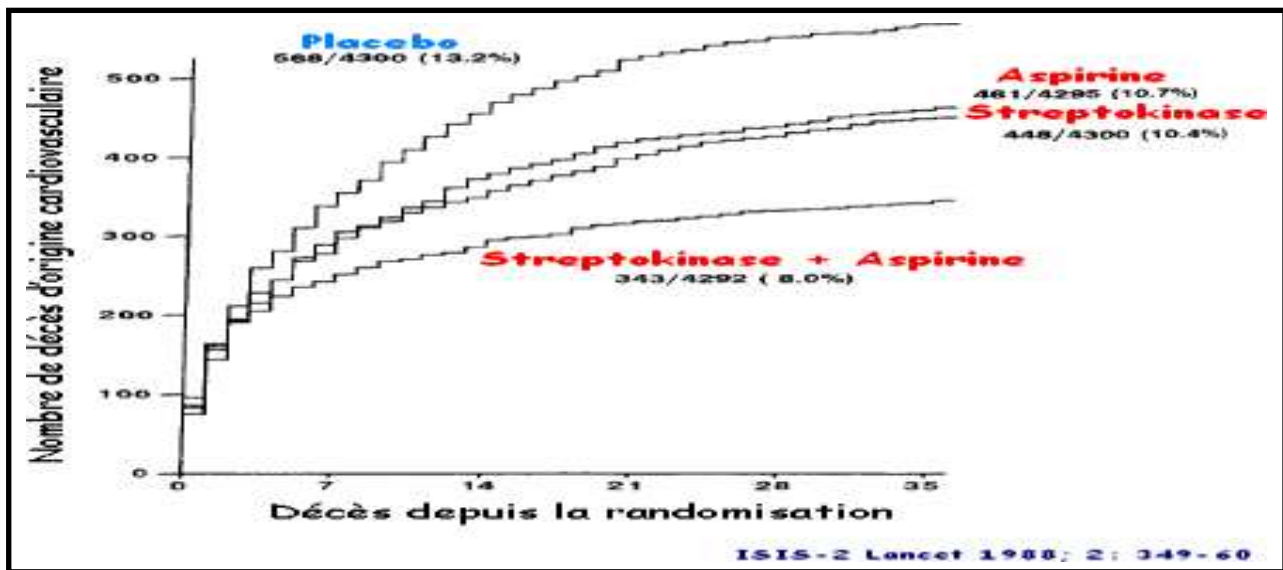


Figure 30: Les résultats de l'étude ISIS 2 [12].

Dans notre étude, tous les patients ont reçu 500 mg d'aspirine par voie injectable avant la thrombolyse. La voie orale a été prescrite au cas où le patient l'a reçue dans une autre structure avant son admission ou devant la non-disponibilité de la voie injectable. Par la suite, la dose a été réduite à 250 mg.

➤ Le clopidogrel :

Le clopidogrel doit être associé à l'aspirine. C'est ce qu'ont montré l'étude CLARITY et l'étude COMMIT qui ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance du clopidogrel dans l'infarctus du myocarde.

L'étude CLARITY-TIMI 28 a inclus 3 491 patients de moins de 75 ans présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST admis dans les 12 premières heures ayant reçu un traitement fibrinolytique et de l'aspirine. L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du clopidogrel (en dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j) à celle d'un placebo. Le critère de jugement associait le taux d'artères occluses (TIMI 0 ou 1), décès ou récurrence d'IDM. L'efficacité a été en faveur du clopidogrel (15 % vs 21,7%, $p < 0,001$) (figure 31), différence due à une réduction du taux d'artères occluses sous clopidogrel (11,7 % vs 18,7 %, $p < 0,001$), sans différence significative sur la mortalité.

Les taux d'hémorragies majeures, en particulier intracrâniennes, étaient identiques entre les deux groupes de traitement (1,1 % vs 1,3 %, $p = 0,64$) [13] .

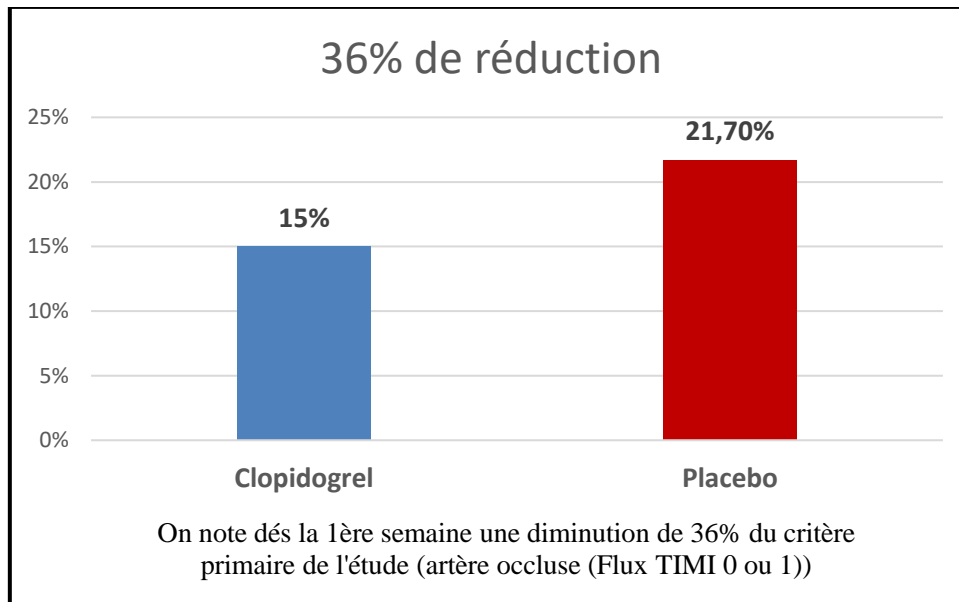


Figure 31: Les résultats de l'étude CLARITY TIMI 28 [13].

Ces résultats ont été confirmés par l'étude COMMIT qui a inclus 45 852 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST admis dans les premières 24 heures, ayant reçu de l'aspirine et dont 50% ont été thrombolysés. Les patients ont été randomisés entre clopidogrel 75 mg/j (sans dose de charge) et placebo. A 30 jours, le clopidogrel a réduit de 7% le risque relatif de décès et de 9% le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès). Le simple fait d'associer 75 mg de clopidogrel à l'aspirine a réduit la mortalité toutes causes : 7,5 % vs 8,1 % ($p < 0,03$) sans augmenter le risque hémorragique (figure 32). En effet, il n'y avait pas de risque excessif associé à l'utilisation du clopidogrel, même en association avec la fibrinolyse (74 [0,65%] vs 72 [0,63%]; $p = 0,88$), ou chez les sujets âgés de plus de 70 ans (50 [0,84%] vs 43 [0,72%]; $p = 0,48$) [14].

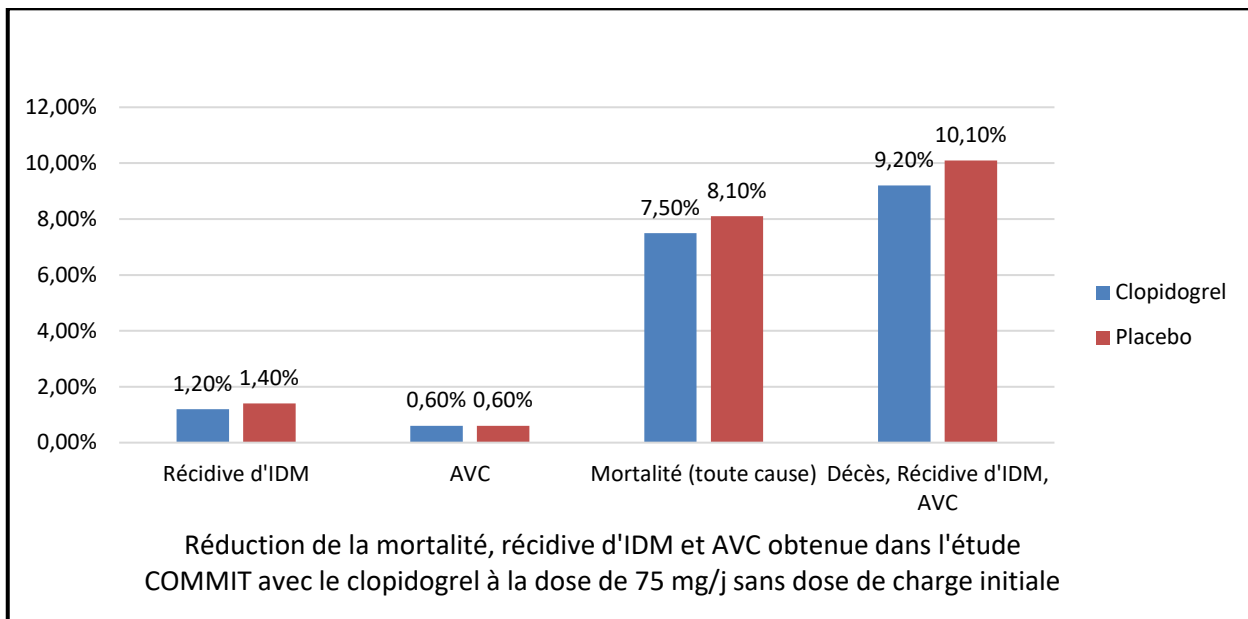


Figure 32: Résultats de l'étude COMMIT [14].

Dans notre étude, tous les patients ont reçu le clopidogrel. La dose utilisée chez nos patients était de 300 à 600mg en dose de charge pour les patients âgés de moins de 75 ans et de 75 mg pour les patients âgés de plus de 75 ans.

➤ L'anti-GPIIb/IIIa :

Comme décrit précédemment, L'aspirine et le clopidogrel ont largement démontré leur efficacité à la phase aiguë de l'IDM. Cependant, certains patients dits « résistants à l'aspirine et/ou au clopidogrel » garde toujours une activité plaquettaire. L'inhibition de la voie finale de l'agrégation plaquettaire par les anti-GPIIb/IIIa a donné un espoir d'obtenir une meilleure perméabilité coronaire sans pour autant augmenter le risque hémorragique. Cet espoir a été suscité par l'essai TIMI 14 qui a objectivé un Flux TIMI 3 à 90 minutes de 77% chez des patients ayant reçu un anti-GPIIb/IIIa en association à un fibrinolytique à dose réduite à la phase aiguë de l'IDM [15].

Cependant, cet avantage obtenu en termes de perméabilité coronaire, s'associe à une majoration du risque hémorragique. C'est ce qu'a montré l'étude GUSTO V menée chez 16588 patients dans laquelle l'abciximab était associé à une demi-dose de

réteplase, et qui a objectivé une baisse significative de la mortalité à 30 jours de l'IDM au prix d'une augmentation des hémorragies extra cérébrales. Il n'y avait pas de différences entre les deux populations en termes de saignements intracrâniens. Cependant, il existe un risque plus élevé d'hémorragies intracrâniennes avec la thérapie combinée chez les patients âgés de plus de 75 ans (tableau 6) [16].

Tableau 6: Résultats de l'étude GUSTO V [16]

		Rétéplase pleine dose	Rétéplase demi- dose + Abciximab	P
Mortalité à 30 jours de l'IDM		5,9%	5,6%	0,43
Hémorragies extra cérébrales	Sévères	0,5%	1,1%	< 0,0001
	Modérées	1,8%	3,5%	< 0,0001
	Minimes	11,4%	20%	< 0,0001
Hémorragies intracrâniennes		0,6%	0,6%	0,79
Hémorragies intracrâniennes	Age > 75ans	1,1%	2,1%	0,069
	Age ≤ 75ans	0,5%	0,4%	0,27

Des résultats similaires ont été objectivés par l'étude ASSENT 3 conduite chez 6095 patients, dans laquelle le tenecteplase a été associée à trois types de traitements antithrombotiques administrés dans les premières heures de l'infarctus : TNK tPA + héparine non fractionnée (HNF), association ½ dose de TNK tPA et abciximab et une pleine dose de TNK tPA associée à l'énoxaparine. La mortalité est équivalente dans les 3 groupes (6 %) mais le taux de récurrence d'infarctus est nettement diminué dans les groupes abciximab et énoxaparine. Cette réduction est contrebalancée par une augmentation du risque d'hémorragies graves dans le groupe recevant l'abciximab (tableau 7) [17].

Tableau 7 : Résultats de l'étude ASSENT 3 [17].

		Groupe d'énoxaparine	Groupe d'Abciximab	Groupe d'HNF	P
Critère principal : Taux combiné de décès, récurrence d'IDM ou ischémie myocardique réfractaire.		11,4%	11,1%	15,4%	0,0001
Critère principal + Hémorragies intracrâniennes à l'hôpital ou complications hémorragiques majeures à l'hôpital		13,8%	14,2%	17%	0,0081
Hémorragies intracrâniennes		0,9%	0,9%	0,9%	0,98
Hémorragies extra-cérébrales	Hémorragies majeures	3%	4,4%	2,2%	0,0005
	Hémorragies mineures	22,6%	35,3%	18,7%	<0,0001
Transfusion sanguine		3,4%	4,2%	2,3%	0,0032
Thrombopénie <100000		0,9%	2%	1%	<0,0001

Par conséquent, l'utilisation d'un anti-GPIIb/IIIa dans une stratégie de reperfusion pharmacologique par thrombolytique à la phase aiguë de l'IDM n'est pas recommandée [11].

b. Les anticoagulants :

➤ **L'héparine non fractionnée (HNF) :**

L'HNF n'a jamais été validé en phase aiguë d'infarctus du myocarde. La dose d'HNF repose sur les données d'ASSENT- 2 en association avec le TNK-tPA et le rt-PA et comporte un bolus initial de 60 UI/kg sans dépasser 4000 UI suivi d'une perfusion continue de 12 UI/kg/h avec un maximum de 800 UI/h et une évaluation de la coagulation dès la troisième heure [9].

➤ L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

L'HBPM a d'emblée constitué une alternative à l'HNF vu sa meilleure biodisponibilité ainsi que son pouvoir anticoagulant plus stable.

L'étude ASSENT 3 a permis de démontrer la supériorité de l'énoxaparine sur l'héparine non fractionnée en association avec le ténecteplase chez les patients âgés de moins de 75 ans et en absence d'insuffisance rénale. En effet, l'association TNK tPA énoxaparine offre une meilleure efficacité par rapport à l'HNF (11,4 % vs 15,4 %, RR 0,74 ; $p = 0,0002$) sans pour augmenter le risque d'hémorragies intracrâniennes (Tableau 7) [17].

Cependant, la sécurité d'emploi des HBPM chez le sujet âgé est encore incertaine. C'est ce qu'a montré l'étude ASSENT 3 PLUS qui a inclus 1639 patients ayant bénéficié d'une thrombolyse préhospitalière par ténecteplase. Comparé à l'HNF, l'énoxaparine a augmenté le risque d'hémorragie intracrânienne (2,20% vs 0,97% ; $p=0,047$) chez les patients âgés de plus de 75 ans, notamment chez les femmes de petit poids [18].

Ainsi, dans l'étude EXTRACT-TIMI 25, l'énoxaparine adaptée à l'âge et à la fonction rénale, a été comparé à l'HNF chez 20 479 patients thrombolysés dans les 6 premières heures, avec un critère primaire associant décès et ré-infarctus à 30 jours. Les résultats étaient en faveur de l'énoxaparine avec une baisse significative du taux de ré-infarctus (baisse de 33%, $p < 0,0001$), alors qu'une baisse de 6,9% de la mortalité n'était pas significative (figure 33). Cependant, malgré un surcroit d'hémorragies majeures avec l'énoxaparine (figure 34), 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'énoxaparine [19].

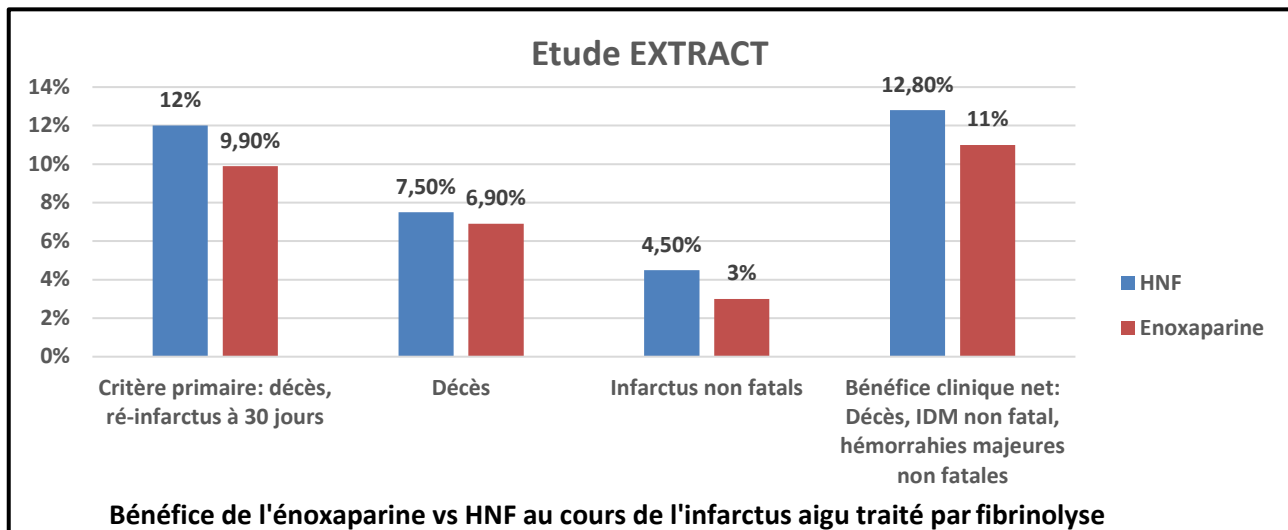


Figure 33: Résultats de l'étude EXTRACT-TIMI 25 [19].

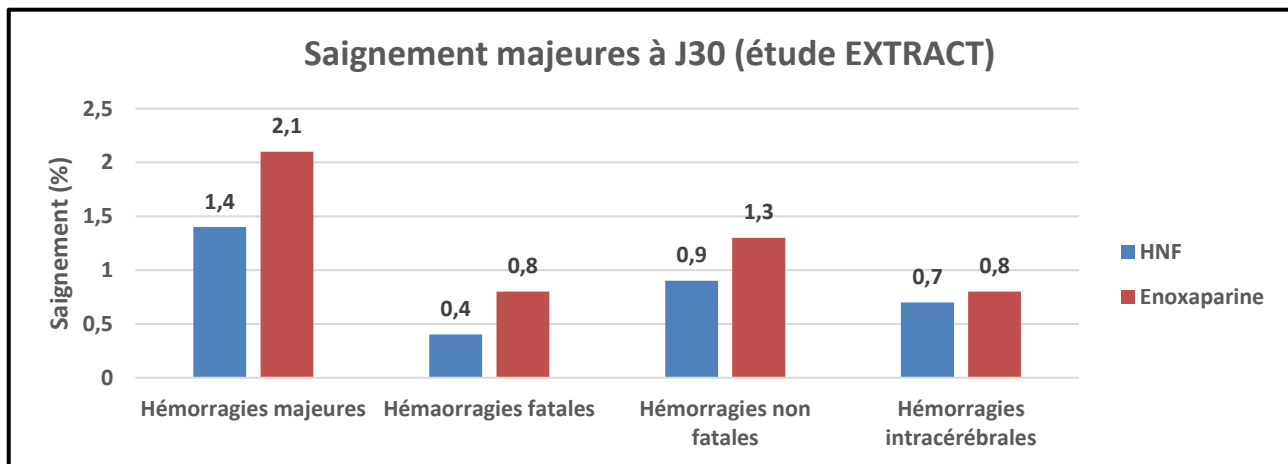


Figure 34: Etude EXTRACT: Augmentation du risque hémorragique sous Enoxaparine [19].

Actuellement, l'énoxaparine constitue l'anticoagulant de premier choix en cas de fibrinolyse à la phase aiguë de l'IDM aux doses suivantes [11] :

- Si le sujet a moins de 75ans et s'il n'a pas d'insuffisance rénale : Enoxaparine 30mg IV en bolus suivi 15 minutes après d'une injection sous-cutanée de 1mg/Kg/12h en SC pendant 7 jours.
- Age > 75 ans (pas de bolus IV, 0.75 mg /kg toutes les 12 heures).
- Clearance créatinine < 30 ml/min : 1 mg/kg/24h en sous-cutané.

Dans notre étude, tous les patients thrombolysés par tenecteplase et ayant présenté un saignement avaient reçu de l'énoxaparine.

II. Complications hémorragiques des patients thrombolysés :

Le pronostic des patients thrombolysés ne dépend pas uniquement de la qualité de reperfusion, mais également du risque iatrogène de la thrombolyse. En effet, le traitement thrombolytique peut entraîner des accidents hémorragiques potentiellement graves, susceptibles d'influer le pronostic à court et à long termes.

1. Les hémorragies graves :

L'hémorragie est considérée comme grave si elle entraîne un compromis hémodynamique majeur nécessitant une intervention et ou une transfusion sanguine [20]. L'hémorragie intracrânienne est par définition une hémorragie grave, en raison de la mortalité et la morbidité qui en résultent. En effet, environ les deux tiers des patients qui souffrent de cette complication décèdent et les deux tiers des survivants souffrent d'un handicap majeur [21].

Dans l'étude GUSTO I, l'incidence des hémorragies intracrâniennes après thrombolyse était de 1,4%, dont 41% étaient mortels et 31% avec un handicap résiduel [22]. Les complications hémorragiques majeures et ou nécessitant une transfusion sanguine ont été retrouvés chez 11,4% des patients [20].

Gurwitz et al ont démontré que l'hémorragie intracrânienne reste une complication rare mais grave. En effet, Parmi 71073 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, 0,95% ont présenté une hémorragie intracrânienne, dont 53% sont décédés et 25% ont survécu avec un déficit neurologique résiduel [23]. Dans l'essai TIMI II de la thrombolyse de l'infarctus du myocarde, l'hémorragie intracrânienne était fatale dans 47,8% des cas [24].

Lauer et al ont objectivé dans leur étude un taux de 5,7% d'évènements hémorragiques après thrombolyse, dont 1,1% étaient des hémorragies intracrâniennes

et 2% des hémorragies digestives. L'hémorragie était fatale chez 1,1% des patients. Elle était dû à une hémorragie intracrânienne dans 75% des cas [25].

Les patients recevant du ténecteplase dans l'étude ASSENT 2 avaient une incidence de 0,93% d'hémorragies intracrâniennes et de 4,66% d'hémorragies majeures extra cérébrales [26]. Le taux d'hémorragie intracrânienne était également similaire à ceux observés dans l'essai GUSTO-III, qui a comparé le reteplase à l'altéplase (0,91% et 0,87%, pour le reteplase et l'altéplase, respectivement) [27].

Dans notre étude, 4% des patients ont présentés des complications hémorragiques après thrombolyse. Elles étaient fatales dans 0,8% des cas. Le taux d'hémorragies intracrâniennes était de 1,1%. Elles étaient mortelles dans 54% des cas. Le tableau 8 compare le taux des hémorragies intracrâniennes entre notre étude et les grands essais cliniques.

Tableau 8: Comparaison du taux d'hémorragies intracrâniennes entre notre étude et les grands essais cliniques.

Fibrinolytique	Etude	Hémorragie intracrânienne
Ténecteplase	ASSENT 2 [9]	0,93%
Ténecteplase	Registre indien [31]	0,62%
Ténecteplase	Registre FES-AMI	1,1%
Altéplase	ASSENT 2 [9]	0,94%
	GUSTO-I [28]	0,72%
Rétéplase	GUSTO-III [27]	0,91%
	INJECT [29]	0,77%
Lanoteplase	InTIMI-2 [30]	1,12%

Une étude indienne ayant inclus 6000 patients thrombolysés par du ténecteplase à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a objectivé un taux d'hémorragie intracrânienne de

0.62% avec un taux d'hémorragies extra cérébrales de 3.18% [31].

Iyengar a mené une autre étude multicentrique en Inde pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du ténecteplase chez 7668 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le taux de mortalité était de 0,69%. L'incidence des hémorragies intracrâniennes était de 0,38%, tandis que les hémorragies extra cérébrales étaient de 1,77% [32].

Dans notre étude, les hémorragies majeures extra cérébrales étaient essentiellement représentées par les hémorragies digestives. Les sources les plus fréquentes de saignement extra cérébrales observées dans l'étude ASSENT 2 étaient les hématomes des sites de ponction liées aux procédures invasives, tandis que le site de saignement spontané le plus fréquent était le tractus gastro-intestinal (tableau 9) [26].

Tableau 9: Saignements majeurs extra-cérébrales observées dans l'étude ASSENT 2
[26].

Hématomes du site de ponction	1,1%
Hémorragies digestives	0,53%
Saignements oro-pharyngés	0,18%
Epistaxis	0,11%
Saignements génito-urinaires	0,26%
Hémorragies rétropéritonéales	0,07%

2. Les hémorragies mineures :

L'hémorragie mineure est définie par tout saignement n'entraînant pas d'instabilité hémodynamique et ne nécessitant pas de transfusion sanguine. Dans l'étude ASSENT 2, 21,8% patients ont présentés des saignements minimes après thrombolyse par ténecteplase. Elles sont représentées essentiellement par des hémorragies locales, comme l'hématurie, l'épistaxis ou des hématomes de sites de ponction en cas de réalisation de gestes invasives [9]. Dans notre étude, les

hémorragies mineures étaient essentiellement représentées par l'hématurie, l'hémoptysie, les hématomes des parties molles ou de la langue et l'hémarthrose.

III. Facteurs prédictifs de saignement des patients thrombolysés

La thrombolyse a prouvé son efficacité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde [1]. Son risque hémorragique potentiel constitue malheureusement le revers de la médaille de son efficacité. De cette double propriété, favorable pour ce qui est de la diminution de la morbi-mortalité, et délétère pour ce qui est de l'induction d'accidents hémorragiques, résulte la nécessité d'un respect stricte des contre-indications, et de chercher les facteurs prédictifs de saignement, afin d'être plus vigilants vis-à-vis des patients prédisposés à saigner.

1. L'âge avancé :

Les patients âgés représentent une population très spécifique, caractérisée par la présence plus fréquente d'antécédents cardiovasculaires et de comorbidités. Ainsi, la survenue d'un infarctus du myocarde chez le sujet âgé constitue une situation à haut risque vue la fréquence élevée des complications cardio-vasculaires et du taux élevé de mortalité observé chez cette population. En effet, dans le registre français FAST-MI, la mortalité hospitalière était de 7% chez les patients de la tranche d'âge 75-84 ans et près de 20% chez les patients au-delà de 85 ans [33]. Dans l'étude GUSTO I de la fibrinolyse hospitalière, la mortalité était supérieure à 20% chez les patients au-delà de 75 ans. De plus, le risque hémorragique en particulier intracérébral, augmente avec l'âge (figure 35) [34].

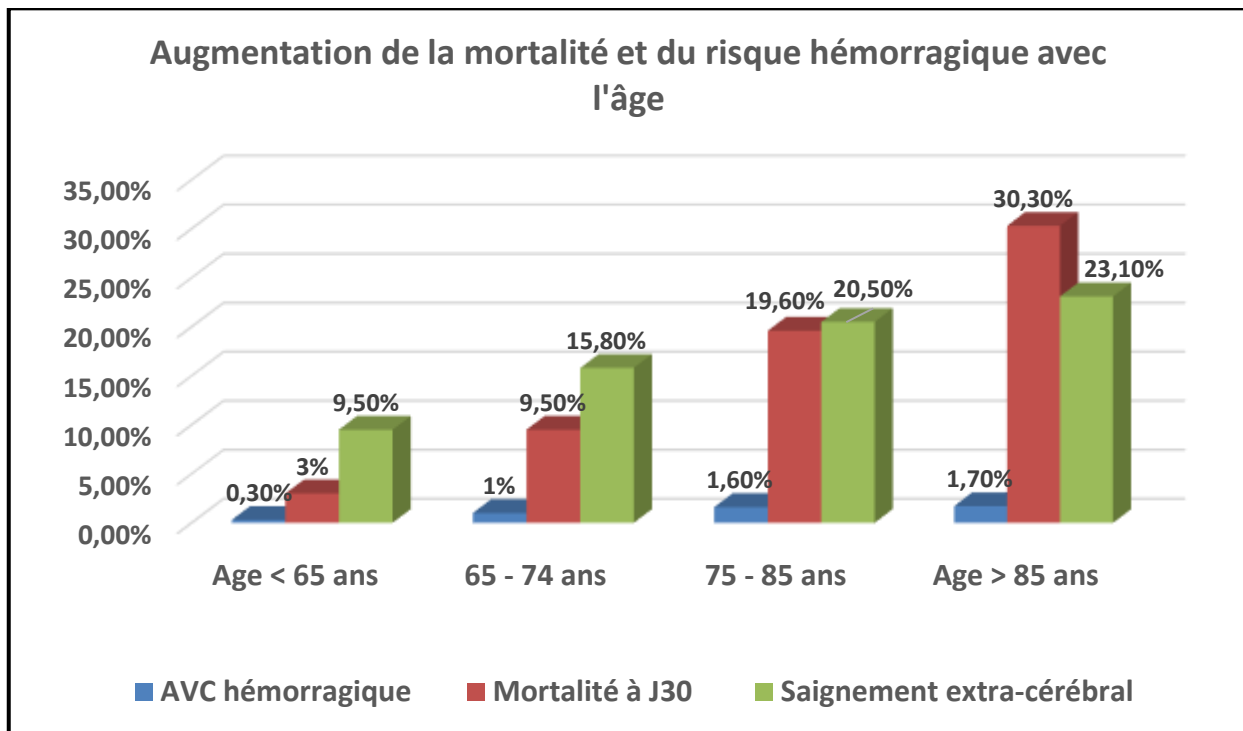


Figure 35: Résultats de l'étude GUSTO I [34].

Par ailleurs, l'analyse des résultats de l'étude ASSENT 2 a objectivé que les patients âgés de plus de 75 ans ont présenté plus d'évènements hémorragiques (tableau 10).

Tableau 10 : étude ASSENT 2 : Evénements hémorragiques observés chez les patients thrombolysés par ténecteplase en fonction de l'âge [26].

Age	Hémorragies extra-cérébrales	Hémorragies intracrâniennes
≤75 ans	4,17%	0,82%
>75 ans	8,12%	1,72%

Les figures 36 et 37 illustrent l'augmentation du risque de saignement avec l'âge [26].

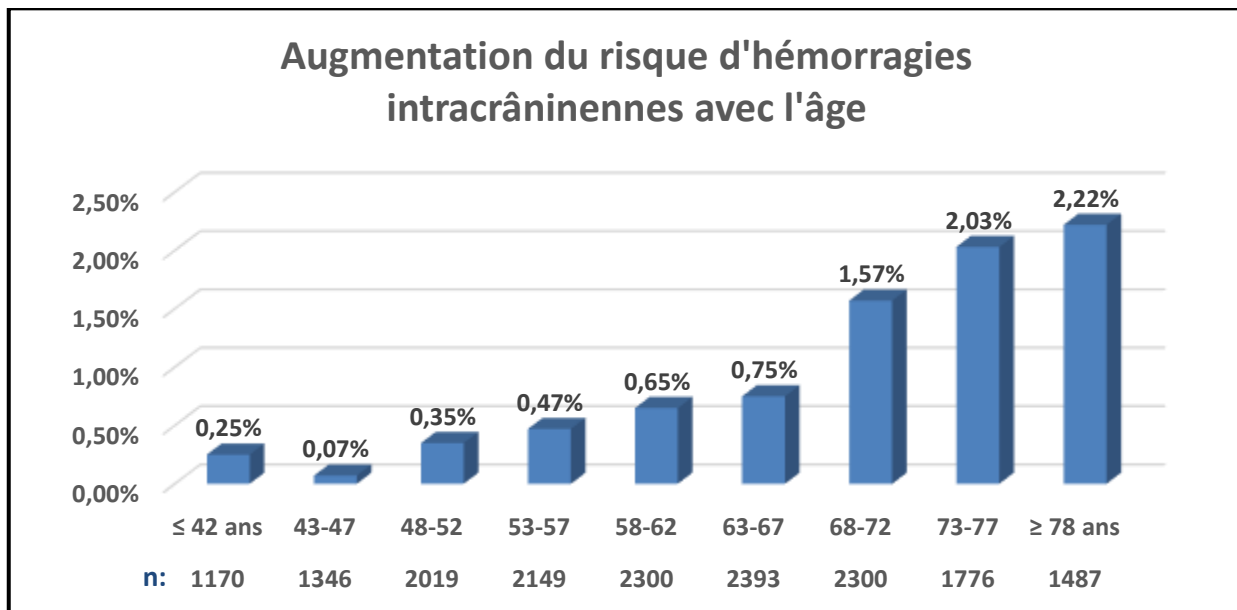


Figure 36: Résultats de l'étude ASSENT 2 : Corrélation entre l'âge et les hémorragies intracrâniennes [26].

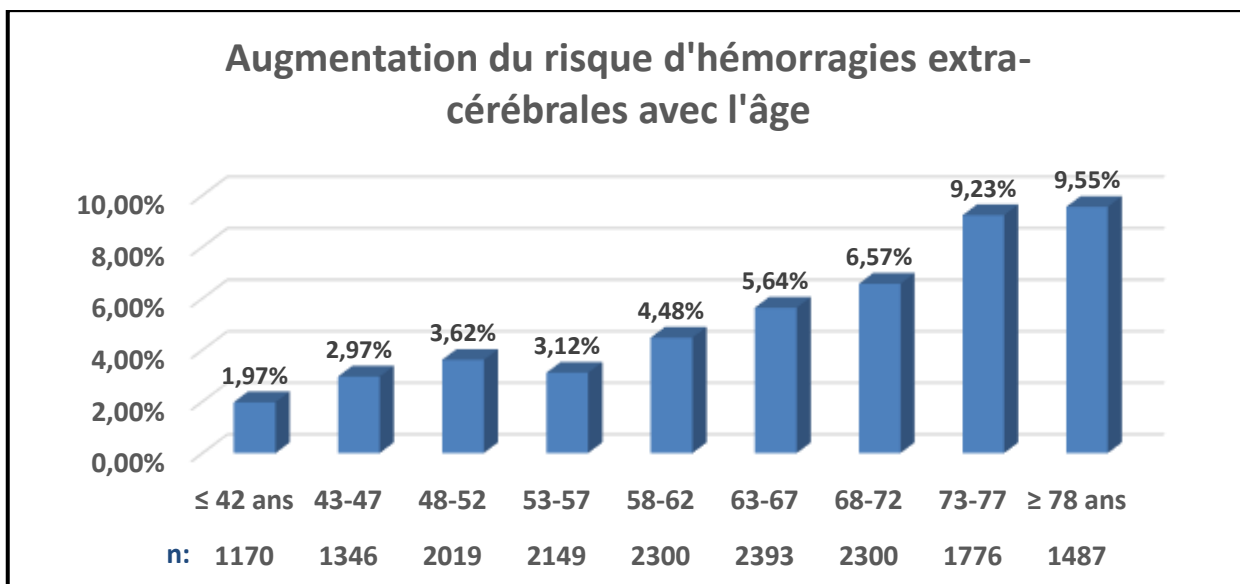


Figure 37: Résultats de l'étude ASSENT 2 : Corrélation entre l'âge et les hémorragies extra-cérébrales [26].

Iyengar et al ont analysé l'efficacité et l'innocuité du ténecteplase dans une population d'infarctus du myocarde colligé au sein du registre indien. 15222 patients ont reçu du ténecteplase ajusté au poids à la phase aiguë de l'IDM. La mortalité globale était de 1.69 % alors qu'elle était significativement plus élevée chez les patients âgés de plus de 70 ans (4.42% vs 1.69%, $p < 0.0001$). Il a été constaté également que le taux d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies extra-cérébrales étaient significativement plus élevées chez les sujets âgés [35].

Dans le registre prospectif FASTRAK II, 12739 patients ont été thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM. 0,65% des patients ont présentés une hémorragie intracrânienne. L'âge était le facteur prédictif le plus important des hémorragies intracrâniennes. Les patients de plus de 75 ans avaient un taux d'hémorragies intracrânienne de 1,4%, tandis que les patients de la tranche d'âge 65-75 ans avaient un taux de 0,7% [36]. Cela soulève la question du bénéfice clinique net de la thrombolyse chez les patients âgés. Thiemann et al ont suggéré un manque de bénéfice du traitement fibrinolytique chez les patients âgés de plus de 75 ans [37]. Cependant, d'autre études n'appuient pas ce résultat. Berger et al ont démontré que la thrombolyse était associée à une diminution de la mortalité chez les sujets âgés [38]. Une autre analyse de la thrombolyse, chez les sujets âgés a noté une réduction de 15% de la mortalité chez les patients de plus de 75 ans [39]. De même, une étude du registre suédois de l'infarctus du myocarde a objectivé que la thrombolyse était associée à une réduction significative de 13% de la mortalité chez les patients de plus de 75 ans [40].

L'étude STREAM, menée chez 1892 patients, a comparé la thrombolyse préhospitalière à l'angioplastie primaire chez des patients traités dans les 3 premières heures de l'infarctus du myocarde. Le taux d'hémorragies intracrâniennes était plus important sous fibrinolyse (1% vs 0,2% ; $p : 0,04$) chez les patients âgés de plus de 75

ans, ce qui a conduit à réduire de moitié la posologie du ténecteplase chez ce groupe de patients, à la suite de quoi, l'incidence des hémorragies intracrâniennes n'était plus différente entre les deux groupes (figure 38) [41].

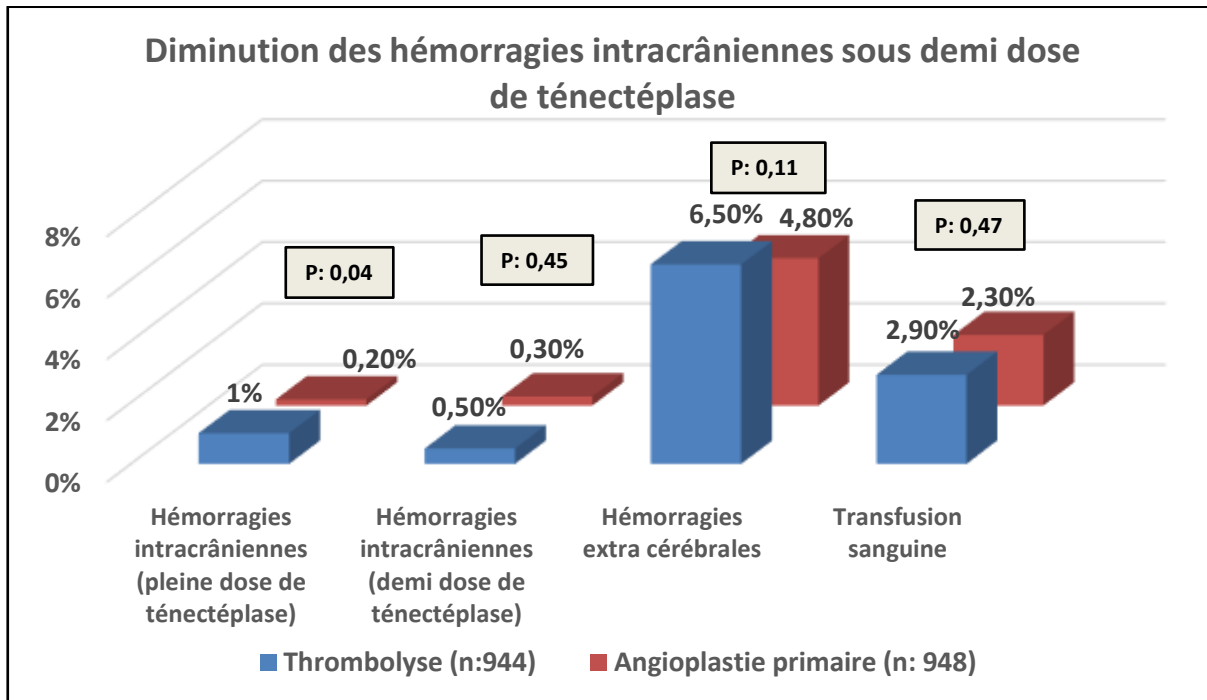


Figure 38: Résultats de l'étude STREAM [41].

Actuellement, Chez les patients âgés de plus de 75 ans, une demi-dose de ténecteplase est désormais recommandée (IIa-B) [11].

Les résultats de notre étude rejoignent également les données de la littérature. En effet, les sujets âgés (≥ 65 ans) étaient plus prédisposés à présenter d'évènements hémorragiques après thrombolyse que le reste des patients (5,35% contre 3,42% ; p : 0,154). Au total, 40% des patients qui ont saigné après thrombolyse étaient âgés de plus de 65 ans.

2. Le non obèse :

Le poids a été constamment incriminé dans les complications hémorragiques de la thrombolyse. Plusieurs études ont objectivé que le faible poids constitue un facteur de risque important de saignement après thrombolyse [20][22][23][26]. 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) [29].

Les études TIMI 10B et ASSENT 1 ont souligné l'importance d'adapter la dose du ténecteplase au poids du patient, ce qui a permis de diminuer les complications hémorragiques tout en gardant une efficacité en matière de reperfusion myocardique [7] [8].

Dans l'étude ASSENT 2, il a été objectivé que les patients de faible poids (< 67 kg) ont présenté plus d'évènements hémorragiques après thrombolyse (tableau 11) [26].

Tableau 11 : étude ASSENT 2 : Evénements hémorragiques observés chez les patients thrombolysés par ténecteplase en fonction du poids [26].

Poids	Hémorragies extra-cérébrales	Hémorragies intracrâniennes
< 67 kg	6,80%	1,41%
≥ 67 kg	4,17%	0,83%

Ainsi, le risque de saignement était inversement proportionnel au poids (figures 39 et 40) [26].

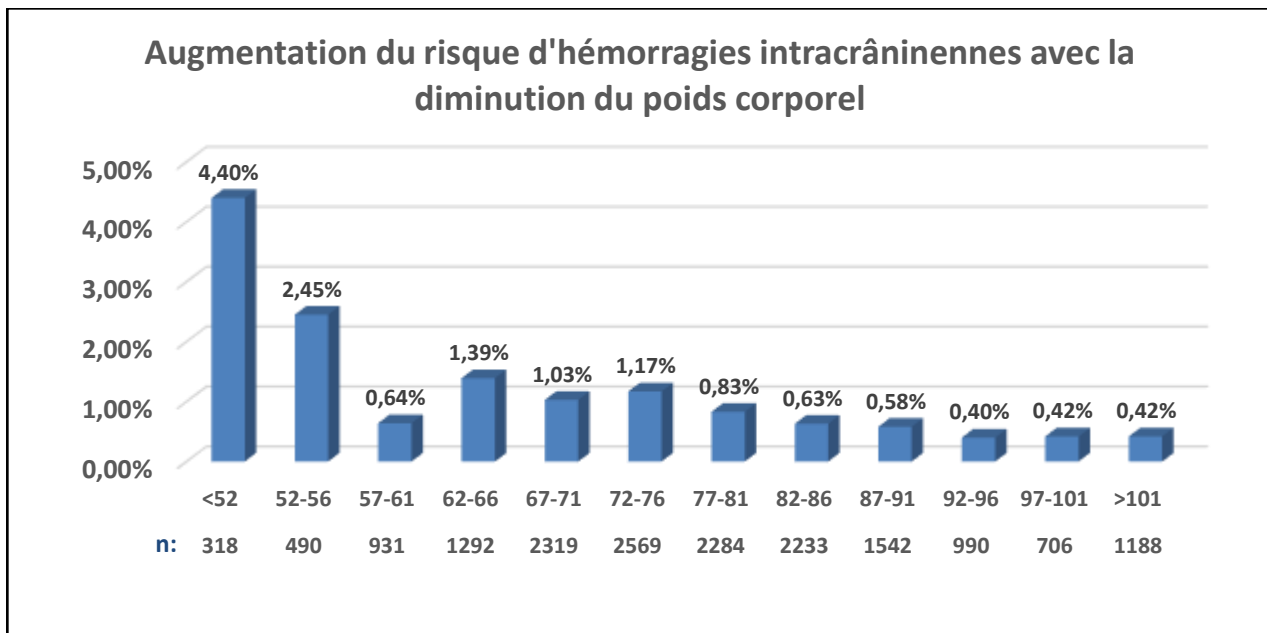


Figure 39: Résultats de l'étude ASSENT 2 : Corrélation entre le poids et les hémorragies intracrâniennes [26].

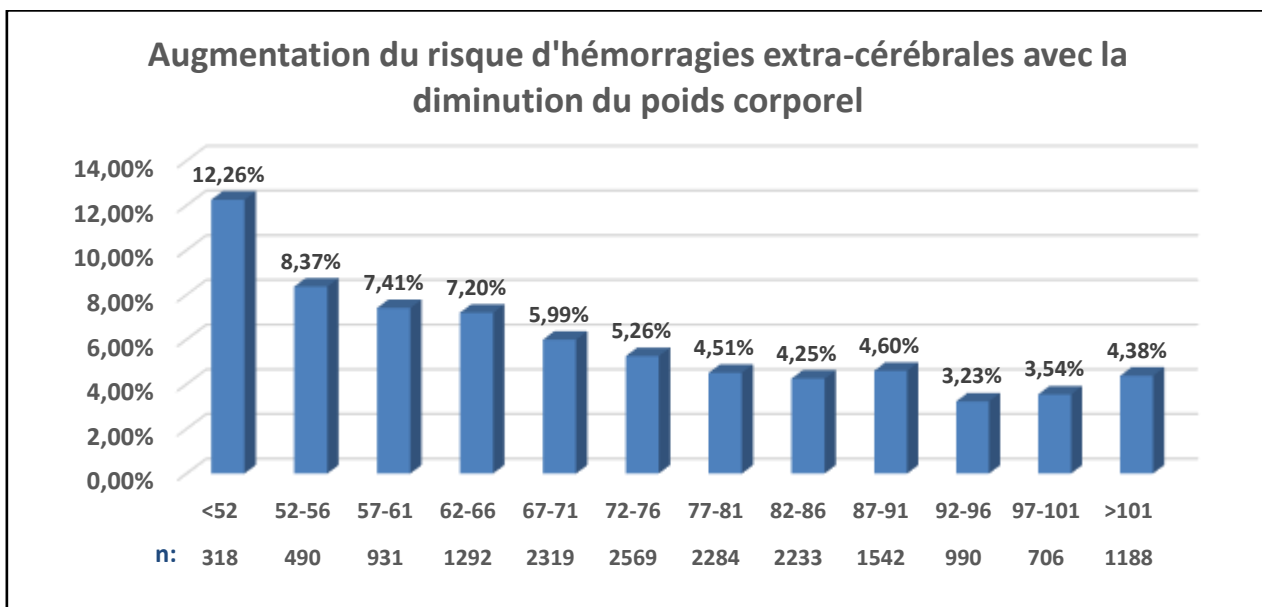


Figure 40: Résultats de l'étude ASSENT 2 : Corrélation entre le poids et les hémorragies extra-cérébrales [26].

De l'autre côté, l'analyse du sous-groupe des patients qui ont reçu 50 mg de ténecteplase ajusté au poids dans l'étude ASSENT 2 a objectivé que ces patients n'avaient pas de risque accru d'hémorragie intracrânienne par rapport à ceux qui ont reçu une dose pondérale < 50 mg de ténecteplase. Ils avaient également un taux de mortalité plus faible que chez les autres patients, ce qui suggère qu'une posologie optimisée au poids maintient l'efficacité du ténecteplase chez les patients de poids élevé sans augmenter le risque hémorragique [42].

La comparaison des résultats de notre étude avec les données de la littérature confirme que les patients avec un faible poids (<80 kg chez l'homme et <70 kg chez la femme) sont plus prédisposés à présenter des complications hémorragiques après thrombolyse que ceux avec un poids plus élevé (4,65% contre 2,69%, $p : 0,07$). Au total, 77,5% des patients qui ont présenté un saignement après thrombolyse avaient un faible poids. De même, 4,62 % des patients avec un indice de masse corporel (IMC) < 30 kg/m² ont saigné après thrombolyse contre uniquement 1,31% chez ceux avec un IMC ≥ 30 kg/m² (4,62% contre 1,31%, $p : 0,06$).

3. Le sexe féminin :

Longtemps considérée comme l'apanage de la population masculine, la maladie coronaire constitue une des principales causes de mortalité féminine. Elle représente à elle seule 21% des causes de décès chez la femme [43]. Par ailleurs, les femmes thrombolysés après un IDM courent un risque plus élevé de complications hémorragiques que les hommes. En effet, l'analyse des résultats de l'étude GUSTO I a objectivé que les femmes ont présenté davantage de saignements graves après thrombolyse (15% vs 7% ; $p < 0,001$), avec un taux de mortalité deux fois plus élevé que les hommes (11,3% vs 5,5% ; $p < 0,001$). Le risque de saignement grave a été multiplié par 1,43 chez les femmes. Ces résultats ont été expliqués principalement par l'âge

avancé des femmes incluses dans cette étude et l'association d'autres comorbidités tel que l'hypertension artérielle et le diabète [44].

Dans l'étude ASSENT 2, les femmes ont présentés également plus d'évènements hémorragiques après thrombolyse que les hommes. De même, les femmes qui présentent d'autres facteurs de risques de saignement, essentiellement l'âge avancé (>75 ans) et le faible poids (< 67 kg) étaient plus prédisposées à présenter des complications hémorragiques après thrombolyse (tableau 12) [26].

Tableau 12: étude ASSENT 2 : Evénements hémorragiques observés chez les patients thrombolysés par ténecteplase en fonction du sexe [26].

		Hémorragies extra-cérébrales	Hémorragies intracrâniennes
Sexe	Sexe Féminin	7,37%	1,44%
	Sexe Masculin	3,85%	0,78%
Association des facteurs de risques de saignements après thrombolyse	Femmes ≤ 75 ans	83%	1,50%
	Femmes > 75 ans	03%	1,26%
	Femmes > 75 ans avec un poids < 67 kg	33%	1,14%

White et al ont comparé la morbidité et la mortalité après un traitement thrombolytique entre les deux sexes. 8261 patients ont été thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, dont 23% (1944) étaient des femmes. La mortalité était similaire entre les deux sexes. Cependant, l'incidence de saignement et d'AVC hémorragique après thrombolyse étaient significativement plus élevée chez les femmes (tableau 13) [45].

Tableau 13: Comparaison des complications hémorragiques après thrombolyse entre les deux sexes [45].

	Hommes	Femmes	P
Hémorragies extra cérébrales	5,3%	7,2%	P < 0,01
AVC hémorragique	0,3%	1%	P < 0,001

Il a été objectivé également une interaction significative avec le poids. En effet, l'incidence des AVC hémorragiques étaient plus élevée chez les hommes < 80 kg et les femmes < 70 kg (figure 41) [45].

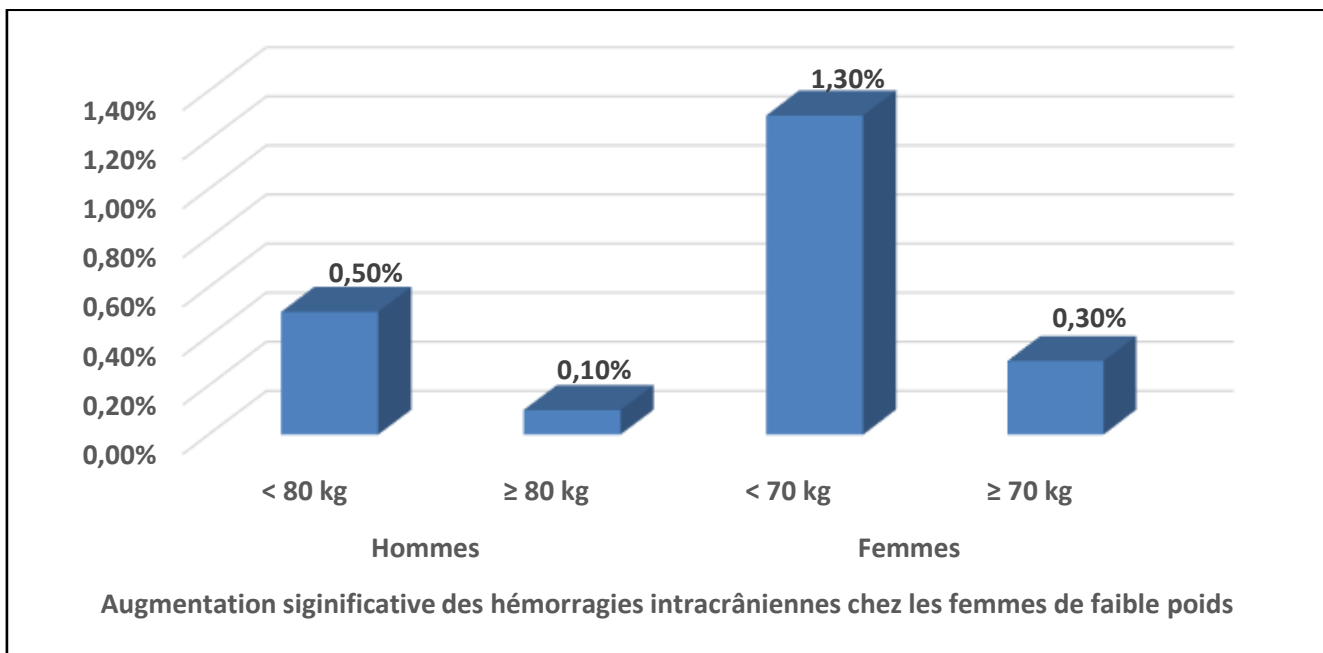


Figure 41: Répartition des hémorragies intracrâniennes en fonction du sexe et du poids [45].

Stone et al ont mené une étude portant sur 395 patients présentant un infarctus du myocarde, randomisés entre thrombolyse et angioplastie primaire, et ont objectivés que les femmes sont plus prédisposées à présenter des complications hémorragiques après thrombolyse que les hommes. En effet, après thrombolyse, les femmes ont présenté plus d'hémorragies intracrâniennes (5,3 vs 0,7 ; p : 0,037) et la mortalité était

significativement plus élevée (14% vs 3,5% ; p : 0,006). Alors qu'après angioplastie primaire, aucun patient n'a présenté une hémorragie intracrânienne et la mortalité était similaire entre les deux sexes (4% vs 2,1% ; p : 0,46) (figures 42 et 43) [46].

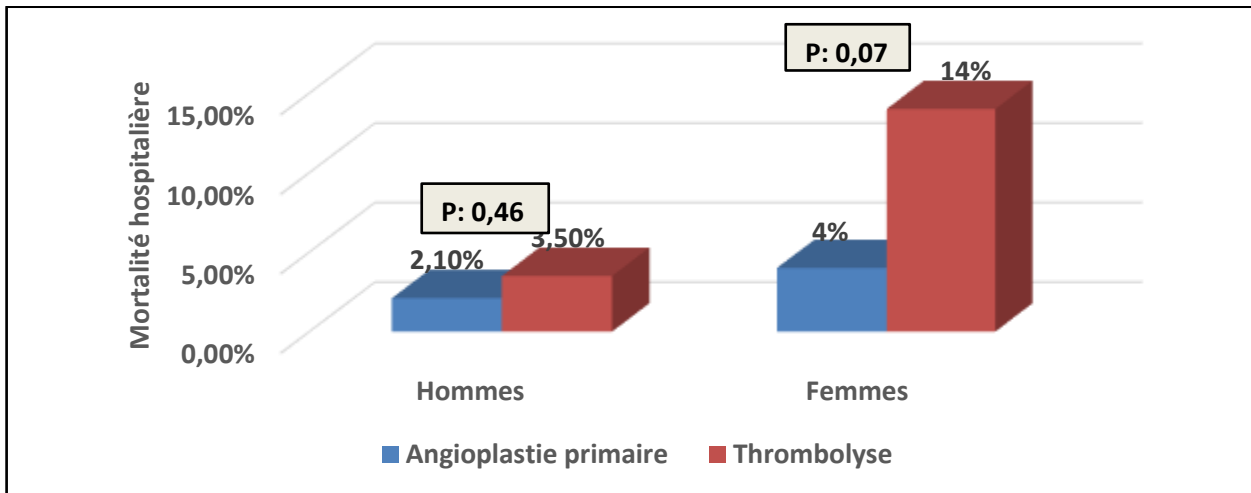


Figure 42: Comparaison de la mortalité entre les deux sexes après thrombolyse et angioplastie [46].

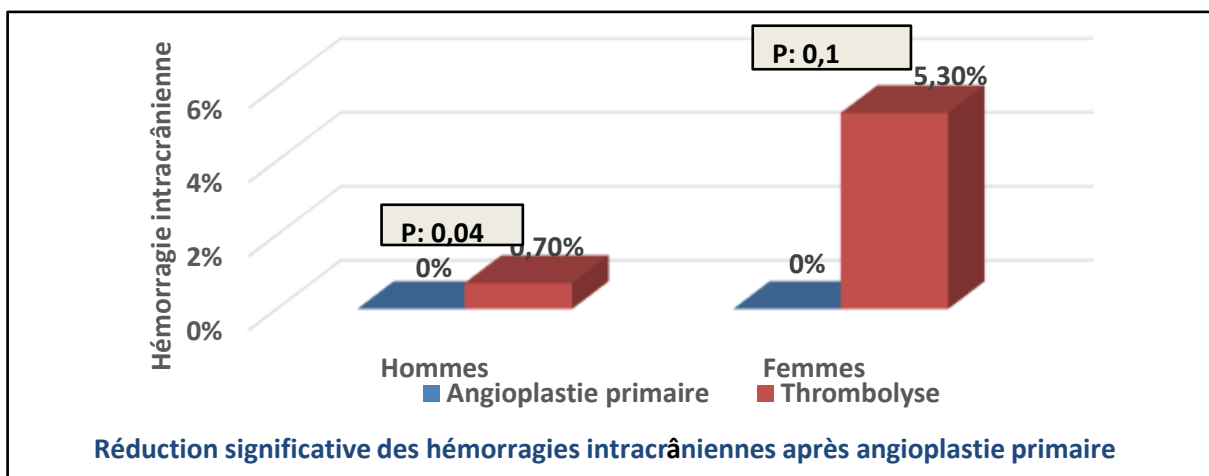


Figure 43 : Comparaison de l'incidence des hémorragies intracrâniennes entre les deux sexes après thrombolyse et angioplastie [46].

Par ailleurs, l'analyse de ces résultats en fonction de l'âge a objectivé que les femmes âgées de plus de 65 ans ont présenté plus d'hémorragies intracrâniennes après thrombolyse, et avaient un taux de mortalité plus élevé que les femmes les plus jeunes (figure 44) [46].

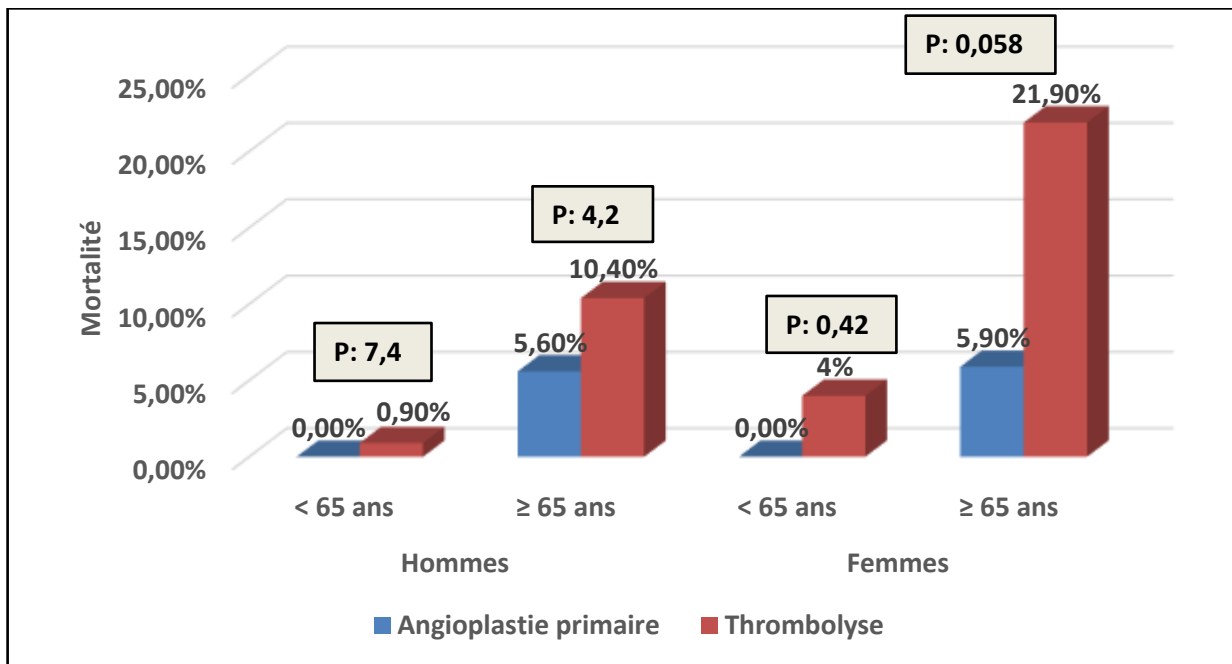


Figure 44: Comparaison de la mortalité entre les deux sexes en fonction de l'âge après thrombolyse et angioplastie [46].

Ainsi, les femmes courent un risque accru de mortalité et de morbidité par rapport aux hommes après thrombolyse, en raison de leur âge avancé et de la présence de tares associées. En effet, dans l'étude de Stone, les femmes étaient plus âgées (avec une moyenne d'âge de 65,7 ans contre 57,7 ans chez les hommes) et présentaient plus un diabète (19% vs 10% ; p : 0,03) et une hypertension artérielle (54% vs 39% ; p : 0,002) que les hommes [46].

Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature, les femmes ont présenté plus d'évènements hémorragiques après thrombolyse que les hommes (5,2% vs 3,6% ; p: 0,31).

4. L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. Elle représente le 2^{ème} facteur de risque d'IDM chez la population marocaine [47]. La survenue d'un infarctus du myocarde chez un patient hypertendu constitue une situation à haut risque cardio-vasculaire, puisque l'HTA est associée à des taux élevés de mortalité et d'évènements morbides après un IDM [48].

L'HTA constitue un facteur prédictif important de saignement après thrombolyse. L'analyse des résultats de l'étude GUSTO I a objectivé que l'incidence des hémorragies intracrâniennes était particulièrement élevée chez les patients connus hypertendus ou qui avaient des chiffres tensionnels élevés à l'admission. En effet, les patients qui avaient un antécédent d'hypertension artérielle ont présentés plus d'hémorragies intracrâniennes (0,88% vs 0,52% ; $p < 0,01$) et de saignement extra cérébrales (1,5% vs 1,1% ; $p < 0,01$) ainsi qu'un taux de mortalité significativement élevé (8,5% vs 5,9% ; $p < 0,001$) par rapport à ceux qui n'étaient pas hypertendus. De plus, les chiffres tensionnels élevés à l'admission étaient fortement prédictifs de saignement après thrombolyse. La figure 45 montre une augmentation proportionnelle des hémorragies intracrâniennes par rapport à la pression artérielle systolique d'admission [49].

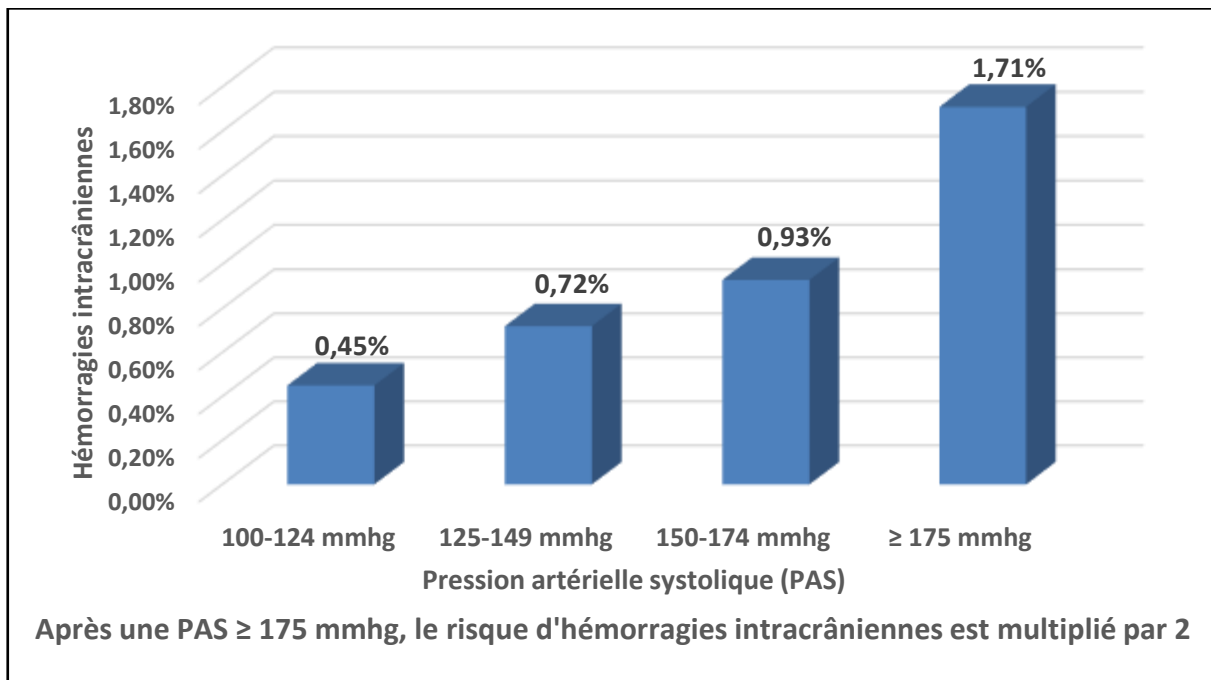


Figure 45: Incidence des hémorragies intracrâniennes en fonction de la pression artérielle systolique prise à l'admission [49].

Dans notre étude, parmi les patients qui ont présenté un saignement, 30% étaient connus hypertendus, et 60% avaient des chiffres tensionnels élevés à l'admission.

Anderson et al ont étudiés les facteurs de risques cardio-vasculaires chez 107 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM. 4% des patients ont présenté une hémorragie intracrânienne dont 2% était fatales. L'âge (≥ 70 ans) ainsi que l'hypertension artérielle ($\geq 150/95$ mmhg) étaient des facteurs prédictifs importants d'hémorragie intracrânienne après thrombolyse. En effet, les patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne étaient plus âgés (moyenne d'âge de 77 ans vs 63 ans ; $p \leq 0,001$) et avaient des chiffres tensionnels à l'admission significativement plus élevés que ceux qui n'ont pas présenté un saignement [50] (figure 46).

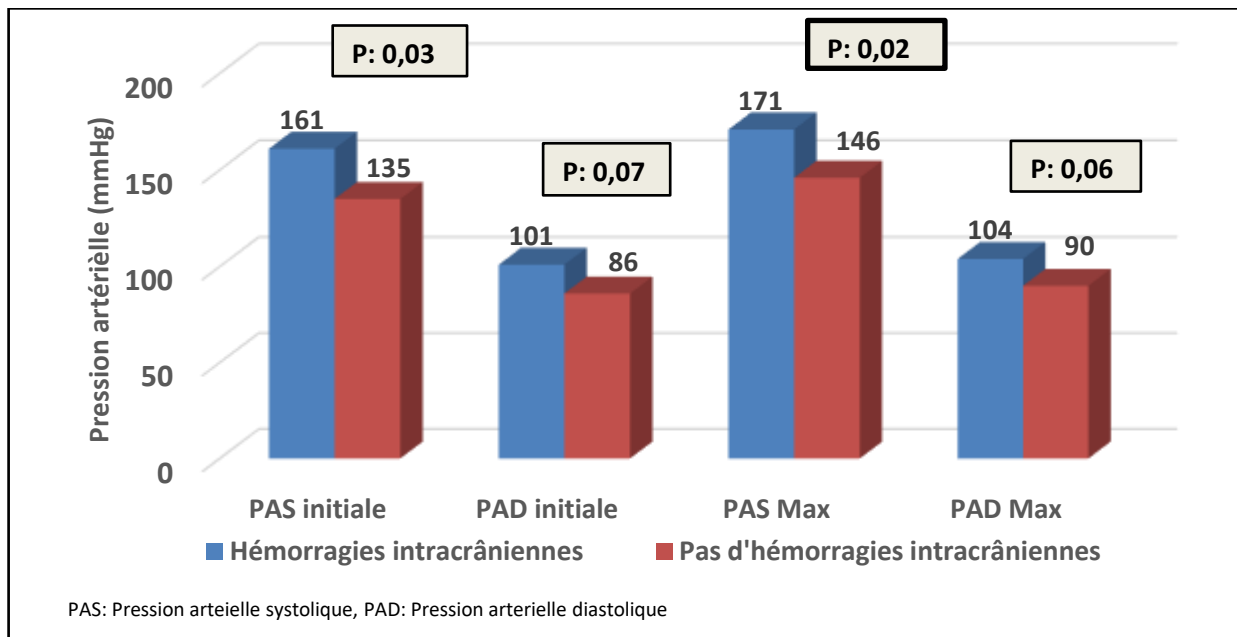


Figure 46: Comparaison des chiffres tensionnels entre les patients qui ont présentés une hémorragie intracrânienne et ceux qui n'ont pas saignés [50].

La pression pulsée (ou PA différentielle (PAS - PAD)) constitue un des meilleurs prédicteurs du risque cardio-vasculaire [51]. Selker et al ont évalué le risque d'hémorragie intracrânienne à partir de l'excès de pression pulsée chez 3483 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM. 0.7% des patients ont présenté une hémorragie intracrânienne. La moyenne de leurs chiffres tensionnels à l'admission était plus élevée par rapport aux patients qui n'ont pas présenté un saignement, avec une différence de 20 mmhg (15%) de la pression artérielle systolique, de 4 mmhg (5%) de la pression artérielle diastolique, et de 16 mmhg (34%) de la pression pulsée [52] (figure 47).

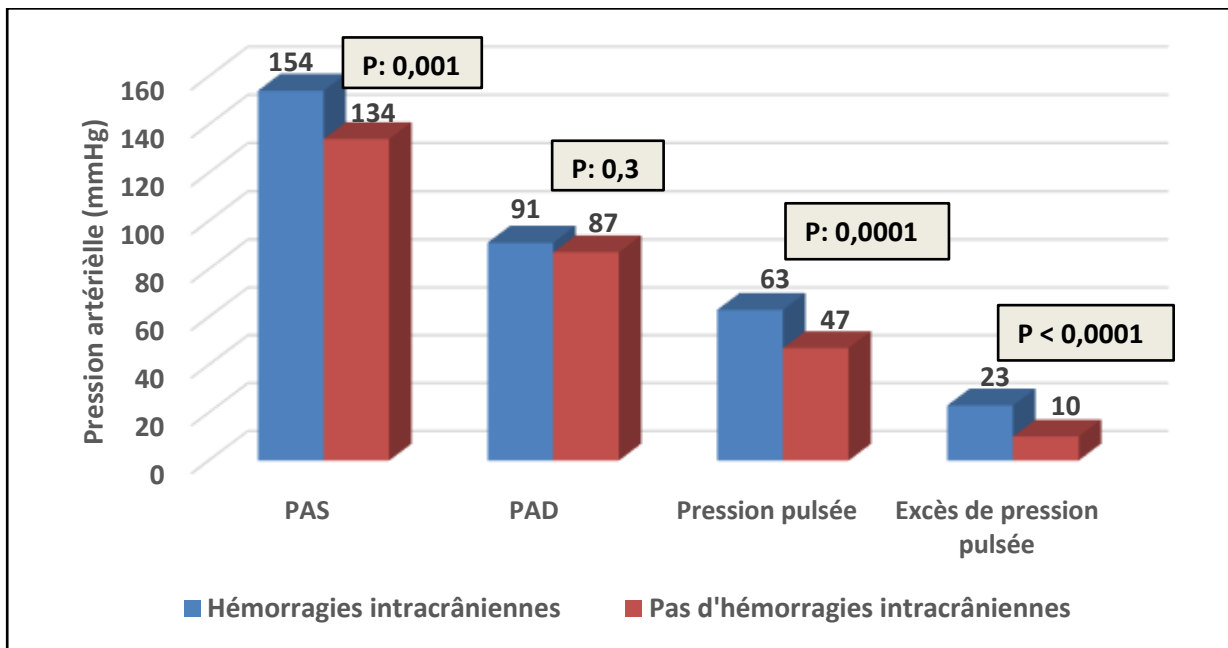


Figure 47: Comparaison des chiffres tensionnels entre les patients qui ont présentés une hémorragie intracrânienne et ceux qui n'ont pas saignés après thrombolyse [52].

Il a été objectivé également une influence significative de la pression pulsée sur le risque de développer une hémorragie intracrânienne après thrombolyse. En effet, toute élévation de 10 mmhg de l'excès de pression pulsée, s'associe à une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne de 1,85 (P : 0,0002) [52].

5. L'insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale est fréquemment associée aux syndromes coronaires aigus. On estime que 30,5% des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST ont une maladie rénale chronique associée [53]. Elle constitue un puissant prédicteur de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire chez les patients présentant un infarctus du myocarde, et représente un facteur important de saignement après thrombolyse. En effet, les patients porteurs d'une insuffisance rénale ont présenté plus de complications hémorragiques avec un taux élevé de mortalité après thrombolyse [54].

Gibson et al ont étudié l'efficacité et l'innocuité de la fibrinolyse chez 16635 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM. Ils ont objectivé une augmentation proportionnelle du taux de mortalité et d'hémorragies intracrâniennes avec l'aggravation de la fonction rénale (figure 48) [55].

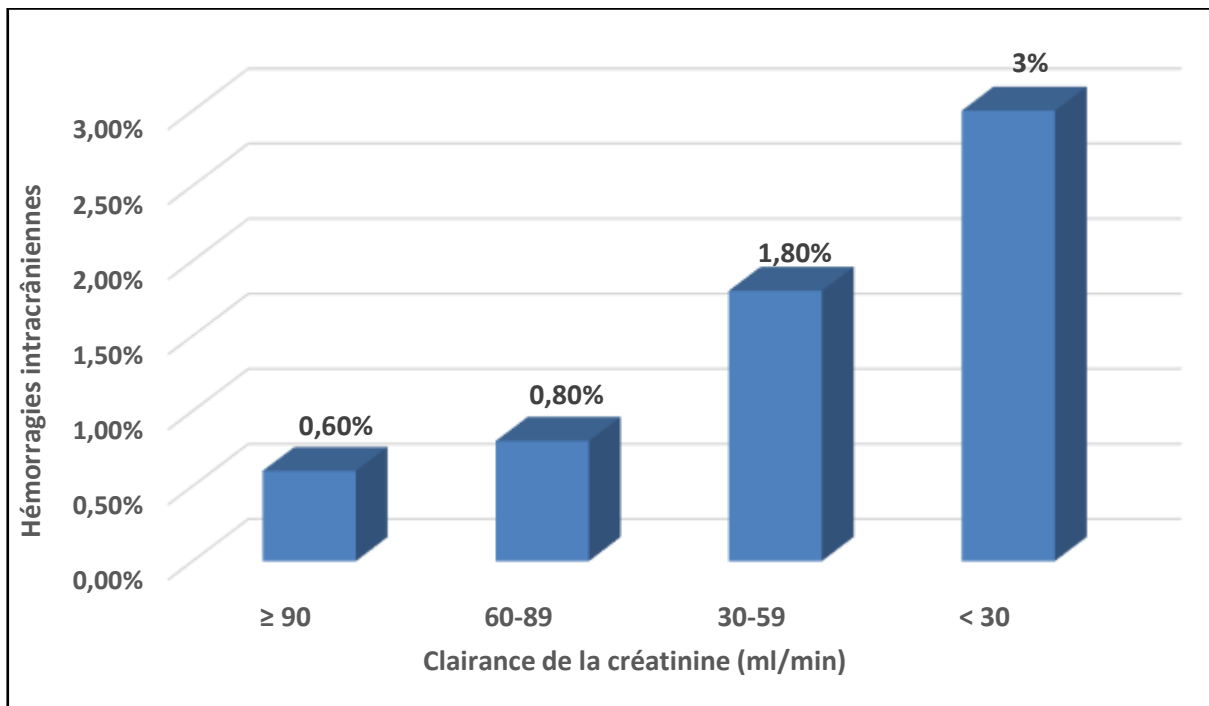


Figure 48: Augmentation proportionnelle du taux d'hémorragies intracrâniennes avec l'aggravation de la fonction rénale [55].

Une autre étude portant sur 352 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM a comparé l'évolution après thrombolyse chez les patients avec une fonction rénale normale (créatinine < 12 mg/l) et ceux avec une fonction rénale altérée (créatinine > 12 mg/l). Les patients porteurs d'une insuffisance rénale ont présenté plus d'évènements hémorragiques après thrombolyse (4,6% vs 2,6% ; p :0,36) avec un taux de mortalité significativement plus élevée (16,1% vs 3,4% ; p < 0,001) [56].

L'analyse du sous-groupe de patients porteurs d'une insuffisance rénale dans le registre de GRACE des syndromes coronaires aigus, a objectivé que le risque de saignement augmente de manière proportionnelle à l'aggravation de la fonction rénale.

Les patients thrombolysés ont présenté plus de complications hémorragiques que ceux qui ont été traité de manière conventionnelle (figure 49) [57].

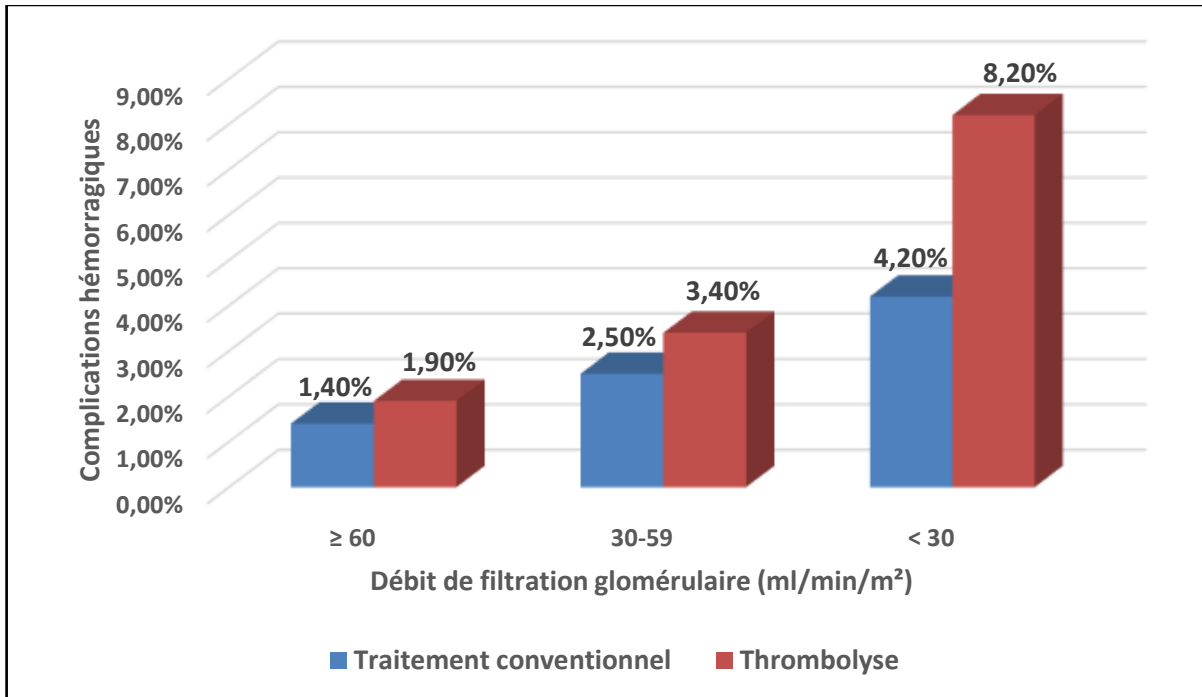


Figure 49: Complications hémorragiques en fonction de la stratégie thérapeutique chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale [57].

Bien que ces données suggèrent une augmentation du risque hémorragique avec l'aggravation de la fonction rénale chez les patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, l'évaluation de l'effet de la thrombolyse dans le sous-groupe des patients porteurs d'une insuffisance rénale reste toujours limitée. Une étude attentive des avantages et des risques du traitement fibrinolytique chez cette population est nécessaire [58].

Les résultats de notre étude rejoignent également ce qu'on a trouvé dans la littérature. L'incidence de saignement après thrombolyse chez les patients avec une clairance de créatinine < 60 ml/min était de 6,84%, tandis qu'elle était de 3,25% chez ceux avec une clairance de créatinine ≥ 60 ml/min (6,84% vs 3,25%, p : 0,018).

6. La race noire :

Certaines études ont montré que les sujets de race noire sont plus prédisposés à présenter des complications hémorragiques après thrombolyse. En effet, dans l'étude GUSTO I, l'ascendance afro-américaine était identifiée comme un facteur prédictif de saignement après thrombolyse [20]. Van de Werf et al ont signalé dans l'étude ASSENT 2, que les afro-américains ont présenté plus de complications hémorragiques que les sujets de race blanche (8,62% vs 6,96%) mais sans différence significative [26]. Il a été également objectivé que les sujets de race noire sont plus prédisposés à présenter des hémorragies intracrâniennes après thrombolyse [23].

Dans le même ordre d'idée, une étude américaine regroupant 32260 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, a objectivé que le taux de saignement était significativement plus élevé chez les patients afro-américains que chez les sujets de race blanche (16,3% vs 14,1% ; P :0,0147). Il a été conclu que la race noire était un facteur prédictif indépendant de saignement après thrombolyse. En effet, malgré un âge plus jeune et un poids corporel plus élevé chez les afro-américains, ils étaient plus susceptibles de présenter des complications hémorragiques après thrombolyse, ce qui confirme la variabilité de la réponse au traitement thrombolytique en fonction de la race [59].

Sane et al ont noté une sensibilité accrue des afro-américains à l'utilisation d'un *activateur tissulaire recombinant du plasminogène* (rt-PA), produisant une efficacité thrombolytique importante et une fibrinogénolyse systémique plus prononcée par rapport aux sujets de race blanche. En effet, des taux plus élevés de produits de dégradation du fibrinogène ainsi qu'un taux plus faible de fibrinogène ont été noté chez les sujets de race noire (tableau 14). Cette réponse améliorée à la fibrinolyse chez les afro-américains était associée à un risque accru de saignement et à un besoin de

transfusions plus important [60].

Tableau 14: Comparaison de la réponse au traitement thrombolytique entre les sujets de race noire et les sujets de race blanche [60].

	Sujets de race noire	Sujets de race blanche	P
Flux TIMI 3	91%	72%	0,051
Taux de fibrinogène	0,57 +/- 0,62 g/l	1,3 +/- 0,76 g / l	< 0,0001
Taux de produits de dégradation du fibrinogène	837 +/- 865 ug/l	245 +/- 475 ug/l	< 0,0001
Besoin de transfusion	58,8%	19,5%	0,001

La prévalence élevée de l'hypertension artérielle chez les sujets de race noire peut également expliquer cette prédisposition au saignement après thrombolyse. En effet, les sujets de race noires sont plus hypertendus, avec un mauvais contrôle de leur tension artérielle que les sujets de race blanche, ce qui leur prédispose plus aux accidents vasculaires cérébrales, y compris les hémorragies associées au traitement thrombolytique [61].

Dans notre étude, l'analyse de la race n'a pas été mentionné lors de la collecte des données.

7. Le diabète :

Le diabète constitue un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. La survenue d'un infarctus du myocarde chez un patient diabétique constitue une situation à haut risque cardio-vasculaire en raison de la fréquence des complications développées chez cette population. En effet, Khan et al ont rapporté dans leur étude une mortalité hospitalière de 6,3% chez les patients diabétiques [62].

Certaines études ont objectivé que les patients diabétiques étaient plus prédisposés à présenter des complications hémorragiques après thrombolyse. Dans l'étude de De Jaegere et al, 2469 patients ont été thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, dont 1% ont présenté une hémorragie intracrânienne qui était fatale dans 66% des cas. Il a été objectivé que le diabète augmenterait de 4 fois le risque de saignement intracrânien [64]. Iyengar et al ont noté que l'incidence des événements hémorragiques après thrombolyse a été retrouvé chez 2,4% des patients diabétiques dont 11% étaient des hémorragies intracrâniennes [35].

Cependant, dans les grandes études de la thrombolyse hospitalière tels que GUSTO I [20] et ASSENT 2 [26], le diabète n'était pas incriminé dans la survenue des complications hémorragiques de la thrombolyse. C'est le cas également de notre étude.

IV. Stratification du risque hémorragique des patients

thrombolysés :

L'association de plusieurs facteurs prédictifs de saignements augmente le risque de présenter des complications hémorragiques après thrombolyse. L'élaboration d'une échelle de stratification du risque hémorragique après thrombolyse afin d'identifier de manière plus précise les patients à haut risque de saigner, était l'objet d'un travail conduit par Simoon et al qui ont analysé les données de 5 études de thrombolyse par streptokinase ou altéplase à la phase aiguë de l'IDM. Ainsi, ils ont développé un modèle pour l'évaluation du risque d'hémorragie intracrânienne des patients thrombolysés dont le risque global était de 0,75%. Quatre facteurs ont contribué indépendamment au risque d'hémorragie intracrânienne : L'âge avancé (> 65 ans), le faible poids (< 70 kg), des chiffres tensionnels élevés à l'admission (PAS > 170 mmhg, PAD > 95 mmhg) et la thrombolyse par l'altéplase. Le risque d'hémorragie intracrânienne variait de 0,26% à 2,17%. Ce risque augmentait de manière marquée avec l'âge (Tableau 15 et 16) [64].

Tableau 15 : Risque d'hémorragie intracrânienne [64].

Nombre de facteurs prédictifs de saignements	Probabilité de l'hémorragie intracrânienne après thrombolyse
Aucun	0,26%
1	0,96%
2	1,32%
3	2,17%

Tableau 16 : Risque d'hémorragie intracrânienne en fonction de l'âge [64].

Nombre de facteurs prédictifs de saignements (autre que l'âge)	L'âge			
	< 65	66-75	76-85	> 85 ans
Aucun	0,3%	1%	1,5%	2,3%
1	1%	1,3%	2%	2,9%
2	1,3%	2,2%	3,3%	5%

Brass et al ont étudié l'incidence des hémorragies intracrâniennes chez 31732 patients âgés de plus de 65 ans, thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM. 1,43% des patients ont présenté une hémorragie intracrânienne. Les facteurs prédictifs de saignement étaient : l'âge avancé (> 75 ans), le faible poids (≤ 65 kg chez la femme, ≤ 80 kg chez l'homme), le sexe féminin, des chiffres tensionnels élevés à l'admission (PAS ≥ 160 mmhg), la race noire, antécédent d'accident vasculaire cérébral, INR labile et la thrombolyse par un activateur tissulaire du plasminogène (TPA). A partir de ces variables, Brass et al ont développé une échelle de stratification du risque d'hémorragie intracrânienne chez les patients thrombolysés. La tendance d'augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne avec un nombre croissant de facteurs prédictifs de saignement était statistiquement significative (P : 0,001) (tableau 17) [65].

Tableau 17 : Risque d'hémorragie intracrânienne [65].

Nombre de facteurs prédictifs de saignements	Probabilité de l'hémorragie intracrânienne
0 - 1	0,69%
2	1,02%
3	1,63%
4	2,49%
≥ 5	4,11%

CONCLUSION

L'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST est une forme grave des syndromes coronaires aigus, dû essentiellement à une thrombose coronaire occlusive compliquant la rupture d'une plaque d'athérome. L'objectif de la prise en charge est basé sur la désobstruction précoce de l'artère occluse soit par thrombolyse soit par angioplastie en fonction des conditions locales.

Dans notre contexte marocain, les salles de cathétérisme ne couvrent pas toutes les villes et le transfert des patients fait perdre beaucoup de temps, ce qui confère à la thrombolyse une place primordiale dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Nous avons essayé à la lumière de cette étude, certes monocentrique mais prospective, d'évaluer le risque hémorragique de la thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'IDM, qui reste faible mais toujours présent malgré le respect strict des contre-indications. Le saignement fatal reste moins de 1% chez la population thrombolysée, représenté essentiellement par l'hémorragie intracrânienne.

Les résultats de notre étude encouragent cette attitude thérapeutique et soulignent l'importance de mettre à disposition la fibrinolyse dans les structures de soins d'urgence afin d'améliorer le pronostic de cette pathologie qui, ne l'oublions pas, traduit un échec de la prévention cardiovasculaire.

Notre étude pourrait être une première étape dans l'analyse de la sécurité et l'innocuité d'utilisation du ténecteplase dans la population marocaine dans d'autres centres hospitaliers à travers le pays.

RESUMES

RESUME

L'infarctus du myocarde (IDM) est une urgence médicale dont le pronostic est essentiellement lié à la rapidité de désobstruction de l'artère coronaire occluse. La fibrinolyse reste un moyen pharmacologique efficace de reperfusion à la phase aiguë de l'IDM. Néanmoins, ce traitement n'est pas dénué de complications hémorragiques, parfois fatales.

Nous avons essayé à la lumière de cette étude, réalisée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, de déterminer l'incidence des complications hémorragiques de la thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'IDM, ainsi que d'évaluer leur gravité et de chercher les principaux facteurs incriminés dans leur survenue.

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 1000 patients présentant un IDM avec sus-décalage du segment ST ont été thrombolysés par ténecteplase.

Quatre pour cent des patients thrombolysés ont présenté des complications hémorragiques avec une moyenne d'âge de 59 ans et une nette prédominance masculine (sexe ratio de 2,6). L'hémorragie intracrânienne (1,1%) et l'hémorragie digestive (1,2%) étaient les événements hémorragiques les plus fréquemment retrouvés. Un saignement fatal a été objectivé chez 0,8% des patients thrombolysés. Il était dû à une hémorragie intracrânienne dans 75% des cas. L'incidence des complications hémorragiques liées à la thrombolyse était particulièrement plus élevée chez les sujets âgés (≥ 65 ans), les sujets non obèses avec un indice de masse corporel (IMC) < 30 kg/m². Les femmes, les patients hypertendus et les sujets porteurs d'une insuffisance rénale, sont également plus prédisposés à présenter un saignement

hémorragique après thrombolyse.

Le saignement fatal lié à la thrombolyse ne dépasse pas 1% des patients thrombolysés. Ainsi, les résultats de notre étude encouragent la thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, surtout dans notre contexte marocain où l'angioplastie primaire n'est pas toujours disponible.

ABSTRACT

Acute myocardial infarction (MI) is a medical emergency which the prognosis is mainly related to the early desobstruction of the occluded coronary artery. Fibrinolysis is an effective pharmacological tool of reperfusion of patients presenting with ST elevation myocardial infarction (STEMI). However, this treatment is not devoid of hemorrhagic complications, sometimes fatal. The purpose of our study is to determine the incidence of hemorrhagic complications of thrombolysis by tenecteplase in the acute MI, as well as to assess their severity and to look for the main factors implicated in their occurrence.

This is a prospective study drawn from the FES-AMI (Acute myocardial infarction) registry conducted in cardiology department of Hassan II university hospital in Fès. From June 2006 to June 2019, we enrolled 1000 patients who presented within 12 hours after the onset of an ST-elevation myocardial infarction thrombolysed by tenecteplase of which 40 patients had an hemorrhagic events.

Four percent had a bleeding complications after thrombolysis by tenecteplase with an average age of 59 years and a clear male predominance (sex ratio of 2.6). Intracranial hemorrhage (1.1%) and gastrointestinal bleeding (1.2%) were the most common hemorrhagic events. Fatal bleeding was seen in 0,8% of thrombolysed patients. It was due to intracranial hemorrhage in 75% of the cases. The incidence of bleeding complications associated with thrombolysis was particularly higher in the elderly (≥ 65 years), as well as patients with a body mass index (BMI) <30 kg / m². Women, patients with high blood pressure and those with renal insufficiency are also more likely to have hemorrhagic bleeding after thrombolysis.

Fatal bleeding associated with thrombolysis in acute myocardial infarction doesn't exceed 1%. Thus, the results of our study encourage thrombolysis by tenecteplase in patients presenting with STEMI, especially in our Moroccan context where primary angioplasty is not always available.

ملخص

احتشاء عضلة القلب هو حالة طبية طارئة يرتبط تشخيصها بشكل أساسي بمدى سرعة انحلال الشريان التاجي المسدود. يظل إعادة تدفق الدم على مستوى الشريان المسدود دون تأخر بواسطة مذبذبات الجلطة وسيلة دوائية فعالة لإعادة ضخه في المرحلة الحادة من احتشاء عضلة القلب ومع ذلك، فإن هذا العلاج لا يخلو من المضاعفات النزفية التي قد تكون قاتلة في بعض الأحيان.

في ضوء هذه الدراسة التي أجريت في قسم أمراض القلب بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس، حاولنا تحديد مدى حدوث المضاعفات النزفية لانحلال الخثرة بواسطة مذبذبات الجلطة تنتكتبالز في المرحلة الحادة من احتشاء عضلة القلب، وكذلك تقييم خطورتها وبحث عن العوامل الرئيسية التي تدخل في حدوثها.

انه عمل استطلاعي انطلقا من سجل متلازمات الشريان التاجي الحادة بمصلحة القلب والشرايين بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني وشملت الدراسة الفترة الممتدة من يونيو 2006 إلى يونيو 2019، التي سجلت علاج 1000 حالة جلطة قلبيّة بواسطة مذبذب الجلطة التنتكتبالز.

أربعة في المائة من المرضى تعرضوا لمضاعفات نزفية بمتوسط عمر 59 عامًا وغلبة واضحة للرجال (نسبة الجنس 2.6). كان النزف داخل الجمجمة (1.1%) والنزيف المعدي المعوي (1.2%) أكثر أحداث النزف شيوعًا. لوحظ نزيف قاتل في 0.8% من المرضى الذين يعانون من الجلطات. كان بسبب نزيف داخل الجمجمة في 75% من الحالات. كان معدل حدوث مضاعفات النزيف المرتبطة بانحلال الخثرة أعلى بشكل خاص لدى الأشخاص المسنين (65 عامًا)، والأشخاص غير البدنيين الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم $30 < \text{كجم} / \text{م}^2$. النساء ومرضى ارتفاع ضغط الدم والذين يعانون من قصور كلوي هم كذلك أكثر عرضة للإصابة بنزيف نزفي بعد تجلط الدم. لا يتعدى النزيف القاتل المصاحب لانحلال الخثرة 1% من مرضى تجلط الدم. وبالتالي، فإن نتائج دراستنا تشجع على تفسير الخثرة بواسطة التنتكتبالز في المرحلة الحادة من احتشاء عضلة القلب، خاصة في سياقنا المغربي حيث لا يتوفر دائمًا القسطرة القلبية المباشرة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. FTT collaborative group Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311–322
- [2]. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348 : 771-775.
- [3]. Franzosi M.G., Santoro E., De Vita C. et al. On behalf of the GISSI Investigators TenYear Follow-Up of the First Megatrial Testing Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-Study. *Circulation* 1998; 98 : 2659–2665.
- [4]. Juliard JM. Fibrinolyse au cours de l'infarctus aigu du myocarde. *Mor J Cardiol* 2010; 1: 7 - 15.
- [5]. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther* 2001; 23(7): 982–97.
- [6]. 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(2):351–6
- [7]. 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 (25): 2805–14.

- [8]. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137 (5):786-91.
- [9]. 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.
- [10]. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci.* 2016; 12: 1181-7.
- [11]. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119-77.
- [12]. 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.
- [13]. 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.

- [14]. 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.
- [15]. Antman E, Guigliano R, Gibson M et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999 ; 99 : 2720–32.
- [16]. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9272): 1905–14.
- [17]. 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.
- [18]. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic regimen (ASSENT)–3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;108: 135–42.
- [19]. 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.

- [20]. Berkowitch SD, Granger CB, Pieper KS et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2508–16.
- [21]. Armstrong PW, Granger C, Van de werf F. Bolus fibrinolysis: risk, benefit, and opportunities. *Circulation* 2001; 103:1171–73.
- [22]. Gore JM, Grange CB, Simons ML, et al. Stroke after thrombolysis : Mortality and functional outcomes in the GUSTO I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation* 1995;92 :2811–18.
- [23]. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al for the participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1998;129:597–604
- [24]. Gore JM, Sloan M, Price TR, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis In Myocardial Infarction study: TIMI phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991; 83: 448–59.
- [25]. Lauer JE, Heger JJ, Mirro MJ. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Chest* 1995; 108: 1520–3
- [26]. 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.

- [27]. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337(16): 1118–23.
- [28]. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(10): 673–82.
- [29]. 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.
- [30]. The InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early ; InTIME-II, a double blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 2005–13
- [31]. Iyengar SS, Nair T, Hiremath JS, et al. Efficacy and safety of ténecteplase in 6000 patients with ST-elevation myocardial infarction from the Elaxim Indian Registry. *Indian Heart J* 2011; 63 (1): 104–7.
- [32]. Iyengar SS, Nair T, Hiremath J, et al. Pharmacological Reperfusion Therapy with Tenecteplase in 7,668 Indian Patients with ST Elevation Myocardial Infarction – A Real World Indian Experience. *J Assoc Physicians India* 2017; 65(9): 43–47.
- [33]. Puymirat E, Aissaoui N, Simon T, et al. L'infarctus du sujet âgé : données du registre FAST-MI 2010. *Presse Med* 2013; 42: 1432–41.
- [34]. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy : results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996 ; 94 : 1826–33.

- [35]. 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.
- [36]. Huynh T, Cox JL, Massel D, et al for the FASTRAK II Network. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic therapy in unselected community patients: A report from the FASTRAK II project. *Am Heart J* 2004; 148: 86–91
- [37]. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2239–46.
- [38]. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 366–74.
- [39]. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028–30.
- [40]. Stenestrand U, Wallentin L. For the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions (RISK-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: One-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 965–71.
- [41]. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al for the STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368(15):1379–87.
- [42]. Angeja BG, Alexander JH, Chin R, et al. Safety of the weight-adjusted dosing regimen of tenecteplase in the ASSENT-trial. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1240–5.
- [43]. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–34.

- [44]. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, et al for the GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *JAMA*.1996; 275:777-782
- [45]. White HD, Barbash GI, Modan M, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation*.1993; 88:2097-2103.
- [46]. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*.1995; 75:987-992
- [47]. Akoudad H, El Khorb N, Sekkali N et al. L'infarctus du myocarde au Maroc : les données du registre FES-AMI. *Ann Cardiol Angeiol* 2015; 64 (6): 434-8.
- [48]. Njølstad I, Arnesen E. Preinfarction blood pressure and smoking are determinants for a fatal outcome of myocardial infarction: A prospective analysis from the Finnmark Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1326- 1332.
- [49]. Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, et al for the GUSTO-I Investigators. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1996 ;125 : 891-900.
- [50]. Anderson JL, Karagounis L, Allen A, Bradford MJ, Menlove RL, Pryor A. Older age and elevated blood pressure are risk factors for intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Am J Cardiol*. 1991 ;68 : 166-70.

- [51]. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney. Cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–4
- [52]. Selker HP, Beshansky JR, Schmid CH, et al. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy–related intracranial hemorrhage, Thrombolytic Predictive Instrument (TPI) project results. *Circulation* 1994 ;90 :1657–61.
- [53]. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. Use of evidence–based therapies in short term outcomes of ST–segment elevation myocardial infarction and non–STsegment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121:357–365.
- [54]. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome : A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1123–1149.
- [55]. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al for the TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1535–43.
- [56]. Hobbach HP, Gibson CM, Giugliano RP, et al. The prognostic value of serum creatinine on admission in fibrinolytic–eligible patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16:167–174.

- [57]. Medi C, Montalescot G, Budaj A, et al. On behalf of the GRACE Investigators. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:26-33.
- [58]. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome : A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1123-1149.
- [59]. Mehta RH, Stebbins A, Lopes RD, et al. Race, bleeding, and outcomes in STEMI patients treated with fibrinolytic therapy. *Am J Med.* 2011; 124: 48-57.
- [60]. Sane DC, Stump DC, Topol EJ, et al. Racial differences in responses to thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator. Increased fibrin(ogen)olysis in blacks. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1991; 83: 170-5.
- [61]. Ferdinand KC, Armani AM. The management of hypertension in african americans. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 67-71.
- [62]. Khan MA, Khawaja MN, Hakeem F. Predicting clinical outcome in diabetics vs. non diabetics with acute myocardial infarction after thrombolysis, using ECG as a tool. *J Pak Med Assoc.* 2011; 61 (10): 1032-7.
- [63]. De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH et al. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19 (2): 289-94.
- [64]. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342: 1523-28

- [65]. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitch JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the cooperative cardiovascular project. *Stroke* 2000; 31: 1802-11

مضاعفات النزيف المترتبة عن تدويب الجلطة
بواسطة التينيكطبلاز في المرحلة الحادة من احتشاء عضلة القلب
(بصدد 40 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/16

من طرف

السيد شاطر أيمن

المزداد في 14 دجنبر 1993 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

احتشاء عضلة القلب - تدويب الجلطة - تينيكطبلاز - مضاعفات النزيف

اللجنة

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