

PLAN

ABRÉVIATION	5
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODES	9
I. Les critères d'inclusion	10
II. Les critères d'exclusion	10
III. Le protocole de la thrombolyse.....	10
IV. Le recueil des données	14
V. Les données analysées	14
1. Les données épidémiologiques	14
2. Le mode de recrutement.....	14
3. Les facteurs de risque cardiovasculaire.....	14
4. Les antécédents	15
5. Le symptôme révélateur	15
6. Les délais d'admission	15
7. Les données de l'examen physique à l'admission	15
8. L'électrocardiogramme	16
9. Le bilan biologique	16
10. L'écho-Doppler cardiaque.....	16
11. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques	16
12. L'analyse du succès de la thrombolyse	17
13. La coronarographie.....	17
14. L'évolution hospitalière.....	17
RESULTATS	18
I. Les données épidémiologiques	19
1. La répartition selon l'âge	19
2. La répartition selon le sexe	19
3. La provenance	20

II. Le mode et période de recrutement	20
III. Les facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète	22
IV. Les antécédents	26
V. Le symptôme révélateur	26
VI. Les délais de prise en charge	27
1. Les timing de prise en charge	27
VII. L'examen physique à l'admission	30
1. La pression artérielle à l'admission	30
2. La fréquence cardiaque	30
3. L'examen cardiovasculaire	31
4. L'électrocardiogramme à l'admission	31
5. Les données biologiques.....	33
6. L'écho-doppler cardiaque	34
7. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques	35
VIII. La prise en charge médicale	36
1. La thrombolyse.....	36
2. Le traitement adjuvant	36
3. La coronarographie.....	38
4. La stratégie thérapeutique	42
IX. L'évolution hospitalière	43
1. La mortalité hospitalière	43
2. Complications hémorragiques de la thrombolyse	44
3. Les événements cardiovasculaires	44
4. Les complications thromboemboliques	44
5. Les complications mécaniques	44
6. Les troubles du rythme et de la conduction	45

7. Traitement à la sortie	46
Les 10 points forts de l'étude	47
DISCUSSION.....	48
I. Epidémiologie	49
1. Epidémiologie du diabète.....	49
2. L'association des facteurs de risque au diabète	51
II. Les particularités de l'IDM chez le patient diabétique	53
1. Les anomalies de l'hémostase chez le diabétique	53
2. L'atteinte coronaire du diabétique.....	55
III. Le ténecteplase à la phase aigüe de l'IDM chez le diabétique.....	57
1. Considérations générales	57
1.1. Notions pharmacologiques sur le ténecteplase	57
1.2. L'évidence médicale du ténecteplase.....	58
2. Les preuves d'efficacité du ténecteplase chez le diabétique	60
3. Le traitement adjuvant	63
3.1. Le traitement anti-thrombotique.....	63
3.1.1. L'héparine.....	63
3.1.2. L'aspirine.....	65
3.1.3. Le clopidogrel	65
3.2. Le traitement anti-ischémique	66
3.3. Le contrôle de la glycémie	67
IV. Le Pronostic du diabétique thrombolysé	68
CONCLUSION.....	70
RESUMES	72
BIBLIOGRAPHIE.....	76

ABRÉVIATION

ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ADA	: Association américaine du diabète
Ala	: Alanine
ARA II	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
Arg	: Arginine
Asn	: Asparagine
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BAV	: Bloc auriculo-ventriculaire
Bpm	: Battements par minute
CD	: Coronaire droite
Cx	: Circonflexe
CC	: Clairance de la créatinine
CRP	: Protéine C réactive
ECG	: Electrocardiogramme
EIM	: Epaisseur intima-média
ESC	: Société européenne de cardiologie
FDR	: Facteurs de risque
FE	: Fraction d'éjection
FV	: Fibrillation ventriculaire
Gln	: Glutamine
HNF	: Héparine non fractionnée
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HDLc	: Lipoprotéine de haute densité

His	: Histidine
HTA	: Hypertension artérielle
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de masse corporelle
IPP	: Inhibiteur de la pompe à proton
IVA	: Inter-ventriculaire 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
RRS	: Rythme régulier sinusal
RIVA	: Rythme idio-ventriculaire accéléré
rtPA	: Altéplase
TC	: Tronc commun
TG	: Triglycérides
Thr	: Thréonine
TNK-tPA	: Ténéctéplase
TV	: Tachycardie ventriculaire
VG	: Ventricule gauche

INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST est une forme grave des syndromes coronaires aigus. Il est essentiellement dû à une thrombose coronaire occlusive compliquant la rupture d'une plaque d'athérome. Le but de la prise en charge de cette urgence cardiologique est de restaurer le flux au niveau de la coronaire soit par thrombolyse soit par angioplastie primaire en fonction des conditions locales.

Le patient diabétique est à haut risque cardiovasculaire et il est par conséquent prédisposé à présenter un tel événement coronaire. Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'analyser les particularités cliniques, angiographiques, thérapeutiques et pronostiques des patients diabétiques ayant bénéficié d'une thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'IDM.

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre des syndromes coronaires aigus du service de Cardiologie du CHU Hassan II. L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à décembre 2017. Durant cette période, 816 IDM avec sus-décalage ont été thrombolysés par ténecteplase dont 291 patients diabétiques.

Ce travail a été mené pour répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les caractéristiques épidémiologiques des patients diabétiques thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM ?
- Quels sont les résultats de la thrombolyse dans cette population ?
- Quel est le statut angiographique des patients ?
- Et enfin quel est le pronostic des patients diabétiques thrombolysés après analyse des évènements de la période hospitalière ?

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une analyse du registre prospectif des syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès. La période d'analyse s'est étalée du mois de juin 2006 au mois de décembre 2017 et a inclus 291 patients.

I. Les critères d'inclusion :

Tous les critères suivants devaient être présents pour inclure les patients :

- Age \geq 18 ans.
- Diabète préexistant ou découvert en intra-hospitalier et traité par insuline ou antidiabétiques oraux.
- Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST thrombolysé dans les 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 la dose de 500 mg en intraveineuse directe (IVD). La voie orale a été prescrite au cas où le patient l'a reçu 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 intraveineuse, 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. La dose de 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

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 mmHg)	
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 des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST qui comporte des renseignements épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et des données sur l'évolution hospitalière.

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.

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 :

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

9. Le bilan biologique

Le bilan a comporté :

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

10. L'écho-Doppler cardiaque

L'échographie cardiaque a été réalisée à la phase aigue 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 réalisée 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 souvent au-delà de 24 heures en cas de succès.

14. L'évolution hospitalière

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

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

RESULTATS

I. Les données épidémiologiques :

1. La répartition selon l'âge:

L'âge moyen de nos patients était de 59,53 ans avec des extrêmes d'âge entre 35 ans et 87 ans. Le pic de fréquence se situait entre 50 et 59 ans (figure 3).

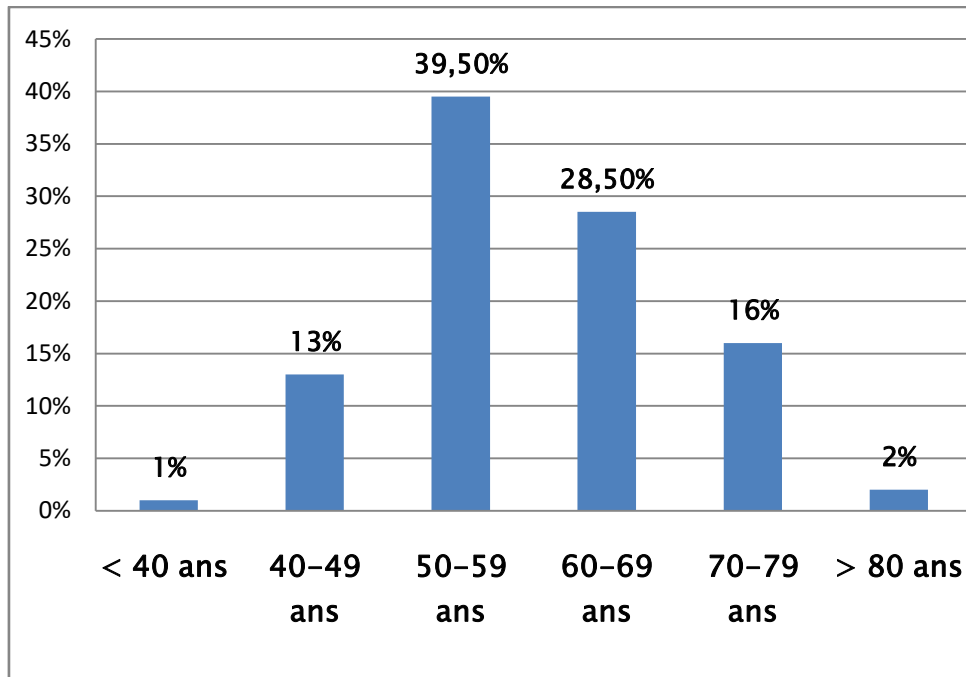


Figure 3. La répartition selon les tranches d'âge.

2. La répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,03 (figure 4).

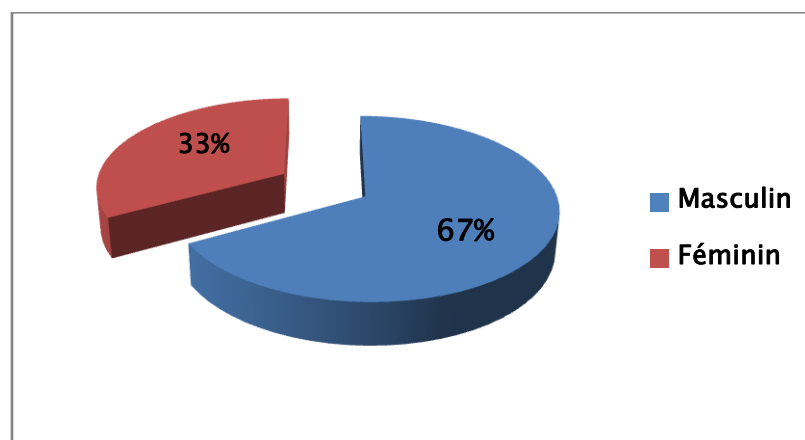


Figure 4. La répartition selon le sexe.

3. La provenance :

La plupart des patients ont été recrutés de la ville de Fès (figure 5).

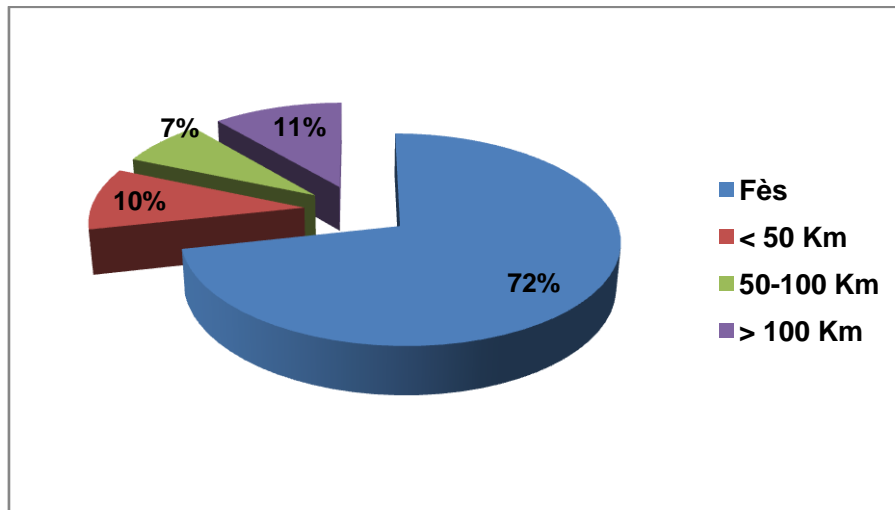


Figure 5. La provenance des patients.

II. Le mode et période de recrutement :

90% des malades ont été recrutés à partir des urgences et 10% ont consulté directement au service de cardiologie (figure 6).

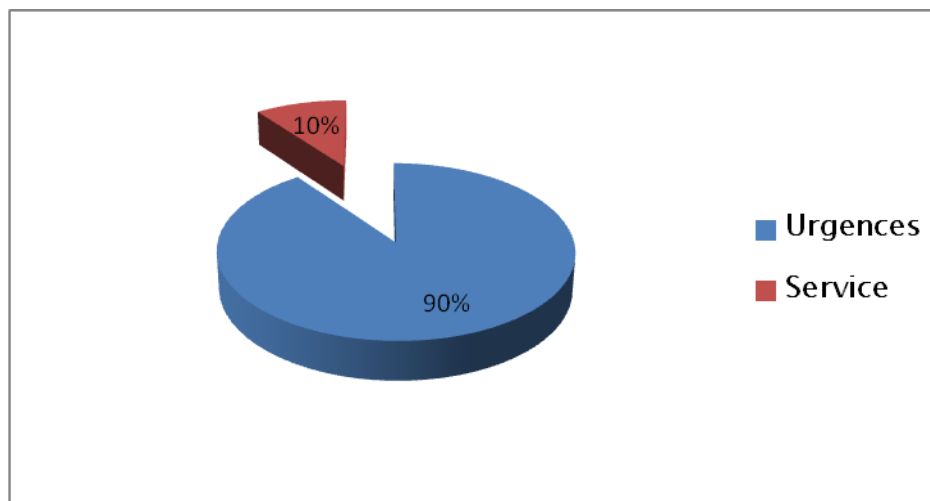


Figure 6. Le mode de recrutement.

La majorité des patients ont consulté un jour ouvrable (figure 7).

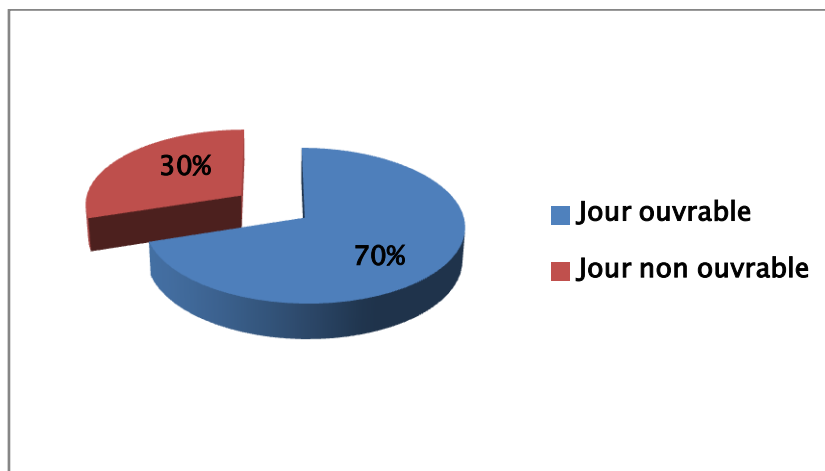


Figure 7. Le jour d'admission.

La répartition saisonnière paraît homogène (figure 8).

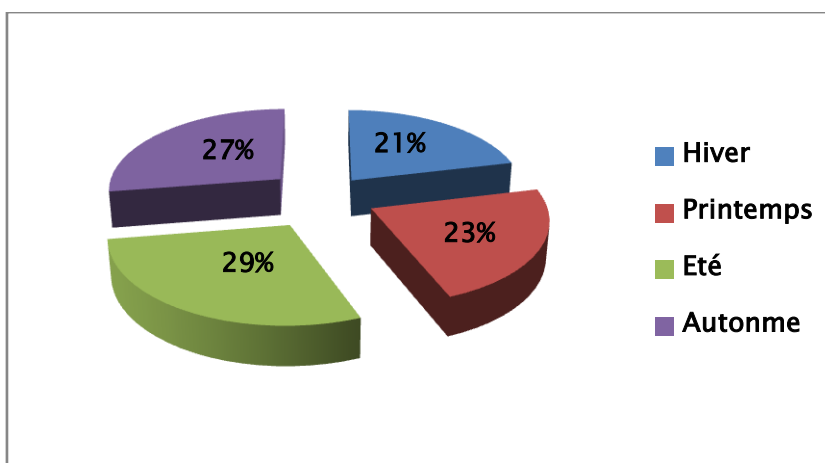


Figure 8. La répartition saisonnière.

III. Les facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète

L'âge et le tabagisme chronique ont été les facteurs de risque cardiovasculaire les plus fréquemment retrouvés dans notre population (figure 9).

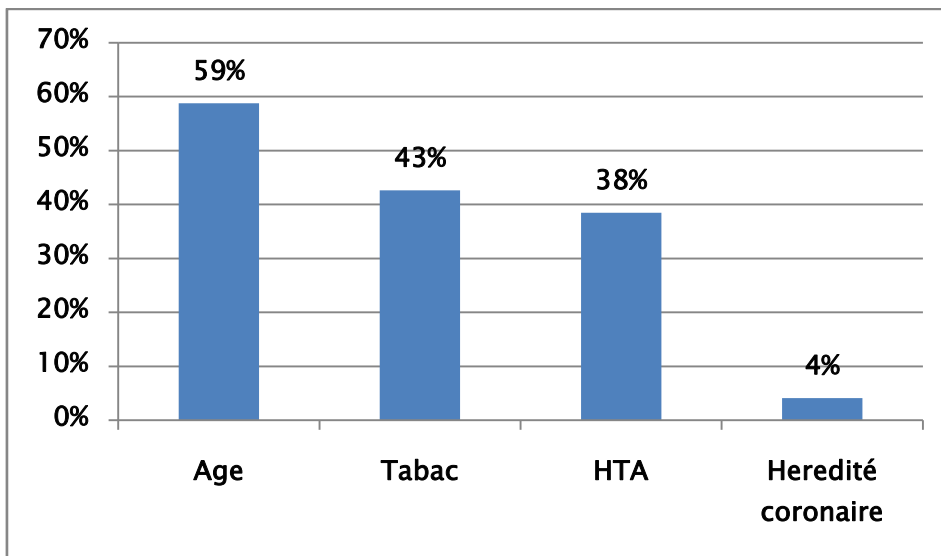


Figure 9. Les facteurs de risque cardiovasculaire.

L'obésité, jugée sur l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m², était présente chez 22% des patients (N=268) (figure 10).

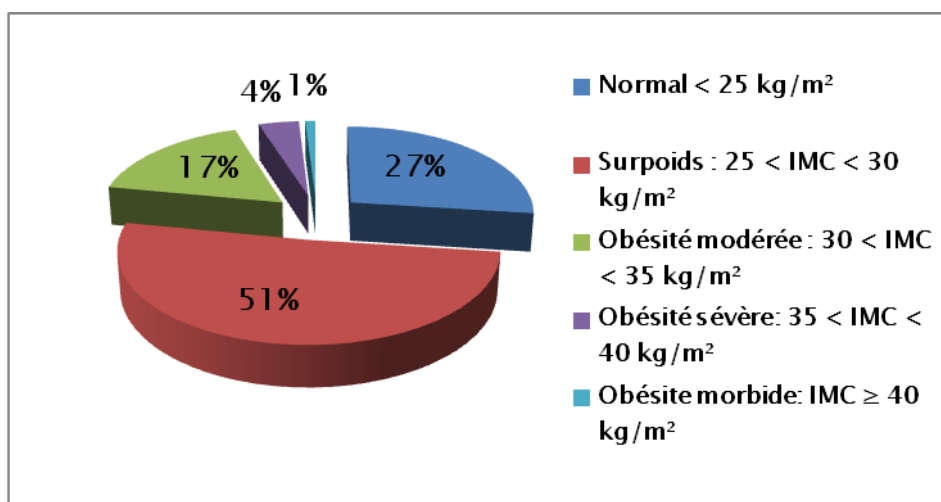


Figure 10. La répartition des patients selon l'IMC.

L'obésité par calcul de l'IMC était plus fréquente chez la femme (figures 11 et 12).

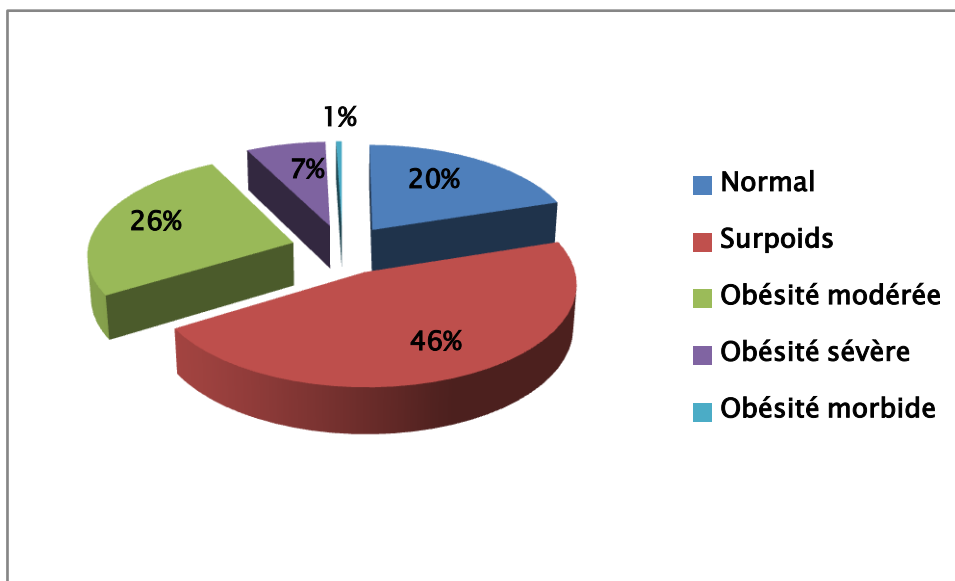


Figure 11. La répartition des hommes selon l'IMC.

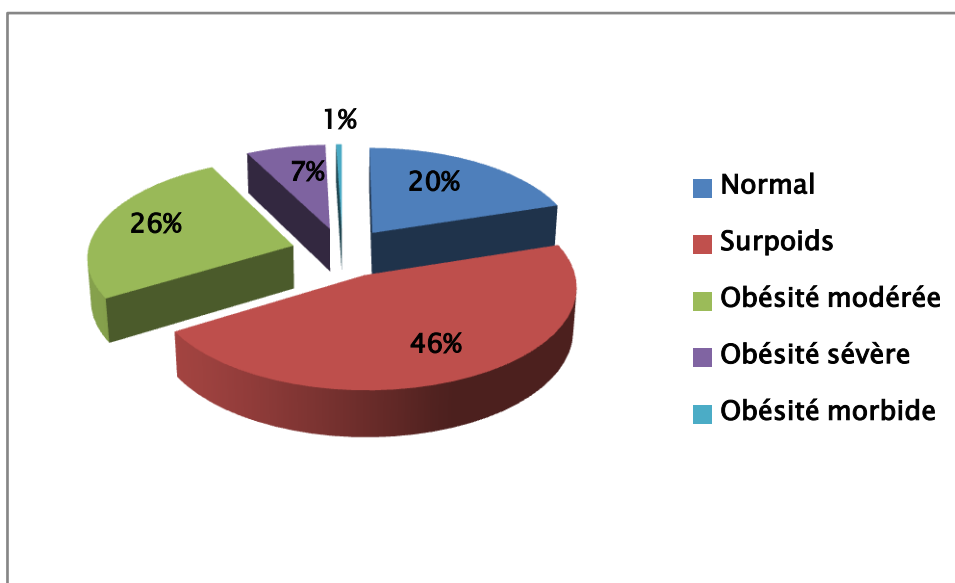


Figure 12. La répartition des femmes selon l'IMC.

La plupart des patients avait au moins deux facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associés au diabète (figure 13).

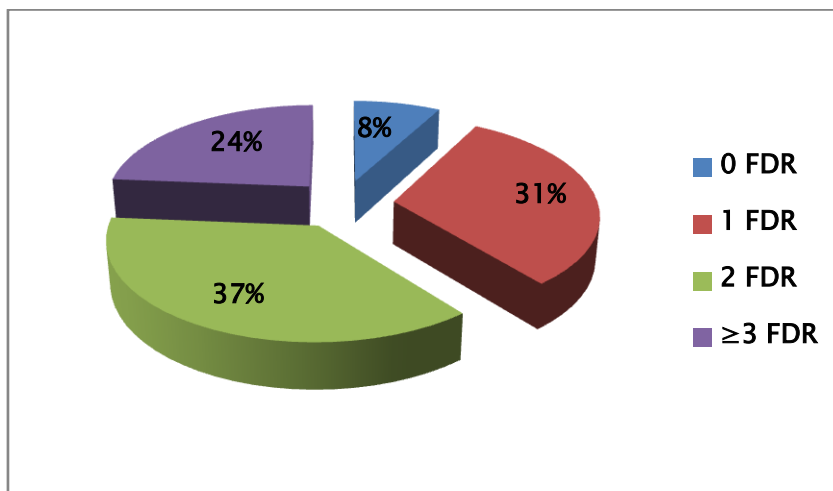


Figure 13. Le cumul des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le facteur de risque cardiovasculaire prédominant était le tabagisme chez l'homme et l'obésité androïde chez la femme (tableau 2).

Tableau 2. La répartition des facteurs de risque cardiovasculaire selon le sexe

	Hommes	Femmes
Age	67 %	42 %
Tabagisme actif	63 %	1%
HTA	31%	53%
Hérédité coronaire	5%	2%
Ménopause	-	75%
Obésité androïde	29% (N=182)	85% (N=86)

Dans notre travail, le syndrome métabolique a été défini selon les critères suivants (3/5 critères devaient être présents pour retenir le syndrome métabolique):

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

Ainsi, ce syndrome a été retrouvé chez 60% de nos patients (N=230). On note une prédominance féminine (figures 14 et 15).

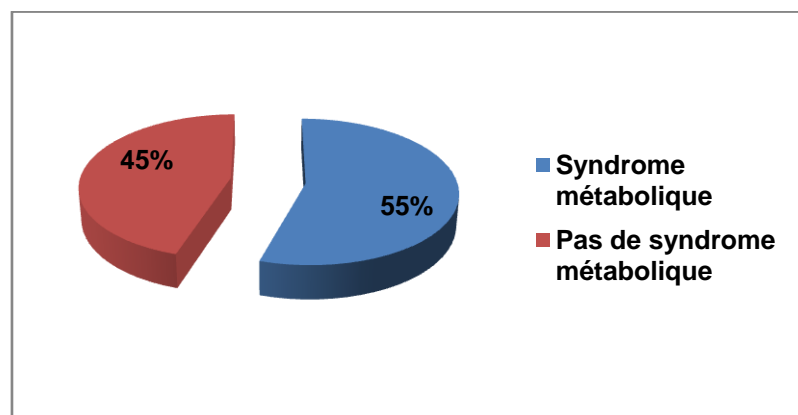


Figure 14. Le syndrome métabolique chez le sexe masculin

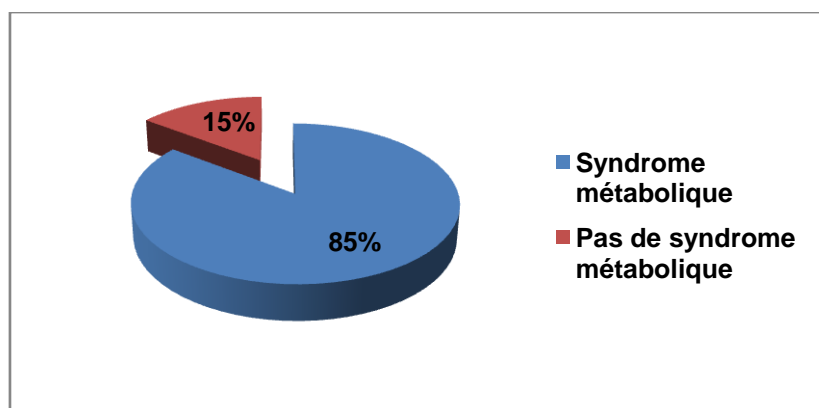


Figure15. Le syndrome métabolique chez le sexe féminin

IV. Les antécédents :

4% des patients ont présenté un infarctus du myocarde et 3% avaient bénéficié d'une angioplastie. Un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique a été retrouvé chez 7 patients. L'aspirine était préalablement prescrite chez 8% des malades.

V. Le symptôme révélateur :

La douleur infarctoïde a été retrouvée chez 99% des patients. Une douleur atypique a été décrite dans 1% des cas (figure 16).

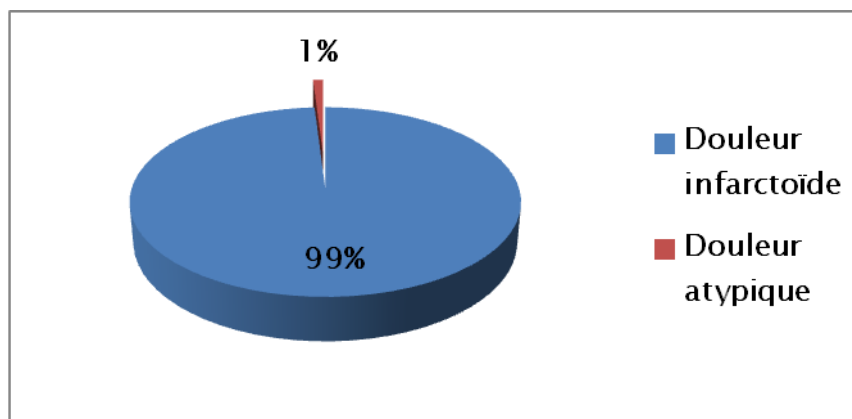


Figure 16. Le symptôme révélateur de l'infarctus.

VI. Les délais de prise en charge :

18% des patients ont été thrombolysés avant H3, 44% entre H3 et H6 et 38% des patients au-delà de H6 (figure 17).

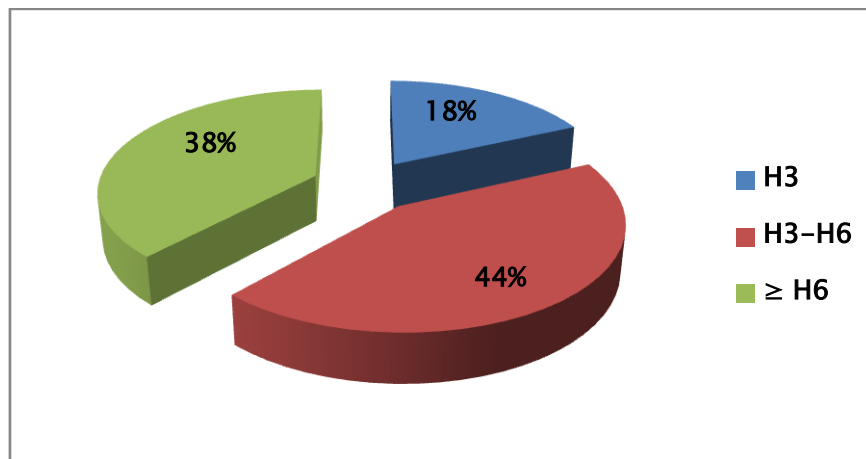


Figure 17. Les délais de prise en charge.

1. Les timing de prise en charge :

La thrombolyse a été réalisée dans un délai moyen de 325 minutes (figure 18).

Douleur thoracique

325 min
=5 heures, 25 minutes



Figure 18. Le délai moyen entre le début de la douleur et la thrombolyse.

1.1. Admission via les urgences :

La majorité des patients étaient admis au service de cardiologie via les urgences (90% des cas). Chez ces malades, la thrombolyse a été réalisée dans un délai moyen de 329 minutes (figure 19).

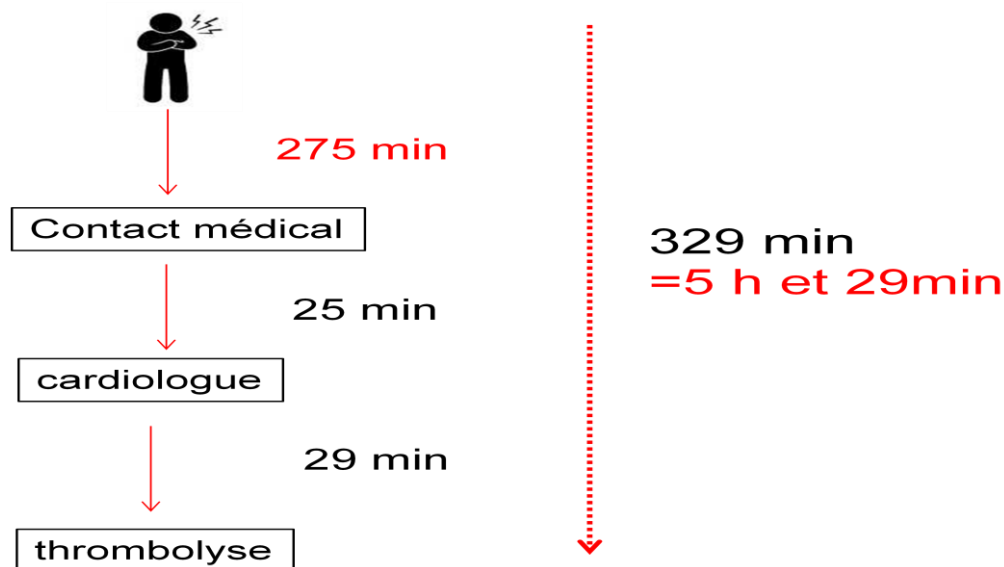


Figure 19. Les délais de prise en charge des patients ayant consulté aux urgences.

Le temps perdu entre le début de la douleur thoracique et l'arrivée du patient aux urgences était de 275 minutes en moyenne. Le délai moyen avant la prise en charge cardiologique était de 25 minutes. Ce délai comprend la prise en charge par l'interne de garde aux urgences puis la réalisation de l'ECG qualifiant.

La thrombolyse a été démarrée en moyenne 29 minutes après le contact avec le cardiologue. Le délai moyen séparant l'arrivée aux urgences et la thrombolyse était de 54 minutes.

1.2. Admission directe au service de cardiologie :

10% des patients étaient référés directement au service de cardiologie. La thrombolyse a été réalisée en 290 min en moyenne (figure 20).

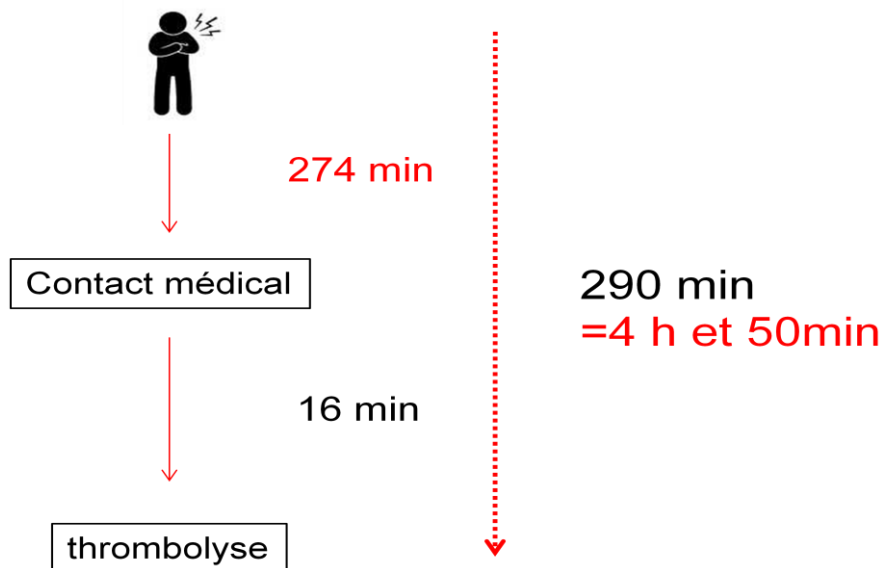


Figure 20: Les délais de prise en charge des patients ayant consulté directement au service.

Concernant les patients admis directement au service de cardiologie, le temps séparant le contact médical et la thrombolyse était de 16 minutes en moyenne.

Le passage des patients par les urgences leur faisait perdre en moyenne 38 minutes avant la thrombolyse.

VII. L'examen physique à l'admission

1. La pression artérielle à l'admission

La pression artérielle (PA) à l'admission était de 141/86mmHg en moyenne dans notre série.

40 % des patients avaient une pression artérielle supérieure à 140/90mmHg (figure 21).

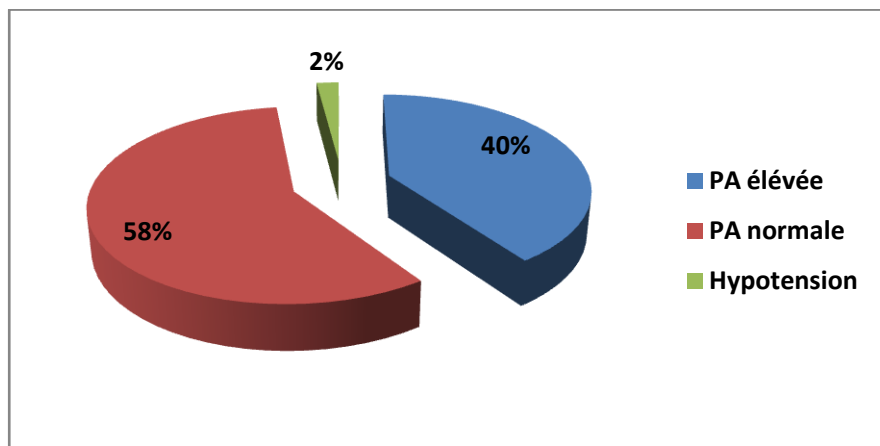


Figure 21. La pression artérielle à l'admission.

2. La fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque moyenne était de 87 battements par minute (bpm) (figure 22). La majorité des patients avaient une fréquence cardiaque entre 60 et 100 bpm.

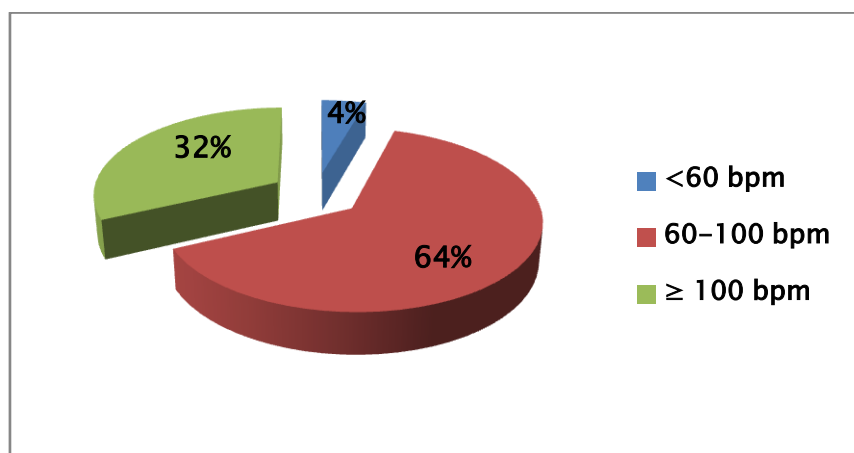


Figure 22. La fréquence cardiaque.

3. L'examen cardiovasculaire

L'auscultation cardiaque était normale chez 96% de nos patients.

Les pouls périphériques étaient présents et symétriques dans 95% des cas.

Les signes d'insuffisance cardiaque gauche étaient présents chez 19% des malades (figure 23).

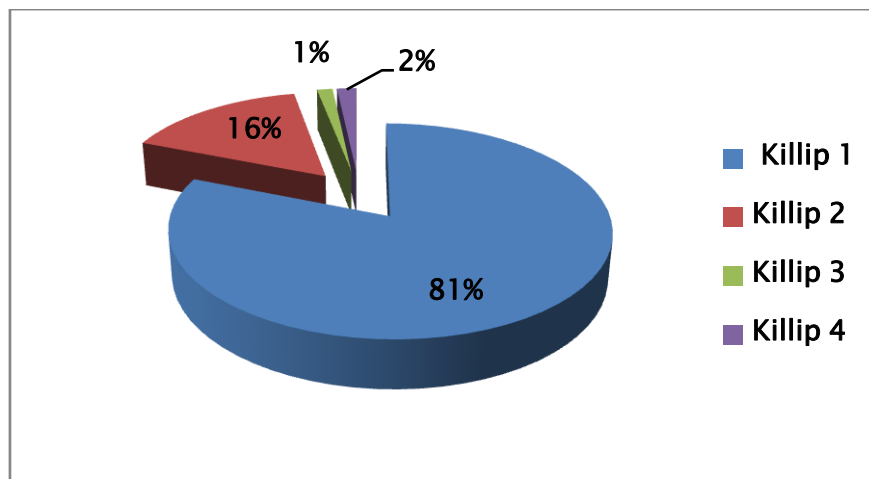


Figure 23. La classification Killip.

4. 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 3% des cas et 2% de nos patients avaient un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) à l'admission (figure 24).

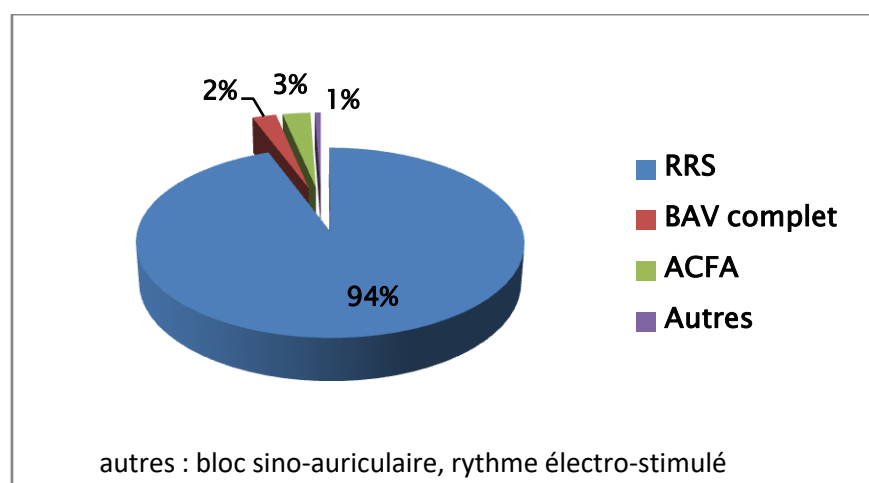


Figure 24. L'électrocardiogramme à l'admission.

Le sus-décalage du segment ST a été constaté sur le territoire antérieur dans 59% des cas (figure 25).

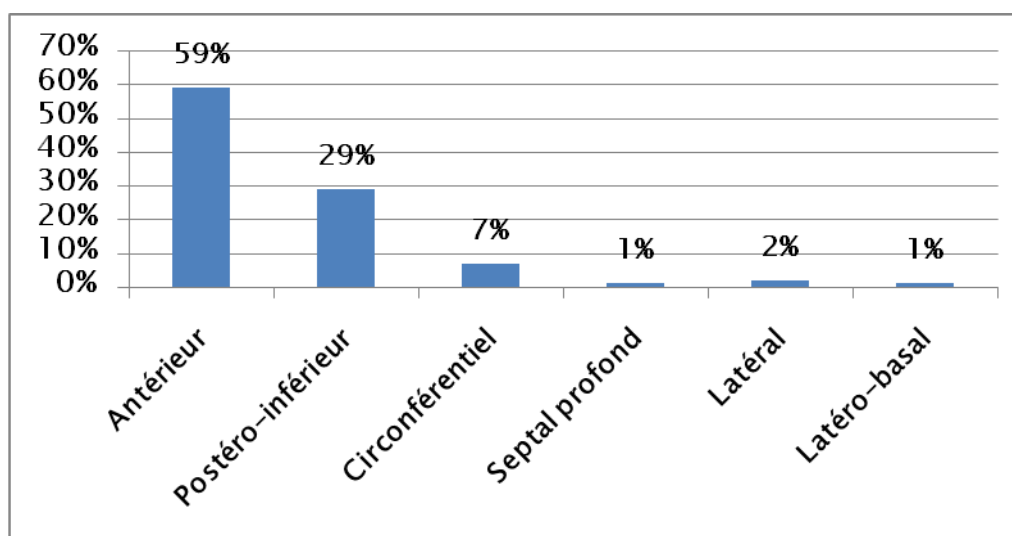


Figure 25. Les territoires de l'infarctus.

Un seul patient avait présenté un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST en basal. L'extension au ventricule droit a été retrouvée chez 9% des patients.

5. Les données biologiques

- 86% 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 62% des patients, un taux de HDL-c inférieur à 0,45g/l chez 64% des patients et un taux de triglycérides supérieur à 1.5g/l dans 45% des cas.
- La numération formule sanguine (NFS) a révélé une anémie chez 7% des patients, une thrombopénie a été retrouvée dans 3% des cas et le taux de globules blancs était supérieur à 10 000 éléments/mm³ dans 82% des cas.
- La CRP était élevée (>6mg/l) chez 59% de nos patients.

Les données biologiques sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Le bilan biologique

	%	N
Glycémie > 1.26	86%	139
LDLc > 1 g/l	62%	205
HDLc < 0.45 g/l	64%	206
TG > 1.5 g/l	45%	206
Anémie	7%	288
Thrombopénie	3%	288
Hyperleucocytose	82%	288
CRP > 6 mg/l	59%	282

80% des patients (N= 287) avaient une clairance de la créatinine (CC) supérieure ou égale à 60 ml/min selon la Formule de Cockcroft & Gault (ml/min) (figure 26).

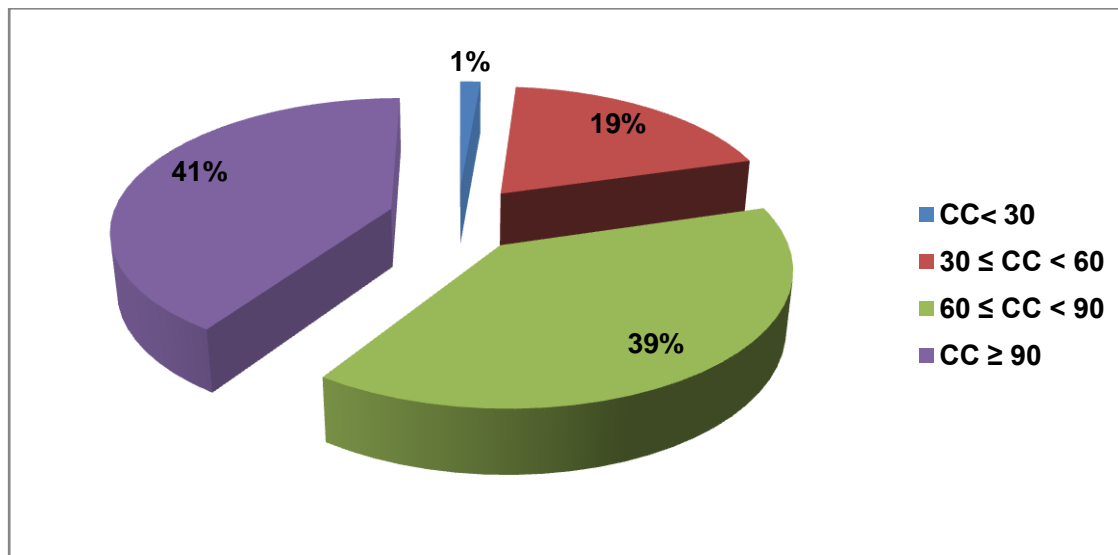


Figure 26. La clairance de la créatinine.

6. L'écho-doppler cardiaque

La fraction d'éjection du ventricule gauche était conservée ($\geq 50\%$) chez 39% des patients, modérément altérée ($40\% \leq FE < 50\%$) chez 23% des malades et altérée ($< 40\%$) dans 38 % des cas (N=285) (figure 27).

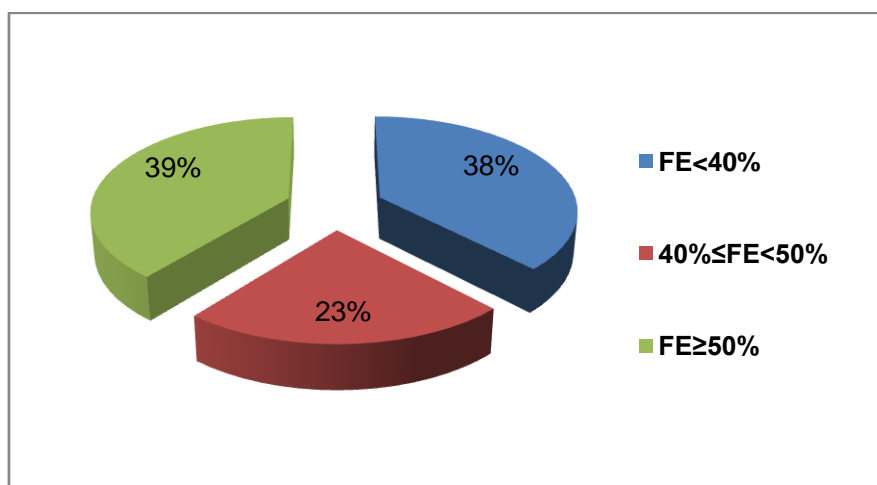


Figure 27. La fraction d'éjection.

93% des patients avaient une contractilité segmentaire hétérogène.

7. 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 7% de nos patients qui étaient par ailleurs asymptomatique sur le plan neurologique (N= 263) (figure 28).

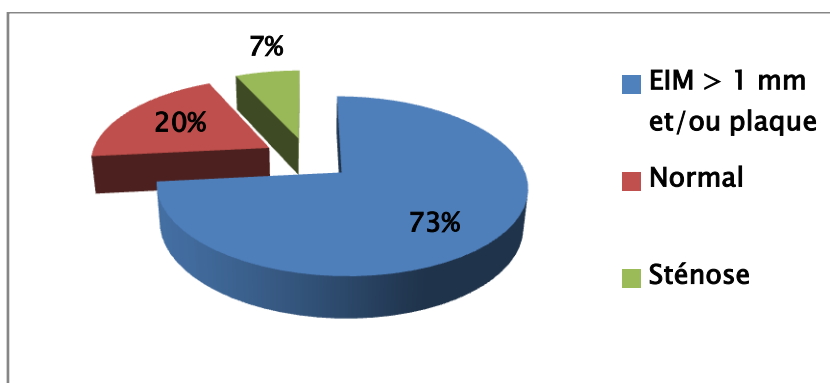


Figure 28 : Les résultats de l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques.

VIII. La prise en charge médicale

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 7% des patients. 27% des patients ont été mis sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à l'admission et les diurétiques ont été administrés dans 19% des cas (figure 29).

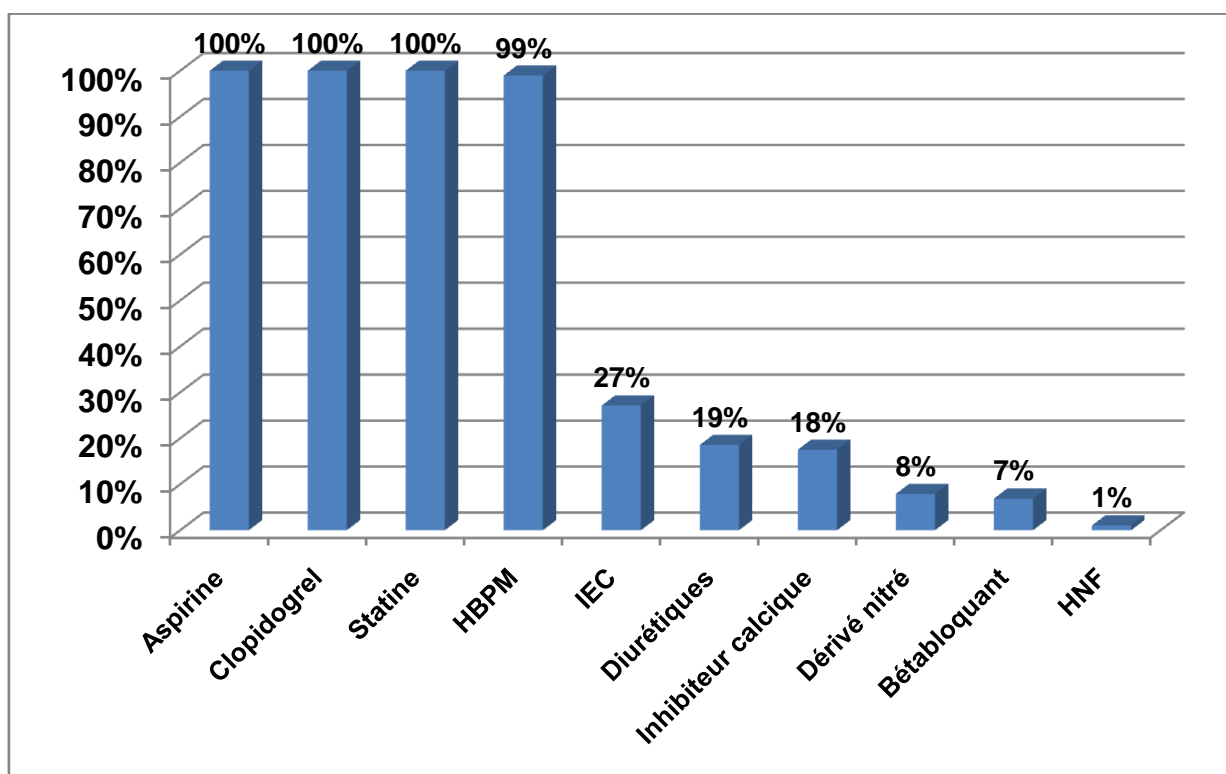


Figure 29. L'ordonnance d'admission

(HBPM : héparine de bas poids moléculaire; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion; HNF : héparine non fractionnée)

2.1. L'évolution immédiate

Le succès de la thrombolyse jugé sur des critères de reperfusion cliniques et électriques a été retenu chez 91% des patients (figure 30).

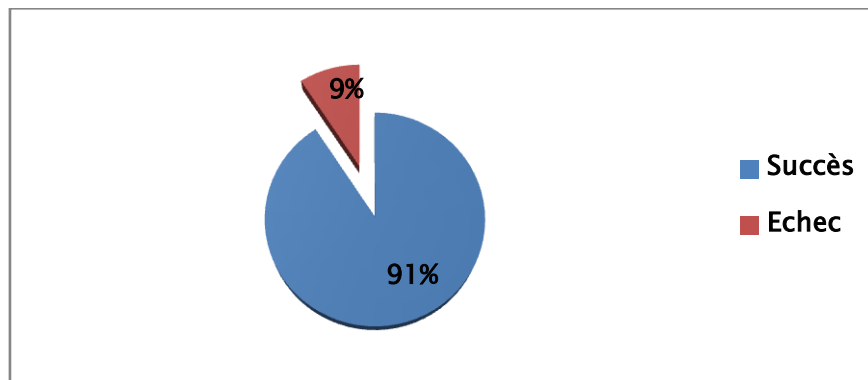


Figure 30. Les résultats de la thrombolyse.

Les critères de reperfusion ont été recherchés dès le début de la thrombolyse et jusqu'à 90 minutes après. La disparition de la douleur thoracique a été retrouvée chez 97 % des patients, la régression du sus décalage du segment ST d'au moins 50% a été notée chez 83% des malades et le rythme idio-ventriculaire accéléré a été observé dans 24% des cas (figure 31).

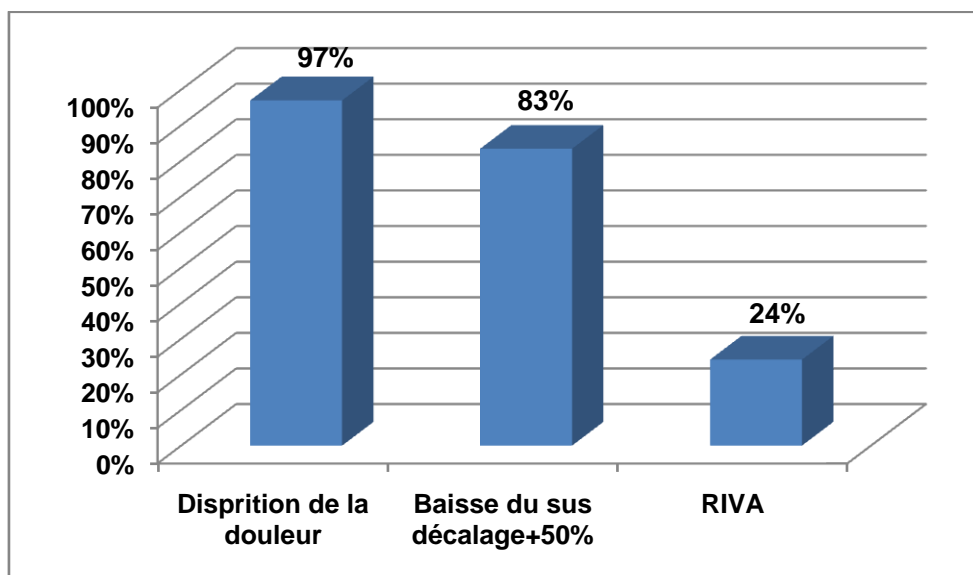


Figure 31. Les critères de reperfusion.

3. La coronarographie

La coronarographie a été réalisé chez 178 patients soit 61% de l'ensemble des malades.

3.1. Le délai de réalisation de la coronarographie :

85% des patients ont bénéficié de la coronarographie au cours de leur hospitalisation dans un délai moyen de 6 jours. Si la coronarographie était différée, elle aurait été programmée au moins 3 semaines après la sortie.

3.2. Les résultats de la coronarographie

La coronarographie a objectivé des lésions significatives chez 98% des patients (figure 32).

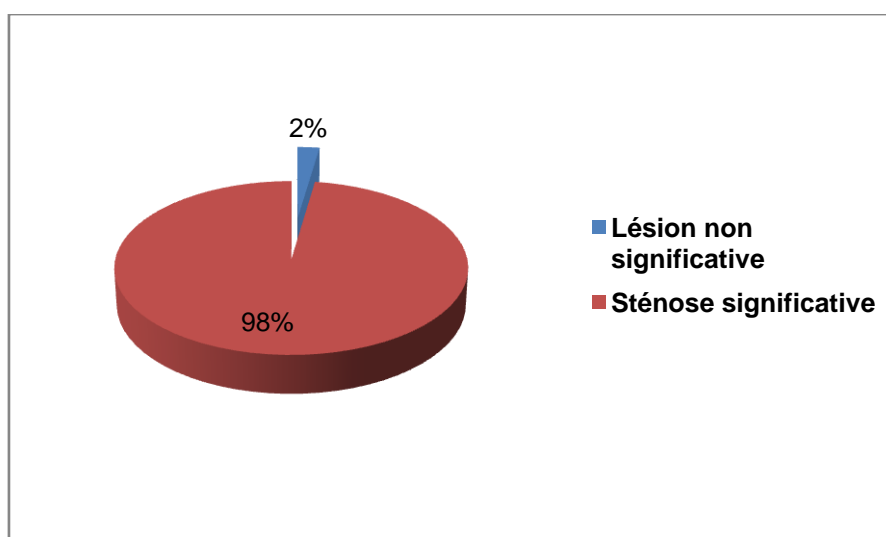


Figure 32. Le résultat de la coronarographie.

La coronarographie a mis en évidence une atteinte mono-tronculaire dans 32% et une atteinte multi-tronculaire dans 68% des cas (figure 33).

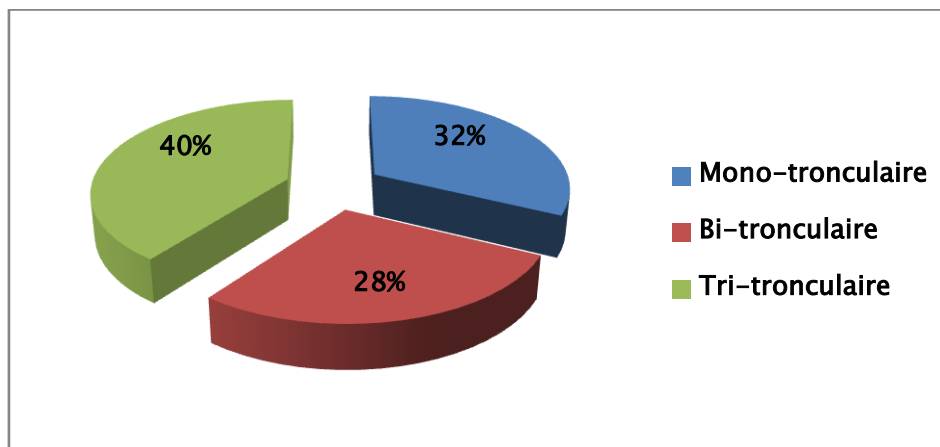


Figure 33. Les résultats de la coronarographie.

L'artère coupable de l'infarctus était l'artère inter-ventriculaire (IVA) dans 59% des cas, la coronaire droite (CD) dans 22%, la circonflexe (CX) dans 13% des cas et le tronc commun gauche (TC) dans 6% des cas (figure 34).

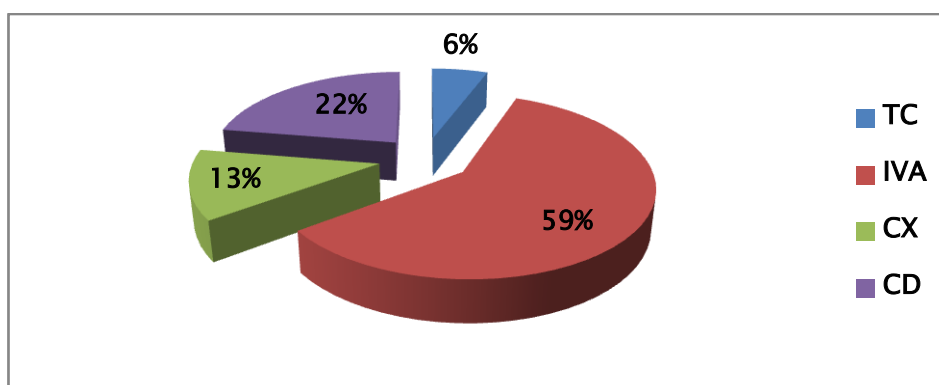


Figure 34. L'artère responsable de l'infarctus.

Face au succès de la thrombolyse, l'exploration angiographique a objectivé une perméabilité coronaire (flux TIMI 2 ou 3) chez 95% des patients (figure 35).

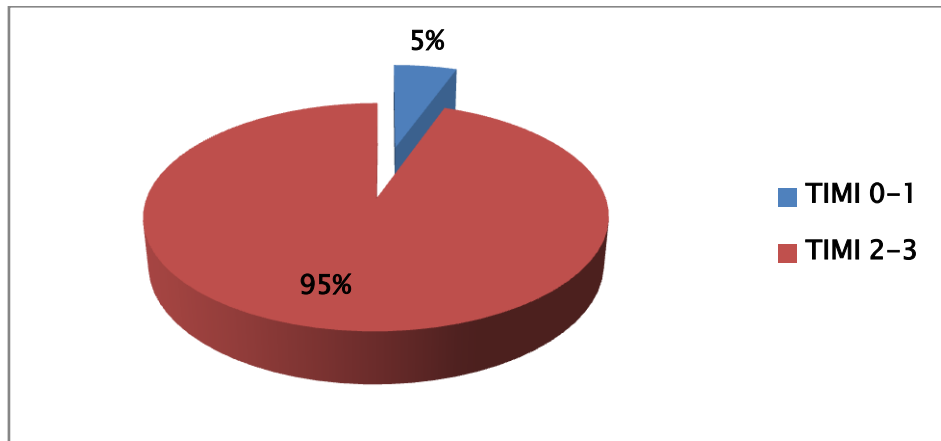


Figure 35. Le flux TIMI au niveau de l'artère responsable de l'infarctus en cas de succès de la thrombolyse.

Face à l'échec de la thrombolyse, l'exploration angiographique a objectivé une artère occluse (TIMI 0 ou 1) chez 36% des patients (figure 36-38).

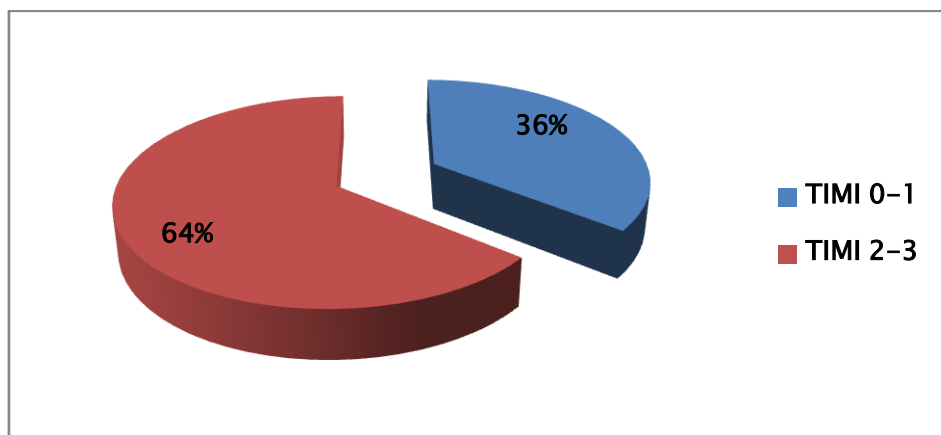


Figure 36. Le flux TIMI au niveau de l'artère responsable de l'infarctus en cas d'échecs de la thrombolyse.

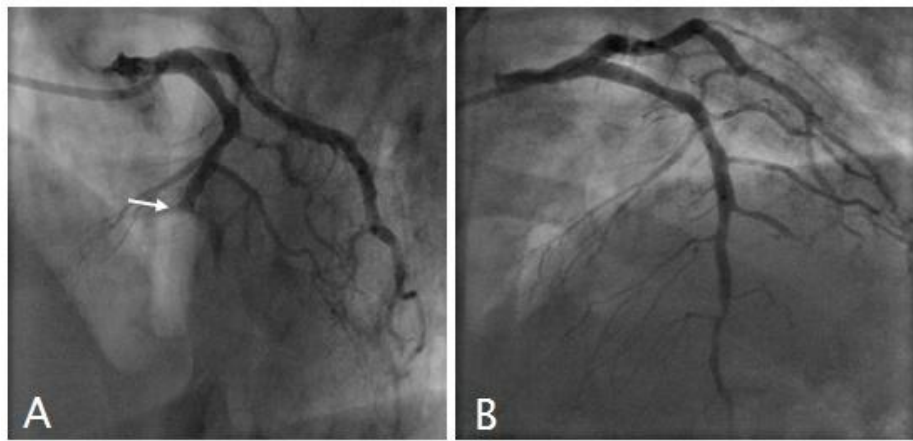


Figure 37. IDM antérieur thrombolysé à H2 et 30 min avec échec, en rapport avec une occlusion de l'IVA moyenne (A). Noter l'atteinte diffuse sur l'IVA distale en aval du stent implanté (B).

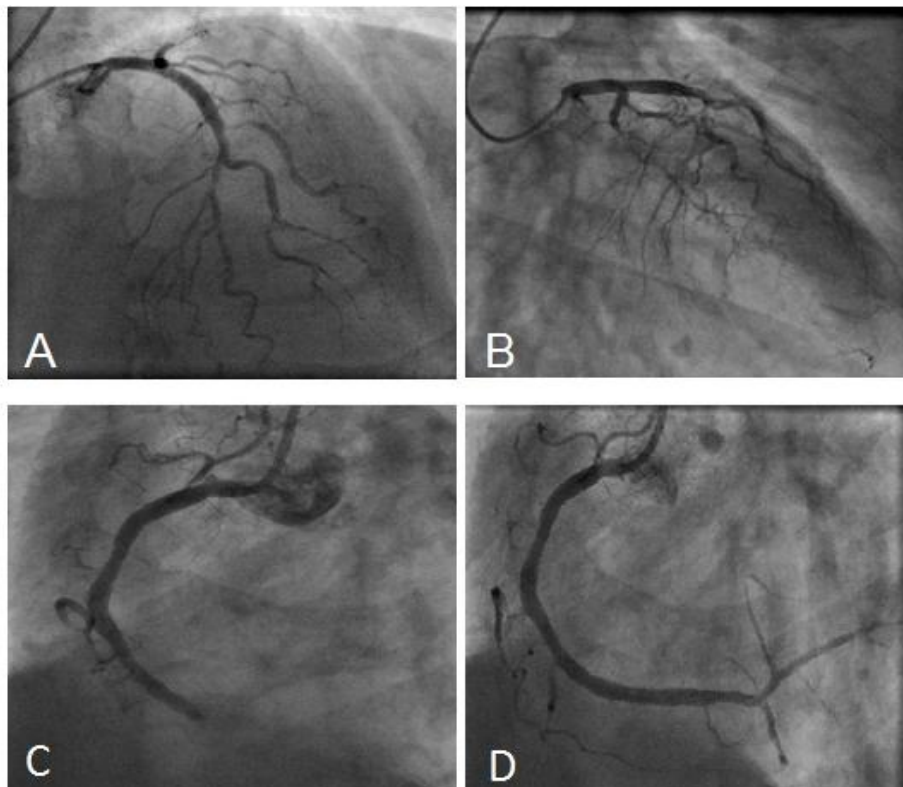


Figure 38. IDM inférieur thrombolysé à H5 et 30 min avec échec. La coronarographie a montré une atteinte tri-tronculaire avec une sténose d'une branche diagonale (A), une occlusion de la circonflexe (B) et une occlusion de la coronaire droite (C) qui a été dilatée avec mise en place d'un stent (D). Noter également l'aspect grêle de l'IVA.

4. La stratégie thérapeutique

44% des coronariens diabétiques de notre série ont bénéficié d'une angioplastie. Le pontage aorto-coronaire a été proposé chez 19% de nos patients. 37% de nos malades ont été traité médicalement. Le tableau 4 résume les différentes indications du traitement médical.

Tableau 4. Récapitulatif des indications du traitement médical

Anatomie coronaire défavorable	48%
Lésion coronaire $\leq 50\%$	9%
Prescription préalable d'un test d'ischémie* et/ou de viabilité**	43%

* Lésion intermédiaire ou patient asymptomatique sous traitement médical.

** Artère coupable occluse ou dysfonction du ventricule gauche sévère à l'échocardiographie.

IX. L'évolution hospitalière

1. La mortalité hospitalière

Dans notre série, le taux de mortalité était de 7.5%. Les causes de décès les plus retrouvées étaient la rupture de la paroi libre du ventricule gauche (VG), l'état de choc cardiogénique et l'accident vasculaire cérébrale ischémique (tableau 5).

Tableau 5. Les causes de décès

Causes	Nombres	%
Etat de choc cardiogénique	5	23%
Rupture de la paroi libre du VG	5	23%
AVC ischémique	5	23%
Trouble de rythme grave	2	9%
Œdème aigu du poumon massif	2	9%
AVC hémorragique	1	4.5%
Ischémie mésentérique	1	4.5%
Arrêt cardiaque de cause indéterminée (arrêt cardio-circulatoire sur une asystolie 10 min après le début de la thrombolyse)	1	4.5%

2. Complications hémorragiques de la thrombolyse

Une hémorragie fatale a été retrouvée dans 0.5% des cas. Un saignement intracérébral a été diagnostiqué dans 1% des cas. Les hémorragies digestives ont été observées dans 0.5% des cas. 1% des patients ont présenté des hémoptysies ou des hématuries.

3. Les événements cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque a compliqué l'infarctus du myocarde dans 30% des cas. 4% des patients ont présenté une récurrence ischémique.

4. Les complications thromboemboliques

Un AVC ischémique au cours de l'hospitalisation a été constaté chez 2% des diabétiques thrombolysés. 1% des patients ont présenté d'autres complications thromboemboliques (ischémie mésentérique, ischémie du membre inférieur, infarctus rénal).

5. Les complications mécaniques

Une communication inter-ventriculaire a été objectivée dans 0.5% des cas et une rupture de la paroi libre du ventricule gauche chez 2% des patients.

6. Les troubles du rythme et de la conduction

Sur le plan rythmique, une ACFA a compliqué l'IDM dans 6% des cas. Une tachycardie ventriculaire (TV) est survenue chez 5% des patients et une fibrillation ventriculaire (FV) dans 3% des cas. Un BAV complet a été observé chez 3% des patients (tableau 6).

Tableau 6. Les principaux troubles du rythme.

Trouble du rythme et de la conduction	Pourcentage (%)
ACFA	6%
Flutter auriculaire	0.5%
BAV complet	3%
Bloc sino-auriculaire	1%
TV	5%
FV	3%

7. Traitement à la sortie

La majorité des patients a été mise sous aspirine et statine à la sortie. Le clopidogrel a été prescrit chez 89% des patients alors que les autres patients ont été mis sous antivitamine K. Le bêtabloquant et les IEC ont été prescrits chez 86% des patients. 38% des malades ont été mis sous diurétique. Les patients ont été mis sous inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans 65% des cas (figure 39).

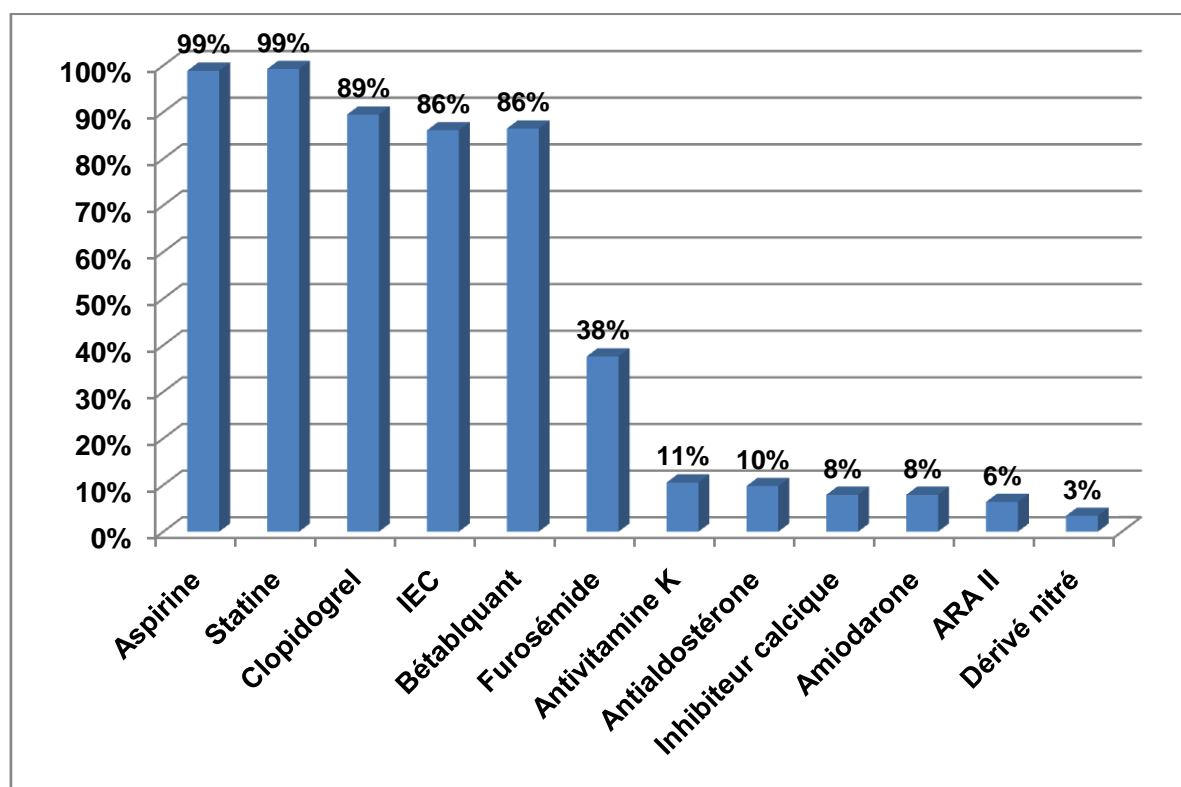


Figure 39. Le traitement de sortie

(IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II)

Les 10 points forts de l'étude

1. L'âge moyen des diabétiques thrombolysés est d'environ 60 ans.
2. 38 % des patients diabétiques thrombolysés sont hypertendus.
3. 43 % des patients diabétiques thrombolysés sont des fumeurs.
4. La douleur thoracique est typique d'un infarctus du myocarde dans la majorité des cas de diabétiques thrombolysés.
5. Les patients sont souvent thrombolysés au delà de la 3^{ème} heure après le début de la douleur (dans 82% des cas).
6. L'artère coupable est retrouvée perméable dans 95% des cas de succès de la thrombolyse par ténecteplase.
7. Les patients bi ou tri-tronculaires représentent 68% des cas.
8. Les hémorragies fatales liées à la thrombolyse sont de 0,5%.
9. Les patients diabétiques thrombolysés ont bénéficié d'un geste de revascularisation dans 63% des cas.
10. Le taux de mortalité hospitalière est de 7,5%.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

1. Epidémiologie du diabète

Le diabète constitue un facteur de risque cardio-vasculaire majeur fortement lié à la maladie coronaire. Selon l'association américaine du diabète (ADA), il est diagnostiqué sur des critères glycémiques comportant la glycémie à jeun, l'hyperglycémie provoquée par voie orale ou l'hémoglobine glyquée [1] (tableau 7).

Tableau 7. Les critères diagnostiques du diabète.

Définition du diabète ADA 2018
Glycémie à jeun ≥ 1.26 g/l (jeun de plus de 8 heures)
Ou
Glycémie post-prandiale ≥ 2 g/l deux heures après ingestion de 75 g de sucre
Ou
Hémoglobine glyquée ≥ 6.5 %
Ou
Symptômes classiques d'hyperglycémie avec glycémie ≥ 2 g/l à n'importe quel moment de la journée

De nos jours, de plus en plus de patients sont atteints de diabète à travers le monde. Concrètement, il est prévu que le nombre d'adultes diabétiques passera de 285 millions (6.4% de la population mondiale) en 2010 à 439 millions (7.7% de la population mondiale) en 2030. Ainsi, cette augmentation concernera plus les pays sous-développés que ceux développés [2] (figure 40).

Le patient diabétique est à haut risque d'événements cardiovasculaires, ce qui contribue à une diminution significative de l'espérance de vie. En effet, 75–80% des décès chez les patients diabétiques sont dus à un événement athérombotique

[3], dont la maladie coronaire représente la première cause de mortalité [4].

Il a été démontré que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est de 2 à 4 fois plus élevé chez le diabétique, ainsi le diabète représente le 3ème facteur de risque d'IDM chez la population marocaine [5]. Il a été prouvé que le risque d'infarctus du myocarde chez le diabétique sans antécédent d'IDM est égal à celui d'un patient non diabétique avec antécédent d'IDM [3].

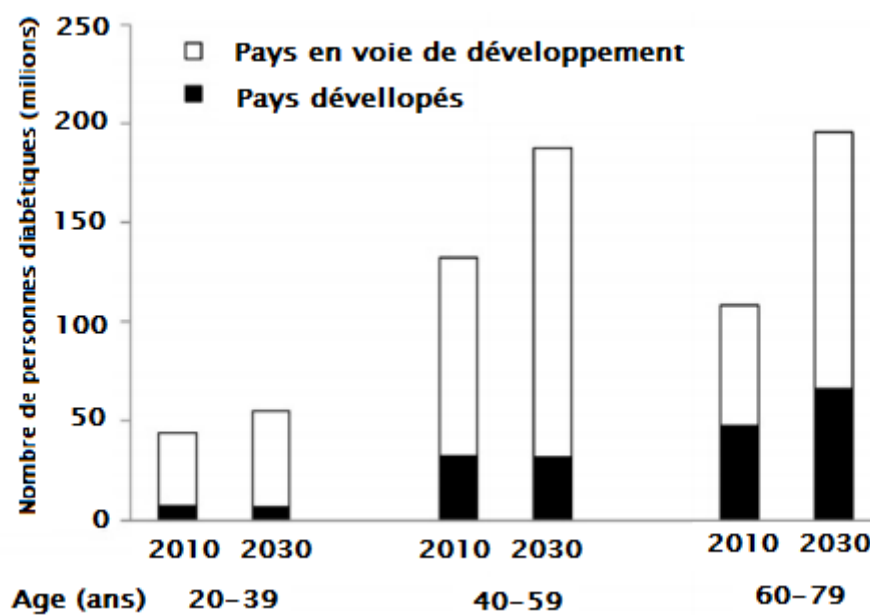


Figure 40. Le nombre de patients diabétiques en 2010 et 2030 [2].

2. L'association des facteurs de risque au diabète

L'âge avancé est fréquemment associé à des comorbidités telles que le diabète et l'hypertension artérielle, augmentant ainsi le risque d'événements cardiovasculaires. Dans les grands essais de la thrombolyse, l'âge avancé était le plus souvent associé à des événements hémorragiques.

L'âge moyen des patients diabétiques indiens thrombolysés dans l'étude de Sathyamurthy et al est de 59.81 ans [6]. Dans une étude iranienne, l'âge moyen des coronariens diabétiques admis pour un infarctus du myocarde est de 59.74 ans [7]. Les résultats de ces études sont similaires à ceux de notre série où nous rapportons un âge moyen de 60 ans.

Comme il a été longtemps démontré, l'hypertension artérielle représente un facteur de risque majeur fortement lié à l'infarctus du myocarde [8]. Le patient diabétique est deux fois plus exposé à développer une hypertension artérielle que le non diabétique[9]. L'association de l'HTA et du diabète augmente le risque d'événements cardio-vasculaires et plus précisément d'infarctus du myocarde. Dans l'essai de Taghipour et al [7], chez les patients admis pour un infarctus du myocarde, l'HTA a été retrouvée chez 48% des patients diabétiques. Dans notre population, l'association de l'HTA au diabète a été retrouvée chez 38% des patients.

Le tabagisme représente le premier facteur de risque d'infarctus du myocarde dans la population marocaine [5]. L'analyse des facteurs de risque cardiovasculaires dans les grands essais d'infarctus du myocarde thrombolysés par le ténecteplase notamment ASSENT-2 [10] et ASSENT-3[11], a démontré que le tabagisme est le principal facteur de risque.

Dans l'étude iranienne réalisée sur des patients admis pour un infarctus du myocarde, l'association du diabète au tabagisme a été retrouvée dans 31.6% des cas [7]. Chez les patients thrombolysés du registre indien, cette association a été constatée chez 31.7% des malades [6].

Dans notre étude, le tabagisme représente le premier facteur de risque cardio-vasculaire associé au diabète et a été retrouvé chez 43% des patients. Ce qui peut être expliqué par le manque de sensibilisation vis-à-vis des avantages du sevrage tabagique.

Le syndrome métabolique représente un ensemble de facteurs qui augmentent le risque de maladie cardiovasculaire et du diabète de type 2 [12]. Une étude ayant inclus 6447, a démontré que les patients portant 4 ou 5 composantes du syndrome métabolique ont un risque 3.7 fois plus élevé de développer une maladie coronaire et 24 fois le risque d'être atteint du diabète [13]. Une étude finlandaise, portant sur 1209 hommes âgés entre 42 et 60 ans, a démontré que les hommes avec un syndrome métabolique avaient un risque 3 fois plus important de mourir d'une maladie coronaire que les hommes sains [14]. Dans notre série, le syndrome métabolique a été retrouvé chez 60% de nos patients avec une nette prédominance féminine (85% des femmes contre 55% des hommes).

II. Les particularités de l'IDM chez le patient diabétique

1. Les anomalies de l'hémostase chez le diabétique

L'hémostase est un mécanisme physiologique caractérisé par une balance entre la coagulation et la fibrinolyse afin de prévenir la survenue de saignement et des complications thrombotiques.

Il a été démontré que les différentes étapes de l'hémostase primaire seraient perturbées chez le patient diabétique, notamment une augmentation de l'adhésion, de l'activation et de l'agrégation plaquettaire. Ceci est expliqué par une hyperréactivité plaquettaire chez le diabétique, secondaire à l'hyperglycémie et à l'insulino-résistance [4].

En effet, l'étude qui a comparé les patients non diabétiques avec les patients diabétiques sous bi-antiagrégation plaquettaire a permis de mettre en évidence une hyperréactivité plaquettaire chez ces derniers [15].

Plusieurs études ont démontré que l'activité du facteur tissulaire ainsi que d'autres facteurs de la coagulation (facteur II, VII, VIII, XI et XII) est augmentée chez les patients diabétiques [4].

Dans l'étude de Chantal et al, les patients diabétiques avec un taux augmenté de prothrombine ont un risque 3 fois plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire que les patients diabétiques avec un taux bas de ce facteur [16]. Par ailleurs, il a été démontré que le taux de la protéine C et de son cofacteur la protéine S sont diminués chez le diabétique [4].

Concernant la fibrinolyse, les patients diabétiques ont un taux plasmatique élevé de fibrinogène, d'anti-plasmine et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) [17], ce qui peut entraver la dissolution du caillot [4].

L'association de toutes ces anomalies rend le diabète une pathologie pro-thrombotique et hypo-fibrinolytique par excellence (tableau 8).

Tableau 8. L'effet du diabète sur les différents éléments de l'hémostase

Adhésion plaquettaire	Augmentée
Activation plaquettaire	Augmentée
Agrégation plaquettaire	Augmentée
Prothrombine (facteur II)	Augmenté
Facteur tissulaire (facteur III)	Augmenté
Proconvertine (facteur VII)	Augmenté
Facteur anti-hémophilique A (facteur VIII)	Augmenté
Facteur Rosenthal (facteur XI)	Augmenté
Facteur Hageman (facteur XII)	Augmenté
Protéine C	Diminuée
Protéine S	Diminuée
Anti-plasmine	Augmenté
Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1)	Augmenté

2. L'atteinte coronaire du diabétique

Les études angiographiques et anatomopathologiques du réseau coronaire des patients diabétiques ont permis d'éclaircir les particularités de ces derniers. Une étude autopsique ayant comparé l'état des coronaires des patients diabétiques à ceux des non diabétiques a objectivé un taux d'infarctus du myocarde augmenté chez les premiers. L'atteinte pluri-tronculaire était plus constatée chez les coronariens diabétiques [18].

L'analyse de l'aspect angiographique de l'arbre coronaire de plus de 2000 patients a démontré que l'atteinte coronaire du patient diabétique est souvent tri-tronculaire et sévère. Dans cette étude, la présence d'une sténose significative du tronc commun est retrouvée chez 4.5 % des patients diabétiques par rapport à 1.6% des patients non diabétiques. Tandis que seulement 15% des patients diabétiques avaient un réseau coronaire angiographiquement normal par rapport à 32% des patients non diabétiques [19]. L'évaluation du réseau coronaire des coronariens diabétiques de l'essai TAMI a objectivé que ces derniers avaient une atteinte coronaire diffuse et sévère [20].

Bien que l'ischémie myocardique chronique entraîne le développement de la circulation collatérale, il a été démontré que sa prévalence est faible chez les patients diabétiques [21].

La présence de toutes ces anomalies constitue un challenge à la revascularisation.

Dans notre série, une lésion significative sur l'arbre coronaire a été retrouvée chez 98% des patients. L'atteinte tri-tronculaire était dominante (40% des cas). Le tronc commun était l'artère responsable de l'infarctus du myocarde chez 6% des coronariens diabétiques (figures 41 et 42).

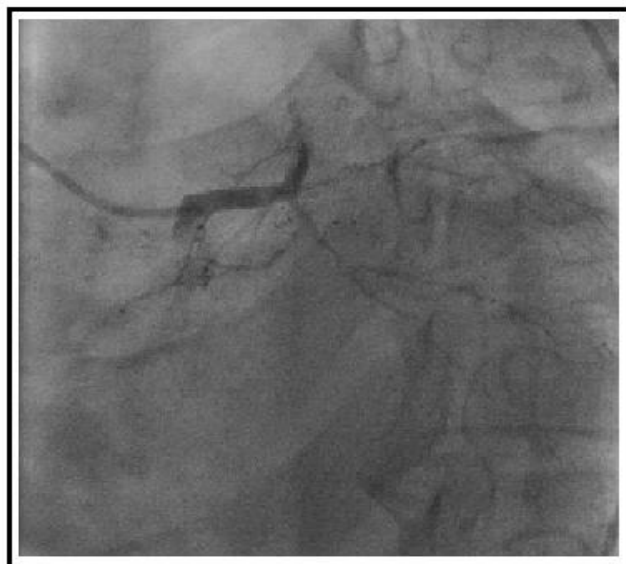


Figure 41. Atteinte tri-tronculaire sévère avec un aspect « vide vasculaire » en rapport avec une atteinte athéromateuse extensive de l'IVA et de la circonflexe.

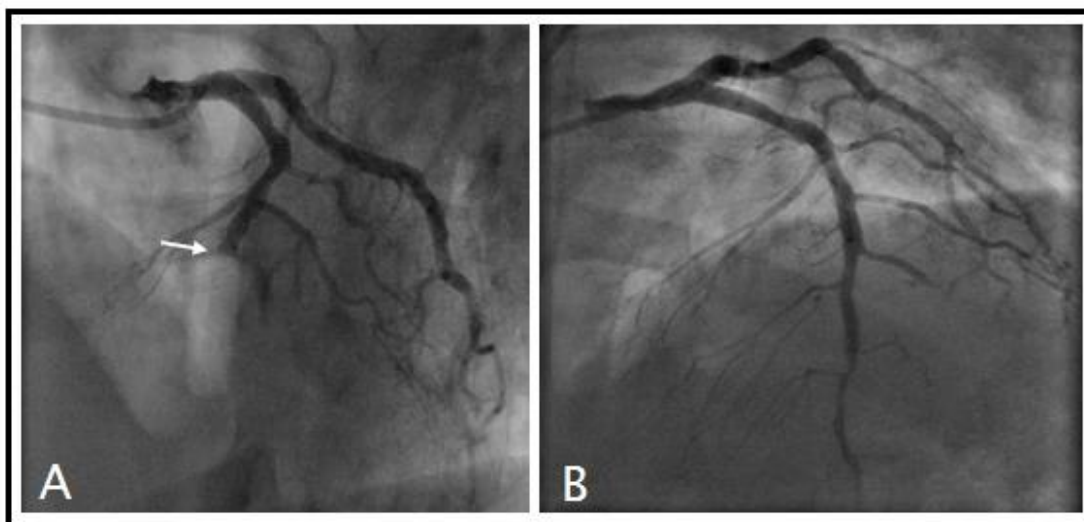


Figure 42. Atteinte tri-tronculaire sévère et diffuse.

Sténose ostiale de la coronaire droite qui présente des sténoses étagées sur ses différents segments. Noter l'aspect grêle de la branche rétro-ventriculaire et de l'inter-ventriculaire postérieure (A). Atteinte sévère du réseau gauche qui calcifié.

Noter l'occlusion ostiale de L'IVA (flèche) avec une sténose serrée ostiale de la circonflexe ainsi qu'une sténose serrée de la branche marginale. La distalité de la circonflexe est grêle (B).

III. Le ténecteplase à la phase aigüe de l'IDM chez le diabétique

1. Considérations générales

La thrombolyse est un moyen facile, rapide et efficace pour la désobstruction de l'artère occluse à la phase aigüe de l'IDM. Une méta-analyse de 9 études randomisées, incluant 58 600 patients, ayant comparé un agent fibrinolytique à un placebo, a démontré un bénéfice de survie à 35 jours chez les patients thrombolysés. Ce même bénéfice a été observé chez le sous groupes des patients diabétiques [22].

1.1. Notions pharmacologiques sur le ténecteplase

Le ténecteplase est un agent fibrino-spécifique plus résistant à son inhibiteur (le PAI-1), et se caractérise par une clairance et une demi vie plus prolongée que celle de l'altéplase (tableau 9) [23].

Tableau 9. Comparaison entre les différents agents thrombolytiques

	Streptokinase STREPTASE®	Alteplase ACTILYSE®	Tenecteplase METALYSE®
Bolus	Non	Non	Oui
Antigénicité	Oui	Non	Non
Allergie	Oui	Non	Non
Reperfusion	50 %	75 %	75 %
Fibrino-spécificité	Non	Oui	Oui
Coût	+	+++	+++

C'est une glycoprotéine constituée de 527 acides aminés. Elle résulte de la substitution de 3 sites de l'altéplase (figure 43). Le remplacement de l'asparagine (Asn) par la thréonine (Thr) en position 103 a permis la prolongation de sa demi-vie. La substitution de la glutamine (Gln) par l'asparagine en position 117 a réduit sa clairance et a prolongé sa demi-vie et enfin, le remplacement de la séquence lysine (Lys) 296-histidine (His)297-arginine (Arg) 298-arginine 299 dans le domaine de la

protéase par 4 résidus alanine (Ala) a rendu la molécule plus résistante au PAI-1 [24].

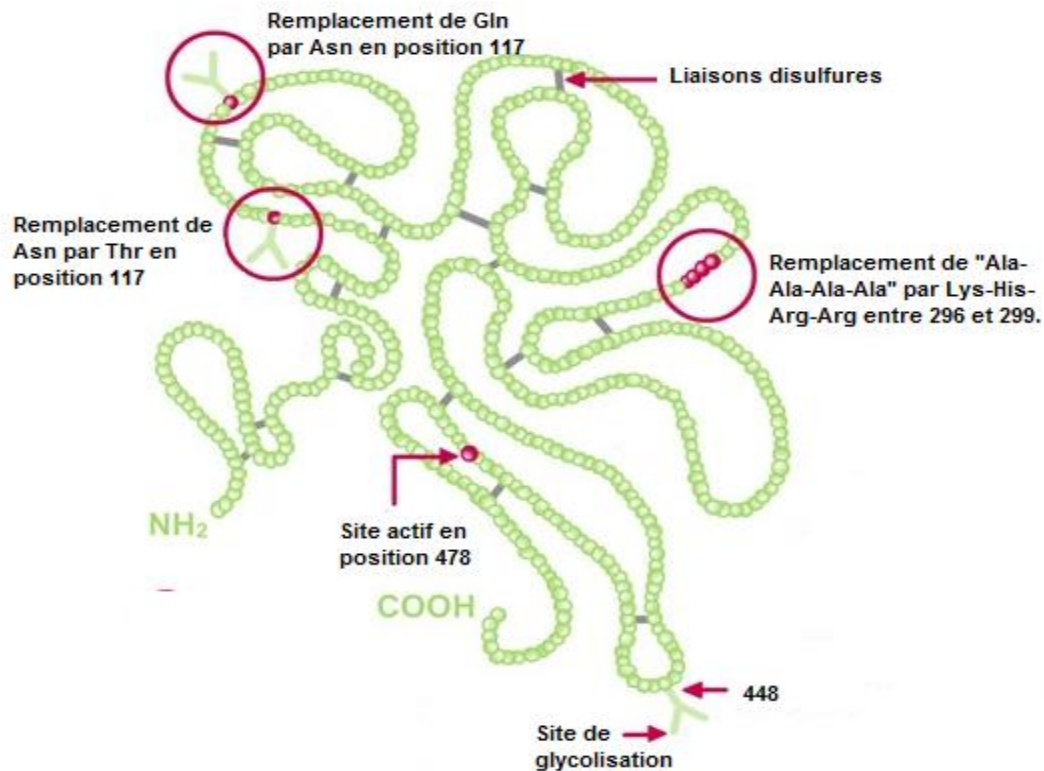


Figure 43. La structure moléculaire du ténecteplase

1.2. L'évidence médicale du ténecteplase

- TIMI-10A

L'étude TIMI-10A est un essai de phase I, réalisé pour évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du ténecteplase chez les patients présentant un IDM avec sus-décalage de ST. 113 patients ont été traités par un bolus de ténecteplase en 5 à 10 secondes avec des doses allant de 5 à 50 mg. 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 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 [25].

- TIMI-10B

L'étude TIMI-10B, qui est un essai de phase II, a inclus 886 patients et avait pour objectif de déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables et dont le critère de jugement primaire est un flux TIMI 3 retrouvé à la coronarographie après 90 minutes de la thrombolyse. Les patients ont été randomisés pour recevoir un bolus de ténecteplase (30 ou 50 mg) ou de l'altéplase en administration accélérée. Etant donné la survenue de nombreux cas de saignement intracrânien chez le groupe de patients traités par la dose de 50mg, il a été décidé de la réduire à 40mg. Il a été conclu que le ténecteplase à la dose de 40 mg induit le même pourcentage de flux TIMI3 que l'altéplase [26].

- L'étude ASSENT-1

L'essai ASSENT-1, une autre étude de phase II, ayant inclus 3235 patients thrombolysés par le ténecteplase dosé à 30, 40 ou 50 mg a démontré qu'en termes d'efficacité et d'innocuité, les résultats sont proches à ceux observés dans d'autres études ayant utilisé l'altéplase en perfusion accélérée [27].

Les études TIMI-10B et ASSENT-1 ont démontré l'utilité de diminuer les doses d'héparine chez les patients de faible poids et ont souligné l'importance d'adapter la dose du ténecteplase au poids du patient.

Ainsi, l'essai de phase III sera basé sur les résultats de ces deux études.

- L'étude ASSENT-2

L'étude ASSENT-2, un grand essai de phase III, menée sur 16 949 patients admis pour IDM avec sus-décalage du segment ST dans les 6 heures suivant le début de la symptomatologie a démontré qu'en comparaison avec l'altéplase (rtPA), le ténecteplase (TNK-tPA) réduit la mortalité à 30 jours et diminue le risque d'hémorragie extra-cérébrale [10]. Dans le sous-groupe des patients dont le délai "douleur-traitement" est > 4 heures, le TNK-tPA est plus efficace que le rtPA (7 % vs

9,2 % p = 0,018). Ceci est expliqué par la fibrino-spécificité du TNK-tPA sur un caillot "vieilli", et donc plus riche en fibrine.

2. Les preuves d'efficacité du ténecteplase chez le diabétique :

Comme décrit précédemment, le ténecteplase se caractérise par une demi-vie prolongée, une clairance plus lente et une résistance forte au PAI-1. Son efficacité a été prouvée aussi bien chez les patients non diabétiques que les patients diabétiques.

Iyengar et al ont analysé l'efficacité du ténecteplase dans une population d'infarctus du myocarde colligé au sein du registre indien. 15 222 patients ont été étudié dont 6291 étaient diabétiques et thrombolysés par ténecteplase. Le succès de la fibrinolyse a été noté dans 95% des cas (figure 44) [28]. Dans notre étude le succès de la thrombolyse a été objectivé chez 91% des patients.

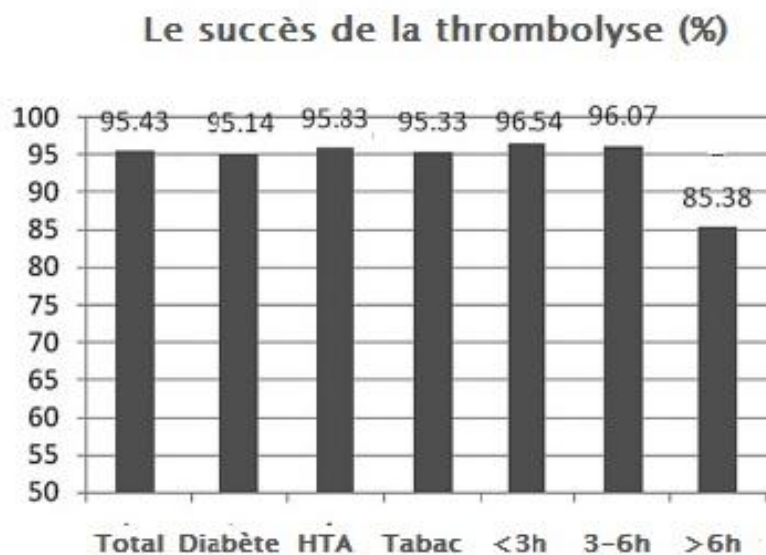


Figure 44. Comparaison du taux de succès de la thrombolyse chez le diabétique avec d'autres sous-groupes [28].

Une autre étude indienne a inclus 968 coronariens, dont 435 étaient des diabétiques. Le succès de la thrombolyse jugé sur des critères cliniques et électriques a été objectivé chez 87% des patients diabétiques tandis qu'il a été retrouvé chez 83.3% des coronariens non diabétiques. La disparition de la douleur thoracique était plus retardée chez les patients diabétiques (60 minutes en moyenne contre 45 minutes) alors que la résolution d'au moins 50% du sus-décalage du segment ST nécessitait en moyenne 90 minutes chez les deux groupes [6].

D'autre part, quand on analyse le succès de la thrombolyse sur des critères électrocardiographiques, les données de la littérature sont discordantes. Zairis et al ont étudié la régression de plus de 50% du sus-décalage du segment ST chez 726 patients thrombolysés dont 214 diabétiques [29]. En effet, la résolution de plus de 50% du sus-décalage a été notée chez 42.5% des patients diabétiques versus 50.9% chez les non diabétiques. Dans notre étude, ce critère électrocardiographique a été noté chez 83% de nos patients (figure 45). Ce qu'il faut retenir, c'est l'existence de différence de prise en charge entre notre population et celle de Zairis. Nos patients ont été thrombolysés par ténecteplase associé à l'enoxaparine et à une bithérapie antiplaquettaire alors que les patients de l'étude de Zairis ont été thrombolysés soit par le streptokinase soit par l'altéplase sans adjonction du clopidogrel.

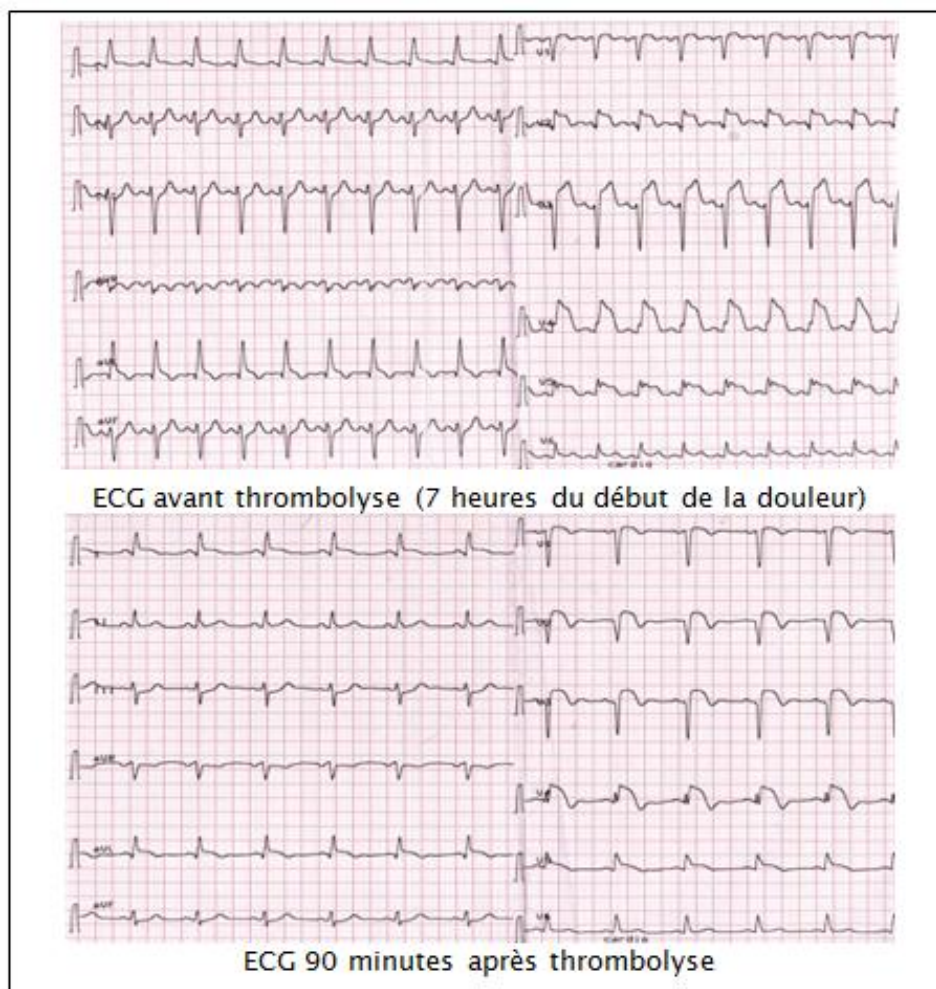


Figure 45. Le suivi des modifications du segment ST au cours de l'infarctus traité par thrombolyse.

Le contrôle angiographique d'un succès de la thrombolyse est actuellement recommandé entre 3 et 24 heures [30]. L'étude TAMI, qui a comparé l'aspect angiographique du réseau coronaire des patients diabétiques et non diabétiques thrombolysés par urokinase, altéplase ou une association des deux, a démontré que 71% des patients diabétiques avaient un flux TIMI 2 ou 3 [20].

Dans le sous-groupe des patients diabétiques de l'étude GUSTO-I dont les patients ont été thrombolysés par streptokinase, un flux TIMI 2 ou 3 de l'artère responsable de l'infarctus du myocarde a été retrouvé chez 70% des patients diabétiques [31]. Le succès angiographique de 95% retrouvé dans notre étude peut s'expliquer d'une part par l'utilisation du ténecteplase dans un environnement anti-

thrombotique favorable (enoxaparine–aspirine–clopidogrel) et d'autre part par le contrôle angiographique plus tardif laissant peut être plus de temps à l'artère coupable pour retrouver un flux TIMI 2 ou 3.

3. Le traitement adjuvant

3.1. Le traitement anti-thrombotique

La lyse du caillot par le ténecteplase libère des plaquettes activées, ce qui expose au risque de réocclusion justifiant l'association des agents anticoagulants et du traitement antiagrégant plaquettaire.

3.1.1. L'héparine

L'association de l'héparinothérapie à la ténecteplase est indiquée vu le risque accru d'événements thrombotiques.

Dans l'étude ASSENT-3 ayant inclus 6095 patients thrombolysés avec ténecteplase, l'association de ce dernier à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) offre un meilleur rapport efficacité–innocuité par rapport à sa combinaison avec l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients âgés de moins de 75 ans et en absence d'insuffisance rénale. Dans le sous groupe de patients diabétiques, l'utilisation de l'enoxaparine a démontré sa supériorité par rapport à l'héparine non fractionnée en termes de complications et de mortalité [11].

L'étude EXTRACT-TIMI 25, un grand essai randomisé portant sur 20 479 patients thrombolysés dans les 6 premières heures, a démontré que l'utilisation de l'HBPM était associée à une réduction de la mortalité et du risque de ré–infarctus et a validé définitivement l'usage d'une HBPM (enoxaparine) dans la thrombolyse de l'IDM avec sus décalage [32].

En effet, Morrow et al ont analysé les patients diabétiques de l'étude EXTRACT TIMI 25 et ont démontré la supériorité de l'enoxaparine par rapport à l'HNF en termes de réduction de la mortalité (Figure 46) et de réinfarctus non fatal.

Cependant, une légère augmentation des hémorragies majeures non fatales sous enoxaparine a été notée. 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 [33]. Dans notre étude, l'énoxaparine a été associée au ténecteplase dans 99% des cas, et a été maintenue pendant un minimum de 5 jours.

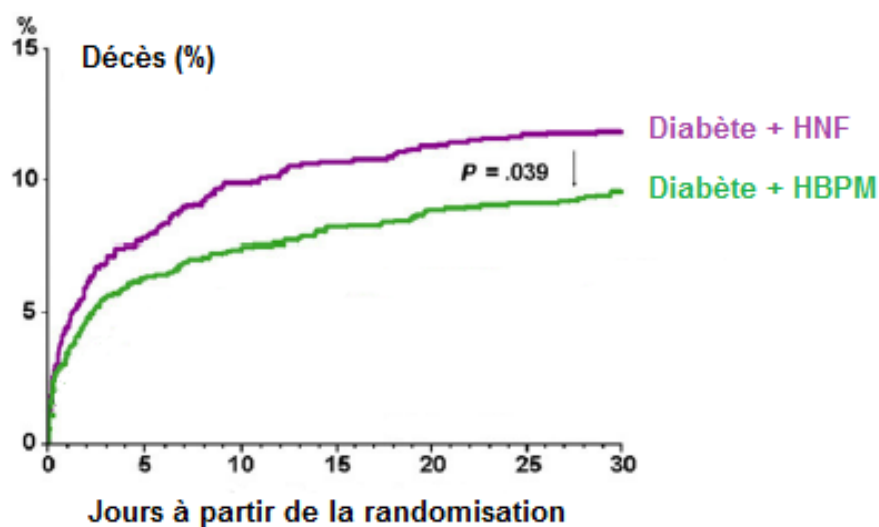


Figure 46. La mortalité à 30 jours des patients diabétiques mis sous HNF ou enoxaparine [33]

3.1.2. L'aspirine

L'aspirine est systématiquement prescrite dans tous les syndromes coronaires aigus car elle permet d'améliorer le pronostic des patients.

L'étude ISIS-2, un essai randomisé ayant inclus 17 187 patients avec un infarctus du myocarde datant de moins de 24 heures a démontré une diminution de 23% de la mortalité à 35 jours chez les patients ayant reçu l'aspirine seule à la dose de 162mg par rapport au groupe placebo. L'association de l'aspirine à la streptokinase a permis une réduction de la mortalité de 42% [34].

L'analyse du sous groupe des coronariens diabétiques ayant reçu l'aspirine seule ou un placebo, n'a pas montré de différence en termes de réduction de mortalité à 35 jours (14 % de mortalité pour les deux groupes) [34]. Ceci peut être expliqué par les troubles de l'hémostase rencontrés chez le diabétique.

Dans notre étude, tous les patients ont reçu 500 mg d'aspirine par voie injectable avant la thrombolyse.

3.1.3. Le clopidogrel

Le bénéfice du clopidogrel chez le patient thrombolysé ne diffère pas entre patients diabétiques et non diabétiques. Elle a été analysée dans les études COMMIT [35] et CLARITY-TIMI 28 [36]. Ce dernier essai 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 et a comparé l'efficacité et la tolérance du clopidogrel (en dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j) à celle d'un placebo chez des patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST et traités par aspirine et fibrinolytique. Le clopidogrel était associé à une réduction de 36 % du risque relatif de survenue du critère primaire de l'étude (artère occluse (flux TIMI 0 ou 1)) (figure47). En termes de tolérance, les taux de saignements majeurs et des hémorragies intracérébrales étaient semblables chez les deux groupes.

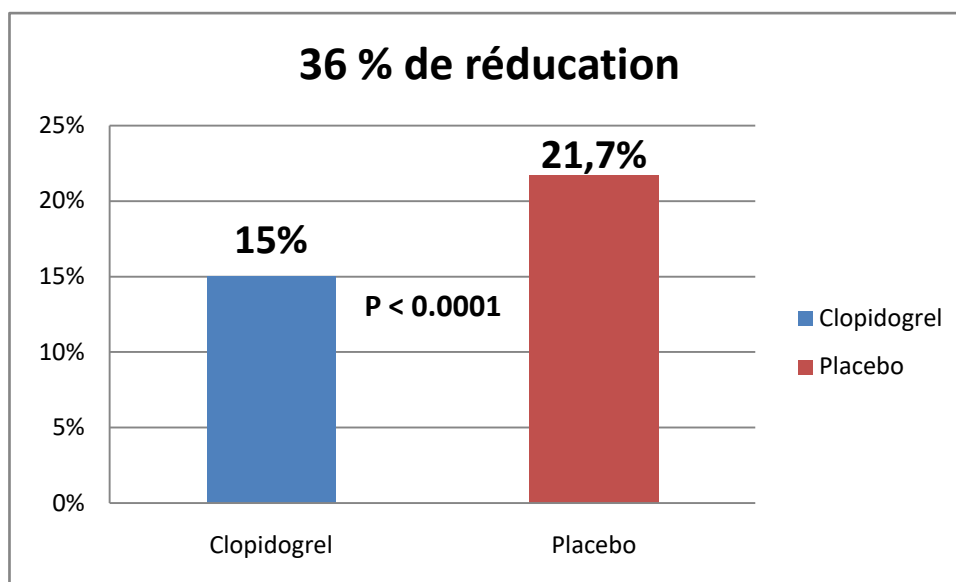


Figure 47. Les résultats de l'étude CLARITY-TIMI 28 [35]

Ces résultats ont été confirmés par l'étude COMMIT qui a colligé 45 852 patients avec infarctus du myocarde avec sus décalage de ST admis dans les premières 24 heures et dont 50% ont été thrombolysés. Tous les patients ont reçu de l'aspirine et 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 majeures (récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès). Là encore, l'incidence des saignements majeurs n'était pas différente entre les deux groupes [35].

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 75 ans et de 75 mg pour les patients âgés de plus de 75 ans.

3.2. Le traitement anti-ischémique

Concernant le traitement anti-ischémique, les bêtabloquants ont prouvé leur intérêt chez le coronarien diabétique en termes de réduction de la mortalité et de survenue de complications rythmiques [37]. En effet, dans l'étude de Kjekshus et al, qui a recruté plus de 2000 patients, la mortalité à 1 an était de 10% chez les diabétiques ayant reçu le bêtabloquant contre 23 % en absence du traitement [38].

Dans notre étude, uniquement 7 % ont été mis sous bêtabloqueurs à leur admission mais 86% de nos patients les recevaient à la sortie.

3.3. Le contrôle de la glycémie :

Le contrôle de la glycémie est un élément crucial dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage chez le patient diabétique.

Timmer et al [39] ont prouvé dans leur essai que l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde était un facteur de mauvais pronostic même en l'absence d'antécédent de diabète.

L'ESC recommande d'évaluer le statut glycémique chez tous les patients admis pour un IDM avec sus-décalage et préconise une surveillance de la glycémie plus rapprochée chez les coronariens diabétiques. A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, il est recommandé d'agir d'une manière raisonnable sur la glycémie quand elle dépasse 1.8g/l avec des objectifs adaptés aux comorbidités tout en évitant à tout prix l'hypoglycémie qui peut être encore plus néfaste [30].

IV. Le Pronostic du diabétique thrombolysé

Le pronostic du patient diabétique thrombolysé dépend de la qualité de la reperfusion qui conditionne les événements cardiovasculaires mais également du risque iatrogène de la thrombolyse.

Les complications hémorragiques de la fibrinolyse constituent une limite majeure du traitement pharmacologique de l'infarctus du myocarde. Le diabète augmenterait de 4 fois le risque de saignement intracrânien [40]. L'hémorragie cérébrale a compliqué 0,7% des thrombolyse dans l'étude TAMI [20] alors qu'elle était de 1% dans notre étude. Dans le même ordre d'idée, Iyengar et al ont montré que le risque hémorragique était de 2,4% chez les patients diabétiques thrombolysés dont 11% étaient des hémorragies intracrâniennes [28].

Les événements cardiovasculaires majeurs étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients diabétiques [41]. En effet, Khan et al ont rapporté dans leur étude une mortalité hospitalière de 6,3% moins élevée que celle retrouvée dans notre étude (7,5%). L'insuffisance cardiaque a été retrouvée dans 36% des cas alors que les troubles du rythme sont retrouvés chez la moitié des patients. Dans l'étude TAMI, la mortalité hospitalière était deux fois plus élevée chez le patient diabétique (11% versus 6%) et surtout chez la femme [20]. Dans cette même étude, le taux d'insuffisance cardiaque était de 11%.

Le tableau 10 permet de comparer les complications de la période hospitalière de notre étude à d'autres données de la littérature.

Tableau 10. Tableau comparatif des complications des différentes études

	Khan et al	TAMI	Iyengar et al	Notre étude
Mortalité hospitalière	6.3%	11%	2.19%	7.5%
Insuffisance cardiaque	36%	11%	1.95%	30%
Trouble du rythme ventriculaire	53%	-	2.07%	9%

CONCLUSION

Le diabète est un facteur de risque majeur de la maladie coronaire et tout particulièrement de l'infarctus du myocarde. La tendance à la thrombose ainsi que l'anatomie coronaire parfois défavorable aux interventions coronaires font la gravité de l'infarctus du myocarde chez le patient diabétique. Si la prise en charge de l'infarctus reste globalement équivalente entre le patient diabétique et non diabétique, il n'y a pas beaucoup d'études qui se sont intéressées à la thrombolyse dans cette population spéciale. Notre travail a essayé d'apporter quelques données qui concernent la population marocaine et que l'on peut résumer comme suit :

- Si le diabétique peut présenter une ischémie silencieuse, la douleur thoracique révélant l'infarctus du myocarde est souvent typique.
- Le diabétique marocain qui présente un IDM avec sus-décalage est souvent multifactoriel ce qui montre l'échec de la prise en charge des facteurs de risque.
- Le ténecteplase prescrit dans le cadre du protocole anti-thrombotique moderne reste très efficace chez le patient diabétique avec des taux de succès avoisinant les 90%.
- Le contrôle angiographique des patients diabétiques thrombolysés confirme la fréquence de l'atteinte multi-tronculaire et diffuse du processus athéroscléreux.
- Enfin, la fréquence des événements de la période hospitalière reste élevée chez le patient diabétique rendant compte de la gravité de la maladie.

RESUMES

RESUME

L'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST est une forme grave des syndromes coronaires aigus. Il est essentiellement dû à une thrombose coronaire occlusive compliquant la rupture d'une plaque d'athérome. Le but de la prise en charge de cette urgence cardiologique est de restaurer le flux au niveau de la coronaire soit par thrombolyse soit par angioplastie primaire en fonction des conditions locales.

Le patient diabétique est à haut risque cardiovasculaire et il est par conséquent prédisposé à présenter un tel événement coronaire. Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'analyser les particularités cliniques, angiographiques, thérapeutiques et pronostiques des patients diabétiques ayant bénéficié d'une thrombolyse par ténecteplase à la phase aigüe de l'IDM.

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre des syndromes coronaires aigus du service de Cardiologie du CHU Hassan II. L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à décembre 2017. Durant cette période, 816 IDM avec sus-décalage ont été thrombolysés par ténecteplase dont 291 patients diabétiques.

Ce travail a été mené pour répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les caractéristiques épidémiologiques des patients diabétiques thrombolysés à la phase aigüe de l'IDM ?
- Quels sont les résultats de la thrombolyse dans cette population ?
- Quel est le statut angiographique des patients ?
- Et enfin quel est le pronostic des patients diabétiques thrombolysés après analyse des évènements de la période hospitalière ?

ABSTRACT

ST- elevation myocardial infarction (STEMI) is a serious form of acute coronary disease. It is essentially due to occlusive coronary thrombosis complicating the rupture of an athermatous plaque. The aim of management of acute myocardial infarction is to restore the perfusion as soon as possible by thrombolysis or primary angioplasty.

Diabetes mellitus is associated with a higher risk of cardiovascular morbidity and mortality and expose to myocardial infarction.

The purpose of our study is to assess clinical, angiographic, therapeutic and prognostic features of diabetic patients thrombolysed by tenecteplase in the acute myocardial infarction.

From June 2006 to December 2017, 291 diabetic patients with STEMI were thrombolysed by tenecteplase in the cardiology department of Hassan II University Hospital of FEZ.

Our study has been conducted to answer the following questions:

- What are the epidemiological characteristics of patients with diabetes mellitus thrombolysed in acute myocardial infarction?
- What are the results of thrombolysis in this population?
- What is the angiographic status of patients?
- Finally what is the prognosis of thrombolysed diabetic patients after the analysis of the in-hospital period events?

ملخص

تعتبر الجلطة القلبية (احتشاء عضلة القلب) شكلا خطيرا من متلازمات الشريان التاجي الحادة، وتنتج عن انسداد تام للشريان التاجي.

إن الهدف من التكفل بهذه الحالة المستعجلة هو إعادة تدفق الدم على مستوى الشريان المسدود دون تأخير وذلك إما بواسطة مذيبيات الجلطة وإما بواسطة القسطرة القلبية المباشرة، وذلك حسب الظروف المتوفرة.

إن مريض السكري أكثر عرضة لأمراض القلب والشرايين، وهو إذا مرشح أكثر من غيره للتعرض للجلطة القلبية.

يروم هذا العمل الذي تم انجازه بمصلحة أمراض القلب والشرايين بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس تحليل الخصائص المرضية، التصويرية للأوعية، العلاجية والتوقعات بالنسبة لمرضى السكري الذين استفادوا من العلاج بواسطة مذيبيات الجلطة للتكتبلاز في المرحلة الحرجة للجلطة القلبية.

انه عمل استطلاعي انطلقا من سجل متلازمات الشريان التاجي الحادة بمصلحة القلب و

الشرايين بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني وشملت الدراسة الفترة الممتدة من يونيو

2006 إلى دجنبر 2017، التي سجلت علاج 816 حالة جلطة قلبية بواسطة مذيب الجلطة التكتبلاز منها 291 حالة مصابة بداء السكري.

لقد تم انجاز هذا العمل للإجابة على الأسئلة التالية:

- ماهي الخصائص الوبائية لمرضى السكري الذين عولجوا بمذيب الجلطة في المرحلة الحرجة للجلطة القلبية ؟

- ماهي نتائج العلاج بواسطة مذيب الجلطة بين هذه الفئة ؟

- ماهي نتائج تصوير الأوعية لهؤلاء المرضى ؟

- ما هي التوقعات الخاصة بالمصابين بمرضى السكري الذين استفادوا من العلاج بمذيب الجلطة بعد تحليل أحداث الفترة الإستشفائية ؟

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (1): 13–27.
- [2]. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 4–14.
- [3]. Lopez Hernandez MA. Hyperglycemia and diabetes in myocardial infarction. In : *Diabetes mellitus – Insights and perspectives*. Intech. 2013 : 169 – 92.
- [4]. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Ann Cardiol Angeiol* 2017; 66: 385–92.
- [5]. 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.
- [6]. Sathyamurthy I, Jayanthi K, Iyengar SS et al. Efficacy and safety of tenecteplase in diabetic and non–diabetic patients of STEMI – Indian registry data. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 229–30.
- [7]. Taghipour B, Nia HS, Kaveh H et al. Clinical manifestations of myocardial infarction in diabetic and non diabetic patients. *Iran J Crit Care Nurs* 2014; 7(2): 116–23.
- [8]. Dunn FG. Hypertension and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1(2): 528–32.
- [9]. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37(4): 1053–9.
- [10]. 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.

- [11]. 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.
- [12]. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004. 24 (2):19-24.
- [13]. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2003. 108 (4): 414-9.
- [14]. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288 (21): 2709-16.
- [15]. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes.* 2005; 54 (8): 2430-5.
- [16]. Verkleij CJ, Bruijn RE, Meesters EW et al. The hemostatic system in patients with type 2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17 (6): 57-63.
- [17]. Fattah MA, Shaheen MH, Mahfouz MH. Disturbances of Haemostasis in Diabetes Mellitus. *Dis Markers.* 2004; 19 (6): 251-58.

- [18]. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 (5): 946–53.
- [19]. Natali A, Vichi S, Landi P et al. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43(5): 632–41.
- [20]. Granger CB, Califf RM, Young S et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21 (4): 920–5.
- [21]. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*. 1999; 99 (17): 2239–42.
- [22]. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343 (8893): 311–22.
- [23]. Juliard JM. Fibrinolyse au cours de l'infarctus aigu du myocarde. *Mor J Cardiol* 2010; 1: 7 – 15.
- [24]. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther*. 2001 Jul;23(7):982–97; discussion 981.
- [25]. 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.

- [26]. 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.
- [27]. 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.
- [28]. 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.
- [29]. Zairis MN, Lyras AG, Makrygiannis SS et al. Type 2 diabetes and intravenous thrombolysis outcome in the setting of ST elevation myocardial infarction. *Diabetes Care* 2004; 27 (4): 967–71.
- [30]. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST–segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST–segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–177.
- [31]. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO–I experience. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28(7): 1661–9.

- [32]. Gabriel RS, White HD. ExTRACT-TIMI 25 trial: clarifying the role of enoxaparin in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (5): 851–7.
- [33]. Morrow DA, Antman EM, Murphy SA et al. Effect of enoxaparin versus unfractionated heparin in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction in the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25) trial. *Am Heart J* 2007;154 (6): 1078–84.
- [34]. 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.
- [35]. 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.
- [36]. 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.
- [37]. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–87.
- [38]. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11(1): 43–50.

- [39]. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(7): 999–1002.
- [40]. 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.
- [41]. 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.