

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2010

Thèse N° 078/10

LA THROMBOLYSE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AU SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU HASSANII (A PROPOS DE 113 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/04/2010

PAR

Mr. SEKKALI NAIM

Né le 29/10/1981 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombolyse- Reperfusion précoce-« Le temps c'est du muscle »-

Prise en charge en réseau

JURY

M. NAZZI MBAREK

Professeur de Cardiologie

M. AKOUDAD HAFID

Professeur de Cardiologie

M. KHATOUF MOHAMMED

Professeur d'anesthésie réanimation

M. HARANDOU MUSTAPHA

Professeur d'anesthésie réanimation

M. JEAN MICHEL JULIARD

Chef du Cath-lab de Bichat à Paris

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

INTRODUCTION

La cardiopathie ischémique est l'une des principales causes de morbi-mortalité dans les pays occidentaux et elle est en nette progression dans les pays en voie de développement en raison de la recrudescence des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète) et des modifications du mode de vie de ces pays.

Les syndromes coronaires aigus qui font la gravité de la pathologie coronaire, sont liés aux complications thrombotiques des plaques d'athérome. Quand la thrombose coronaire devient occlusive, l'infarctus du myocarde (IDM) survient et constitue l'extrême urgence coronaire.

L'infarctus du myocarde se manifeste à l'électrocardiogramme par un sus-décalage du segment ST qui constitue la base de la stratification des syndromes coronaires aigus aux urgences, mais également du choix de la prise en charge thérapeutique. Celle-ci vise dans le cas de l'IDM, la désobstruction urgente de l'artère occluse par un procédé pharmacologique (la thrombolyse) ou mécanique (l'angioplastie).

A la lumière des grandes études randomisées, l'angioplastie constitue le traitement de référence de l'infarctus du myocarde lorsqu'elle peut être réalisée dans les 90 minutes suivant le premier contact médical. Toutefois l'efficacité de cette technique est liée à l'expérience de l'opérateur et à la disponibilité du plateau technique.

La thrombolyse, en raison de sa facilité de mise en œuvre, reste un traitement de choix quand l'accès au cath-lab peut être retardé et surtout si le patient consulte dans les 3 premières heures suivant le début de la douleur thoracique.

Ainsi, les deux procédés thérapeutiques ont des avantages et des inconvénients et il n'est pas question de les opposer mais plutôt de choisir la technique disponible immédiatement pour réduire les délais de prise en charge qui conditionnent le pronostic à court et à long terme de la maladie.

Au Maroc, la répartition géographique des cath-lab impose le recours à la thrombolyse vu les longs délais de transfert des patients puisqu'on est souvent au-delà de 120 minutes entre le contact médical et l'hypothétique angioplastie.

Le but de cette thèse, est d'évaluer l'expérience du service de Cardiologie du CHU Hassan II dans le domaine de la thrombolyse à la phase aigue de l'IDM et ce en analysant les données du registre des syndromes coronaires aigus qui a été créé dans cette formation en janvier 2005.

A la lumière de ce travail, nous avons essayé de répondre à ces questions pratiques :

Quels sont les délais de prise en charge des patients thrombolysés ?

Quel est le thrombolytique utilisé et selon quel protocole ?

Quels sont les résultats de la thrombolyse ainsi que les évènements cardiovasculaires de la période hospitalière ?

Enfin, nous espérons, à travers l'analyse de notre pratique dans le domaine de la thrombolyse, fournir des renseignements aux autorités sanitaires des données qui pourraient aider à la promotion de la thrombolyse dans les villes ne disposant pas de cath-lab opérationnel et surtout à l'amélioration de la prise en charge des infarctus du myocarde.

METHODES ET RESULTATS

I. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une analyse prospective du registre des patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM au service de Cardiologie du CHU HASSAN II, portant sur 113 cas colligés entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2009.

A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans le registre de la thrombolyse sont les suivants:

- Un âge > 15ans.
- Douleur thoracique prolongée (>20min et moins de 12 heures) avec présence d'un sus-décalage du segment ST ≥ 2 mm dans les dérivations précordiales ou ≥ 1 mm dans les dérivations standards.
- Absence des contre-indications à la thrombolyse.

B. Mode de recueil des données

Le recueil des données a été effectué d'une manière prospective à l'aide de deux fiches d'exploitation, remplies par le médecin de garde dès l'admission du patient au service.

La première est commune pour tous les patients admis pour un SCA ST+ ayant bénéficié d'une thrombolyse, d'une angioplastie primaire ou d'un traitement conventionnel. Elle est mise à jour depuis janvier 2005 et elle renseigne sur la population de l'étude, les aspects cliniques et paracliniques, les aspects thérapeutiques, l'évolution hospitalière et post-hospitalière.

La deuxième fiche concerne les patients thrombolysés, et comporte les différents temps perdus depuis l'arrivée du patient à l'hôpital jusqu'à l'administration du thrombolytique, les modalités du traitement et les critères de reperfusion.

Les 2 fiches d'exploitation sont représentées ci-dessous.

Registre des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST
Service de Cardiologie - CHU Hassan II - Fès
Pr H. Akoudad

Identité :

Nom : Prénom Age : N° entrée
Profession : Situation sociale : M ☐ C ☐
Adresse : N° tél :

Admission :

Date : Jour ouvrable :
Recrutement : Urgences :
Consultation :
Privé : Dr

Facteurs de risque et antécédents :

Diabète : ☐ Tabagisme ☐ HTA ☐ Hérité coronaire ☐

Hypercholestérolémie : ☐ Hyper TG : ☐ Ménopause : ☐

Claudication intermittente :

Poids : Taille : IMC : Diamètre ombilical :

Microalbuminurie :

Antécédents : IDM : Territoire : Année :

ATL : Artère : Année :

Pontage : Nombres : Année :

Traitements : Aspirine : AVK :

AVC :

Symptôme révélateur :

ATCD d'angor instable
Douleur infarctoides :

Description atypique :

Chronologie de le pec : .début de la douleur :
. arrivée au urg :
. pec de l'interné de garde :
. arrivée au service :

A l'admission :

Clinique :

Pression artérielle : BD : BG :
Pouls :
Classification de Killip : 1 2 3 4
Auscultation cardiaque :
Signes d'IC : G Dte :
Souffle cervical :
Pouls : ☐ Territoire
ECG : RS ACFA HVG : Indice de Sokolow :
ST Territoire :
Onde T (+) ☐ (-) ☐ Territoire :
Extrasystole ventriculaire :
Rx poumons : ICT :
Surcharge vasculaire pulmonaire :

Biologie :

Troponine : -Glycémie : Date :
CPK-MB : -LDLc : Date :
CRP : -HDLc :
Microalbuminurie : -TG : -TP : TCA : Fg :
Créat :
GB :
Plaquettes :
Hb :
Urée :

Echo-Doppler cardiaque :

FE :
Valvulopathie associée :
Fonction diastolique : E= A= TRIV= TDE :
PAPs
Fonction VF segmentaire : Correcte ☐ territoire : (hypo ou ...)

Echo-Doppler des TSA :

Artère : Plaque : Sténose
EIM : CPD CPG

Stratification du risque :

Score TIMI :
Troponine : Admission () H12 : ()
CPK mb : Admission ()

Prise en charge :

-BB ☐ IC ☐ DN ☐ HBPM ☐ HNF ☐
IEC ☐ Diurétiques ☐

- début de Thrombolyse à H
- thrombolytique :
- critères de reperfusion à 90 min :
- disparition de la douleur :
- exacerbation de la douleur :
- disparition du sus décalage :
- RIVA :

-Coronarographie :

Centre :
Médecin cathétériseur :
Réalisation par rapport à l'admission :
Réseau natif : TC :
IVA :
Cx :
CD :
Flux TIMI : 0 1 2 3

Angioplastie :

Date : Même temps que la coronarographie :
AntiGpIIb/IIIa :
Stent : Bare stent Coated stent
Stenting direct :
Flux TIMI final :

Evolution hospitalière :

Décès : Date : Cause :
Récidive ischémique :
Complications rythmiques :
Pic de CPK : - FEVG : - insuff card :

Evolution post-hospitalière :

- Traitement de sortie :

- Epreuve d'effort : Date :
- Suivi à 6 mois :

- Suivi à 1 an :

Registre des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST

Fiche thrombolyse

Nom : Age : N° d'entrée

Adresse : tél :

Facteurs de risque :

Diabète HTA Hypercholestérolémie
Hypertriglycéridémie Tabagisme Ménopause
Pilule : IMC : Diamètre ombilical :
AOMI :

Antécédents :

- Angor : stable Instable
- AVC
- Claudication :

Chronologie de la prise en charge :

- Début de la douleur :
- Arrivée aux urgences :
- Prise en charge interne de garde :
- Prise en charge cardiologique :
- Arrivée au service :

Clinique :

- Type de la douleur :
- Pression artérielle
- Pouls :
- Classification KILLIP : I II III IV
- Signes droits:
- Pouls:
- ECG:

Biologie:

- Fibrinogène:
- TP:
- Taux de plaquette:
- Hémoglobine:
- Urée: Créatinine:
- Bilan lipidique: LDLc: TG: HDLc:
- Micro-albuminurie :

Thrombolyse :

- Début thrombolyse :
- Thrombolytique :
- Critères de reperfusion à 90 min :
 - Disparition de la douleur
 - Exacerbation de la douleur :
 - Disparition de sus-décalage
 - RIVA :

Evolution :

- Pic CPK :
- FE VG :
- Troubles du rythme :
- Insuffisance cardiaque :
- Décès

Coronarographie :

Suivi :

-6mois :

-1 an

C. Paramètres étudiés

1– Données épidémiologiques

Elles concernent surtout l'âge du patient, sa profession et sa situation sociale.

2– Mode de recrutement

Il correspond à l'analyse des hospitalisations à partir des urgences, de la consultation ou à partir d'un centre privé.

3– Facteurs de risque et antécédents

On a recherché les facteurs de risque cardiovasculaires et les antécédents de cardiopathie ischémique.

Les facteurs de risque retenus dans ce registre sont les suivants :

- Le diabète.
- Le tabagisme.
- L'hypertension artérielle.
- L'hérédité coronaire.
- L'hypercholestérolémie.
- L'hypertriglycéridémie.
- La ménopause.
- La claudication intermittente.
- L'obésité : on a procédé à la mesure du poids, de la taille et du diamètre ombilical systématiquement chez nos patients.

4- Symptôme révélateur

Les caractéristiques du symptôme révélateur ont été analysées. On a retenu comme douleur infarctoïde toute douleur thoracique rétrosternale, constrictive, intense, prolongée (>20min), et trinitro-résistante. Toutes les descriptions atypiques ont été consignées.

5- Chronologie de prise en charge

Les patients sont admis initialement aux urgences. Le diagnostic de l'IDM est posé par l'interne de garde en salle de consultation. Le cardiologue assure le transfert du patient vers l'unité de soins intensifs de cardiologie où se déroulera la thrombolyse.

On distingue ainsi 4 temps perdus :

- 1- le délai de consultation aux Urgences.
- 2- Le temps perdu entre l'arrivée aux Urgences et l'entrée en salle de consultation.
- 3- Le temps nécessaire pour le transfert du patient au service.
- 4- Le temps perdu entre l'arrivée au service et le début de thrombolyse.

6-Données de l'examen physique à l'admission

Elles concernent les constantes hémodynamiques : la tension artérielle (prise aux deux bras) et la fréquence cardiaque, ainsi que les données de l'examen cardiovasculaire :

- l'auscultation cardiaque.
- la présence ou non des signes congestifs.
- la classification Killip.
- l'examen des pouls et la recherche d'un souffle cervical.

7– Electrocardiogramme à l'admission

Un ECG qualifiant est réalisé à l'admission en unité de soins intensifs. Le rythme (sinusal ou ACFA), le territoire de l'infarctus, et l'indice de Sokolow sont également consignés sur la fiche.

8– Bilan biologique

Les prélèvements indispensables avant la thrombolyse sont :

- La numération formule sanguine avec un taux de plaquettes.
- Le TP et le TCA.
- Le groupage ABO Rh.
- Le fibrinogène pour les patients thrombolysés par la streptokinase.

On a analysé également :

- Le taux des CPK-MB qui sera dosé toutes les 3 heures en cas de succès de la thrombolyse à la recherche d'un pic précoce et pour évaluer la masse nécrosée.
- La glycémie et le bilan lipidique à jeun.
- La CRP avec une valeur normale $< 12\text{mg/l}$.
- La recherche de la microalbuminurie.

9– Echo-Doppler cardiaque

L'échographie cardiaque est réalisée pour évaluer la fonction ventriculaire gauche, la contraction globale et segmentaire et pour la détection de complications.

10–Prise en charge

Les deux thrombolytiques utilisés sont : la tenecteplase et la streptokinase. Une boîte de thrombolyse est conçue pour faciliter l'accès aux différents médicaments de la thrombolyse et pour les déplacements en cas de besoin (Fig.1).



Le contenu de la boîte de thrombolyse :

- Tenectéplase (la streptokinase est conservée au réfrigérateur),
- Enoxaparine et héparine sodique
- Clopidogrel,
- Aspirine injectable,
- Dérivé nitré injectable,
- Inhibiteur calcique injectable,
- Statine, bêta-bloqueur, IEC,
- Primperan injectable,
- Morphinique,
- Adrénaline, Atropine, Dobutamine, Dopamine.
- Matériel pour perfusion: intranuls, tubulures, prolongateurs, seringues de 50cc, flacons pour prélèvements.
- Solutés de perfusion.

Fig.1 : boîte de thrombolyse

Les protocoles de thrombolyse sont rédigés sous forme de 2 fiches pratiques (une pour la streptokinase et la seconde pour la tenectéplase) contenant les différentes étapes de la thrombolyse : la mise en condition, les prélèvements nécessaires, la préparation et la dose du traitement thrombolytique et des traitements adjuvants ainsi que les éléments de surveillance.

Cette fiche est consultée par le médecin de garde avant toute thrombolyse.

Le protocole de la thrombolyse par streptokinase

Aspirine :

- Administrer 500mg en IVD. La voie orale peut être également utilisée mais elle est évitée en cas de vomissement (160mg d'aspirine).

Clopidogrel :

- Age $\leq$ 75 ans : administrer 600 mg en dose de charge : 8 cp
- Age $>$ 75 ans : administrer 75 mg (sans dose de charge) : 1 cp

Hémisuccinate d'hydrocortisone :

- Administrer 100mg d'HSCH en IVD en raison du risque allergique de la streptokinase.

Streptokinase :

- Vérifier la voie veineuse et la dilution.
- Déclencher le chronomètre.
- Administrer 1M500 en perfusion continue de 45 minutes.

Héparinothérapie :

- Faire un dosage de fibrinogène 6 heures après la thrombolyse.
- Si le taux est $>$ 1g/l administrer l'héparine à la dose de 12 UI/Kg/h sans dépasser 1000 U/h pendant 24-48h en visant un TCA de 2 fois le témoin.
- Refaire 2 autres taux de fibrinogène à 6 heures d'intervalle.
- Et faire un TCA à 3, 6, 12 et 24 heures après le début de l'héparine.

Bêtabloqueur :

- Eliminer un trouble conducteur et une poussée d'insuffisance cardiaque.
- Viser une fréquence cardiaque de 60 battements/min.

Nitrés injectables :

- Administrés pour diminuer la douleur et en cas de poussée d'insuffisance cardiaque.
- Ne pas administrer les nitrés si :
 - pression systolique $<$ 90 mmHg ou une diminution $\geq$ 30 mmHg par rapport aux chiffres de base.
 - Bradycardie sévère $<$ 50 battements par minute.
 - Suspicion d'IDM du VD.
 - Commencer la Trinitrine à 1 mg/h en surveillant la PA et la FC.

Analésie :

- Les dérivés morphiniques sont les médicaments de choix.
- Contrôler la fréquence respiratoire et la SaO₂ (dépression respiratoire).

Le protocole de la thrombolyse par tenecteplase

Aspirine :

- Administrer 500mg en IVD. La voie orale peut être également utilisée mais elle est évitée en cas de vomissement (160mg d'aspirine).

Clopidogrel :

- Age $\leq$ 75 ans : administrer 600 mg en dose de charge : 8 cp
- Age $>$ 75 ans : administrer 75 mg (sans dose de charge) : 1 cp

Préparer et administrer la tenecteplase en bolus :

- Vérifier la voie veineuse et la dilution.
- Déclencher le chronomètre.
- Administrer le bolus en 5-10 secondes en fonction du poids.
- ne jamais administrer la tenecteplase à l'aide d'une tubulure contenant un soluté glucosé.

Démarrer l'Héparinothérapie :

- utiliser l'héparine non fractionnée: bolus de 60 UI/Kg avec un maximum de 4000 UI suivi d'une perfusion de 12UI/Kg/h sans dépasser 1000 UI/h.
- Si le sujet a moins de 75ans et s'il n'a pas d'insuffisance rénale :
Enoxaparine 30mg IV en bolus puis, 15 minutes après, 1 mg/Kg/12h en SC pendant 7 jours.
- Si le sujet a plus de 75 ans :
Pas de bolus et l'injection sous-cutanée sera de 0,75 mg/Kg/12h.
- En cas d'insuffisance rénale avec clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min :
L'injection sous-cutanée sera de 1mg/kg/24h.

Bêtabloqueur :

- Eliminer un trouble conducteur et une poussée d'insuffisance cardiaque.
- Viser une fréquence cardiaque de 60 battements/min.

Nitrés injectables :

- Administrés pour diminuer la douleur et en cas de poussée d'insuffisance cardiaque.
- Ne pas administrer les nitrés si :
 - pression systolique < 90 mmHg ou une diminution ≥ 30 mmHg par rapport aux chiffres de base.
 - Bradycardie sévère < 50 battements par minute.
 - Suspicion d'IDM du VD.
 - Commencer la Trinitrine à 1 mg/h en surveillant la PA et la FC.

Analgésie :

- Les dérivés morphiniques sont les médicaments de choix.
- Contrôler la fréquence respiratoire et la SaO₂ (dépression respiratoire).

Avant de démarrer la thrombolyse, une fiche des contre-indications doit être vérifiée :

Fiche des contre-indications de la thrombolyse

Nom:
N° entrée:

Contre-indications absolues	Cocher en cas de besoin
Manifestations hémorragiques en cours ou récentes	
Antécédents d'AVC	
Antécédents de traumatisme crânien	
Antécédents d'intervention neuro-chirurgicale récente	
Antécédents de tumeur intra-crânienne 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 de besoin
Age supérieur à 75 ans	
Chirurgie ou traumatisme récent (10 jours)	
Ponction artérielle récente (10 jours)	
Biopsie récente (10 jours)	
Antécédents de tumeur. Hypertension artérielle	
Traitement par antivitamine K	
Insuffisance hépatique	
Insuffisance rénale	
Grossesse	
Accouchement récent (10 jours)	
Ulcère gastrique ou duodénal moins de 3 mois	
Pancréatite aigue	
Endocardite	
Contre-indications spécifiques	Cocher en cas de besoin
Réaction allergique connue à la streptokinase	
Terrain atopique connu	
Traitement antérieur par streptokinase	

11 – Evolution hospitalière

Elle a été appréciée grâce aux données cliniques et paracliniques.

L'évolution immédiate consiste à rechercher les critères de reperfusion :

- Disparition de la douleur.
- Disparition du sus-décalage.
- Troubles du rythme ventriculaire : extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, rythme idio-ventriculaire.
- Plus tardivement : pic précoce de CPK-MB (le pic se situe entre 10 et 24 heures).

En cas d'échec de thrombolyse, une angioplastie de sauvetage est réalisée.

12 – Le recul à moyen terme

Il a été évalué pendant la consultation des anciens malades, et par les appels téléphoniques ce qui a permis d'avoir le recul des patients à 1 mois, 6 mois et 1 an.

II. RESULTATS

A. Epidémiologie

1. Fréquence

Entre janvier 2005 et décembre 2009, **561 patients** ont été admis au service de Cardiologie pour un SCA ST+. **113 malades** ont été thrombolysés soit 25% de l'ensemble des IDM.

2. Répartition selon le sexe et l'âge

La population étudiée comprenait 73 % (82/113) d'hommes et 27 % de femmes (Fig. 2), âgés respectivement de 57 ans (32 à 82 ans) et 59 ans (38 à 76 ans) en moyenne. La figure 3 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

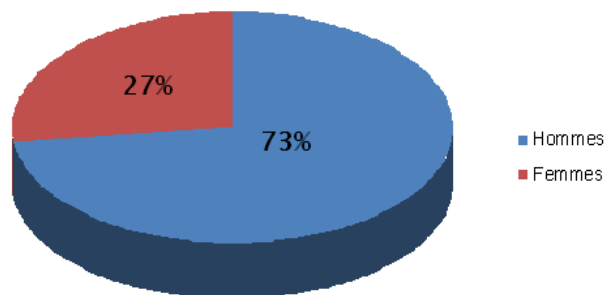


Fig.2 : répartition selon le sexe

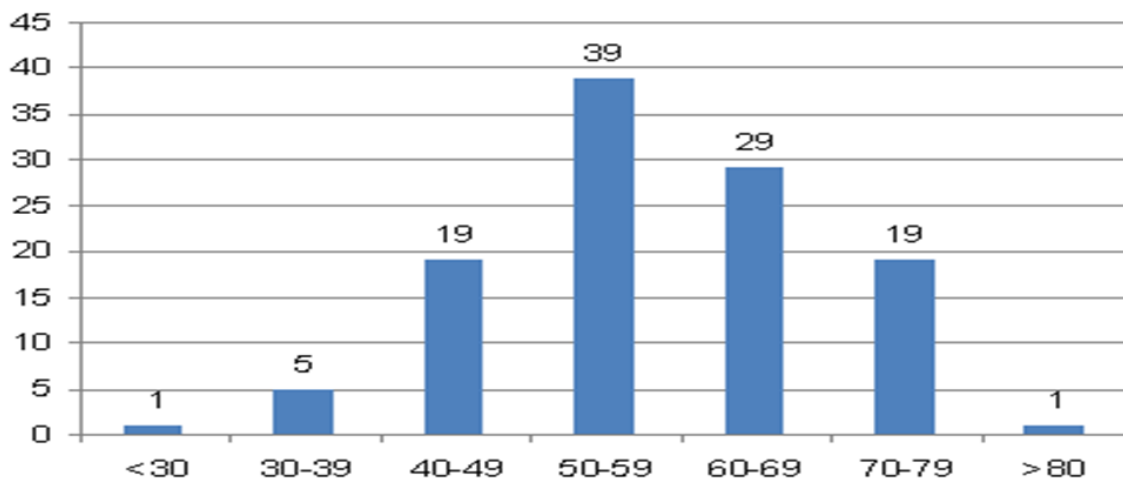


Fig.3 : répartition selon les tranches d'âge

64% de nos patients ont un âge inférieur à 60 ans et 14% dépassent les 70 ans (Fig.3).

3- Profession et situation sociale

La moitié de nos patients ne possède pas de profession et ils sont issus d'un milieu défavorable.

4- Provenance

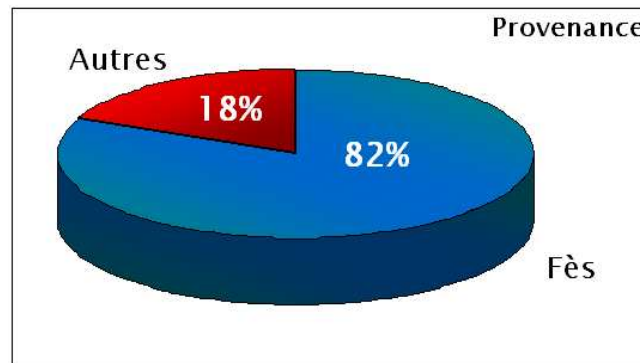


Fig.4 : provenance des patients

La plupart des patients sont recrutés de la région Fès-Boulemane (Fig.4).

B. Mode de recrutement et jours d'admission

1- Mode de recrutement

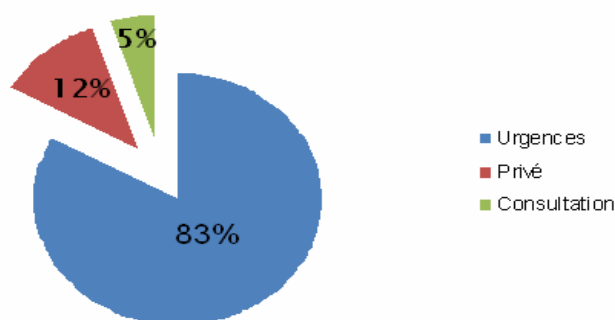


Fig.5 : mode de recrutement

83% des patients ont consulté directement au service des urgences et 12% ont été adressé par des cardiologues de ville (Fig.5). Ces derniers envoient les patients directement au service dans 85% des cas.

2- Jours d'admission

Les patients consultent souvent un jour ouvrable. Le pic annuel se situe au mois d'Août, et la répartition saisonnière est homogène (Fig.6).

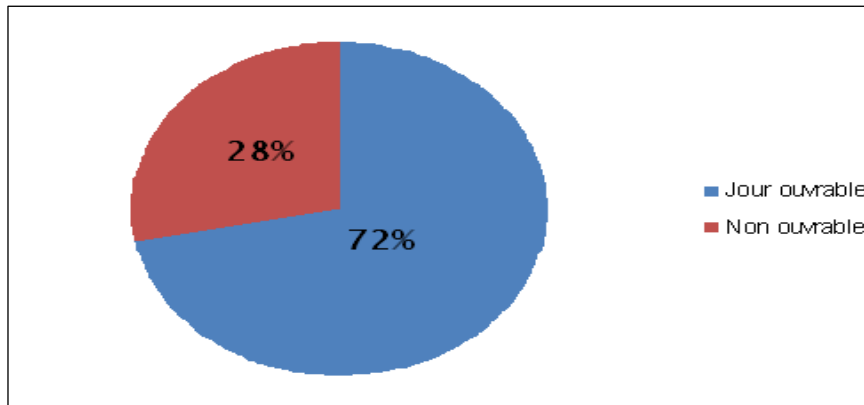


Fig.6 : jours d'admission

C. Facteurs de risque cardiovasculaires et antécédents

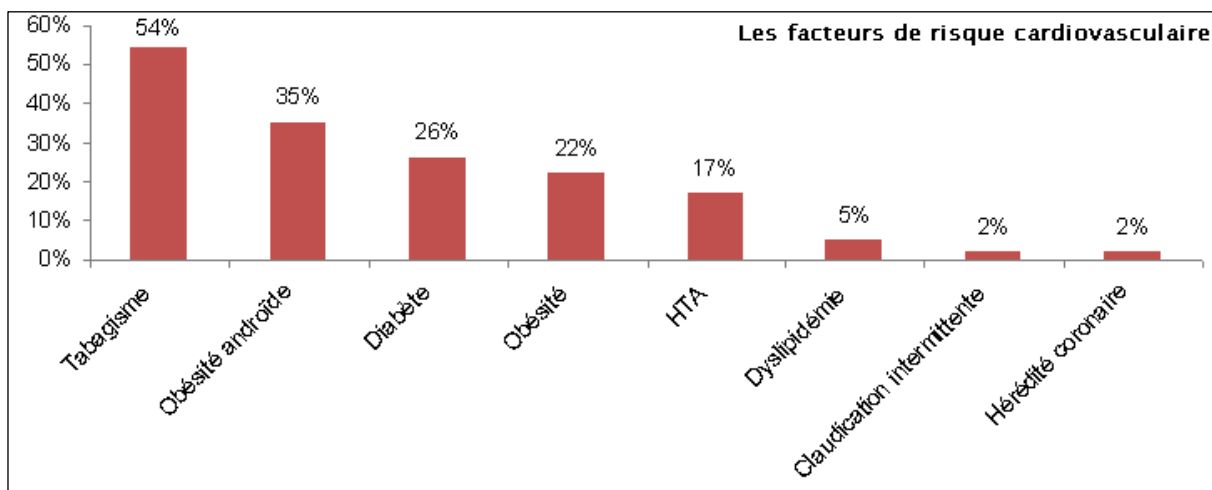


Fig.7 : diagramme à bâtonnets illustrant la fréquence des FDR cardio-vasculaires

Le tabagisme est le principal facteur de risque cardiovasculaire retrouvé (54% des cas), devant l'obésité androïde (35%), le diabète (26%), et l'HTA (17%). L'hérédité coronaire est retrouvée dans 18%, la dyslipidémie n'est retrouvée que dans 5% des cas (Fig.7).

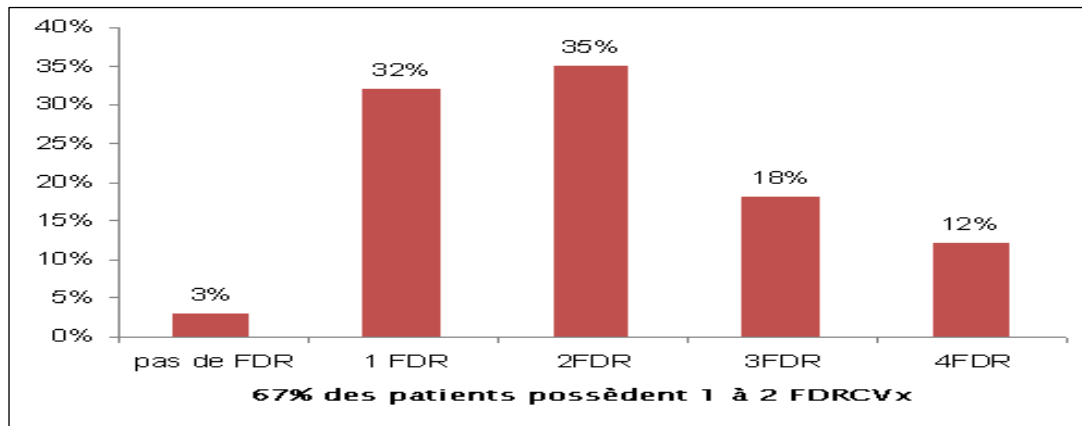


Fig.8 : cumul des FDR cardio-vasculaires

65% des patients avaient au moins 2 facteurs de risque, et 3% n'en avaient aucun (Fig.8). Concernant l'obésité, elle est retrouvée chez 22% des patients (Fig.9). L'obésité de type androïde est observée chez 69 % des femmes.

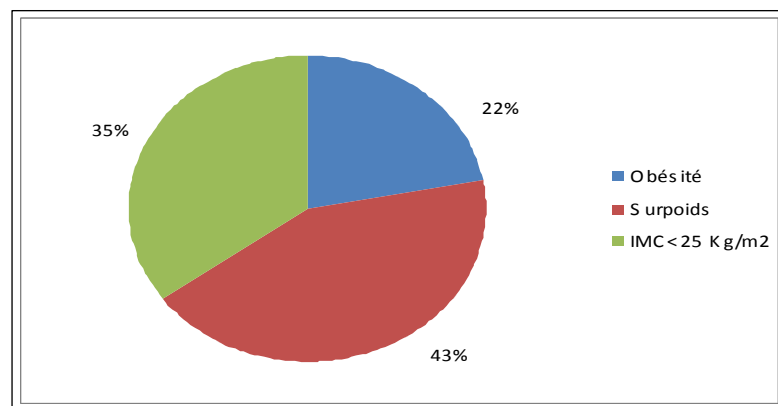


Fig.9 : prévalence de l'obésité

D. Symptôme révélateur

99% ont décrit une douleur infarctoïde typique (Fig.10). 29% ont manifesté un angor instable avant leur admission.

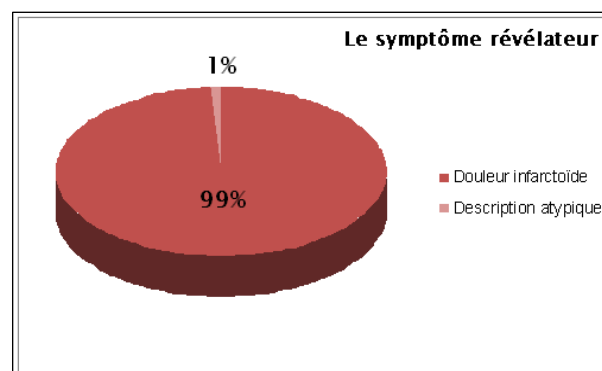


Fig.10 : le symptôme révélateur

E. Délais de prise en charge

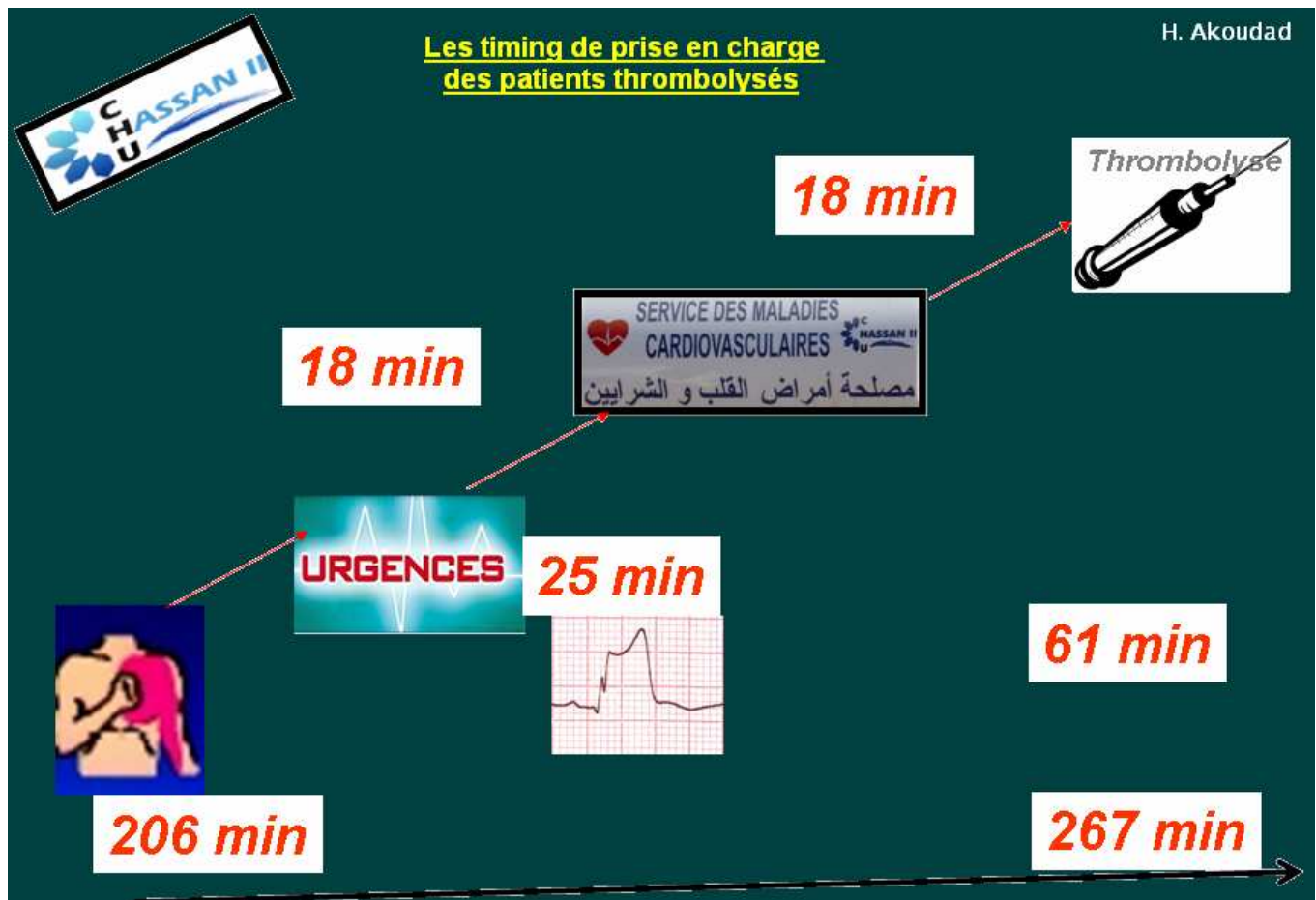


Fig.11 : délais de prise en charge

Le temps perdu avant la prise en charge est important puisque les patients arrivant aux Urgences à 206 min en moyenne bénéficient d'une thrombolyse après un délai de 61 min.

L'ECG qualifiant est en effet réalisé aux Urgences par l'interne 25 min après l'arrivée du patient, il est transmis au résident de Cardiologie en 18 min. Au service de Cardiologie en moyenne 18 min sont nécessaires avant de démarrer la thrombolyse (Fig.11).

On a noté que les patients se présentant à l'hôpital entre minuit et le petit matin attendent en moyenne 34 minutes avant de rentrer à la salle de consultation, ce qui représente le double du délai des patients admis durant la journée, ces derniers bénéficient du premier électrocardiogramme en 16 minutes.

On a noté également que l'âge avancé, les patients admis le week-end, et les patients référés d'une autre ville, constituaient des facteurs allongeant le délai du début de la thrombolyse.

36% des patients ont été thrombolysés avant H3, 44% entre H3 et H6 et 20% au delà de H6 (Fig.12).

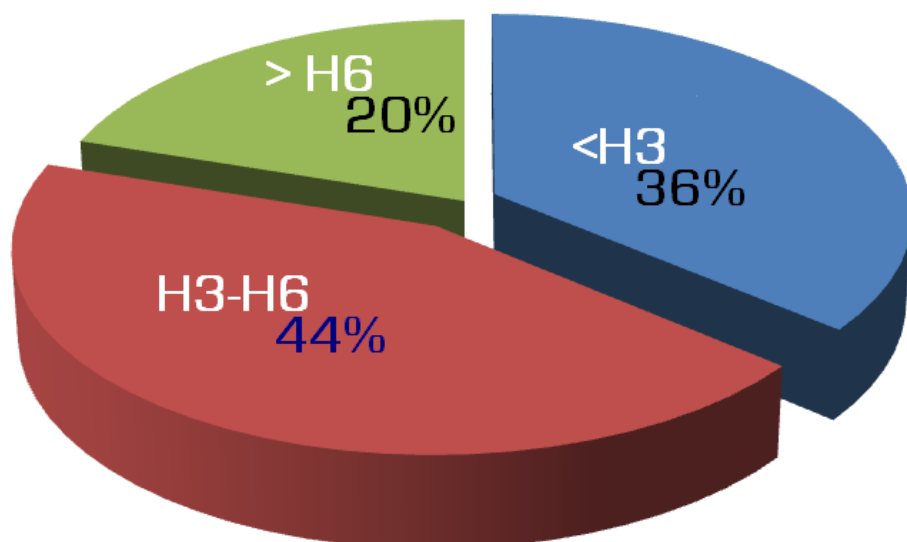


Fig.12 : les délais de thrombolyse

F. Examen clinique à l'admission

1- Pression artérielle

	BD	BG	PAS $\geq$ 160mmHg	PAD $\geq$ 90mmHg	PAS/PAD $\geq$ 160/90	PAS/PAD $\geq$ 180/110
PA	130/80	129/78	n=19 (17%)	n=36 (32%)	n=18 (16%)	n=7(6%)

PA: pression artérielle, PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, BD: bras droit; BG: bras gauche

16% des patients avaient des chiffres tensionnels supérieurs à 160/90, et 6% dépassaient 180/110. Un patient avait une hypotension artérielle.

2- Fréquence cardiaque

	FC moyenne	FC $\leq$ 60bpm	60 $\leq$ FC $\leq$ 100bpm	FC $\geq$ 100bpm
Fréquence cardiaque	78 bpm	n=13(12%)	n=75(66%)	n=25(22%)

3- Examen cardiovasculaire

L'auscultation cardiaque était normale chez tous les patients. Les pouls périphériques étaient présents et symétriques. Aucun souffle cervical n'est retrouvé dans notre série.

80% des patients n'avaient pas de signes d'insuffisance cardiaque, 17% avaient des râles crépitants en basithoracique, une patiente était en état de choc cardiogénique (Fig.13).

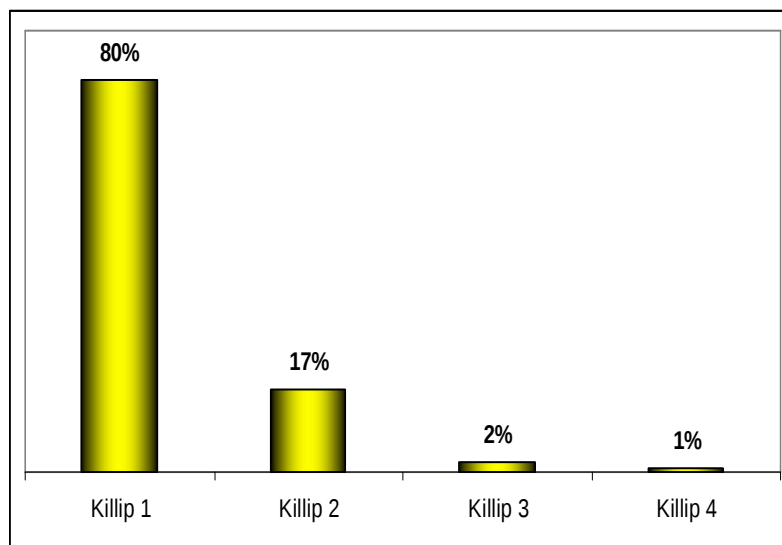


Fig.13 : classification Killip

G. ECG à l'admission

L'ACFA était retrouvée chez 4% des patients, 96% étaient en rythme sinusal (Fig.14).

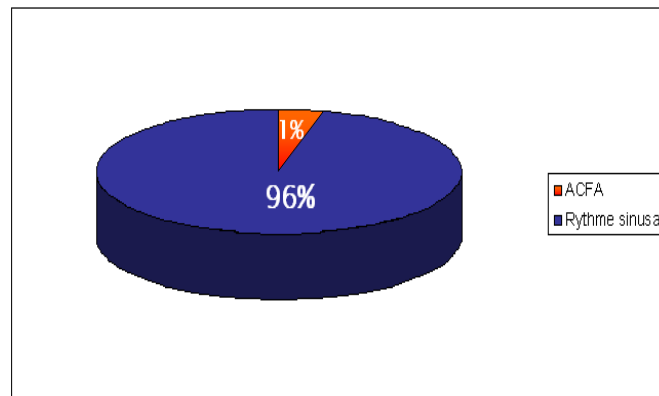


Fig.14 : ECG à l'admission

Le territoire antérieur est le plus fréquent comptant 67% des cas devant le territoire postéro-inférieur (32% des cas) ; un seul patient avait un infarctus circonférentiel (Fig.15).

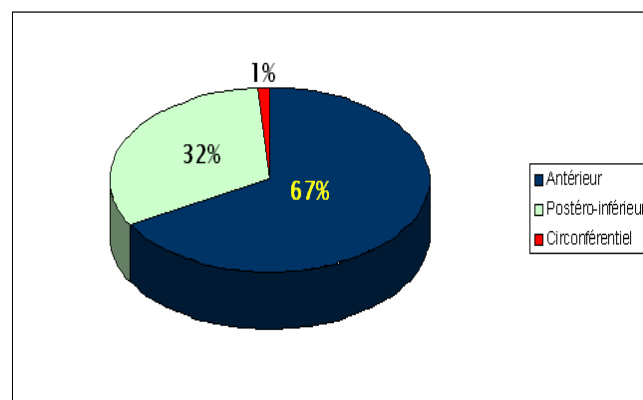


Fig.15 : fréquence des territoires des IDM

H. Bilan biologique (Fig.16)

Le bilan de crase :

Le taux de prothrombine et des céphalines activées étaient corrects chez tous nos patients.

7 patients avaient une thrombopénie, aucun accident hémorragique n'a été constaté chez ces patients.

Un patient avait une thrombocytose avec un taux de plaquettes à 664000 éléments/mm³, et dont le bilan étiologique a conclu à une thrombocytémie essentielle.

Le bilan lipidique :

68% des patients avaient un taux de cholestérol LDL supérieur à 1g/l.

Le taux des CPK-MB :

Une courbe CPK-MB a été réalisée chez les patients thrombolysés avec succès, le pic se situait à H11 en moyenne.

Le bilan inflammatoire :

56% des patients avaient une CRP élevée et 74% avaient une hyperleucocytose.

La NFS:		
Anémie :	n=4	(3,5%)
Hyperleucocytose:	n=84	(74%)
Thrombopénie:	n=7	(6%)
Thrombocytose :	n=1	(0,8%)
La fonction rénale:		
Urée>0,50 g/l dans 8% des cas		
La clearance de créatinine <60 ml/min dans 20% des cas.		
Le bilan lipidique:		
C HDL:<0,5 g/l chez 86%, et >0,5 g/l chez 14%		
C LDL: >1g/l chez 68%, et <1g/l chez 32%		
Le bilan inflammatoire :		
CRP> 12mg/l chez 56%		

Fig.16 : tableau représentant les données biologiques

I. Echo-Doppler cardiaque

La fonction ventriculaire gauche était correcte ($FE > 45\%$) chez 70% des patients (Fig.17).

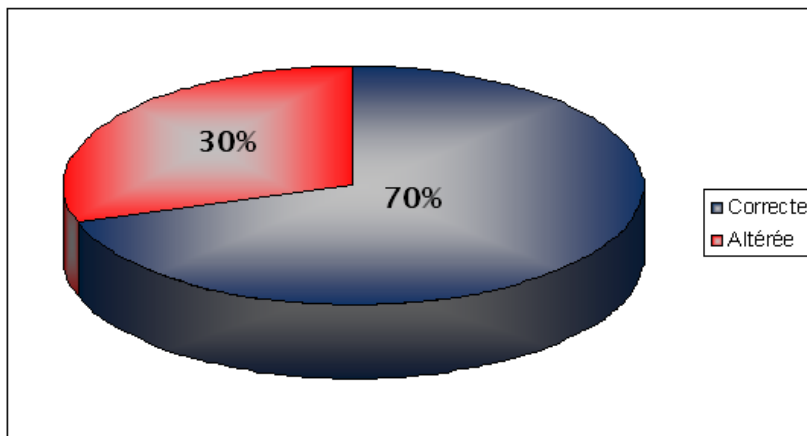


Fig.17 : fraction d'éjection

Chez les patients thrombolysés avec succès, la fonction systolique est restée conservée dans 70% des cas. Les patients qui avaient une dysfonction ventriculaire gauche sont tous des infarctus antérieurs dont le délai moyen de thrombolyse était de 3 heures et 36 minutes.

J. Traitement à l'admission

1- Les thrombolytiques

Le tenecteplase (METALYSE®) est le thrombolytique le plus utilisé : 64% ($n=72$) des patients en ont bénéficié.

La streptokinase a été utilisée chez 36% ($n=41$) des patients (Fig.18).

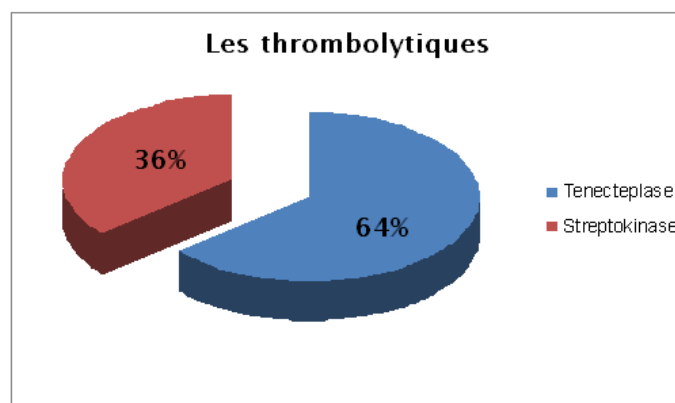


Fig.18 : thrombolytiques utilisés

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

Une base thérapeutique commune était observée chez tous nos malades (Fig.19). Elle associait : aspirine, clopidogrel, statine et héparine.

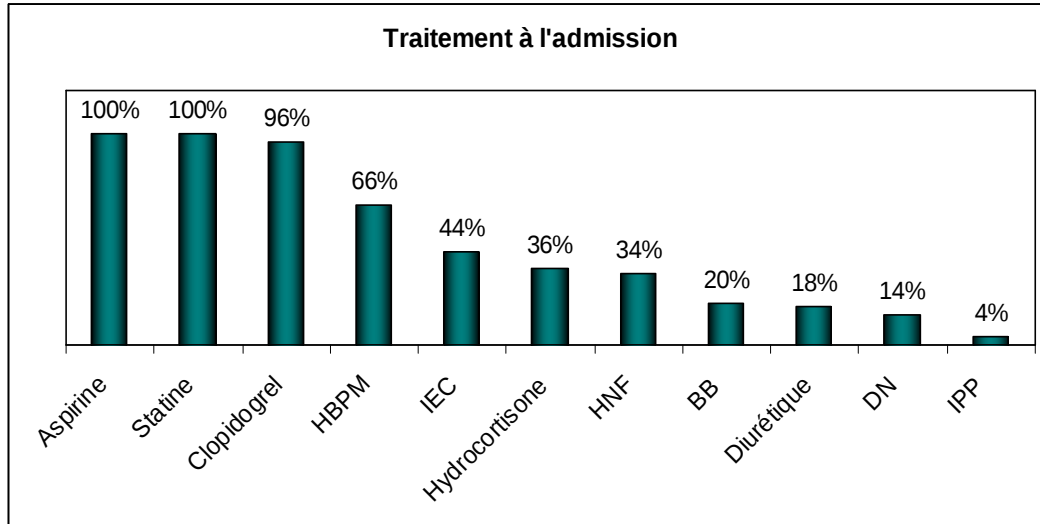


Fig. 19 : traitement utilisé à l'admission

2- Héparine

Tous les patients thrombolysés par le tenecteplase ont reçu l'héparine de bas poids moléculaire.

Pour les patients thrombolysés par streptokinase, l'héparine non fractionnée était surtout utilisée (chez 94% des patients), dès la normalisation du taux de fibrinogène ($>1\text{ g/l}$).

3- Bêtabloqueurs, IEC et diurétiques

La moitié des patients environ (44%) a été mise dès l'admission sous IEC ; 20% ont bénéficié du traitement Bêtabloqueur ; 18% avaient besoin des diurétiques et 14% ont reçu des dérivés nitrés (Fig.19).

K. Evolution immédiate

Elle était favorable chez 80 patients (71% de la population d'étude) qui ont présenté les critères de reperfusion à 90min (Fig.20).

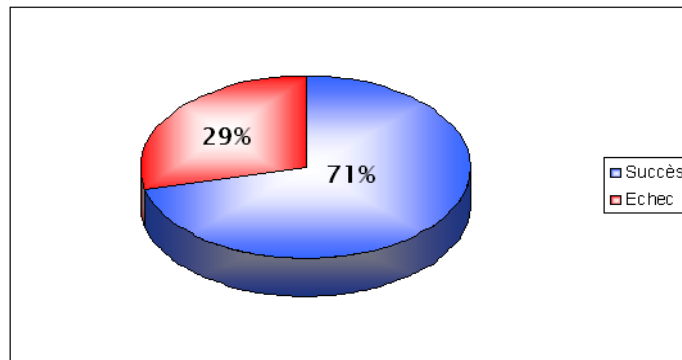


Fig.20 : résultats de thrombolyse

Après la thrombolyse, 80 malades n'étaient plus symptomatiques. Le suivi électrocardiographique immédiat a permis de constater une régression, voire une disparition du sus-décalage du segment ST chez ces mêmes patients (soit 71% de l'ensemble des patients) et le rythme idioventriculaire a été retrouvé chez 42% de ces patients (Fig.21, 22 et 23).

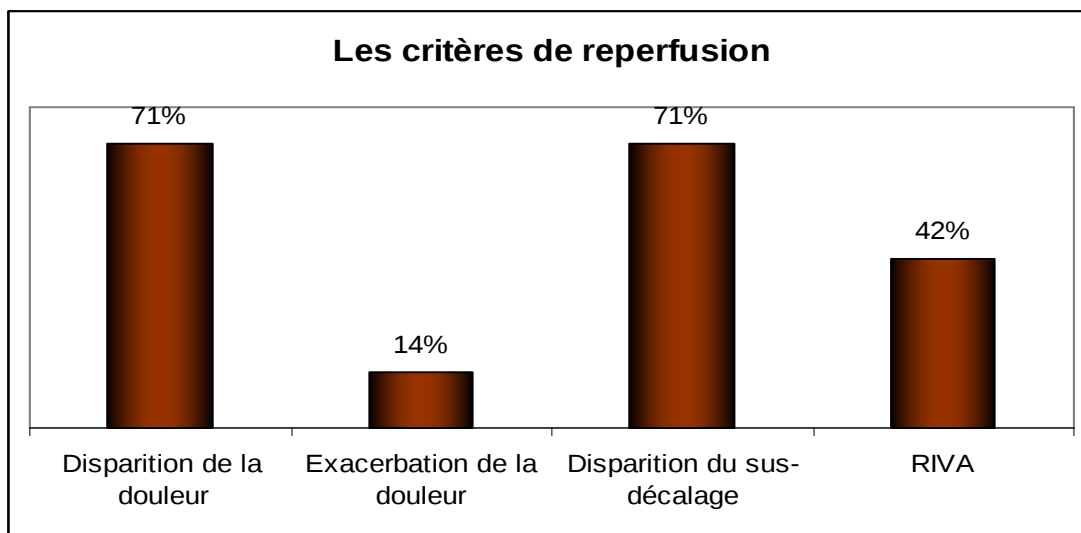


Fig.21 : critères de reperfusion

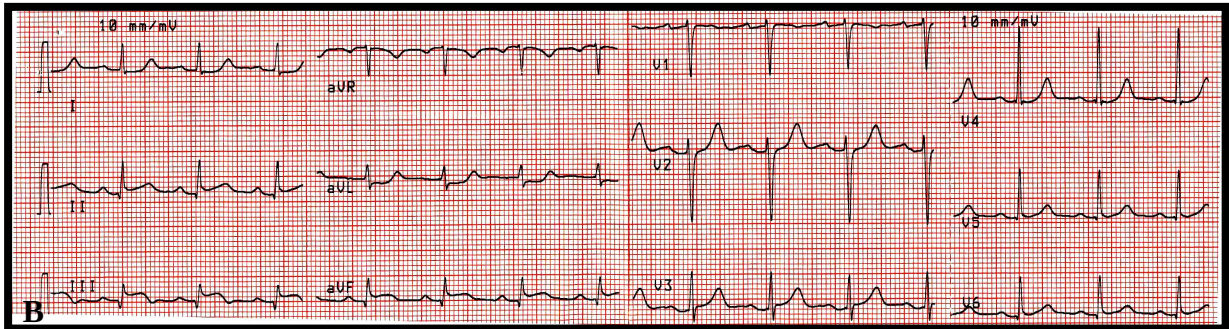
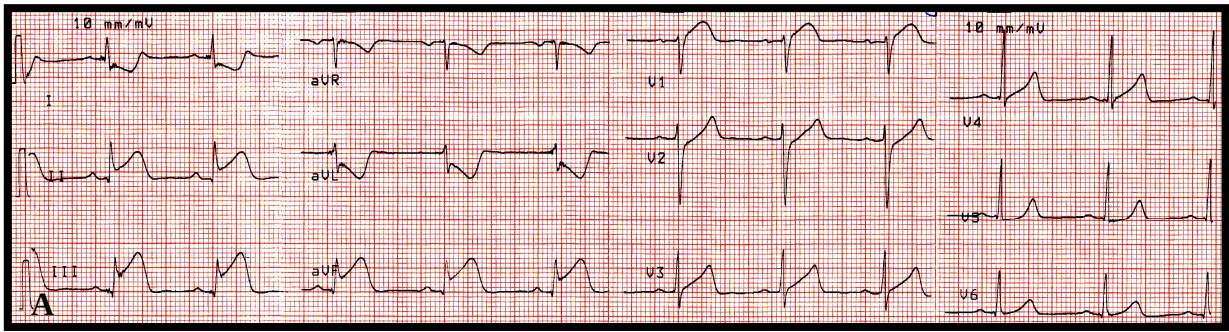


Fig.22 : Patient thrombolysé après 3 heures du début de la douleur. A : ECG qualifiant. B : ECG à 90 minutes

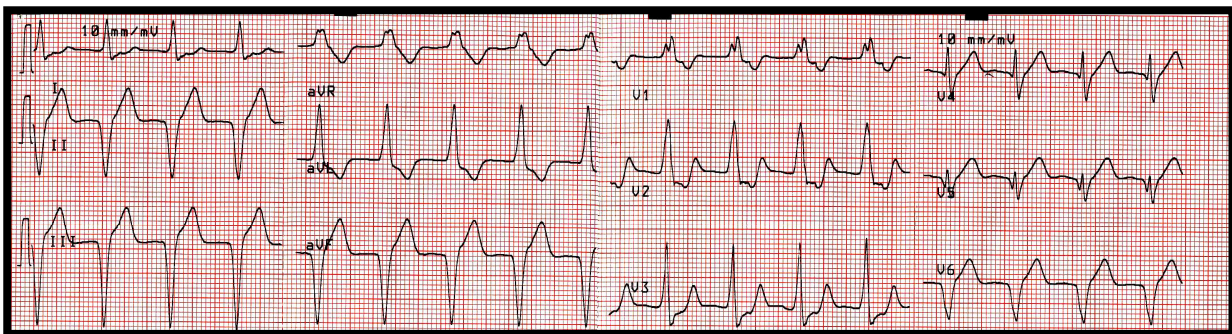


Fig.23 : Rythme idioventriculaire accéléré constaté chez un patient thrombolysé à 60 minutes du début de la thrombolyse

L'échec a été constaté chez 33 patients (29% de la population d'étude), ces patients ont été proposés systématiquement pour une angioplastie de sauvetage.

Parmi les patients thrombolysés avec succès, 33 % (soit 26 patients) ont bénéficié d'un contrôle angiographique, réalisé à J₅ en moyenne : la moitié d'entre eux a bénéficié d'une angioplastie (13 patients) ; 3 ont été pontés ; 10 ont été traités médicalement et 1 seul avait un réseau angiographiquement normal (Fig.24).

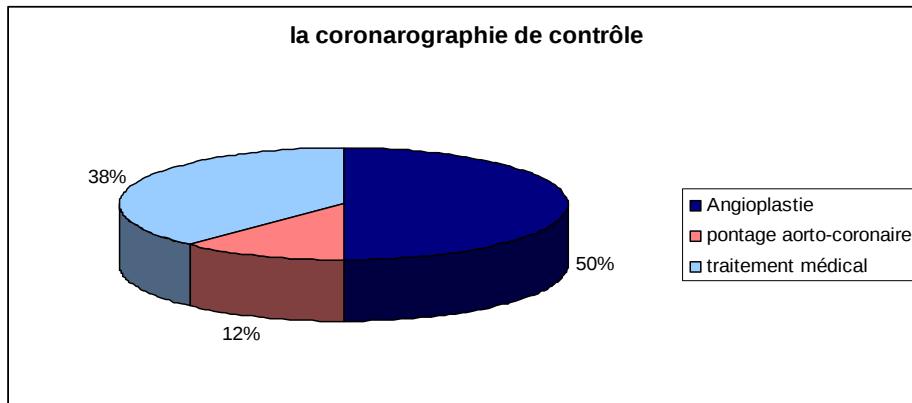


Fig.24 : coronarographie de contrôle

Le taux de succès de thrombolyse avant la troisième heure est de 81%, ce taux chute à 65% entre la troisième heure et la sixième heure, et à 50% au-delà de la sixième heure (Fig.25).

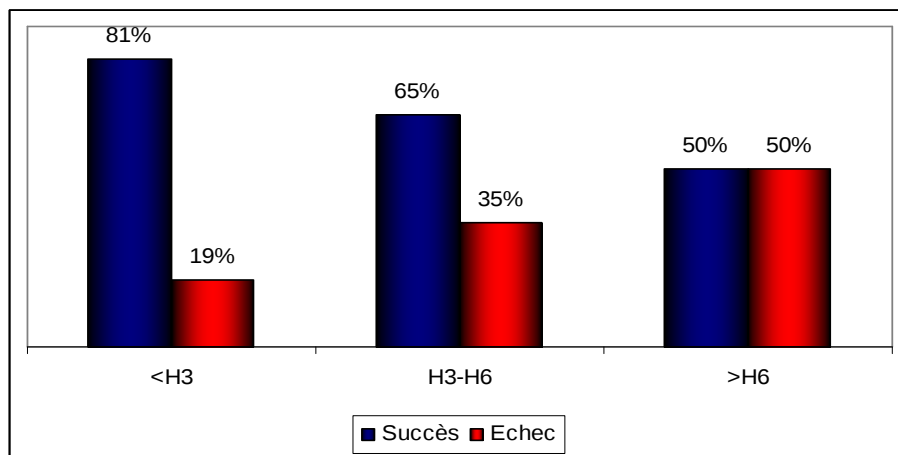


Fig.25 : résultats en fonction des délais de thrombolyse

Le taux de reperfusion avec la streptokinase est de 54%.

Le taux de reperfusion tenecteplase est de 81%, cette valeur augmente à 96% lorsque la thrombolyse est effectuée avant la troisième heure (Fig.26).

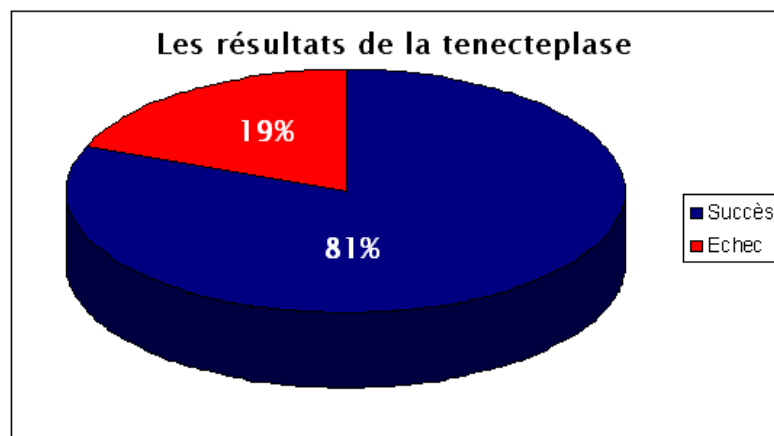


Fig.26 : résultats de la tenecteplase

L. Evolution hospitalière

1- Mortalité

La mortalité hospitalière est de 8%, les caractéristiques des patients décédés, et les causes des décès sont résumées dans le tableau ci-dessous (Fig.27) :

Sexe	Âge (Ans)	FC (bpm)	Killip	Territoire	Thrombolyse	Cause
♀	65	100	2	Antérieur étendu	Echec STK	Etat de choc
♀	76	70	2	Antérieur étendu	Echec STK	Etat de choc
♀	46	149	3	Antérieur étendu	Echec TNK	Etat de choc
♀	70	72	2	Antérieur étendu	Succès TNK	AVC ischémique du TC
♂	62	60	1	Antérieur étendu	Echec TNK	Etat de choc
♂	71	90	1	Antérieur étendu	Succès TNK	Etat de choc
♀	44	100	1	Antérieur étendu	Echec STK	Etat de choc
♂	60	75	4	Postéro-inférieur	Echec STK	Bloc sino-auriculaire complet

Fig.27 : mortalité hospitalière

2- Complications

2-1 Les événements cardiovasculaires : réinfarctus, AVC, insuffisance cardiaque (Fig.28)

Complications	n= (%)
Réinfarctus	4 (3,5%)
AVC	
Ischémique	1 (0,8%)
Hémorragique	2 (1,76%)
Insuffisance cardiaque	19 (18%)

Fig. 28 : évènements cardio-vasculaires majeurs

2-2 Complications hémorragiques

2 patients (1,7%) ont présenté un AVC hémorragique dans les 1^{ères} 24 heures suivant la thrombolyse (Fig.29).

Sexe	Âge	Poids	HTA	Thrombolytique Héparine	tableau	Evolution
♂	48 ans	75 Kg	Non	TNK HBPM 0,7cc/12h Rq: TP à 45%	syndrome confusionnel	favorable
♂	65 ans	60 Kg	Non	TNK HBPM 0,6cc/12h	dysarthrie	favorable

Fig.29 : caractéristiques des patients ayant présenté un AVC hémorragique

2-3 Complications rythmiques

La tachycardie ventriculaire est le trouble de rythme le plus fréquemment retrouvé (18%) devant le bloc sino-auriculaire (BSA), le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) et l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) (Fig.30).

TV	ACFA	BAV III	BSA III
20 cas (18%)	2 cas (1,7%)	2 cas (1,7%)	3 cas (2,6%)

Fig. 30 : tableau représentant les complications rythmiques

M. Traitement de sortie

La grande majorité des patients a été mise sous aspirine, clopidogrel et statine. 66 % d'entre eux ont été traités également par IEC et 52 % par bêtabloqueurs ; 20% sont sortis sous diurétiques. L'amiodarone, l'anti-aldostérone, l'ARA II et AVK ont été rarement prescrits (Fig.31).

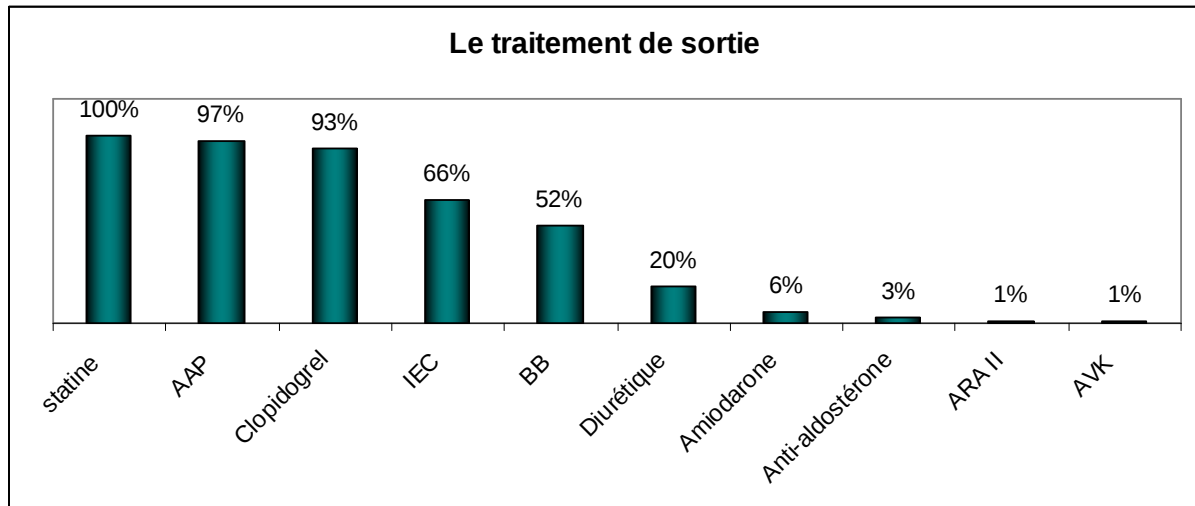


Fig.31 : ordonnance de sortie

N. Evolution à long terme

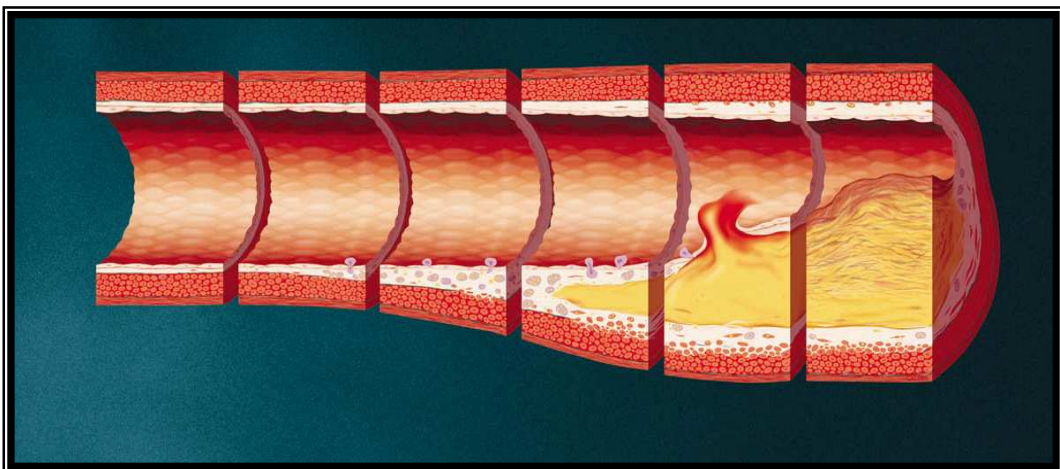
- 8 patients ont été réhospitalisés :
 - ✗ 3 pour un réinfarctus à 2, 3 et 9 mois. Un d'entre eux a été thrombolysé tandis que les deux autres ont bénéficié d'une angioplastie primaire.
 - ✗ 5 pour un SCA ST-.
- 3 patients ont nécessité un pontage aorto-coronaire.
- 2 patients sont décédés par un état de choc cardiogénique.
- 1 patient a bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique.

NOTRE TRAVAIL EN BREF

- ✖ Les patients thrombolysés sont en majorité des hommes (73%).
- ✖ L'âge moyen est de 57 ans avec des extrêmes de 32 à 82 ans.
- ✖ La plupart des patients (83%) viennent du service des Urgences.
- ✖ La plupart (72%) consultent un jour ouvrable.
- ✖ Le tabagisme (54%), l'obésité androïde (35%), le diabète (26%) et l'hypertension artérielle (17%) sont les principaux FDR cardio-vasculaires, et environ la moitié des patients (53%) possèdent 2 ou 3 FDR.
- ✖ Le temps perdu avant la prise en charge est important puisque les patients arrivant aux Urgences en moyenne à 166 minutes, bénéficient d'une thrombolyse dans un délai moyen de 61 minutes.
- ✖ 36% sont thrombolysés avant H3, 44% entre H3 et H6 et 20% entre H6 et H12.
- ✖ 64% des thrombolyses sont effectuées avec la tenecteplase.
- ✖ La thrombolyse a réussi dans 71% des cas.
- ✖ 2 cas ont présenté un AVC hémorragique.
- ✖ La mortalité hospitalière est de 8%.

DISCUSSION

Pour mieux comprendre l'infarctus



L'infarctus du myocarde est un syndrome coronaire aigu lié à l'occlusion d'un vaisseau coronaire responsable d'une ischémie myocardique sévère puis d'une nécrose.

A. Etiologies

1- Athérosclérose coronaire

Dans la très grande majorité des cas, l'occlusion résulte du développement d'un thrombus sur une plaque d'athérome fissurée ⁽¹⁻⁵⁾.

2- Embolies coronaires

Ces embolies sont le plus souvent fibrinocruoriques et à point de départ dans le coeur gauche⁶.

Ils peuvent être septiques à partir d'une endocardite bactérienne. Plus rarement, il s'agit d'embolies paradoxales⁷.

3- Traumatismes thoraciques

La survenue d'un infarctus du myocarde dans le décours d'un traumatisme fermé du thorax est une complication rare, la complication la plus fréquemment rapportée dans les séries autopsiques semble être la contusion myocardique⁸. Les traumatismes thoraciques ou les importantes décélérations peuvent entraîner des infarctus par la dissection d'un tronc coronaire épigardique⁹.

4- Pathologie coronaire non athéromateuse (Fig.32)

Certaines pathologies de la paroi artérielle coronaire, comme les artérites inflammatoires (immunitaires ou infectieuses), les dysplasies fibromusculaires, les collagénoses, les séquelles radiques, peuvent être responsables d'un infarctus du myocarde.

5- Infarctus à coronaires angiographiquement saines

2 à 7% des patients avec un infarctus aigu n'ont pas de coronaropathie sous-jacente¹⁰. Sur le plan physiopathologique, les causes des infarctus à coronaires

normales font schématiquement appel au spasme coronarien sévère et prolongé, la myocardite, la thrombose reperméabilisée et la non-visualisation d'une petite branche occluse sans reprise ni moignon¹¹.

Étiologies de l'infarctus du myocarde en dehors de l'athérosclérose coronaire¹¹.

Coronaropathie non athéroscléreuse

- Artérites : syphilis, Takayasu, Kawasaki, périartérite noueuse, lupus, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante
- Spasme coronaire
- Atteinte coronaire lors d'une dissection aortique
- Épaississement pariétal des coronaires : mucopolysaccharidoses, amylose, maladie de Fabry, fibrose coronaire liée à la radiothérapie

Embolies coronaires

- Endocardite infectieuse
- Endocardite marastique thrombosante
- Prolapsus de la valve mitrale
- Thrombose de l'oreillette gauche ou du ventricule gauche
- Prothèse valvulaire
- Myxome de l'oreillette gauche
- Iatrogènes : chirurgie cardiaque, cathétérisme coronaire

Anomalies congénitales des artères coronaires

- Anomalie de naissance aortique des coronaires
- Naissance anormale d'une coronaire à partir de l'artère pulmonaire
- Fistule coronaire
- Anévrisme coronaire

Déséquilibre majeur de la balance apport/consommation myocardique en O₂

- Pathologie valvulaire aortique : sténose aortique, insuffisance aortique
- Hyperthyroïdie
- Hypotension prolongée
- Intoxication au CO

Causes hématologiques :

- Thrombocytose
- Polyglobulie
- États d'hypercoagulabilité
- Coagulation intravasculaire disséminée

Divers :

- Contusions myocardiques
- Complications du cathétérisme coronaire
- Drogue : cocaïne

Fig.32 : étiologies des IDM en dehors de l'athérosclérose coronaire

B. De la plaque d'athérome à la thrombose occlusive

1- Formation de la plaque d'athérome

Les études expérimentales associées aux observations anatomopathologiques faites sur des plaques d'athérosclérose humaines, permettent d'affirmer aujourd'hui que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intinale¹², l'agent d'agression entraînant la réaction inflammatoire étant le cholestérol LDL (lipoprotéines de faible densité) sous une forme oxydée qui joue un rôle majeur dans le développement et la progression de l'athérosclérose.

a- Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artériel

La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL cholestérol) dans l'intima. Il s'agit d'un phénomène passif qui est secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties ; on comprend d'emblée que la quantité de LDL cholestérol dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques d'athérosclérose.

Cette phase d'infiltration lipidique est suivie de modifications oxydatives des LDL. Il s'agit d'une étape absolument indispensable à la formation de la plaque. L'oxydation des LDL se déroule in situ, dans l'espace intimal, et fait intervenir différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques ⁽¹³⁻¹⁴⁾.

b. Recrutement des monocytes circulants et leur transformation

La deuxième phase implique les monocytes circulants qui adhèrent à la surface de l'endothélium, le traversent et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses¹⁵.

L'endothélium normal a les capacités d'inhiber l'adhésion des monocytes circulants ; le recrutement des monocytes circulants passe donc par une étape de « dysfonction » et/ou « d'activation » endothéliale. Cette activation qui conduit à

l'expression à la surface endothéliale de molécules d'adhésion. Ces molécules d'adhésion (VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule ou ICAM-1 : intercellular adhesion molecule) ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes. Un certain nombre de monocytes circulants peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium ⁽¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁾.

Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs : le MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) est nécessaire au passage des monocytes entre les cellules endothéliales; le M-CSF (monocyte-colony stimulating factor) est nécessaire à la différenciation des monocytes en macrophages et à leur prolifération¹⁹.

Les macrophages alors présents dans l'espace sous endothélial jouent un rôle clef dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose (production de cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases...etc.). Dans un premier temps, un certain nombre d'entre-eux se transforment en cellules spumeuses en captant les LDL-oxydées ; cette captation se fait par l'intermédiaire de récepteurs « scavengers » ⁽²⁰⁻²¹⁾.

Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, ceux-ci vont y entraîner une réaction inflammatoire chronique qui sera d'une importance capitale pour la croissance de la plaque (véritable phénomène d'auto-amplification). Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activation endothéliale et favorisent l'adhésion de nouveaux monocytes ainsi que leur passage entre les jonctions endothéliales²².

c. Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires ; à ce stade, ils se regroupent pour former un amas appelé coeur lipidique ou centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui isole le centre lipidique de la lumière artérielle. La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses et des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Les cellules musculaires lisses proviennent de la média²³.

L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérosclérose.

d. Evolution de la plaque jusqu'à la rupture

La réponse immuno-inflammatoire intervient à tous les stades de l'athérosclérose, depuis la formation précoce des stries lipidiques riches en macrophages spumeux jusqu'à la survenue d'une rupture de la plaque et la formation du thrombus occlusif¹².

Différentes études ont permis d'établir une classification évolutive de la plaque athéromateuse ²⁴. Les classes I à III se différencient par des proportions variables de lipides, de cellules inflammatoires et musculaires lisses. Les lésions de type IV sont plus évoluées et contiennent une proportion importante de lipides extracellulaires. Dans le type V, il existe au sein de la plaque athéromateuse une très importante accumulation de lipides extracellulaires qui est séparée de la lumière vasculaire par une fine chape fibreuse. L'étape suivante, caractéristique du type VI, est la rupture de la chape fibreuse, exposant à la lumière vasculaire le matériel lipidique thrombogène et provoquant la constitution d'un thrombus intramural et intraluminal (Fig.33) ²⁴.

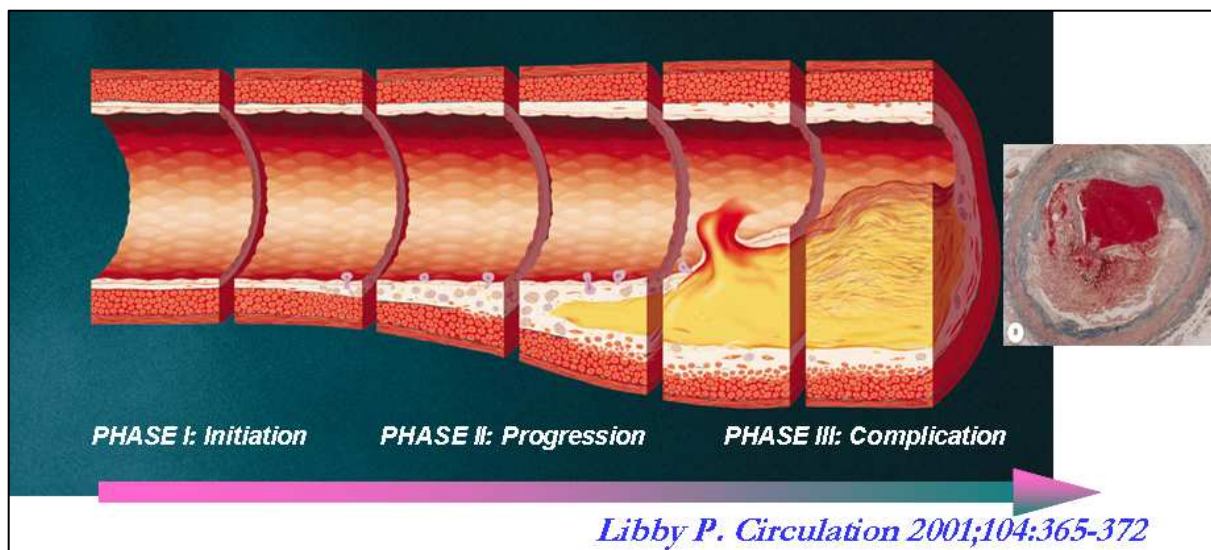


Fig.33 : phases de l'athérosclérose

Les cytokines pro-inflammatoires régulent le contenu en matrice extracellulaire, et particulièrement le contenu en collagène des plaques²⁵. Elles augmentent la production et l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMP), qui dégradent le collagène et inhibent sa production par le biais de l'interféron (IFN)- γ ²⁶, ce qui conduit à l'appauvrissement de la plaque d'athérosclérose en tissu de soutien extracellulaire et à sa fragilisation.

2- Rupture de la plaque d'athérome

L'origine du syndrome coronaire aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique : la rupture ou l'érosion de la plaque. La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique ; la conséquence en est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation). Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial ; les conséquences en terme de thrombose sont similaires (Fig.34).

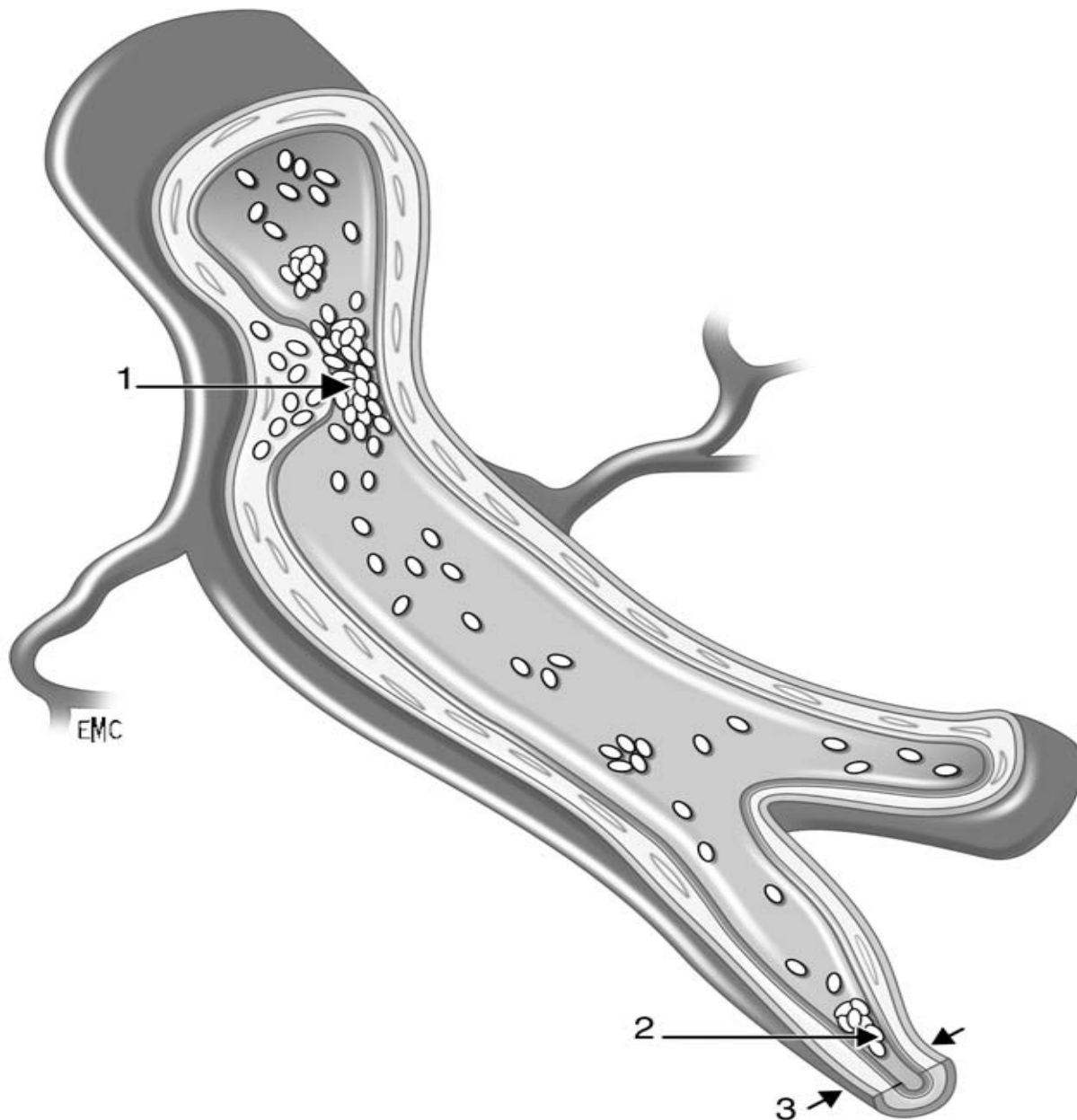


Fig. 34 : Physiopathologie de l'infarctus du myocarde¹¹

La rupture de la plaque d'athérome aboutit à la formation d'un thrombus occlusif. Des embolies se détachent du thrombus initial et migrent vers la circulation d'aval qui est également le siège d'une vasoconstriction. L'ensemble de ces phénomènes aboutit à la réduction du flux coronaire et à l'aggravation de l'ischémie myocardique.

1 .Thrombus ; 2.embolie distale ; 3. vasoconstriction.

H. Akoudad 2004

2-1 Facteurs déterminants la vulnérabilité de la plaque

Il existe trois facteurs déterminant la vulnérabilité de la plaque d'athérome et par conséquent sa tendance à la rupture et à la thrombose (Fig.35) ¹¹.

a. Taille et consistance du noyau lipidique

Le centre nécrotique est une zone avasculaire, pauvre en cellules, riche en lipides, totalement dépourvue de support collagénique. Il joue un rôle majeur à la fois dans l'induction de la rupture de plaque à partir de l'évolution de sa taille et dans l'initiation de la thrombose par la rétention en son sein de facteur prothrombogène majeur comme le facteur tissulaire. Plusieurs facteurs modulent son rôle dans la rupture de plaque. Le premier facteur important est sa taille, Davies *et al.* a bien montré que la présence d'un centre nécrotique de taille supérieure à 40% de la taille de la plaque est un facteur majeur d'instabilité²⁷.

Le deuxième facteur semble être la consistance du centre nécrotique qui varie suivant la proportion d'ester de cholestérol de nature liquidienne et celle du cholestérol de nature cristalline²⁸.

b. Épaisseur et structure de la chape fibreuse

L'affaiblissement de la chape fibreuse par l'infiltration des cellules inflammatoires et la dégradation matricielle est également un facteur clé de l'instabilité des plaques²⁹. Au sein de la plaque athéroscléreuse, la dégradation de la matrice extracellulaire est sous le contrôle des métalloprotéinases³⁰.

Il existe donc à l'intérieur de chaque plaque un équilibre complexe entre les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs qui détermine l'activité protéolytique existant au sein de la lésion. Lorsque l'activité va franchement dans le sens d'une protéolyse, il y a possibilité de fragilisation de la matrice extracellulaire de la chape fibreuse favorisant la rupture. Lorsque l'on compare la composition de plaques athéroscléreuses responsables de syndromes coronariens aigus (plaques instables)

avec celle de plaques stables, les plaques instables contiennent plus de macrophages que les lésions stables³¹.

D'autre part, il est actuellement admis que pour une même structure, la chape fibreuse recouvrant une plaque excentrée est plus fine et richement cellulaire au niveau de la zone d'épaule où elle a tendance à se rompre.

c. Inflammation

Les plaques rompues sont caractérisées par une richesse en cellules inflammatoires, en particulier les macrophages activés. En effet, dans les lésions responsables de syndromes coronaires aigus, les macrophages occupent 14 % de la surface des plaques par rapport à 3 % dans les lésions responsables d'un angor stable. D'autre part, les plaques rompues présentent une néovascularisation adventitielle et intinale importante qui serait une source de recrutement des cellules inflammatoires³². Celles-ci sont attirées vers la plaque d'athérome par des molécules d'adhésion comme les cytokines (vascular cell adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1) et seront activées³³. D'autres facteurs sont également incriminés dans l'activation des cellules inflammatoires comme les lipides oxydés, l'angiotensine II, le diabète et probablement certains processus infectieux comme le Chlamydiae ou le cytomégalovirus³⁴.

Fig. 3 : Les caractéristiques histomorphologiques d'une plaque d'athérome vulnérable¹¹

- Large noyau lipidique composé de cholestérol libre, cholestérol estérifié et de lipides oxydés imprégnés de facteur tissulaire.
- Infiltration de la paroi artérielle par des cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes T activés)
- Chape fibreuse fine et pauvre en collagène et en cellules musculaires lisses.
- Augmentation de la néovascularisation pariétale.

2-2- Rôle du facteur déclenchant (trigger) dans la rupture de la plaque

Les plaques vulnérables peuvent se rompre sous l'effet de forces biomécaniques ou hémodynamiques. La pression artérielle entraîne une tension circonférentielle de la paroi artérielle avec un effet de stress qui est d'autant plus important que la chape fibreuse est mince³⁵. De même, la propagation cyclique de l'onde de pression engendre des modifications de la lumière artérielle avec déformation des plaques, en particulier celles qui sont excentrées, augmentant ainsi le risque de rupture³⁶. Le spasme coronaire et la rupture de la plaque sont fréquemment associés mais le facteur spastique serait plutôt une conséquence qu'une cause de la rupture de la plaque (Fig.36).

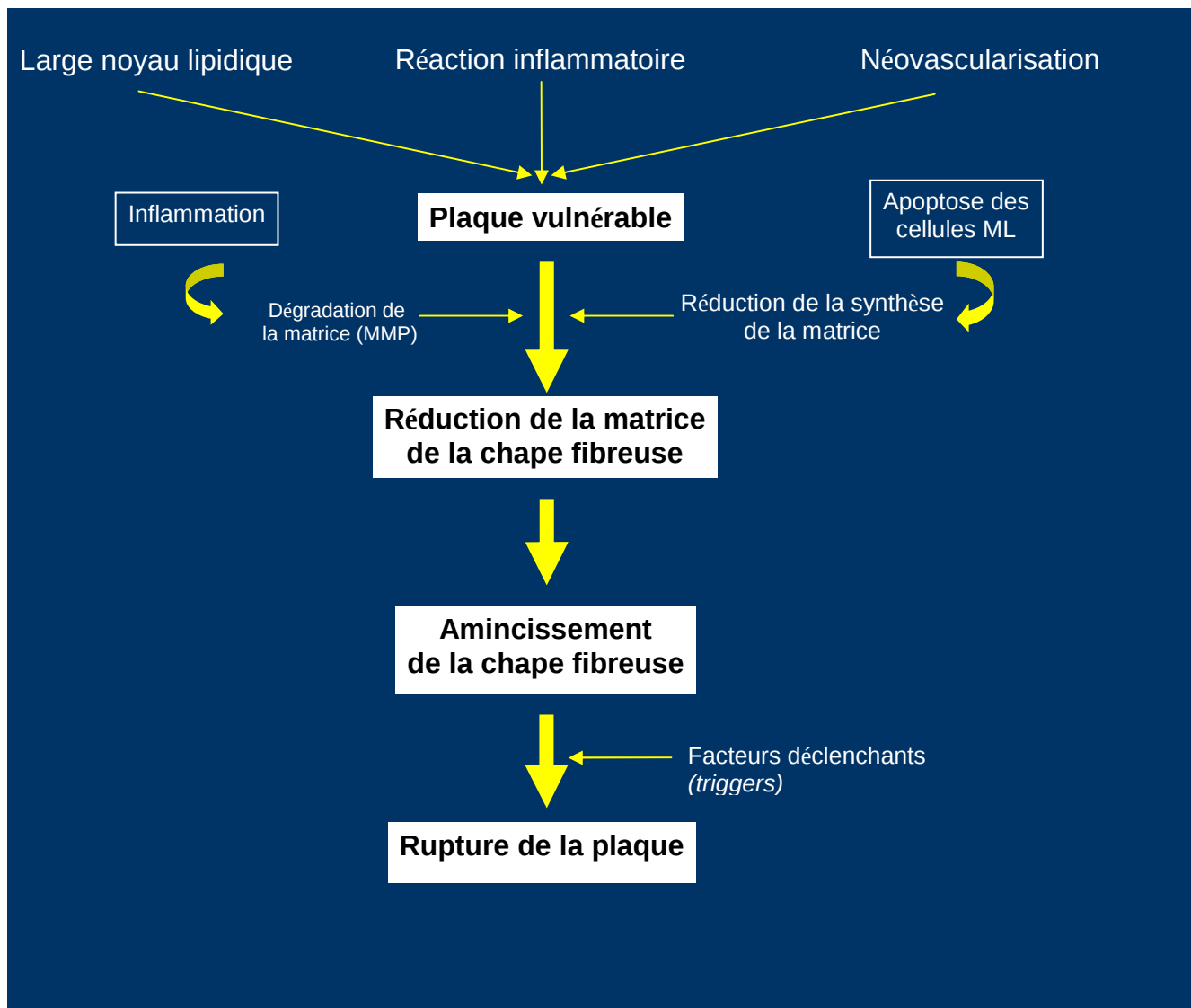


Fig. 36 : De la plaque vulnérable à la rupture¹¹

3– La thrombose coronaire

La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique ; la conséquence en est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation). Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial ; les conséquences en terme de thrombose sont similaires. Malheureusement, la thrombose se développe assez souvent jusqu'à occlure complètement l'artère, conduisant, lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale suffisamment développée, à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

3-1 Formation du thrombus

a. Adhésion et agrégation plaquettaire

La première phase dans la formation du thrombus est l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

La rupture ou l'érosion de plaque est responsable initialement de l'adhésion et de l'activation plaquettaire, associées à la sécrétion du contenu des granules, suivies aussitôt de l'agrégation des plaquettes.

Les plaquettes, éléments figurés du sang, anucléées, jouent un rôle clé dans l'hémostase primaire. Ces cellules circulantes, à raison de 300 000 par mm³, sont de forme discoïde et présentent à leur surface de nombreuses glycoprotéines (intégrines plaquettaires) et récepteurs aux agonistes physiologiques (ADP, thrombine, collagène). Elles possèdent également des granules intraplaquettaires, tels les granules *a* qui contiennent de nombreuses protéines adhésives comme le fibrinogène ou le facteur de Von Willebrand, et les granules denses qui contiennent essentiellement du calcium, de l'ADP et de la sérotonine.

La survenue d'une désendothélialisation entraîne l'interaction immédiate entre les structures matricielles (collagène, facteur de Von Willebrand, fibronectine) du

sous-endothélium et les récepteurs présents à la surface des plaquettes. L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium dépend au moins de la synergie de quatre couples récepteurs/ ligands (Fig.37) :

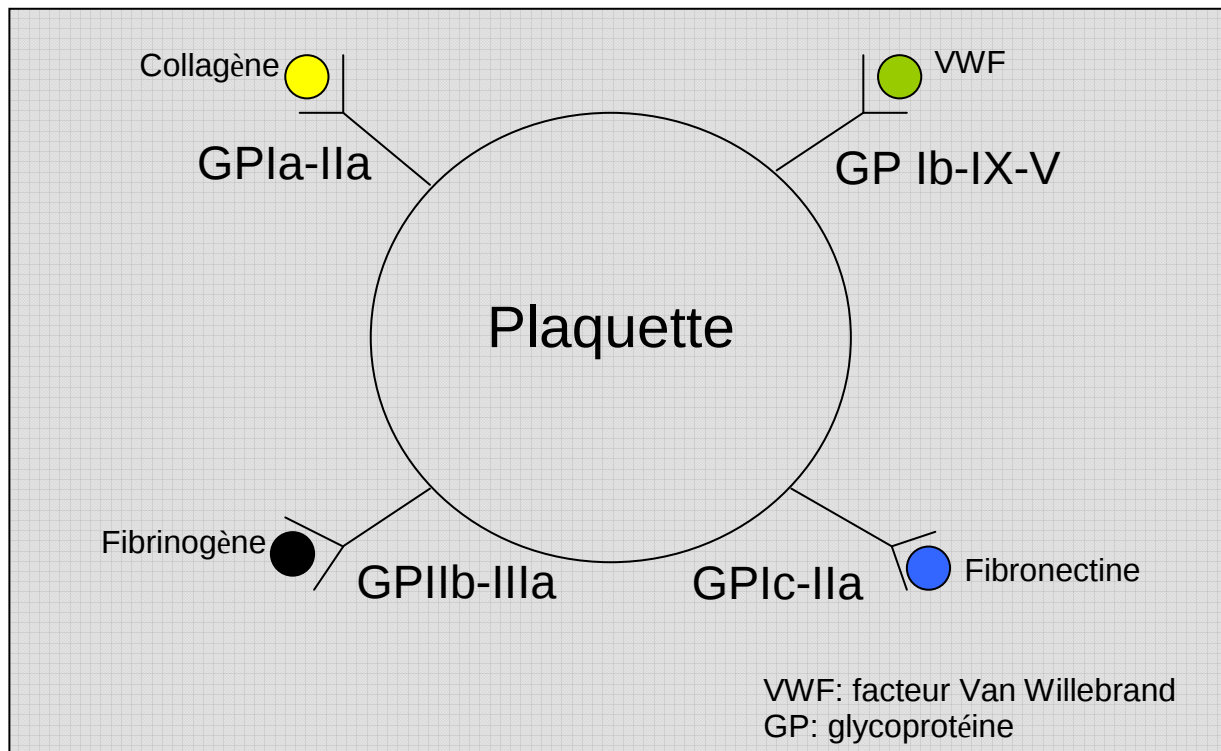


Fig. 37 : Schéma illustrant les différents récepteurs/ligands situés à la surface de la plaquette

Cette adhésion s'accompagne du phénomène d'activation qui sera responsable d'un changement conformationnel de la glycoprotéine GPIIb-IIIa, permettant la fixation du fibrinogène ainsi que du phénomène de sécrétion des granules, libérant des agonistes de l'activation. Les plaquettes s'agrègent entre elles et forment un thrombus³⁷.

Ces récepteurs sont capables de lier deux plaquettes activées adjacentes par l'intermédiaire de leurs deux principaux ligands, le fibrinogène et le VWF.

b. La coagulation

À côté de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire, la mise en jeu des facteurs de la coagulation est déterminante.

Le contact entre le sang circulant et le centre nécrotique où se sont accumulés les corps apoptotiques, le facteur tissulaire, et les cellules musculaires lisses apparaît comme une étape-clé. L'irruption du facteur tissulaire au contact du sang circulant va permettre, par son association avec le facteur VIIa, l'activation de la cascade enzymatique qui conduit à la formation de la thrombine.

La thrombine va se transformer suite à une coupure endoprotéolytique, lui permettant la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble entraînant ainsi la structuration du thrombus.

En effet, le thrombus plaquettaire, fragile et instable, ne peut s'organiser que par l'activation simultanée de la coagulation et la formation de fibrine. Cette activation massive de la coagulation est théoriquement contrôlée par le système fibrinolytique pariétal, malheureusement souvent insuffisant pour limiter l'ampleur du phénomène.

3-2 Les facteurs thrombogéniques

On distingue deux types de facteurs thrombogéniques : locaux et systémiques¹¹

a. Les facteurs thrombogéniques locaux

La sévérité de la sténose :

Dans l'IDM, l'occlusion coronaire ne survient pas nécessairement sur les lésions athéromateuses les plus serrées. Deux tiers des patients explorés par coronarographie 6 mois avant l'infarctus, avaient une sténose non significative, inférieure à 70 %, au site de l'occlusion ultérieure. La valeur moyenne des sténoses était de 48 % (33,38). La sévérité des lésions coronaires ne permet donc pas de prédire la survenue d'une thrombose et d'une insuffisance coronaire aiguë.

Cet apparent paradoxe s'explique par le fait que les sténoses modérées sont plus fréquentes que les sténoses serrées (5–10 sténoses modérées pour une sténose serrée), par conséquent, leur rupture le serait aussi³⁸. Hormis ce dernier fait, pouvant masquer à lui seul le risque important de rupture des sténoses serrées, l'existence d'une maladie athéromateuse diffuse, serait une source de confusion dans les estimations de l'importance des sténoses par rapport à un calibre de référence³⁸. En plus, les sténoses modérées ne solliciteront pas de circulation collatérale contrairement aux sténoses serrées source d'ischémie chronique ; enfin, il est possible, que les ruptures de plaques serrées sont sous-estimées à cause du caractère clinique silencieux³⁸.

Il faut cependant rappeler que le degré de la sténose n'est pas sans influence sur la survenue d'une thrombose. En effet, les forces de cisaillement qu'on observe en regard d'une lésion coronaire sont d'autant plus importantes que la sténose est plus serrée. Ces forces de cisaillement favorisent les dépôts de fibrinogène et de plaquettes activées et contribuent, avec d'autres facteurs, à la constitution du thrombus.

Degré de rupture de la plaque :

L'importance du thrombus semble être influencée par la composition lipidique de la plaque et par la profondeur de la rupture. Il convient toutefois d'être prudent avant d'adopter cette conclusion car l'étude anatomopathologique qui la sous-tend ne retrouve qu'une simple érosion très superficielle sans véritable rupture de plaque.

L'érosion de la superficie des plaques apparaît également comme un des phénomènes majeurs des syndromes coronariens aigus puisqu'elle serait responsable de près de 44 % des cas de survenue d'une thrombose coronarienne et de plus de 40 % des morts subites^(39,40). Le syndrome coronarien aigu survient sans

rupture de la chape fibreuse et sans le contact entre le sang circulant et le centre nécrotique.

La composition de la plaque :

Il existe dans la plaque de nombreuses substances susceptibles de déclencher le processus de coagulation lorsqu'elles sont mises en contact avec le sang circulant ; on peut citer : le collagène, les acides gras, les phospholipides et surtout le facteur tissulaire. Ce dernier, est produit par les cellules de la plaque et en particulier par les macrophages, ce facteur est actuellement considéré comme l'acteur principal de la thrombose en cas de rupture. On peut donc imaginer qu'une rupture mettant en contact avec le sang une quantité importante de facteur tissulaire évoluera plus fréquemment vers l'accident athérombotique aigu qu'une rupture dans une zone où la quantité de facteur tissulaire est peu importante. Il a été démontré que la quantité de facteur tissulaire était plus élevée dans les plaques responsables de syndromes coronariens aigus que dans les plaques responsables d'angor stable⁴¹.

Irrégularités de la plaque :

L'existence d'aspérités sur la surface d'une plaque athéromateuse augmente son potentiel thrombogène.

Des données expérimentales obtenues ex vivo sur l'aorte humaine montrent que la présence de microflaps, de dissections, de fissures et d'irrégularités au site de la rupture de la plaque athéromateuse influence sa thrombogénicité.

Le thrombus résiduel :

Il faut noter que la survenue d'un processus thrombotique au niveau de la lésion coronarienne n'implique pas forcément l'occlusion totale et brutale du vaisseau et donc la survenue d'un infarctus du myocarde. Le thrombus peut rester pariétal, s'associer le plus souvent à un épisode d'angor instable, mais évoluer vers une cicatrisation caractérisée par une incorporation du thrombus à la lésion athéroscléreuse et une réendothélialisation de la lésion.

Parfois, la lyse ou l'endothélialisation du thrombus n'est pas complète et le thrombus résiduel est un point d'appel pour une thrombose coronaire extensive : d'une part, il réduit la lumière vasculaire, augmente les turbulences en regard de la plaque et favorise les dépôts de fibrinogène ainsi que l'activation locale des plaquettes ; d'autre part, du fait de l'existence d'une importante quantité de thrombine, le thrombus lui-même active directement la coagulation¹¹.

La vasoconstriction :

D'autres phénomènes comme la vasoconstriction et surtout le spasme coronaire peuvent diminuer l'apport d'oxygène au myocarde en réduisant la lumière artérielle et le débit coronaire. En effet, la présence de nombreuses plaquettes activées au site de la lésion est à l'origine d'une vasoconstriction plaquette-dépendante, liée à la libération de substances vasoconstrictrices, comme la sérotonine et le thromboxane A₂, et d'une vasoconstriction thrombine-dépendante¹¹.

b. Les facteurs thrombogéniques systémiques

Ils regroupent les anomalies des plaquettes, du système de la coagulation, de la fibrinolyse ou des facteurs rhéologiques. On note à l'heure actuelle un intérêt croissant pour certains facteurs de susceptibilité génétique à la thrombose coronaire.

Le fibrinogène :

Il est aujourd'hui clairement démontré que le fibrinogène comme le cholestérol sont des puissants prédictors du risque cardiovasculaire. Le fibrinogène augmente la thrombogénicité par différents mécanismes : fixation spécifique aux récepteurs GPIIb-IIIa entraînant l'agrégation plaquettaire, catalyse de la formation de fibrine et augmentation de la viscosité sanguine.

Dans l'étude ECAT, une augmentation significative de la concentration plasmatique de fibrinogène est retrouvée chez les patients qui vont développer un évènement cardiaque grave (mort et infarctus) dans le suivi⁴².

Le facteur VII :

Le facteur VII est le premier facteur de la voie extrinsèque de la coagulation. Il est activé par le facteur tissulaire, dont la concentration est augmentée au site de la rupture, notamment à la surface des macrophages activés.

Dans l'étude Northwick park heart study, l'augmentation de l'activité du facteur VII permet de prédire la survenue d'un évènement cardiaque avec un risque relatif de 1,8 pour le décès et 1,4 pour l'infarctus non fatal⁴³.

Les plaquettes et le facteur Willebrand :

L'adhésion plaquettaire est influencée par de nombreux agonistes biologiques, comme la thrombine, le facteur activateur plaquettaire (PAF : platelet activating factor), la vasopressine, les catécholamines, ainsi que la sérotonine et le thromboxane A2. À côté de la lésion endothéliale, les lipides de la plaque athéromateuse et les cellules inflammatoires favorisent l'adhésion plaquettaire. Dans une étude prospective de Trip et al. les auteurs montrent que l'étude de l'agrégabilité plaquettaire spontanée permet de prédire la survenue d'un infarctus⁴⁴.

Le facteur Willebrand est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, et permet les interactions des plaquettes entre elles et avec les cellules endothéliales. De nombreuses études montrent que le taux de facteur Willebrand est significativement plus élevé chez les patients qui ont eu ou qui vont avoir un infarctus. L'augmentation du facteur de Willebrand augmente donc le risque d'IDM.

La fibrinolyse :

Le système fibrinolytique comprend un proenzyme, le Plasminogène, qui sera converti, par des activateurs du plasminogène, en plasmine (l'enzyme active), qui à son tour, dégrade la fibrine en produits solubles.

L'inhibition de la fibrinolyse est médiée par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (principalement plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) et par les inhibiteurs de la plasmine (principalement α 2-antiplasmin).

Chez des patients victimes d'un IDM avant 45 ans, le dosage plasmatique de PAI-1, inhibiteur de l'activité fibrinolytique physiologique, est étroitement corrélé avec la survenue à 3 ans d'un nouvel infarctus⁴⁵.

C. De l'ischémie à la nécrose

1- L'ischémie myocardique

1-1 Aspects hémodynamique et histologique

La première phase est l'ischémie myocardique qui débute avec l'occlusion coronaire et dure au maximum 4 heures.

L'ischémie myocardique se définit par une diminution des apports en nutriments et en oxygène accompagnée d'une accumulation des déchets métaboliques.

Le muscle cardiaque utilise des substrats à catabolisme oxydatif strict (acides gras libres, lactate) ou très largement oxydatif (glucose) pour couvrir ses besoins énergétiques. En conséquence, toute situation d'ischémie aura des conséquences considérables sur le métabolisme et le bon fonctionnement du myocarde. Lors d'une occlusion coronaire prolongée, une ischémie sévère conduit progressivement à l'apparition de lésions d'abord réversibles qui, si l'ischémie est maintenue,

deviennent irréversibles et aboutissent inévitablement à la mort cellulaire (Hearse et de Leiris 1979; Mikelson et al. 1990).

Les modifications ultrastructurales qui caractérisent l'ischémie réversible sont essentiellement représentées par une diminution des amas de glycogène intracellulaire et le développement d'un œdème intracellulaire. Pendant les premières minutes d'ischémie, les dommages cellulaires restent totalement réversibles : si la reperfusion coronaire est rétablie, il n'y aura pas de nécrose myocytaire. Chez le chien, lorsque la reperfusion du myocarde est rétablie après une occlusion coronaire de 15 minutes, il n'apparaît pas d'infarctus. Chez l'homme on estime que si cette durée d'ischémie est inférieure à 40 minutes en moyenne, il n'y aura pas de nécrose myocardique, pas d'onde Q sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface et pas de perte définitive de la fonction contractile qui peut mettre plusieurs heures ou jours pour récupérer: on parle alors de myocarde «sidéré».

Au bout des 4 premières heures (ou plus en cas d'occlusion intermittente, de collatéralité, de pré conditionnement ou de protection médicamenteuse du myocarde) la nécrose de la zone à risque est pratiquement complète. À ce stade, la reperfusion permet encore de réduire l'étendue de la nécrose, mais de façon marginale, au niveau des zones bordantes et au prix d'une perte de l'intégrité de la microvascularisation, d'une diapédèse des globules rouges et d'une transformation secondaire de la nécrose en infarctus hémorragique. Angiographiquement, une reperfusion à ce stade tardif pourra se traduire par un phénomène de no-flow, caractérisé par une artère ouverte sans flux coronaire satisfaisant¹¹.

1-2 Perturbations cellulaires

En aérobie, le myocyte consomme essentiellement des acides gras, ce qui permet une synthèse importante d'adénosine triphosphate (ATP), et avec un bon rendement. Les glucides ne sont utilisés qu'accessoirement.

En anaérobie, les altérations précoces et réversibles sont caractérisées par un ralentissement (voire un arrêt total) du métabolisme oxydatif qui entraîne une diminution marquée de la production mitochondriale d'ATP. Malgré l'activation de la glycolyse, la production d'ATP ne compense que partiellement le déficit énergétique et ne permet pas de couvrir les besoins du myocarde.

Par ailleurs, du fait de la réduction du débit coronaire, les intermédiaires de la voie glycolytique ainsi que les produits du catabolisme de l'ATP s'accumulent et entraînent une acidose intracellulaire qui va progressivement bloquer la glycolyse. De plus, l'activation de l'échangeur Na^+/H^+ , sous l'effet de l'acidose, conduit à l'expulsion des protons vers l'extérieur de la cellule, couplée à une entrée anormale de sodium. Celle-ci est à l'origine d'un déséquilibre osmotique et à l'apparition d'un oedème intracellulaire. Dans ces conditions, l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ fait pénétrer du calcium dans la cellule ce qui conduit progressivement à l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire. La phase tardive des altérations liées à l'ischémie se caractérise par l'apparition de lésions irréversibles (Fig.38).

Les perturbations existantes s'aggravent : l'arrêt total de la production d'ATP par la glycolyse anaérobie est associé à une diminution importante du contenu tissulaire en composés énergétiques ce qui contribue à l'amplification de la surcharge calcique via la défaillance des mécanismes ATP-dépendant qui assurent la régulation de l'homéostasie calcique.

L'ultrastructure des myocytes est désorganisée (gonflement des mitochondries, rupture de la membrane plasmique...) et les altérations membranaires entraînent la fuite de nombreux constituants (ions, lactate,

enzymes...) vers le compartiment extracellulaire⁴⁶ (Jennings et Reimer, 1983; Jennings et Ganote, 1974).

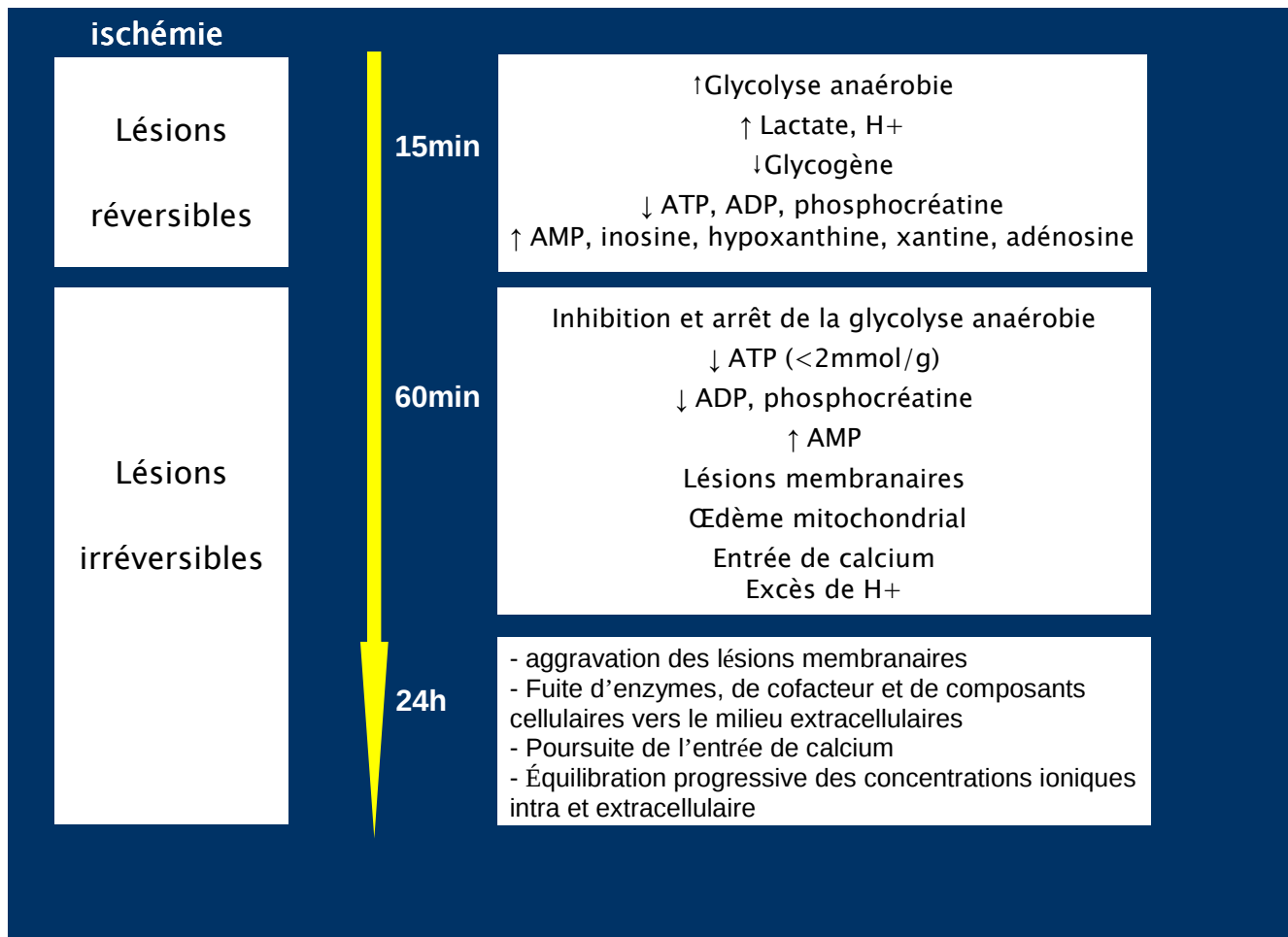


Fig.38 : Séquence des altérations cellulaires induites par l'ischémie myocardique

2- La progression de la nécrose

Les études animales ont montré que la nécrose myocardique due à une occlusion coronaire est un phénomène progressif se déroulant sur plusieurs heures.

La première description expérimentale de l'ischémie et de ses conséquences myocardiques en fonction du temps d'ischémie est due à Reimer et Jennings en 1979. Ces auteurs montrent, sur un modèle expérimental d'occlusion transitoire chez l'animal, les conséquences de la privation en oxygène du myocarde et l'impact qu'a le temps d'occlusion coronaire sur l'apparition et la progression de la nécrose myocardique. L'analyse de ces résultats permet de montrer qu'une occlusion

coronaire complète et brève engendre une nécrose myocardique sous-endocardique.

Le sous-endocarde qui est plus sensible à l'ischémie et qui reçoit moins de perfusion collatérale que le sous-épicarde, est le premier touché. Lorsque l'on prolonge la durée de l'ischémie, la nécrose s'étend progressivement de l'endocarde vers l'épicarde, et du centre vers la périphérie : ce phénomène a été appelé « wavefront phenomenon of ischemic cell death » par Reimer et Jennings⁴⁶. L'ultrastructure du myocarde irréversiblement endommagé se caractérise par la présence d'inclusions intramitochondriales denses, des ruptures membranaires, et à un stade évolué, par une anarchie architecturale.

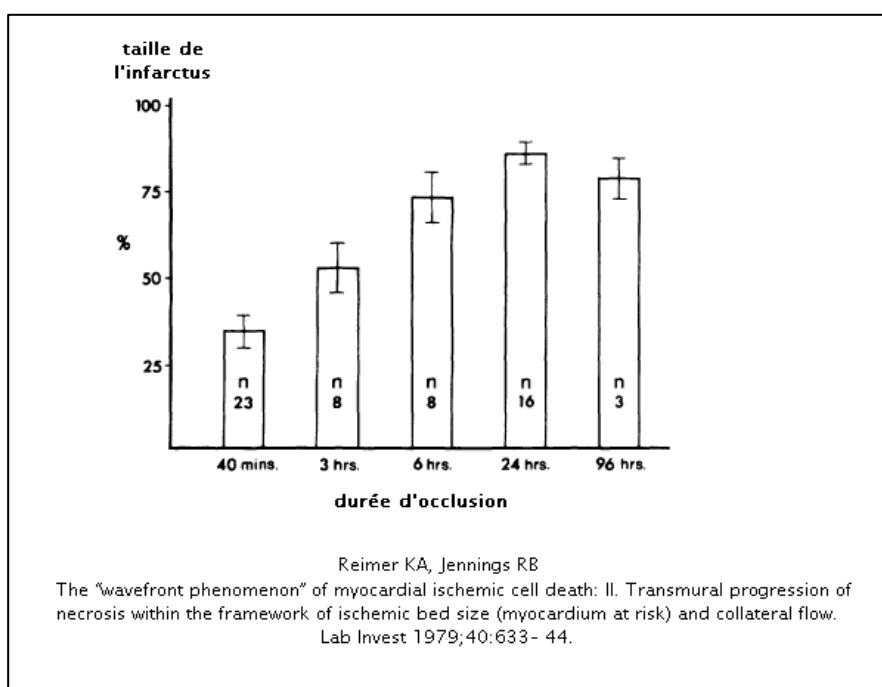


Fig.39 : La taille de l'infarctus en fonction de la durée d'occlusion
Le résultat des travaux de Reimer et Jennings

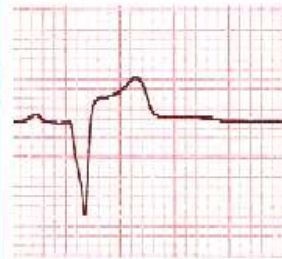
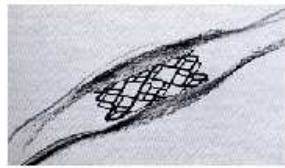
Ce tissu myocardique ainsi endommagé ne pourra retrouver un métabolisme normal.

La zone à risque est totalement nécrosée au bout de quelques heures, 4 heures environ dans ce modèle. La vitesse de progression du front de la nécrose

myocardique dépend de l'espèce et de la localisation de la nécrose. Ces constatations sont à la base du concept de la recanalisation précoce de l'artère occluse pour limiter l'étendue de l'infarctus et elles seront par la suite confirmées chez l'homme grâce aux études de reperfusion myocardique en phase aiguë d'infarctus.

Du fait de la nature dynamique de la nécrose du myocarde, il existe une période critique de temps pour le sauvetage du myocarde ischémique. Bien que cette fenêtre de temps ne soit pas parfaitement définie chez l'homme, la plupart des études cliniques suggèrent que le sauvetage du myocarde ischémique se produit quand la reperfusion est commencée en moyenne dans les 6 heures qui suivent le début de la douleur thoracique.

La thrombolyse : Pour qui ? Par quoi ? Quels résultats ?



La thrombolyse est la dissolution pharmacologique d'un caillot de sang par infusion intraveineuse d'activateurs du plasminogène qui activent le système fibrinolytique.

Son utilisation facile et sa mise en œuvre rapide lui ont permis de garder une place prépondérante dans le traitement de l'IDM.

Les grands essais publiés sur la thrombolyse dans les 30 dernières années ont fait preuve de son efficacité dans l'IDM, mais aussi de certains inconvénients qui lui sont associés : risque de récurrences, de saignement et d'hémorragie cérébrale.

Le respect de ses contre-indications, son administration précoce et sa complémentarité avec l'angioplastie sont autant d'éléments permettant d'obtenir un compromis bénéfice/risque très intéressant en faveur de cette thérapie.

A. Pour qui ?

La thrombolyse ne s'adresse qu'à une population de patients dont le diagnostic d'infarctus est formel, basé sur des critères précis et dont le rapport bénéfice/risque a été évalué.

1 – Les critères de thrombolyse

1-1 Clinique

La présence d'une douleur thoracique rétrosternale constrictive trinitrorésistante durant plus de 20 minutes est fortement évocatrice.

Dans notre série, la douleur thoracique était typique dans 99% des cas.

Par la suite un interrogatoire du patient et/ou de son entourage et un examen clinique complet doivent être réalisés en vue de :

- Préciser l'heure du début des symptômes.
- Rechercher des critères de gravité.

- Eliminer d'éventuelles contre-indications à la thrombolyse.
- Evaluer le temps du transport vers un cath-lab.



2-2 Electrique⁴⁷

L'ECG 16 dérivations permet le diagnostic de l'IDM qui se manifeste par des anomalies de la repolarisation ventriculaire qui sont évolutives dans le temps (Fig.40).

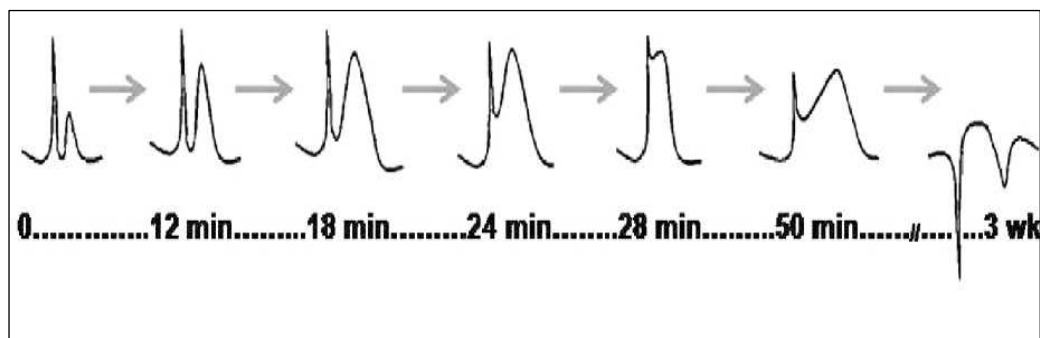


Fig.40 : Progression des anomalies électrocardiographiques dans le temps au cours de l'IDM

Ces anomalies commencent par l'apparition d'ondes T géantes, un sus-décalage du segment ST, une onde Q de nécrose, une inversion des ondes T et finalement, la normalisation du segment ST⁴⁸⁻⁴⁹.

La majorité des patients consultent souvent au stade de l'élévation du segment ST qui est le marqueur le plus sensible de l'IDM⁵⁰. Ce segment ST représente l'intervalle entre la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire, il se

mesure au point J ou 20–40 ms après ce point. Différents critères sont utilisés pour classer l'élévation du segment ST. "The Minnesota code s9.2" définit le sus-décalage du segment ST par une élévation du segment ST de 1 mm dans au moins 2 dérivations frontales et une élévation de 2mm dans les dérivations précordiales. Ces critères ont une spécificité de 94% et ne sont sensibles que dans 56% des cas⁵¹.

La morphologie du sus-décalage de ST est également un élément clé pour le diagnostic de l'IDM (Fig.41).

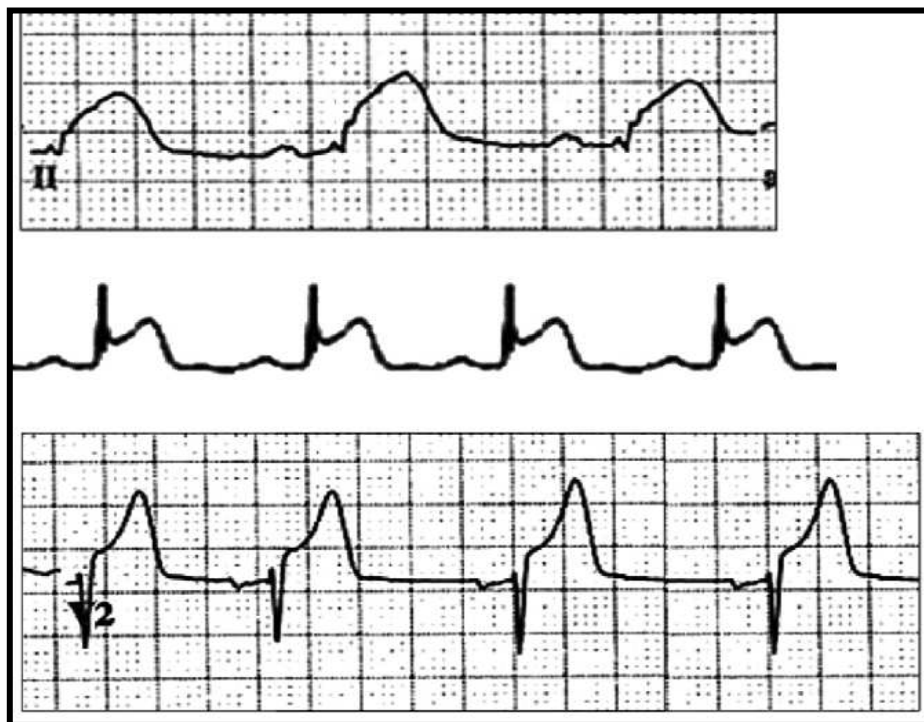


Fig.41 : morphologie du sus-décalage dans l'IDM

Une étude réalisée par Brady et al⁵² a montré que la majorité des patients qui se présentent pour un IDM, ont une morphologie convexe du segment ST et que ce critère est spécifique dans 97%.

En dehors de l'IDM, le sus-décalage peut se voir dans plusieurs autres pathologies qui sont importantes à connaître (Fig.42).

Etiologie du sus-décalage	Caractéristiques du sus décalage
Péricardite aiguë	Sus-décalage diffus Sous-décalage de PQ
Repolarisation précoce	Sus-décalage concave plus marqué en V4
Hypertrophie ventriculaire gauche	Concave. Signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.
Hyperkaliémie	- QRS larges - Ondes T amples et symétriques - Diminution de l'amplitude de l'onde P ou absence d'onde P
Syndrome de Brugada	Aspect rSR' en V1, V2. Sus-décalage de ST en V1, V2 descendant.
Embolie pulmonaire	- Sus-décalage de ST dans les dérivations antérieures et/ou inférieures. - S1Q3, ondes T négatives en V1,V2,V3.
Angor de Prinzmetal	Le sus-décalage a les mêmes caractéristiques que pour l'IDM mais il est transitoire.
Cardioversion	Sus-décalage d'amplitude > 10 mm qui disparaît 1-2 minutes après la cardioversion.

Fig.42 : différentes étiologies du sus-décalage

D'après la méta-analyse du Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) ⁵³, on sait que le gain de mortalité d'une thrombolyse pour un patient est exclusivement corrélé à la présence d'un sus-décalage du segment ST ou d'un bloc de branche gauche (BBG) d'apparition récente. Le bénéfice existe quelle que soit la localisation électrique du sus-décalage de ST. Par contre, le bénéfice est inexistant en cas de sous-décalage du segment ST ou d'électrocardiogramme normal à l'admission.

Ainsi, même si la douleur est typique, il n'y a pas d'indication à pratiquer une thrombolyse en l'absence d'élévation du segment ST ou de BBG récent à l'ECG. Le dosage des marqueurs biochimiques (Troponine) n'a pas d'intérêt dans la prise de décision d'une thrombolyse⁵⁴.

Certains auteurs¹⁸¹ soulignent que, pour le bloc de branche gauche, la prescription d'un traitement thrombolytique à l'aveugle, même si elle s'est montrée efficace, ne peut être recommandée sans réserve en cas de suspicion d'infarctus. Lorsque des possibilités d'angiographie d'urgence existent, il est préférable d'amener ces malades à la salle de cathétérisme de façon à obtenir un diagnostic de certitude. De plus, si le bloc de branche gauche est de survenue récente, il est un indice de gravité clinique accrue car il témoigne d'une nécrose topographiquement étendue. Dans ces cas, l'angioplastie primaire serait d'une plus grande efficacité que la thrombolyse¹⁸².

Dans notre étude, les critères de thrombolyse étaient comme suit :



Les indications de la thrombolyse :

- » Douleur précordiale prolongée :
 - depuis plus de 30 min et moins de 12 h.
 - résistante aux dérivés nitrés.
- » Associée à des modifications ECG typiques :
 - Sus-décalage de ST $\geq$ 1 mm dans au moins 2 dérivations standards ou
 - Sus-décalage de ST $\geq$ 2 mm dans au moins 2 précordiales contiguës ou
 - Bloc de branche d'apparition récente



Tous nos patients avaient un sus-décalage systématisé du segment ST. La localisation antérieure est la plus fréquente, elle est retrouvée dans 63% des cas.

2- Contre-indications de la thrombolyse

2-1 Contre-indications absolues

Quelle que soit la situation, la thrombolyse ne pourra pas être pratiquée chez un patient ayant des antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique, d'atteinte cérébrale (ancienne ou récente, traumatique ou non) ou présentant un risque de saignement actif (Fig.43). Dans notre étude, ces contre-indications absolues ont été scrupuleusement respectées.

2-2 Contre-indications relatives

En cas de présence d'une contre-indication relative la décision de thrombolyse doit tenir compte de l'environnement logistique (une angioplastie est-elle rapidement accessible ?) et du rapport bénéfice/risque que la thrombolyse entraîne pour le patient.

Les patients âgés sont, plus souvent que les autres, privés de la thrombolyse en raison d'un risque accru d'hémorragie cérébrale, alors même que ces patients sont à plus haut risque de mortalité et peuvent en tirer le plus de bénéfice⁵⁵. Dans notre étude, 14% des patients avaient plus de 70 ans.

Les diabétiques représentent 26% de notre population d'étude, ils ont été souvent exclus de la thrombolyse par crainte d'un risque de saignement intra-oculaire, or en l'absence d'une rétinopathie proliférative documentée, il n'y a pas de risque majoré de saignement⁵⁶.

En présence d'une ponction de gros vaisseaux ou d'injections intramusculaires récentes chez un patient, la thrombolyse peut s'envisager surtout si c'est la seule procédure de reperfusion disponible dans un délai acceptable. Nous rapportons dans notre étude le cas d'un patient qui a été thrombolysé pour une thrombose précoce de stent survenue à J5 d'une angioplastie réalisée par approche fémorale, une surveillance stricte du site de ponction artérielle a été réalisée avec une évolution favorable.

La présence d'une HTA sévère à l'admission justifie un traitement anti-hypertenseur par voie parentérale pour l'équilibrer avant le début de la thrombolyse, dans notre série, 7 cas avaient une PAS/PAD > 180/110 mmHg.

Enfin, en l'absence de coronarographie rapidement disponible, la réanimation cardio-pulmonaire d'un patient dont le diagnostic d'IDM a été prouvé avant l'arrêt cardio-respiratoire ne contre-indique pas la thrombolyse⁵⁷.

Contre-indications absolues:
AVC hémorragique ou AVC d'étiologie inconnue
AVC ischémique <6 mois
lésions ou néoplasie du système nerveux central
traumatisme important, opération, traumatisme crânien <3 semaines
saignement gastro-intestinal <1 mois
trouble de coagulation connu
Dissection aortique
ponctions ne pouvant être comprimées (exemple: biopsie hépatique, ponction lombaire)
Contre-indications relatives:
accident ischémique transitoire <6 mois
anticoagulation orale
Grossesse ou 1 ^{ère} semaine du post-partum
hypertension non contrôlée et réfractaire PAS>180 mmHg et/ou PAD>110 mmHg
maladies hépatiques avancées
Endocardite infectieuse
Ulcère peptique actif
massage cardiaque externe prolongé

Fig.43 : contre-indications de la thrombolyse selon les recommandations de la société européenne de cardiologie ⁵⁸

3- Indications actuelles de la thrombolyse selon les recommandations internationales

Il existe 2 méthodes de revascularisation à la phase aigue de l'infarctus du myocarde, l'une pharmacologique, la thrombolyse intraveineuse, et l'autre mécanique, l'angioplastie primaire. Chacune de ces 2 méthodes comporte des avantages et des inconvénients. La thrombolyse est une thérapeutique facilement applicable, même en préhospitalier, mais avec un pourcentage d'échec de l'ordre de 40-50% même avec les thrombolytiques de dernière génération. L'angioplastie est une méthode sûre et efficace pour recanaliser 90% des patients, mais elle nécessite

un centre expérimenté disponible 24h/24h de cardiologie interventionnelle à proximité.

Pour ou contre la thrombolyse ?

Avantages:

- Facilité de mise en route.
- Gain de temps en particulier si thrombolyse préhospitalière (50 min+++)

Inconvénients:

- Reperfusion complète limitée (60%).
- Récidive ischémique (ré-occlusion).
- Risque d'AVC.

Pour ou contre l'angioplastie ?

Avantages:

- Meilleure qualité de reperfusion.
- Meilleure préservation de la fonction VG.
- Moins d'accident hémorragiques.
- Rapport coût/efficacité bénéfique au long cours.

Inconvénients:

- Laboratoire de cathétérisme disponible 24h/24h.
- Technique opérateur dépendant.
- Délai d'admission de reperfusion prolongé.

Conformément aux dernières recommandations de la société européenne de cardiologie⁵⁸, l'angioplastie primaire sera préférée en cas de contre-indications à la thrombolyse ou d'état de choc cardiogénique, ou lorsque son délai de réalisation dans un centre expert n'excède pas 90 minutes après le premier contact médical.

Préférer la thrombolyse⁵⁹ ...

- ❖ Douleur remontant à moins de 3 heures.
- ❖ Impossibilité de réaliser une angioplastie:
 - Cath-lab non disponible.
 - Équipe non expérimentée.
- ❖ Délai de transfert prolongé:
 - « *Door to balloon* » time > 90 minutes.

Préférer l'angioplastie⁵⁹ ...

- ❖ Cath-lab disponible avec une équipe expérimentée
 - « *Door to balloon* » time < 90 minutes –
- ❖ IDM à haut risque:
 - Choc cardiogénique
 - KILLIP 3 ou 4.
- ❖ CI à la thrombolyse ou haut risque de saignement.
- ❖ Douleur > 3 heures.
- ❖ Doute diagnostique.

4- Particularités de notre pratique

La région de Fès, assez vaste avec 1 576 000 habitants, compte 2 salles de cathétérisme : une dans un établissement privé et une au CHU avec une seule équipe d'angioplastie formée d'un cathétériseur, 3 infirmiers et un technicien (Fig.44).

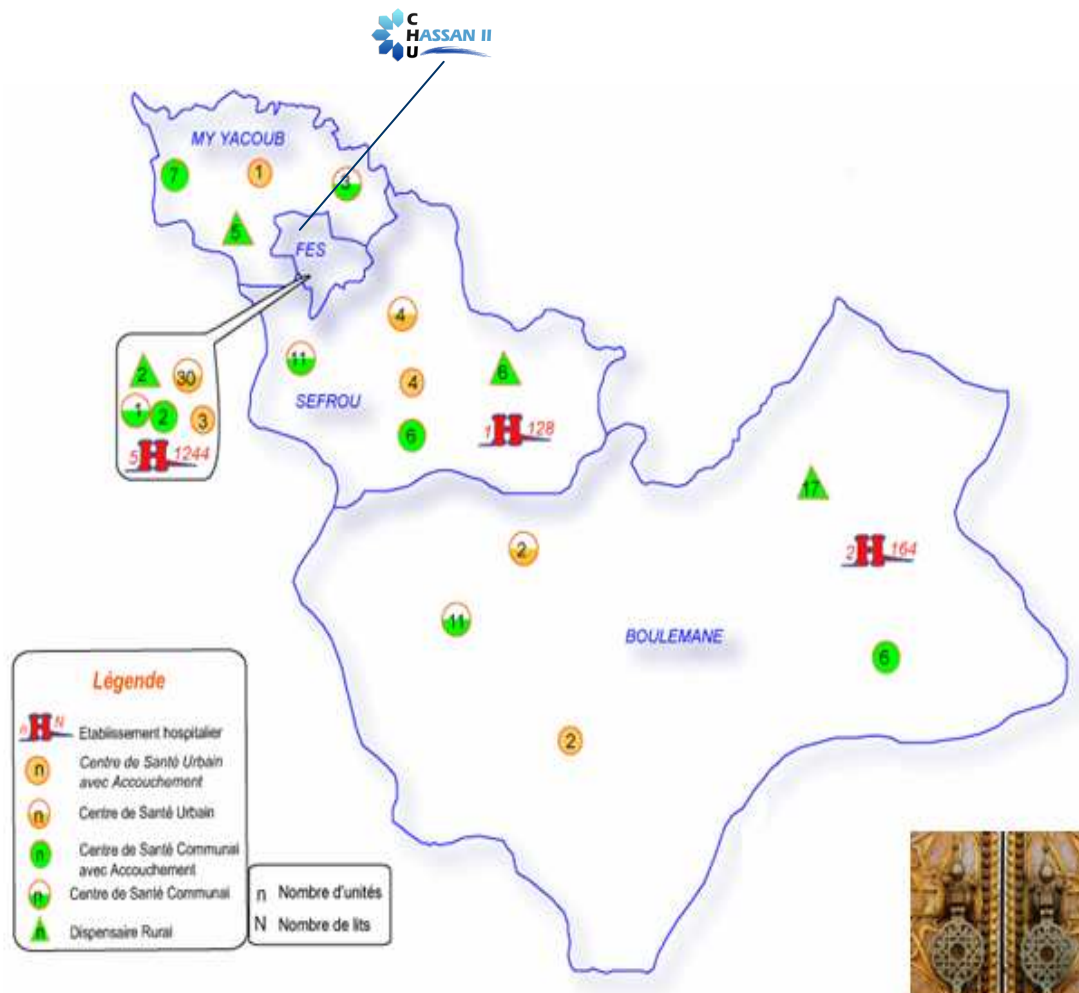


Fig.44 : Carte géographique de la région de Fès montrant les différents établissements sanitaires

Au Maroc les différentes salles de cathétérisme sont distantes d'au moins 300–400 Km sauf entre Rabat et Casablanca où on compte une vingtaine. A Fès, le patient est donc bien au-delà des 90 ou des 120 min du transfert ou du premier contact médical. Un traitement par thrombolyse pourra alors être bénéfique, malgré un délai de plus de trois heures⁶⁰ (Fig.45).

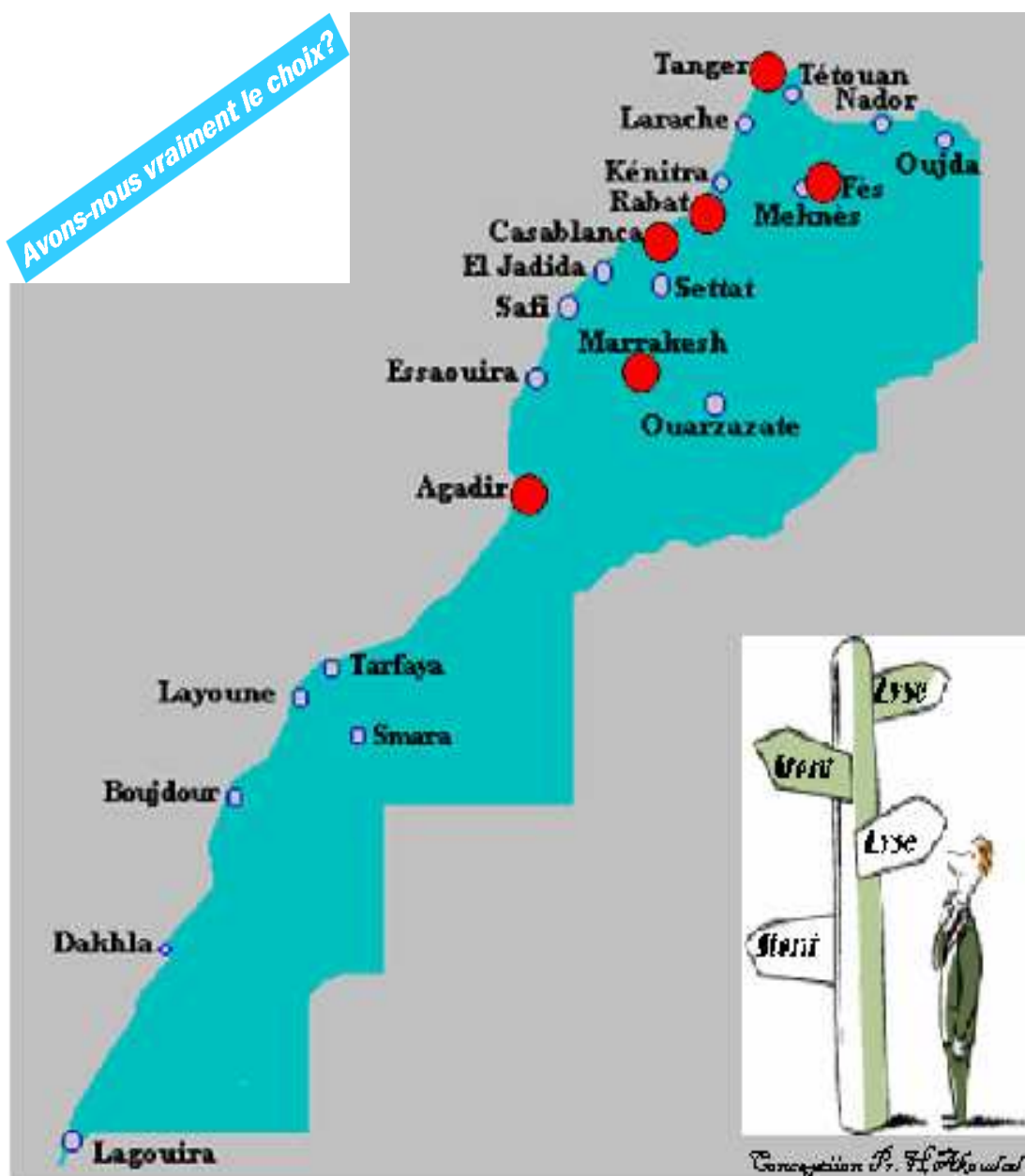


Fig. 45 : Les salles de cathétérisme au Maroc

Dans notre pratique, les patients pris en charge à moins de 3 heures du début des symptômes bénéficient d'une thrombolyse. Au-delà d'un délai de trois heures, l'angioplastie est préférée si l'accès au Cath-lab est possible dans les 90 minutes.

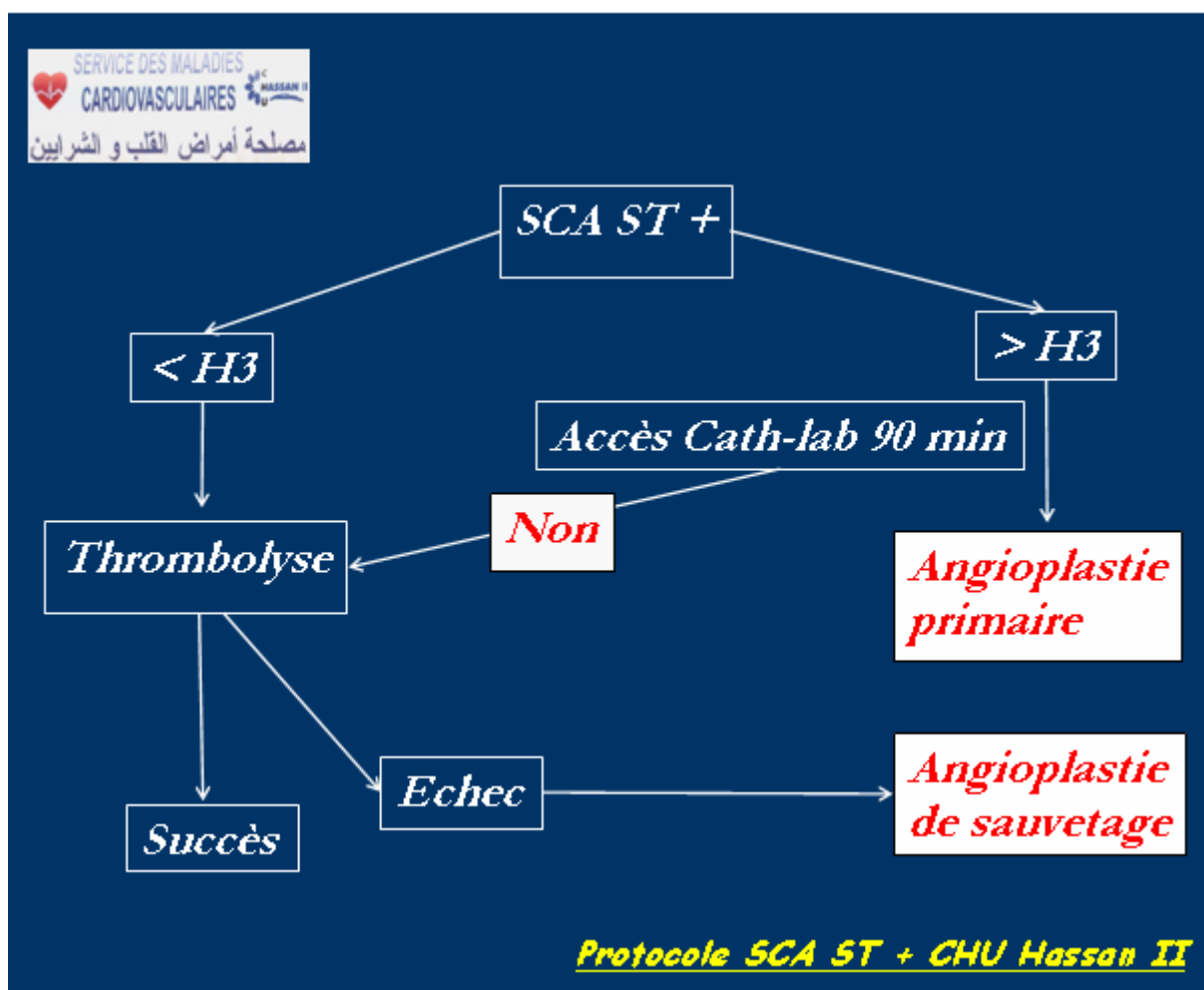


Fig. 46 : protocole des SCA ST+ au CHU Hassan II de Fès

B. Par quoi ? Les agents fibrinolytiques

1- Rappel physiologique

La thrombolyse est la dissolution pharmacologique d'un caillot de sang par infusion intraveineuse d'activateurs du plasminogène qui activent le système fibrinolytique.

Le système fibrinolytique comprend un proenzyme, le plasminogène, qui sera converti, par des activateurs du plasminogène, en plasmine (l'enzyme active), qui à son tour, dégrade la fibrine en produits solubles. L'inhibition de la fibrinolyse est médiée par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (principalement plasminogen activator inhibitor-1) et par les inhibiteurs de la plasmine (principalement α_2 -antiplasmin) (Fig.47).

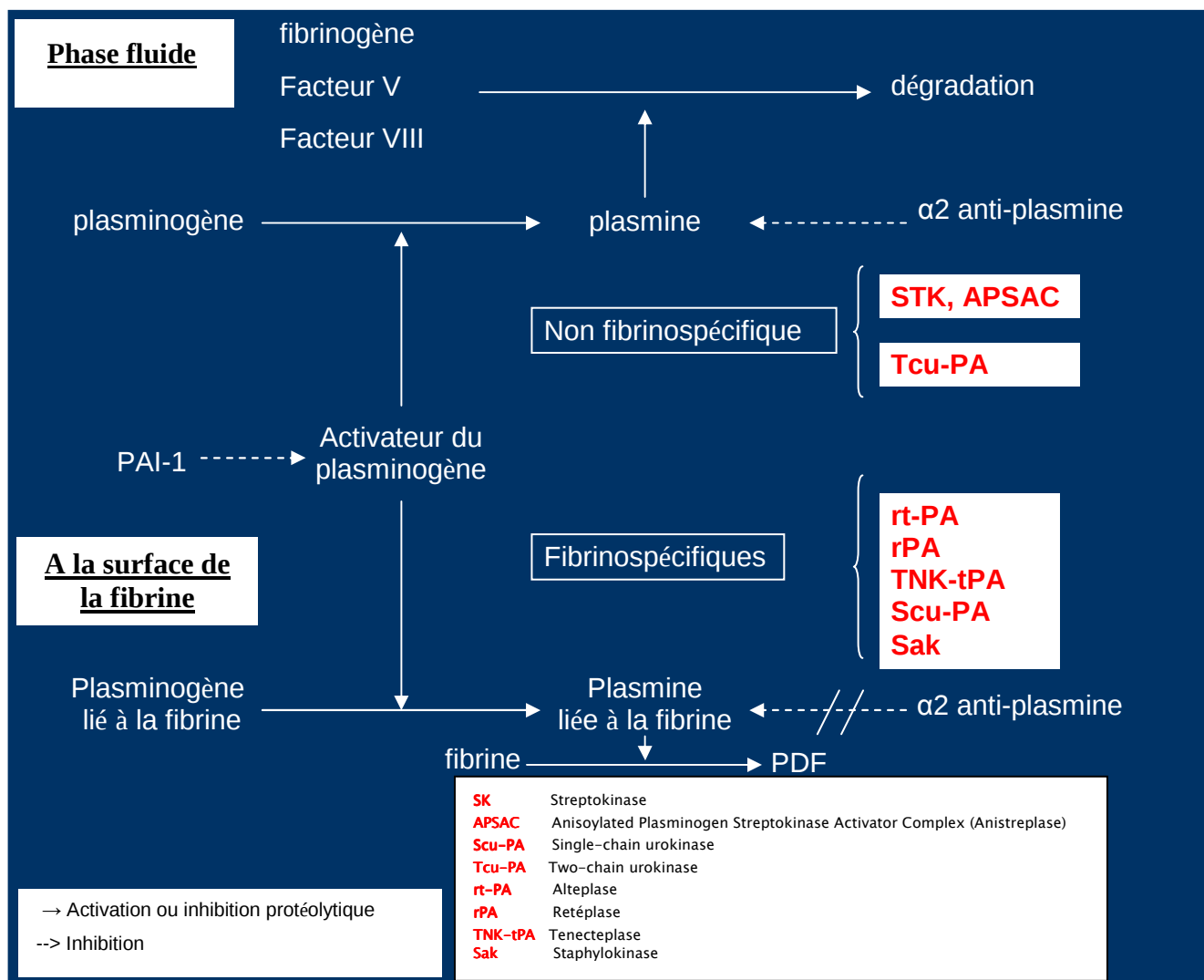


Fig. 47 : la fibrinolyse et les différents agents thrombolytiques⁶¹⁻⁶²

2– Agents fibrinolytiques: Propriétés pharmacologiques et grands essais

Les agents thrombolytiques désignent une classe de médicaments qui activent de manière directe ou indirecte le plasminogène en plasmine, le réel agent thrombolytique étant la plasmine.

L'administration d'un thrombolytique conduit à une production massive de plasmine. Certains agents ont la capacité d'activer préférentiellement le plasminogène lié au thrombus, alors que d'autres ne possèdent pas cette capacité et sont actifs aussi bien sur le plasminogène circulant que sur celui lié à la fibrine. On distingue ainsi entre 2 classes de thrombolytiques : les fibrinospécifiques et les non fibrinospécifiques (Fig.48).

Activateurs non fibrinospécifiques	Activateurs fibrinospécifiques
Ils activent à la fois le plasminogène circulant et le plasminogène lié à la fibrine. La plasmine générée dans le sang circulant est rapidement neutralisé par $\alpha 2$ anti-plasmine.	Ils activent préférentiellement le plasminogène lié à la fibrine ainsi la plasmine est protégée de l'inhibition rapide par $\alpha 2$ anti-plasmine.
Streptokinase (Sédonase®) Anistreplase (APSAC, Eminase®) Two-chain urokinase (tcu-PA)	Altéplase (rt-PA, Actilyse®) Réteplase (rPA, Rapilysin®) Tenecteplase (TNK-tPA, Métalyse®) Single-chain urokinase-PA (Scu-PA) staphylokinase (Sak)

Fig. 48 : différentes classes de thrombolytiques

2-1 Streptokinase

a. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques

La streptokinase est une protéine monocaténaire de 47000 Da produite par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe C⁶³ (Fig.49). Elle n'est pas douée en elle-même de propriétés thrombolytiques. Pour devenir active, elle doit s'associer au plasminogène, et c'est bien ce complexe streptokinase - plasminogène qui hydrolyse le plasminogène en plasmine⁶⁴. En tant qu'agent fibrinolytique non spécifique, la streptokinase entraîne la transformation systémique du plasminogène en plasmine ainsi qu'une déplétion importante du fibrinogène, du plasminogène et des facteurs V et VIII circulants ; ce qui induit, aux doses utilisées dans le traitement de l'IDM, un état de fibrinogénolyse.

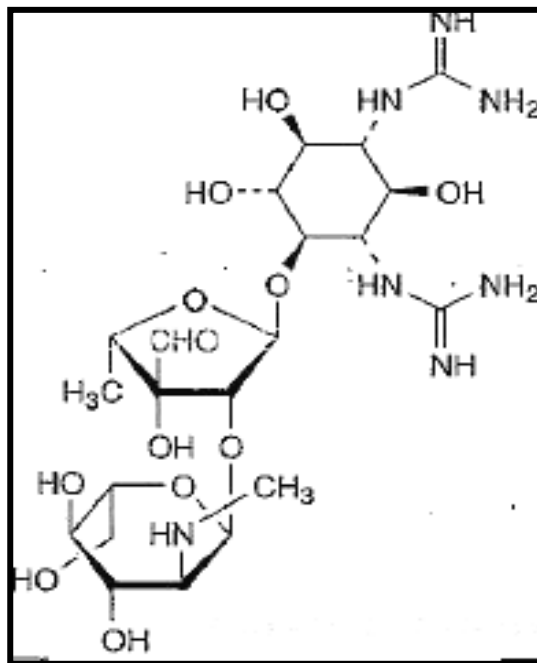


Fig. 49 : Structure moléculaire de la streptokinase

10% des sujets ont, en circulation, des anticorps antistreptococciques neutralisant l'activité de la streptokinase, ceci conduit, en particulier dans les schémas thérapeutiques longs utilisés en pathologie veineuse, à pratiquer systématiquement un bolus de 250000 U de streptokinase avant de démarrer le traitement. Ce bolus n'a que peu d'intérêt si de fortes doses sont administrées, comme c'est le cas dans l'IDM. La streptokinase induit l'apparition d'anticorps anti-streptokinase. Leur titre s'élève rapidement dans la circulation, puis diminue et retourne aux valeurs initiales en 6 à 7 mois⁶⁵⁻⁶⁶. Toute nouvelle injection de streptokinase dans les 6 mois suivant un premier traitement est contre-indiquée. Parmi les autres effets secondaires, ont été décrits des phénomènes d'hypotension avec bradycardie touchant 5 à 10% des sujets et des réactions allergiques, moins fréquentes avec les préparations actuelles de plus haute pureté. La survenue d'un choc anaphylactique a été rapportée dans 0,1 % des cas. Ce produit est éliminé par voie rénale. La demi-vie plasmatique de son activité biologique est voisine de 30 minutes⁶⁷. La posologie de streptokinase recommandée dans le traitement de l'IDM est de 1,5 million d'unités par voie intraveineuse en 30 à 60 minutes⁵⁸.

b. Essais cliniques

Le bénéfice de la streptokinase à la phase aigüe de l'IDM a été démontré par des grands essais randomisés qui ont prouvé un bénéfice significatif sur la préservation de la fonction ventriculaire gauche et sur la survie comparativement au placebo ou au traitement conservateur (Fig.50).

L'étude **GISSI 1** (*The Gruppo Italiano per lo Studio Streptokinasi nell'Infarto Miocardico*) a démontré que l'administration de la streptokinase dans les douze premières heures du début des symptômes réduit la mortalité à 21 jours de 18%⁶⁸.

L'étude **ISIS-2** (*The second International Study of Infarct Survival*) a montré par la suite que la mortalité à 35 jours est réduite de 23% avec l'aspirine seule, de 25% avec la streptokinase seule, et de 42% avec l'association STK + aspirine⁶⁹.

Le bras angiographique de l'étude **GUSTO** (The Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I trial) a montré que les patients recevant la streptokinase, l'aspirine, et l'héparine par voie intraveineuse avaient une perméabilité coronaire à 90 minutes de 60% (grade TIMI 2 ou 3) et un taux de réocclusion à 1 semaine de 5,5%⁷⁰.

Variables	GISSI-1	ISAM1	ISIS-2	EMERAS
Nombre de patients	11,806	1741	17,187	3568
Dose/h	1.5 MU/l	1.5 MU/l	1.5 MU/l	1.5 MU/l
Période de l'étude	2/84–6/85	3/82–3/85	3/85–12/87	1/88–1/91
Limite d'âge	non	<75 ans	non	non
Durée des symptômes (h)	12	6	24	6–24
Aspirine	+/-	oui	randomisée	oui
Héparine IV	+/-	oui	+/-	+/-
Mortalité à n=j	Intrahospitalière	21	35	35

Fig. 50 : Les principaux essais cliniques comparant la streptokinase contre placebo

Malgré la diversification des thrombolytiques, la streptokinase reste le thrombolytique le plus utilisé dans le monde. Elle se distingue par un rapport coût/bénéfice avantageux. Au Maroc, son coût est de 2500 Dh.

Dans notre série, 36% des patients sont thrombolysés par streptokinase à la dose de 1M500 en perfusion continue de 45 minutes précédée d'une corticothérapie systématique (hémisuccinate d'hydrocortisone : 100mg en IVD). Le taux de succès était de 54%. Un traitement antérieur par streptokinase a été considéré une contre-indication à la thrombolyse de même qu'une allergie connue à la streptokinase. Aucune réaction allergique à ce produit n'a été notée.

2-2 Anistreplase

a. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques

L'espoir d'obtenir un agent plus fibrinospécifique qui sera administré en une injection unique avec moins de risque hémorragique, a conduit au développement d'un nouveau thrombolytique : l'anistreplase.

La conception de l'anistreplase était basée sur le fait que la streptokinase, forme rapidement un complexe d'activation avec le plasminogène. Il s'agit d'une véritable « streptokinase retard »⁷¹.

b. Essais cliniques

Les études AIMS⁷² (APSAC Intervention Mortality Study) qui a évalué l'APSAC contre placebo et ISIS-3⁷³ (Third International Study of Infarct Survival) qui l'a comparé avec la streptokinase, ont montré une réduction marquée de la mortalité à 30 jours, mais l'anistreplase n'était pas supérieure à la streptokinase, par contre elle était associée à un risque allergique et hémorragique plus important⁷⁴.

Son antigénécité qui est comparable à celle de la streptokinase, son prix cher et le sur-risque hémorragique ont limité l'usage de ce thrombolytique.

2-3 Urokinase

L'urokinase est une sérine protéase naturelle isolée dès les années 1970 dans les urines et les cultures des cellules embryonnaires humaines.

Il s'agit d'un activateur non fibrinospécifique du plasminogène. La posologie usuelle est de 3 millions d'unités administrés en perfusion intraveineuse pendant 90 minutes.

Elle offre l'avantage, par rapport à la streptokinase, d'une absence d'antigénécité qui permet une réutilisation précoce du produit. Les études lui ont attribué une efficacité comparable à la streptokinase⁷⁵⁻⁷⁶.

L'origine humaine du produit, son coût cher et l'arrivée des thrombolytiques de deuxième génération ont limité la diffusion de ce thrombolytique.

Suite aux résultats cliniques obtenus avec les thrombolytiques de première génération et face à la nécessité de désobstruer le plus rapidement possible le vaisseau occlus, les recherches se sont axées sur l'obtention de produits plus actifs, dénués d'antigénicité, à demi-vie prolongée susceptibles d'être administrés en bolus, et plus spécifiques de la fibrine, propriété susceptible de réduire le risque hémorragique.

Caractéristiques du thrombolytique idéal⁷⁷

- Action rapide
- Administration en bolus
- Spécificité pour la fibrine
- Résistance à l'inhibiteur endogène de la plasmine
- Faible incidence des hémorragies induites
- Pas d'antigénicité
- Coût raisonnable

2-4 Altéplase

a. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques

L'altéplase (Actilyse) correspond à l'activateur tissulaire du plasminogène produit par recombinaison génétique (rt-PA) ¹¹⁵. Cette enzyme est produite par un certain nombre de tissus, notamment l'endothélium vasculaire.

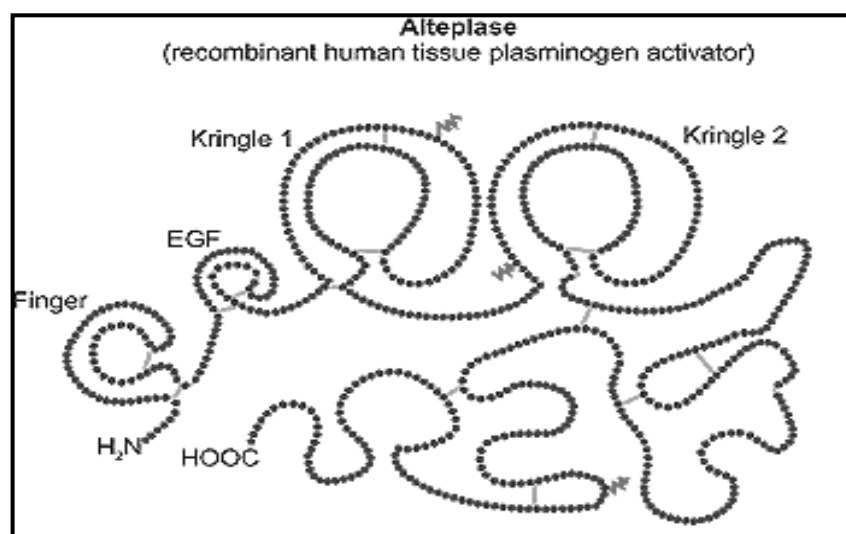


Fig.51 : structure moléculaire de l'altéplase

Il s'agit d'une chaîne monocaténaire de 70 000 Da spontanément active sur le plasminogène. Sous l'effet de la plasmine, il se transforme, après scission d'une liaison Arg-Ile, en une forme bicaténaire 20 à 50 fois plus active sur le plasminogène⁷⁸.

Le rt-PA est doué d'une fibrinospécificité relative et se lie de préférence aux thrombus préformés et les dissout tout en évitant une activation importante du plasminogène dans la circulation systémique. Malgré cette spécificité pour la fibrine, aux doses thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'IDM, le rt-PA est responsable d'un état de fibrinogénolyse, plus modeste cependant que celui induit par les thrombolytiques de première génération⁷⁹⁻⁸⁰. Ce produit est doté d'une demi-vie courte de 5 minutes. Son élimination est essentiellement hépatique.

b. Essais cliniques

Les résultats de l'essai GUSTO-I (the Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries), qui a comparé (en association avec l'héparine) l'altéplase en protocole accéléré à la streptokinase montrent une réduction significative de la mortalité à 30 jours sous altéplase par rapport à la streptokinase (6,3 % vs 7,3 % p = 0,001). A la 90e minute, l'altéplase permettait l'obtention d'un grade TIMI 3 chez 54 % des patients (32 % avec la streptokinase). Cet effet est obtenu au prix d'une légère élévation du risque d'hémorragie intracérébrale (0,72 % sous rt-PA ; 0,49-0,54 % sous streptokinase)⁸¹ (Fig.52).

Variables	Streptokinase + Héparine sous-cutané	Streptokinase + Héparine IV	rtPA accéléré + Héparine IV	association rtPA + STK et héparine IV	p
Nombre de patients	9,796	10,377	10,344	10,328	
Mortalité à 30j %	7.2	7.4	6.3	7.0	0.005
Bénéfice clinique net	7.7	7.9	6.9	7.6	0.006
Mortalité à 24h %	2.8	2.9	2.3	2.8	0.005
Saignement cérébral %	0.5	0.5	0.7	0.9	0.03
Insuffisance cardiaque %	17.5	16.8	15.2	16.8	< 0.001
Choc cardiogénique %	6.9	6.3	5.1	6.1	< 0.001
Bras angiographique:					
Nombre de patients	293	283	292	299	
TIMI 2 ou 3 à 90 min %	54	60	81	73	< 0.001
TIMI 3 à 90 min %	29	32	54	38	< 0.001

Fig. 52 : Les résultats de l'étude GUSTO⁸¹

L'étude COBALT (the Continuous Infusion vs Double-Bolus Administration of Altéplase), comparant le double bolus d'altéplase par rapport à une infusion continue sur 90 min, a conclu à la supériorité de ce dernier protocole⁸².

Actuellement la posologie recommandée est de 15 mg en bolus intraveineux, puis 0,75 mg/kg en perfusion continue sur 30 min sans dépasser 50 mg, puis 0,5 mg/kg en 60 min, en ne dépassant pas une dose totale de 100 mg (1 mg/kg en cas de poids inférieur à 60 kg) ⁵⁸.

Le rt-PA s'est révélé ainsi plus efficace que la streptokinase.

Malgré cet effet, la nature de la molécule n'est pas apparue discriminante d'emblée sur la mortalité. Les recherches se sont poursuivies afin d'arriver au thrombolytique idéal. Plusieurs nouveaux thrombolytiques ont été élaboré. Ceux-ci comprennent les mutants et les variants du tPA.

2-5 Retéplase

a. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques

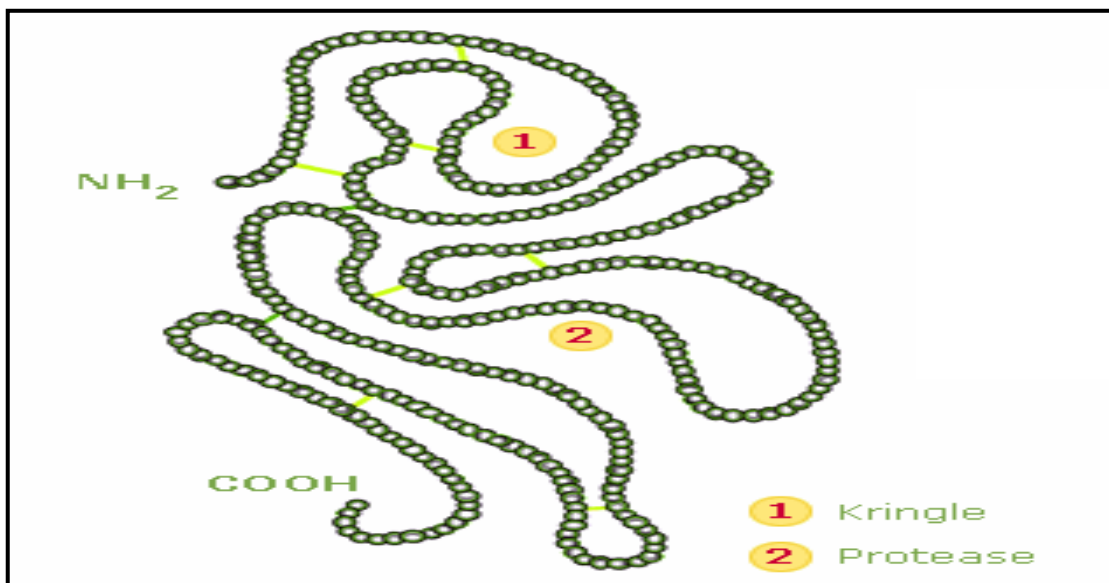


Fig.53: structure moléculaire de la retéplase

Le retéplase (rPA) (Rapilysin) en est la première démonstration. Il dérive du t-PA dont il ne conserve que les domaines kringle 2 et protéase. Cette délétion de

Val4 à Glu175 est responsable d'une liaison à la fibrine cinq fois plus faible que pour le t-PA natif. Sa demi-vie est prolongée à 16 minutes⁸³. Il est prescrit sous la forme de deux bolus de 10 UI à 30 minutes d'intervalle⁵⁸.

b. Essais cliniques

L'étude RAPID II (The second, the Retéplase Angiographic Phase II International Dose-Finding) est une étude angiographique qui a attribué au retéplase des capacités supérieures à celles de l'altéplase en administration accélérée, 59,9 % vs 45,2% des patients avaient atteint le grade angiographique TIMI III à 90 minutes⁸⁴.

Pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du retéplase et pour confirmer encore une fois les résultats angiographiques prometteurs de l'étude RAPID II, l'étude INJECT (the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics) a comparé le retéplase par rapport à la streptokinase, l'étude a démontré que le retéplase est au moins équivalent à la streptokinase en terme de mortalité⁸⁵.

Par la suite l'essai GUSTO III, comparant le retéplase à l'altéplase en protocole accéléré, n'a pas montré de différence statistiquement significative sur la mortalité à 30 jours⁸⁶ (Fig.54).

L'étude	nombre de patients	la mortalité à 30-35 jours en %	AVC hémorragique
INJECT			
Retéplase 10UI plus 10UI	3004	9,02	0,77
Streptokinase 1,5 MU	3006	9,53	0,37
GUSTO-III			
Retéplase 10UI plus 10UI	10138	7,47	0,91
Alteplase accélérée	4921	7,24	0,87

MU= million d'unités

Fig.54 : effets comparatifs du retéplase

2-6 Tenectéplase

a. Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques

Le tenectéplase (ou t-PA TNK) dérive également du rt-PA. Deux substitutions portant sur des sites de glycosylation sont à l'origine d'une clairance quatre fois plus lente que celle du t-PA natif (Fig.55). Une asparagine remplace la thréonine103

et la glutamine¹¹⁷. Sa demi-vie est ainsi prolongée à 17 ± 7 minutes⁸⁷. Une séquence de quatre acides aminés (296–299) impliquée dans l'interaction du t-PA avec son inhibiteur cible, le PAI-1, a été repérée. Ces acides aminés ont été remplacés par des acides aminés de charge inverse, créant ainsi un t-PA 200 fois plus résistant au PAI – I. De cette dernière modification résulte un t-PA plus actif au niveau du caillot car non inhibé par les fortes quantités de PAI-1 plaquettaire présentes localement⁸⁸. L'affinité de cette molécule pour la fibrine est également 14 fois supérieure à celle du t-PA natif, ce qui permet d'espérer une reperfusion plus rapide et une plus faible déplétion en fibrinogène circulant.

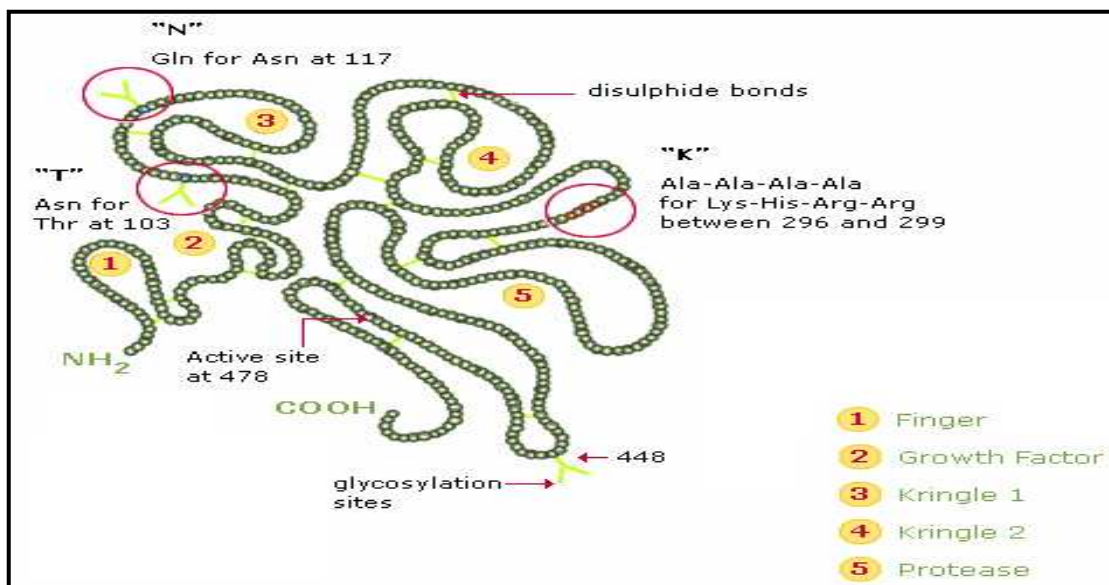


Fig.55 : structure moléculaire de la tenecteplase

b. Essais cliniques

L'étude TIMI-10A (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B) a noté chez des patients traités par des posologies croissantes (de 30 à 50 mg), une faible diminution du fibrinogène et du plasminogène circulant ⁸⁹.

L'étude TIMI-10B montre qu'à la dose de 40 mg le tenecteplase induit le même pourcentage de grade TIMI III à 90 minutes que le t-PA en administration accélérée (63 %)⁸⁹.

Les études TIMI-10B et ASSENT 1⁹⁰ (Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissueplasminogen activator in acute myocardial infarction) ont souligné l'importance de réduire les doses d'héparine chez les patients de faible poids, et elles ont montré l'utilité d'adapter la dose de tenecteplase au poids du patient.

Le grand essai ASSENT 2 a validé l'utilisation de ce produit en un seul bolus adapté au poids, en montrant des niveaux de mortalité à 30 jours et d'hémorragie cérébrale identiques à ceux obtenus pour le rt-PA en administration accélérée, avec une diminution de l'incidence des hémorragies extra-cérébrales⁹¹. Néanmoins, 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 % $p = 0,018$) : la fibrino-spécificité du TNK-tPA explique probablement cette meilleure efficacité sur un caillot «vieilli» donc plus riche en fibrine. Le suivi à 1 an confirme l'équivalence de mortalité (9,2 %) de ces 2 thrombolytiques et le bénéfice du TNK-tPA pour les patients traités après la 4^{ème} heure (Fig.56).

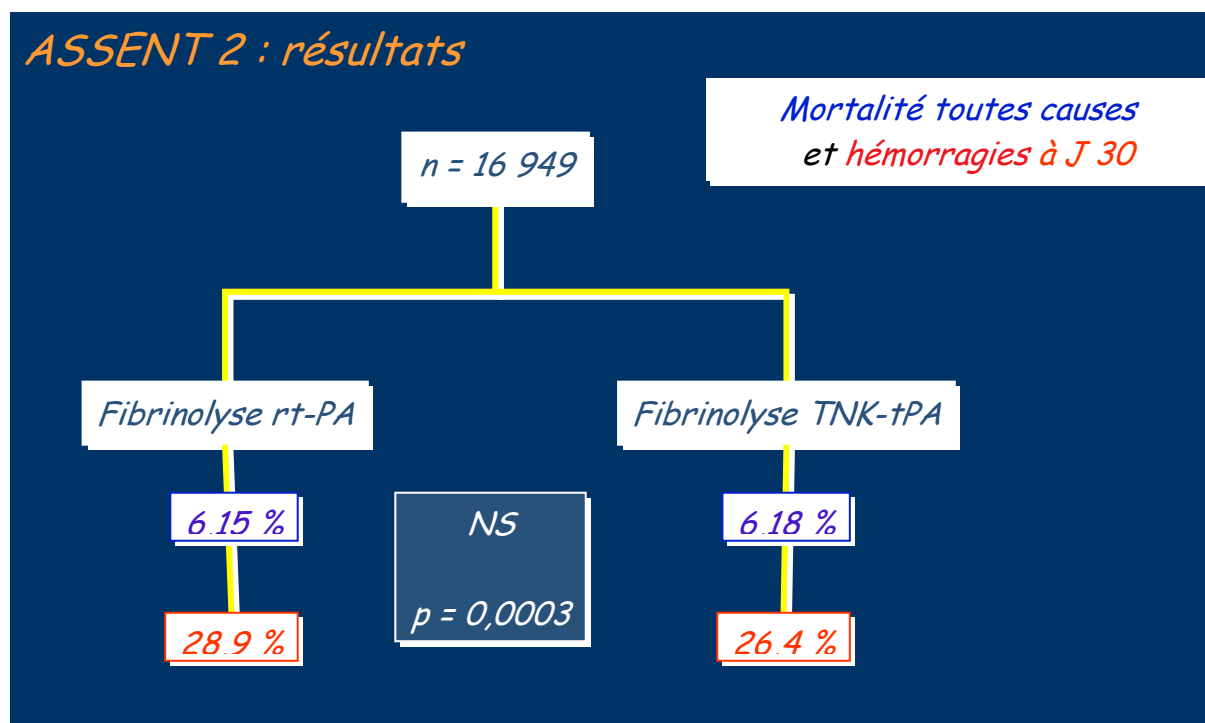


Fig. 56 : Les résultats de l'étude ASSENT 2

Le tenecteplase est vendu en flacon de 52,5 mg d'agent actif. Le produit est fourni avec un flacon de 10 ml d'eau stérile pour administration d'un seul bolus par voie intraveineuse en fonction du poids et ce en 5 à 10 secondes.

La dose recommandée varie de 30 à 50 mg, soit environ 0,5 mg/Kg de poids du patient⁵⁸.

Son prix cher (20 000 DH) limite l'usage de ce thrombolytique. Au Maroc, le tenecteplase n'est remboursé que par les organismes d'assurance militaire. Il est le thrombolytique le plus utilisé dans notre série (64%), avec un taux de succès de 81%.

2-7 Récapitulatif

a. Choix du thrombolytique

L'essai GUSTO 1 a démontré la supériorité de l'altéplase (Actilyse®) sur la streptokinase concernant la mortalité à 30 jours. Le reteplase n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'altéplase. L'étude ASSENT-2 comparant le rt-PA au TNK-tPA sur la mortalité à 30 jours confirme une efficacité similaire des deux produits (6,15 % vs 6,18 %).

Par contre L'administration du tenecteplase en bolus comporte beaucoup d'avantages : la réduction du temps de latence entre la prise de décision d'une thrombolyse et sa réalisation effective («délai de traitement»), la diminution de la quantité du matériel nécessaire (seringues auto-pousseuses) à l'administration du produit, le calcul simplifié de la posologie et l'obtention d'une efficacité plus rapide.

Ainsi, quatre molécules ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché pour la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la streptokinase, l'altéplase, le reteplase et le tenecteplase⁵⁹.

Avant la sixième heure, il est recommandé d'utiliser l'altéplase, ou le tenecteplase plutôt que la streptokinase^{59bis}.

b. Tableaux récapitulatifs des différentes caractéristiques et des posologies des agents thrombolytiques

	Streptokinase SEDONASE®	Altéplase ACTILYSE®	Tenectéplase METALYSE®
Bolus	Non	Non	Oui
Antigénicité	Oui	Non	Non
Allergie	Oui	Non	Non
Reperfusion	50 %	75 %	75 %
TIMI 3	32 %	54 %	63 %
Fibrino-spécificité	Non	Oui	Oui
Coût	2500 DH	20.000 DH	20.000 DH

Fig.57 : tableau illustrant les caractéristiques des différents thrombolytiques

Streptokinase (Sédonase®)

1,5 millions d'unité dans 100 ml de glucose 5% ou NaCl 0,9% sur 60 minutes i.v.

Altéplase (Actilyse®)

15 mg en bolus i.v. sur 1–2 minutes, suivi de
0,75 mg/kg sur 30 minutes i.v. (50 mg au maximum), suivi de
0,5 mg/kg sur 60 minutes i.v. (35 mg au maximum)
dose totale: pas plus de 100 mg

Retéplase (Rapilysin®)

bolus 10 unités i.v. sur 2 minutes, suivi de
bolus 10 unités i.v. sur 2 minutes après 30 minutes

Tenectéplase (Métalyse®)

bolus unique i.v. sur 5–10 secondes en fonction du poids corporel:
<60 kg: 30 mg 60 à 70 kg: 35 mg
70 à 80 kg: 40 mg 80 à 90 kg: 45 mg
90 kg: 50 mg

Fig.58 : dosages recommandés pour les thrombolytiques⁵⁸

3– Traitement adjuvant

3-1 Traitement antithrombotique⁹²

La lyse du caillot par les agents fibrinolytiques libère des plaquettes activées, ce qui expose au risque d'une réocclusion précoce, d'où la nécessité de l'adjonction au traitement thrombolytique d'anti-plaquettaires et d'agents anticoagulants (Fig.59).

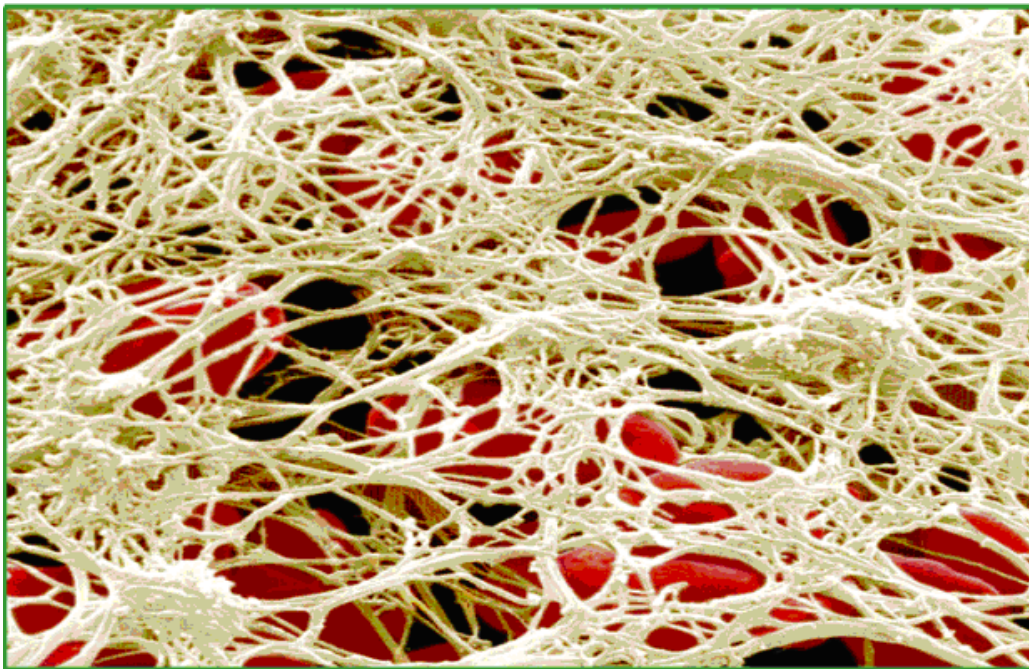


Fig.59 : filaments de fibrine entourant les plaquettes activées

a. Aspirine

L'aspirine est la thérapeutique de base des SCA ST+. Cet antiagrégant plaquettaire est très efficace et améliore le pronostic des patients.

A la dose minimale de 160 mg *peros*, l'aspirine diminue la mortalité à 35 jours de 23% avec un effet additif en association avec la Streptokinase (diminution de la mortalité de 42%). Cette association validée avec la Streptokinase dans l'étude ISIS-2⁶⁹ a été transposée avec les nouveaux thrombolytiques (Fig. 60). Son administration doit être faite en préhospitalier, le plus souvent par 250 mg en IVD.

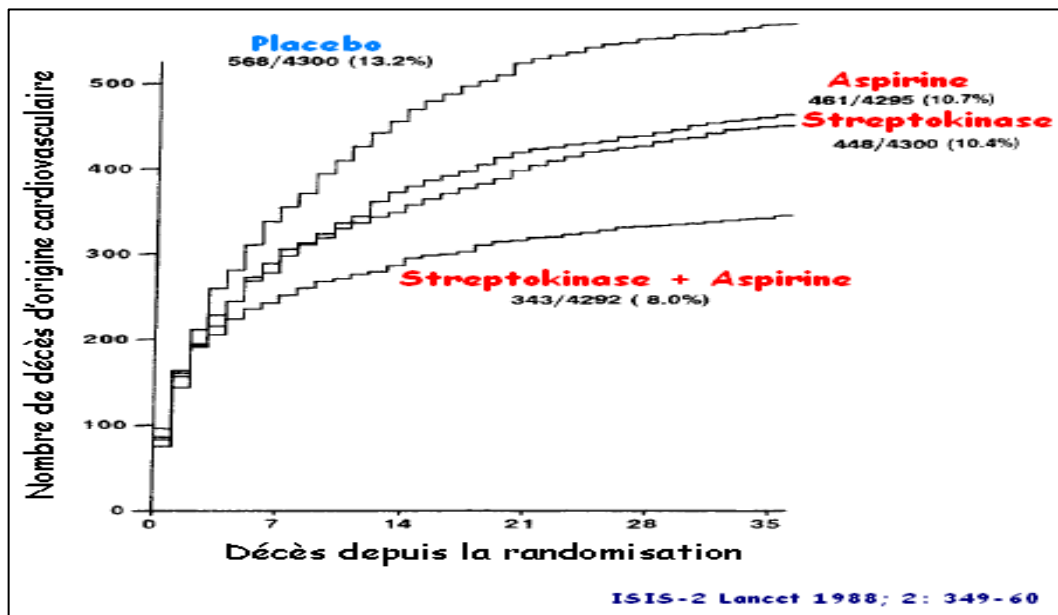


Fig. 60 : résultats de l'étude ISIS 2

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

b. Clopidogrel

Parmi les faits marquants de l'année 2005, on retiendra la publication des études CLARITY et COMMIT, qui ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance du Clopidogrel dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST.

L'étude CLARITY-TIMI 28⁹³ avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du Clopidogrel en association avec l'aspirine à celles du placebo chez des patients ayant un IDM et recevant un traitement fibrinolytique (Fig.61).

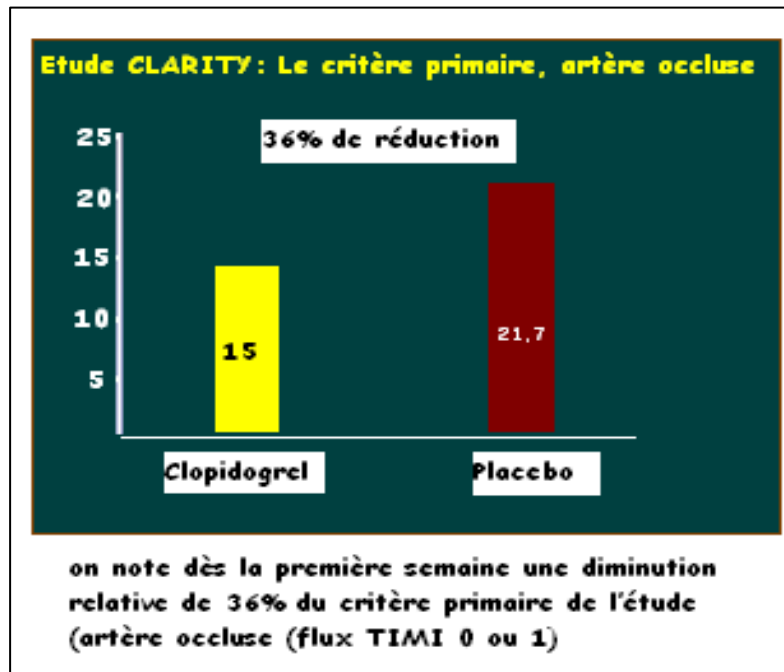


Fig.61 : Les résultats de l'étude CLARITY

Dans le groupe ayant reçu le Clopidogrel, on note dès la première semaine une diminution relative de 36% du critère primaire de l'étude (artère occluse (flux TIMI 0 ou 1)). Ce bénéfice persiste à 30 jours.

Par ailleurs, la tolérance est excellente : aucune différence significative de l'incidence des saignements majeurs et des hémorragies cérébrales n'a été notée.

Ces résultats ont été confirmés par l'étude chinoise COMITT/CCS2⁹⁴ qui a comparé le Clopidogrel sans dose de charge au placebo dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST dont 50 % furent thrombolysés. À 30 jours, le clopidogrel a réduit de 7 % le risque relatif de décès et de 9 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (récidive d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès). Là encore, l'incidence des saignements majeurs était semblable dans les deux groupes.

Actuellement, le clopidogrel avec dose de charge (300mg, de préférence 600mg) est recommandé en association avec la thrombolyse⁵⁸.

Dans notre étude, la dose utilisée chez nos patients était 600mg en dose de charge pour les patients âgés de moins de 75 ans et 75 mg pour les patients âgés de plus de 75 ans.

c. Héparine

L'association de l'héparine non fractionnée aux agents thrombolytiques est indiquée à cause du risque élevé d'événements thrombotiques et de la faible mobilisation des patients.

La dose d'HNF repose sur les données d'ASSENT 2⁹⁵ en association avec le TNK-tPA et le rtPA, et comporte un bolus de 60UI/Kg sans dépasser 4000 UI suivi d'une perfusion de 12UI/Kg/H avec un maximum de 800 UI/h en effectuant un contrôle de la coagulation dès la 3^{ème} heure, et ce pendant 48 heures.

Actuellement, les héparines de bas poids moléculaire, vu leur facilité d'emploi et la diminution de l'incidence des thrombopénies, ont gagné leur place officiellement en association avec la thrombolyse suite aux résultats des études ASSENT 3⁹⁶ et EXTRACT-TIMI 25⁹⁷.

L'étude ASSENT 3 a démontré que l'enoxaparine peut remplacer l'héparine non fractionnée en association avec le tenecteplase chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale.

L'étude EXTRACT-TIMI 25 a validé définitivement l'usage d'une HBPM (enoxaparine) dans la thrombolyse (streptokinase, tenecteplase, reteplase et altéplase) de l'IDM en démontrant une réduction de 33 % des récurrences d'infarctus à 48h. Cependant une augmentation de 53 % des hémorragies majeures avec l'enoxaparine a été notée, mais le bénéfice clinique net, associant les critères d'efficacité (décès, IDM non fatal) et de sécurité (hémorragies majeures non fatales) restait en faveur de l'enoxaparine (Fig.62).

Evènements cliniques	Enoxaparine N=10256	HNF N=10231	RR	p
Critère primaire: décès ou IDM (n,%)	1017 (9,9%)	1223 (12%)	0,83	<0,001
Décès	708 (6,9%)	765 (7,5%)	0,92	0,11
Infarctus non fatals	309 (3%)	458 (4,5%)	0,67	<0,001
Hémorragies majeures	211 (2,1%)	138 (1,4%)	1,53	<0,001
Bénéfice clinique net: décès, IDM non fatal, hémorragies majeures non fatales	1128(11%)	1305 (12,8%)	0,86	<0,001

Fig. 62 : Les résultats de l'étude EXTRACT-TIMI 25

Suite aux résultats de cette étude, l'énoxaparine a obtenu l'AMM en association avec la thrombolyse à la phase aiguë de l'IDM aux doses suivantes⁵⁸ :

- 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 1 mg/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 ont été mis sous enoxaparine pendant 5 jours (classe IA selon les recommandations européennes⁵⁸)

Pour les patients thrombolysés par la streptokinase, l'héparine non fractionnée est recommandée avec un niveau de preuve moins évident (recommandation classe IIa C) ⁵⁸. Quant à l'énoxaparine, l'étude AMI-SK et surtout l'étude EXTRACT-TIMI 25 ont validé son usage avec la streptokinase selon le même protocole (recommandation classe IIa B).

Dans notre étude, l'héparine non fractionnée est la plus utilisée (94%) avec la streptokinase, elle est administrée dès la normalisation du taux de fibrinogène, après les premières 24 heures le relais est assuré par l'énoxaparine.

d. Fondaparinux

L'étude OASIS-6 a comparé le fondaparinux soit à l'HNF, soit au placebo chez des patients avec SCA ST+ dont 45 % ont été traités par fibrinolyse⁹⁸. La mortalité et le taux de réinfarctus à 30 jours, ont été réduits significativement.

Le Fondaparinux est recommandé avec la streptokinase (classe IIa B). Il n'a pas l'AMM avec le tenecteplase⁵⁸.

e. Les dérivés de l'hirudine

La méta-analyse du Direct Thrombin Inhibitor Trialists' collaborative Group⁹⁹ et l'essai HERO 2¹⁰⁰ concluent à une supériorité des inhibiteurs directs de la thrombine (particulièrement l'hirudine et la bivalirudine) sur l'héparine non fractionnée en réduisant les récives d'infarctus sans toutefois influencer la mortalité globale. Le risque hémorragique est identique.

Dans l'attente d'études complémentaires, les inhibiteurs directs de la thrombine ne sont pas recommandés actuellement en routine à la place de l'héparine chez les patients bénéficiant d'une thrombolyse⁵⁸.

f. Les anti-GPIIb/IIIa

L'espoir d'obtenir des meilleurs taux de perméabilité coronaire sans pour autant augmenter le risque hémorragique a conduit à l'association des anti-GPIIbIIIa (abciximab) avec une dose réduite de thrombolytique.

Les espoirs suscités par les études angiographiques¹⁰⁰⁻¹⁰¹ (flux TIMI 3 à 90 minutes de 77%) ne furent pas confirmés par deux grands essais cliniques (ASSENT-3⁹⁶ avec le TNK-TPA et GUSTO-V¹⁰² avec le reteplase). Ces études ont montré que l'équivalence d'efficacité de cette association par rapport à la thrombolyse pleine dose n'était obtenue qu'au prix d'une augmentation inacceptable de 50 % des hémorragies extracérébrales majeures (de 2 à 4 %). En 2008, l'étude FINESSE¹⁰³ utilisant le reteplase demi-dose + abciximab a confirmé ces résultats.

Actuellement, cette association n'est pas recommandée par l'ESC⁵⁸.

3-2 Les anti-ischémiques

Malgré les effets bénéfiques des nitrés évoqués par Yusuf en 1990, sur la base d'une méta-analyse¹⁰⁴, les études GISSI 3¹⁰⁵ en 1994 et ISIS 4¹⁰⁶ en 1995 montrent que la perfusion intraveineuse de nitroprussiate de sodium ou nitroglycérine n'a aucun bénéfice sur la survie. Dans notre étude, les dérivés nitrés étaient réservés aux patients présentant des chiffres tensionnels élevés, et aux patients en OAP en association avec les diurétiques.

Les bêtabloqueurs peuvent être utiles pour calmer la douleur. Ils diminuent la demande du myocarde en oxygène et ils réduisent l'ischémie. Leur effet bénéfique sur la mortalité est prouvé avec la thrombolyse dans l'étude TIMI2b¹⁰⁷. Les bêtabloqueurs administrés par voie veineuse diminuent la mortalité hospitalière¹⁰⁸ surtout chez les patients à haut risque. Dans notre étude, 23 patients (20%) uniquement ont été traités par des bêtabloqueurs. En effet, 18% de nos patients avaient une fréquence cardiaque < 65 bpm, et 20% avaient une insuffisance cardiaque congestive, ce qui explique la sous-utilisation des bêta-bloqueurs (20%) dans notre série.

Les IEC devraient être prescrits dans les 24 heures chez les patients hémodynamiquement stables¹⁰⁹ en raison de leur effet bénéfique sur la mortalité, démontré dans quatre grandes études : CONSENSUS-2¹¹⁰, ISIS-4¹¹¹, GISSI-3¹¹², CCS1¹¹³. Dans notre étude, presque la moitié des patients (44%) ont reçu un IEC.

C. Quels résultats ?

1. La reperfusion et la perméabilité artérielle

Dans l'étude GUSTO les principaux critères d'efficacité du traitement thrombolytique sont : la précocité d'administration du thrombolytique (inférieure à 6 heures), l'âge du sujet (mauvais pronostic après 75 ans), l'absence de choc cardiogénique ou d'antécédent de pontage coronaire. Le sexe, l'hypertension artérielle et le diabète ne semblent pas affecter l'efficacité du traitement en terme de mortalité⁸¹.

Dans notre étude, les critères de reperfusion ont été obtenus chez 81 patients (71%), et 30% de ces patients avaient une fonction systolique altérée (voir fig. 64 cas clinique n°:1). En effet, le bras angiographique de l'étude GUSTO 1 démontre clairement que seule la restauration rapide d'un flux coronaire normal (flux TIMI 3) s'accompagne d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et d'une baisse de la mortalité à 30 jours (Fig.63).

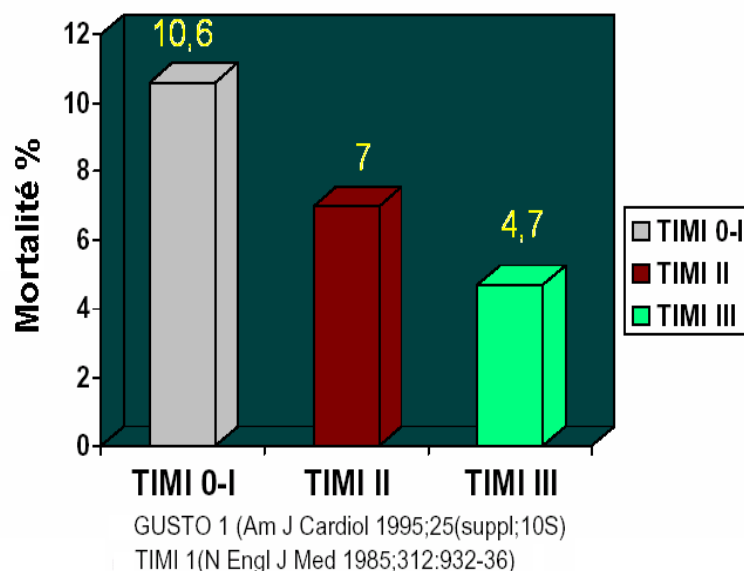


Fig. 63 : corrélation entre taux de mortalité et flux TIMI



Dans ce contexte, nous rapportons dans notre étude le cas d'un patient de 71 ans qui a été thrombolysé à H2 pour un infarctus antérieur.

L'évolution immédiate était favorable avec disparition de la douleur thoracique et régression du sus-décalage à 90 minutes.

Le contrôle échographique a objectivé une dysfonction ventriculaire gauche sévère avec une akinésie apicale.

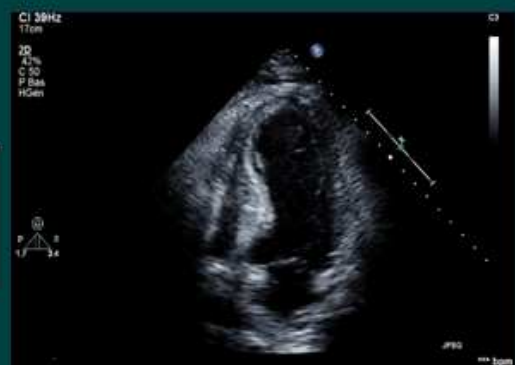


Fig. 64: Cas clinique n°1

En effet, il apparaît d'emblée que ce type de flux de reperfusion optimale n'est obtenu que dans 32% avec la streptokinase, 54% avec l'altéplase et 63% avec le tenecteplase ce qui constitue une des limites majeures de la thrombolyse (Fig.65, 66).

	Streptokinase SEDONASE®	Alteplase ACTILYSE®	Tenecteplase METALYSE®
Reperfusion	50 %	75 %	75 %
TIMI 3	32 %	54 %	63 %

Fig.65: flux TIMI en fonction du thrombolytique

Les grades TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Les grades TIMI permettent de définir la perméabilité des artères coronaires à partir des résultats angiographiques obtenus, une artère coronaire est considérée comme perméable si le flux TIMI est de grade 2 ou 3.

- **Flux TIMI 0** : absence de flux antérograde au-delà de l'occlusion ;
- **Flux TIMI 1** : présence d'une pénétration partielle du produit de contraste après l'occlusion et d'une opacification distale incomplète ;
- **Flux TIMI 2** : opacification complète du lit distal mais ralentie.
- **Flux TIMI 3** : opacification complète du lit distal sans retard.

Fig.66: classification TIMI

Ainsi, la rapidité et la qualité de la reperfusion différencient les thrombolytiques les uns par rapport aux autres. Leur capacité à obtenir le plus précocement possible le taux le plus élevé possible de grade TIMI 3 est déterminante sachant que au-delà de la 180e minute, les taux de reperfusion s'équilibrent quel que soit le thrombolytique considéré¹¹⁴. Autant dire que à l'heure actuelle, l'essentiel des efforts de recherche porte sur l'augmentation de la capacité du régime thrombolytique à obtenir le plus précocement possible un taux de flux TIMI 3 le plus élevé possible.

La figure 67 illustre les différents grades TIMI obtenus avec les thrombolytiques :

Perméabilité TIMI 3 et TIMI 2+3 Résultats du bras angiographique de l'étude GUSTO				
	90min %	180min %	24h %	5-7jours %
TIMI 3				
Streptokinase	<u>32,6</u>	43,5	42,3	59,1
Alteplase	<u>53,6</u>	42,1	45,5	62,1
TIMI 2+3				
Streptokinase	61	76,1	80,4	86
Alteplase	80,8	76,8	87,1	86,2

Mortalité à 30 jours en fonction du grade TIMI d'après GUSTO			
Grade TIMI	Streptokinase (n=286)	Alteplase (n=292)	Mortalité à 30 jours (%)
0	83 (29%)	41 (14%)	8,4
1	29 (10%)	14 (5%)	9,2
2	90 (28%)	79 (27%)	7,9
3	94 (33%)	158 (54%)	4,0

Taux de TIMI 3 à 90 minutes obtenu pour la tenecteplase dans l'étude TIMI 10A	
Dose de TNK-tPA (mg)	TIMI grade 3 à 90 min (%)
5	0
7,5	60
10	40
15	17
20	29
30	59

Fig.67 : résultats des études GUSTO et TIMI 10A illustrant les différents flux TIMI en fonction du thrombolytique

2. La réocclusion

La réocclusion après une reperfusion initiale réussie survient dans 5 à 10 % des cas. Dans notre série, la réocclusion est survenue chez 4 patients (3,5%). Elle est liée à la fois au degré de la sténose résiduelle et à la présence de thrombus et d'une plaque athéromateuse rompue demeurant active. Le rôle particulièrement délétère de la réocclusion secondaire sur la fonction ventriculaire gauche est bien établi¹¹⁵. De la même façon, on connaît le rôle favorable que joue le maintien de la perméabilité sur la préservation de la fonction ventriculaire gauche et l'évolution clinique à long terme grâce à la prévention du remodelage ventriculaire¹¹⁶.

3. Les complications hémorragiques

C'est le principal problème du traitement thrombolytique. Dans l'étude GUSTO-1, les complications hémorragiques sévères et/ou nécessitant une transfusion sanguine ont concerné 10 à 15 % des patients¹¹⁷⁻¹¹⁸, 77 % des hémorragies survenaient les 24 premières heures suivant la thrombolyse. La plus redoutable d'entre elles est l'hémorragie intracrânienne.

Les hémorragies cérébrales intéressent 1,4 % des patients thrombolysés et font toute la gravité pronostique des complications hémorragiques (72 % de décès ou d'handicap résiduel) ¹¹⁹. Dans notre série 2 patients ont présenté un AVC hémorragique (1,76%), l'évolution hospitalière était favorable.

En effet, ce risque est indissociable du traitement thrombolytique ; il est estimé entre 0,3 et 0,5 % dans les études randomisées, et par conséquent sûrement plus élevé dans « le monde réel ». Une sélection rigoureuse des patients doit permettre de le maintenir à un niveau extrêmement faible.

Quatre facteurs prédictifs sont reconnus : l'âge supérieur à 75 ans, le poids inférieur à 70 kg, l'HTA, et l'utilisation du tPA. La présence d'un de ces quatre facteurs augmente le risque d'AVC de 0,75 à 3,5 %.

Dans l'étude ASSENT-2⁹¹, l'utilisation du TNK-tPA (comparé au rtPA) diminue la fréquence des saignements sévères extra-cérébraux (4,66 % vs 5,94 % $p = 0,0002$) mais pas celle des hémorragies intra-cérébrales (0,93 % vs 0,94 %).

4. la détection de la reperfusion⁴⁷

La détection de la reperfusion demeure le principal écueil du traitement thrombolytique en pratique quotidienne. Elle est fondée sur un faisceau d'arguments cliniques et électrocardiographiques. La disparition de la douleur, la régression brutale du sus-décalage du segment ST, la survenue d'un rythme idioventriculaire accéléré sont les principaux signes de reperfusion.

La disparition de la douleur et la résolution complète du sus-décalage du segment ST (régression du sus-décalage $\geq 70\%$ par rapport à l'ECG initial) traduisent une recanalisation coronaire TIMI 3 dans 79 % des cas¹²⁰.

Les modifications dynamiques de la repolarisation, détectées sur l'électrocardiogramme 12 dérives, sont plus pertinentes pour appréhender à la fois la reperfusion et le pronostic à court et à moyen terme¹²¹.

4-1 La résolution du sus-décalage de ST

Le retour complet à la ligne isoélectrique du segment ST est un bon marqueur de recanalisation épicaudique, mais également de la reperfusion tissulaire. Cette résolution du segment ST est corrélée à la survie à long terme aussi bien après fibrinolyse qu'après angioplastie au cours de l'IDM.

La stratification a été proposée à partir de plusieurs paramètres électrocardiographiques : résolution du segment ST en pourcentage par rapport à la dérivation présentant le sus décalage le plus important, régression de la somme des segments ST sus-décalés ou sus-décalage persistant en valeur absolue sur la dérivation présentant initialement le sus-décalage le plus important. Dans le contexte de l'urgence, on peut proposer de choisir comme critère de reperfusion le plus sensible (70%) une régression du segment ST $>$ ou égale à 50%, et comme

critère le plus spécifique (79%) la régression de la somme des segments ST sus-décalés $>$ ou égale à 70%.

Dans notre série, on a retenu comme critère de reperfusion une diminution du sus-décalage du segment ST de $>$ de 50%, ce qui a été observée dans 71% des cas (voir fig.68 cas clinique 2).

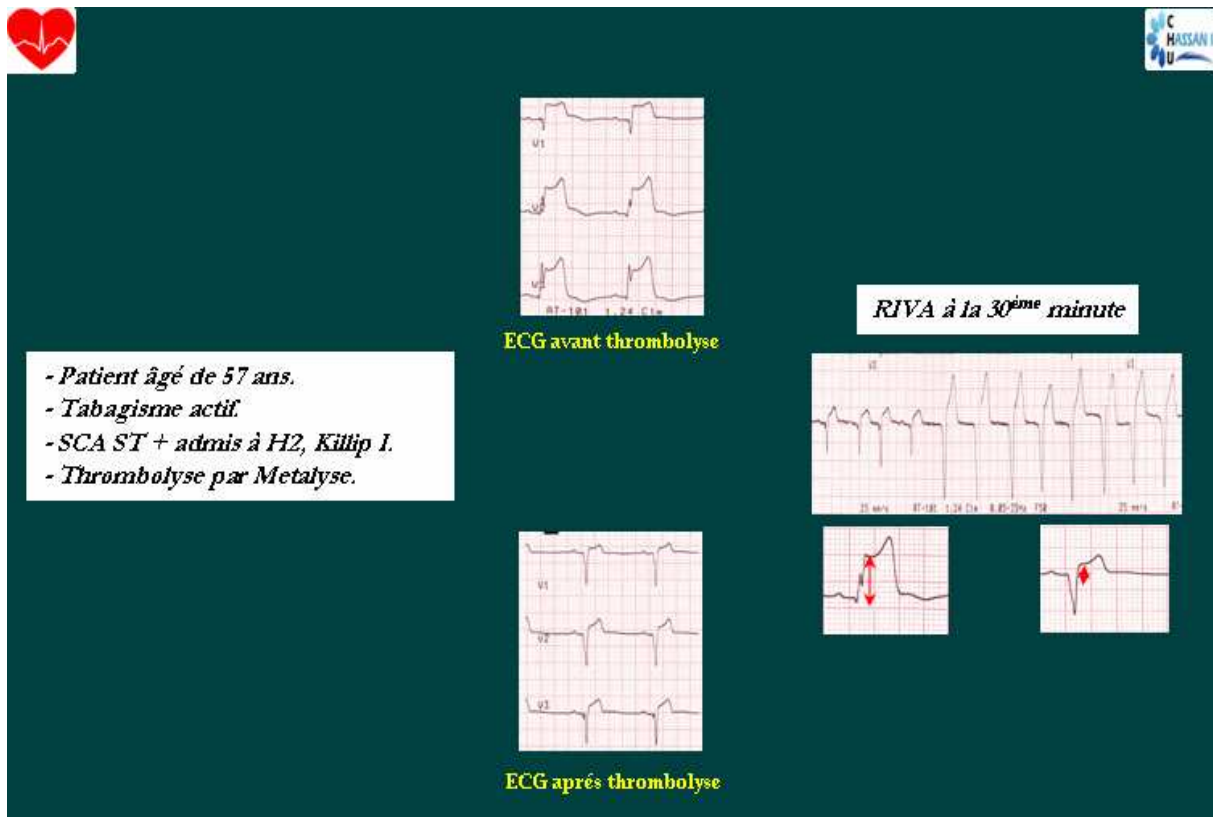


Fig. 68 : Cas clinique n°2

Plusieurs études ont décrit la relation entre les modifications électrocardiographiques et la perméabilité de l'artère occluse à la coronarographie chez les patients thrombolysés. En effet, la résolution du segment ST est corrélée à la reperméabilisation de l'artère responsable de l'infarctus alors que l'absence de résolution est associée dans 49 % des cas à un flux TIMI 3 de l'artère préalablement occluse (voir fig.69 cas clinique n°3).

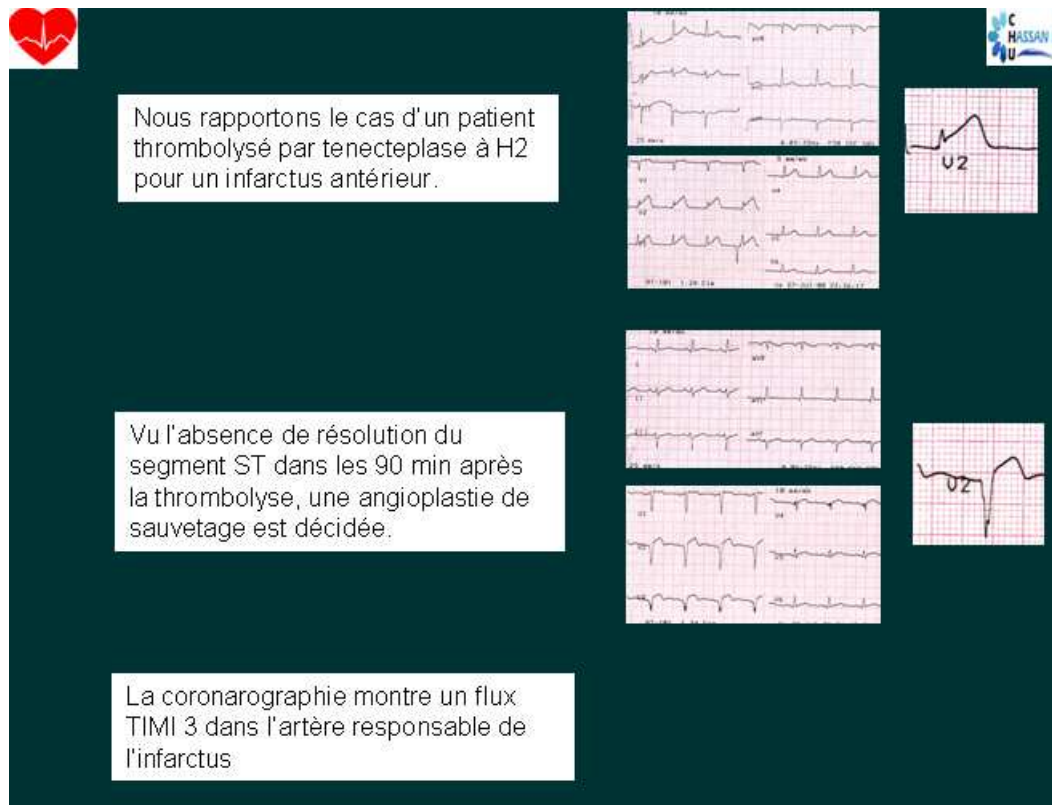


Fig. 69 : Cas clinique n°3

4-2 Autres marqueurs ECG de reperfusion

L'inversion de l'onde T est un signe observé dans l'évolution électrique normale d'un IDM. La survenue de cette inversion dans les 4 heures suivant la revascularisation est un signe hautement spécifique de la reperfusion myocardique¹²².

La survenue d'un rythme idioventriculaire accéléré (RIVA) qui est une tachycardie ventriculaire lente, est également un marqueur spécifique de reperfusion tissulaire¹²³⁻¹²⁴. Il n'est observé que dans moins de 10% des cas après thrombolyse. Ce trouble du rythme bénin doit être respecté. Dans notre étude, 42% des patients ont présenté un RIVA (Fig.70).



Fig.70 : RIVA

Les extrasystoles ventriculaires isolées peuvent être associées à une reperfusion myocardique.

Les troubles du rythme ventriculaire plus graves comme les tachycardies ventriculaires polymorphes ou les fibrillations ventriculaires sont le plus souvent observés dans les situations de ré-occlusion coronaire.

5. La stratégie interventionnelle après la thrombolyse

Il est difficile de parler de thrombolyse sans aborder ses relations temporelles et organisationnelles avec la coronarographie qui l'accompagne. Ainsi, l'angioplastie coronaire après thrombolyse peut être réalisée immédiatement après thrombolyse quelle que soit son efficacité (angioplastie facilitée), après échec de thrombolyse (angioplastie de sauvetage), ou de façon différée qu'il persiste ou non des signes Ischémiques.

5-1 Angioplastie immédiate après thrombolyse : le concept de l'angioplastie facilitée

Il s'agit d'un vieux concept qui, à la suite de la publication successive de trois essais négatifs entre 1987 et 1990¹²⁵⁻¹²⁷, avait été abandonné en raison d'une tendance à la surmortalité immédiate et une augmentation franche des hémorragies graves notamment au point de ponction. Depuis lors, avec l'avènement du stenting primaire et l'utilisation de la voie radiale, et après les résultats encourageants de l'étude GRACIA 2¹²⁸, l'étude ASSENT 4 PCI¹²⁹ devait revalider ce vieux concept en comparant l'angioplastie primaire seule à celle facilitée par l'injection de TNK-TPA. Malheureusement, les inclusions dans cette étude ont été prématurément interrompues en raison d'une surmortalité à J 30 dans le groupe angioplastie facilitée (6 % versus 3.6 % ; $p < 0.04$). Le surcroît attendu d'hémorragies cérébrales ou extracérébrales majeures ou mineures n'explique pas tout puisque les récurrences d'infarctus (4.1 % vs 1.9 %), les réocclusions coronaires (1.9 % vs 0.1 %) et la

nécessité d'une nouvelle angioplastie sont aussi significativement augmentés dans le groupe angioplastie facilitée.

5-2 Après échec de thrombolyse : l'angioplastie de sauvetage

Longtemps effectuée de façon empirique, l'angioplastie de sauvetage après échec de thrombolyse est désormais clairement validée (recommandation de classe 1b par l'ESC)⁵⁸, entre autres par la méta-analyse d'Ellis¹³⁰ et surtout par la présentation de l'étude REACT¹³¹ : réduction de 53 % des événements combinés (décès, ré-infarctus, AVC, insuffisance cardiaque sévère) par rapport au traitement conservateur et de 54 % par rapport à une seconde thrombolyse. Dans notre série, tous les patients qui n'ont pas manifesté les critères de reperfusion à 90 minutes ont bénéficié d'une angioplastie de sauvetage (Fig.71 : cas clinique n°4).

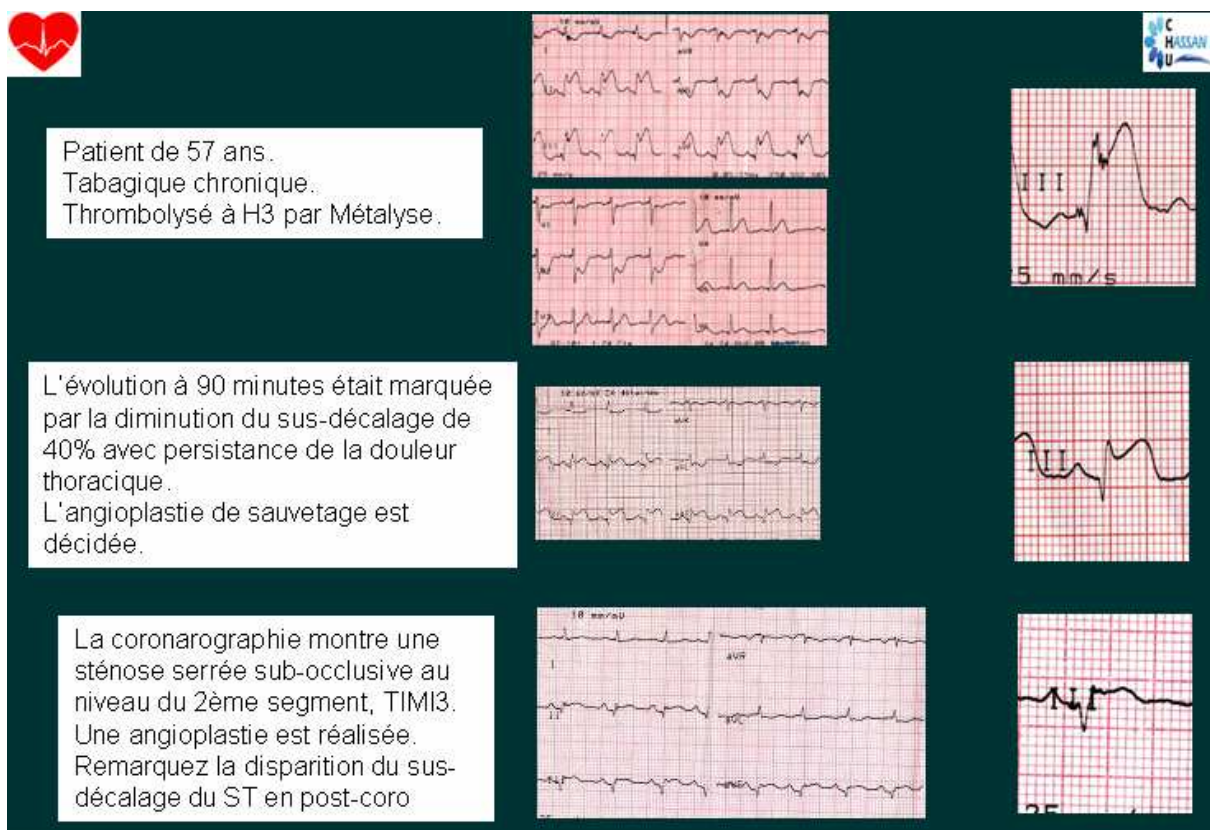


Fig. 71: Cas clinique n°4

5-3 Après succès de thrombolyse : coronarographie dans les 24 heures

Suite aux résultats des études récentes¹³²⁻¹³⁵, la coronarographie (le plus souvent conjuguée à l'angioplastie) systématique réalisée au plus tard dans les 24 heures suivant une thrombolyse présumée réussie apparaît supérieure à la stratégie invasive guidée par la présence d'une ischémie résiduelle spontanée. La thrombolyse ne doit donc pas être considérée comme un traitement définitif. Par conséquent, la coronarographie, avec si besoin angioplastie et mise en place d'une endoprothèse, est recommandée dans les 24 premières heures (3-24h) de façon systématique après une thrombolyse réussie, même en l'absence d'ischémie résiduelle (recommandation de classe IA)⁵⁸ (Fig.72).

Dans notre série, pour les patients thrombolysés avec succès, un contrôle angiographique a été réalisé en moyenne à J5 chez 26 patients (33%).

Place de la coronarographie chez le patient thrombolysé	
Recommandation	Timing de réalisation
Echec de thrombolyse (angioplastie de sauvetage)	Immédiate
Récidive d'ischémie après succès de la thrombolyse	Immédiate
Succès de la thrombolyse	3- 24 H après le début de la thrombolyse

ESC guidelines 2008

Fig. 72 : place de la coronarographie chez le patient thrombolysé

L'IDM: Une histoire de temps



La thrombolyse dans l'IDM en trois points:

Le temps, c'est du muscle

« *Time is muscle* »

Le plus tôt est le mieux

« *Sooner is better* »

Notion de délai privilégié (avant 3ème heure)

« *Golden hours* »

La thrombose coronaire est à l'origine d'une nécrose du tissu myocardique dont la conséquence immédiate est la perte ou la diminution de la fonction contractile des cardiomyocytes de la zone ischémisée.

Des perturbations cellulaires, membranaires et cytoplasmiques, surviennent précocement et peuvent entraîner des complications conductives et rythmiques graves, qui peuvent tuer le patient dès les premières heures de l'infarctus, indépendamment de son étendue et de sa gravité ultérieure.

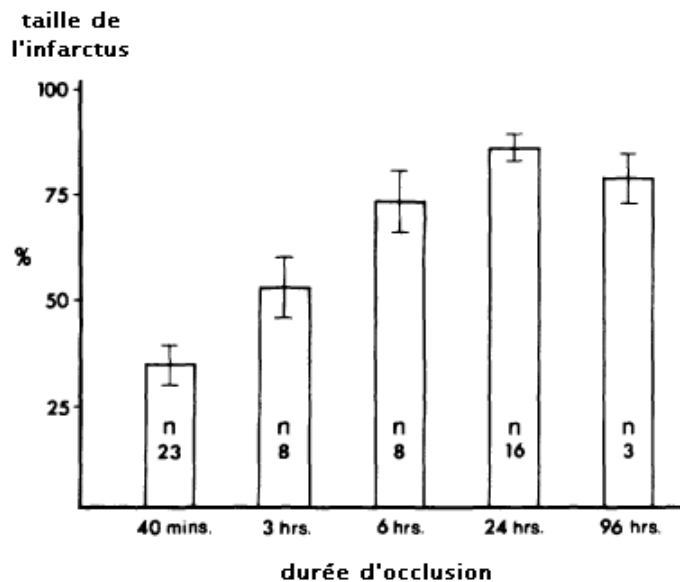
Des travaux expérimentaux déjà anciens ont montré une relation évidente entre le temps d'ischémie et l'étendue de l'infarctus. Les études de thrombolyse ont par la suite confirmé ces données expérimentales. Tout ces travaux ont aboutit à la naissance du concept de la reperfusion précoce.

A. Le concept de la reperfusion précoce

1. Les études expérimentales

Les études animales ont montré que la nécrose myocardique due à une occlusion coronaire est un phénomène progressif se déroulant sur plusieurs heures. Ces auteurs montrent, sur un modèle expérimental d'occlusion transitoire chez l'animal, les conséquences de la privation en oxygène du myocarde et l'impact qu'à le temps d'occlusion coronaire sur l'apparition et la progression de la nécrose myocardique (Fig.73).

L'analyse de ces résultats permet de montrer qu'une occlusion coronaire complète et brève engendre une nécrose myocardique sous-endocardique qui s'étend progressivement vers l'épicarde⁴⁶.



Reimer KA, Jennings RB

The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death: II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. Lab Invest 1979;40:633- 44.

Fig. 73 : Corrélation entre la durée de l'occlusion et la taille de l'infarctus

Ces constatations sont à la base du concept de la recanalisation précoce de l'artère occluse pour limiter l'étendue de l'infarctus et elles seront par la suite confirmées chez l'homme grâce aux études de reperfusion myocardique en phase aiguë d'infarctus.

2. Les acquis de la thrombolyse : Le temps c'est du muscle

L'influence du délai de reperfusion a été démontrée dès 1986 par l'étude GISSI. Portant sur 12000 patients, sans limite d'âge, cette étude a bouleversé la prise en charge de l'IDM en démontrant que l'utilisation de la streptokinase IV réduit la mortalité à 21 jours respectivement de 47, 23 et 17% selon que les patients étaient traités dans l'heure, les 3 heures ou entre 3 et 6 heures après le début des symptômes⁶⁸.

En 1993, le bras angiographique de l'étude GUSTO (2 431 patients) a démontré la relation entre la restauration rapide de la perméabilité de l'artère

coronaire occluse (jugée 90 minutes après la thrombolyse), la qualité de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la mortalité à 30 jours⁸¹ (Fig. 74).

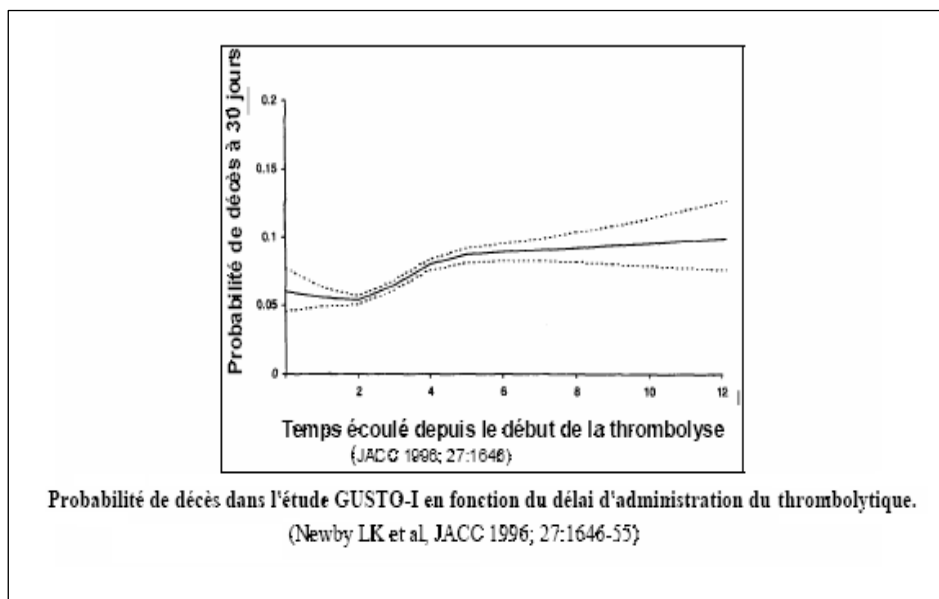


Fig. 74 : La probabilité de décès en fonction des délais de thrombolyse
Résultats de l'étude GUSTO-I

En 1994, la méta-analyse Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT), a démontré que la thrombolyse permettait une réduction de la mortalité de 18% et que cette relation bénéfice/délai d'administration du traitement était linéaire⁵³ (Fig. 75).

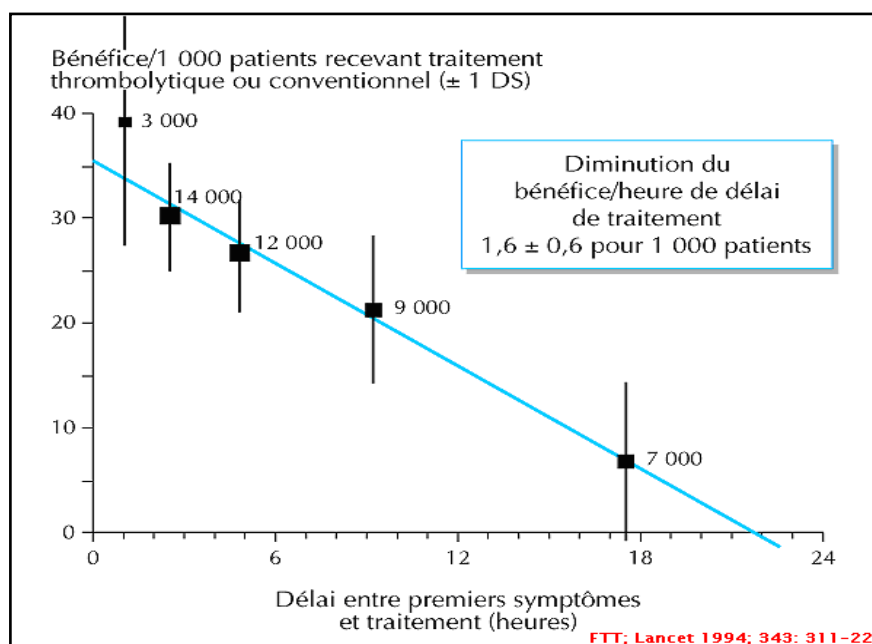


Fig. 75 : La relation bénéfice/délai de thrombolyse est linéaire
Résultats de la méta-analyse FTT

Cette étude, portant sur 60 000 cas, qui a regroupé les résultats de 9 essais randomisés comparant traitement thrombolytique et traitement conventionnel, a prouvé que le bénéfice maximum est obtenu dans les deux premières heures et que ce bénéfice est encore sensible jusqu'à la 12ème heure. Au-delà, la différence n'est plus significative.

Par la suite la méta-analyse de Boersma, portant sur vingt-deux essais randomisés, a montré que la réduction de la mortalité à 35 jours était significativement plus élevée chez les patients qui avaient bénéficié d'une thrombolyse, dans un délai de deux heures après l'apparition des symptômes d'où la naissance du concept de la « **Golden hour** »¹³⁶.

Boersma démontre que cette relation bénéfice/délai n'étant pas linéaire mais exponentielle inverse; le bénéfice chutant très rapidement après la 2ème heure suivant le début des symptômes (Fig.76).

Exprimé en gain de vies sauvées pour 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 heures¹³⁶.

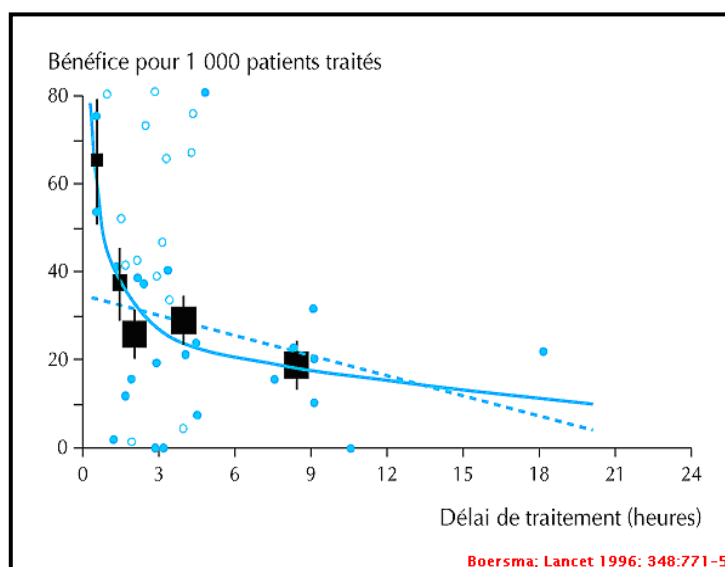


Fig. 76 : les résultats de la méta-analyse de Boersma

En 2002, l'étude CAPTIM a prouvé que dans les trois premières heures de traitement, la thrombolyse, notamment préhospitalière, fait au moins jeu égal avec l'angioplastie primaire sur les critères mortalité et réduction de la taille de l'infarctus¹³⁷.

Au total, ces analyses démontrent que La réduction de la mortalité par administration du traitement thrombolytique est significative dans les douze heures qui suivent les symptômes et que plus la thrombolyse était administrée tôt, meilleurs étaient le flux TIMI, la fonction ventriculaire gauche et la survie¹³⁶.

Au-delà de la 12e heure, il n'est pas prouvé que le traitement thrombolytique puisse avoir un effet bénéfique. D'après les observations faites dans ISIS 2, il semble que le traitement thrombolytique procure un excès de mortalité dans les vingt-quatre premières heures par rapport au traitement conventionnel¹⁶⁹.

Malgré le bénéfice évident de la thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, plusieurs études suggèrent que moins d'un quart des patients admis pour IDM reçoivent un agent thrombolytique, et ce en raison des délais tardifs d'admission et des contre-indications de cette thérapie¹³⁸⁻¹³⁹.

B. La revascularisation entre les recommandations et la vie réelle

De manière générale, la revascularisation en urgence est indiquée si les délais, entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, sont inférieurs à 12 heures.

Les facteurs déterminant le choix de la méthode de reperfusion sont les suivants :



Tant en phase préhospitalière qu'en milieu hospitalier, un délai de 30 minutes est recommandé entre le diagnostic de l'IDM et l'administration d'un traitement thrombolytique⁵⁸. Si l'on choisit l'option de l'angioplastie, ce délai est porté à 90 minutes⁵⁹ si le patient est admis dans les 2 premières heures et à 120 minutes au delà⁵⁸. Lorsque l'angioplastie est possible dans les délais fixés, les données récentes encouragent cette procédure en raison d'un bénéfice supérieur sur la mortalité mais l'atteinte de ces objectifs nécessite la présence de personnels médico-soignants formés, ainsi qu'une organisation optimale. Dans la réalité, bon nombre de centres hospitaliers ne parviennent pas à atteindre ces objectifs¹⁴⁰.

Dans notre pratique, les patients pris en charge à moins de 3 heures du début des symptômes bénéficient d'une thrombolyse. Au-delà d'un délai de trois heures, l'angioplastie est préférée si l'accès au Cath-lab est possible dans les 90 minutes.

Après la sixième heure du début de la douleur, le bénéfice de la thrombolyse devient mineur, et les risques d'accidents hémorragiques pourraient annuler le bénéfice obtenu. On estime à 30 % la proportion des patients exclus des protocoles

classiques car vus après la sixième heure¹⁴¹. En pratique clinique quotidienne, il est parfois difficile de juger de l'horaire précis du début de la douleur et il existe des fluctuations de perméabilité, des différences de collatéralité, des phénomènes de préconditionnement ischémique qui contribuent à rendre variable la tolérance individuelle du myocarde à l'ischémie. A la suite, des essais EMERAS (Fig.78) et LATE (Fig.79), il semble que la reperfusion, même tardive, soit un facteur favorable¹⁴²⁻¹⁴³⁻

144.

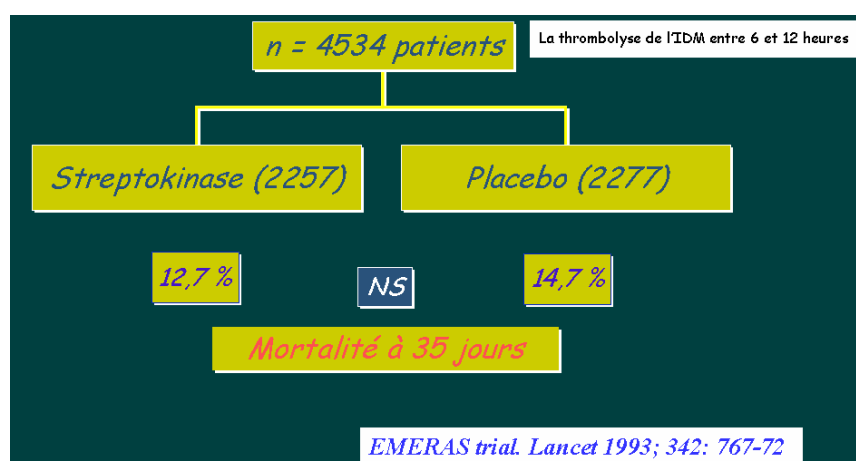


Fig. 78 : les résultats de l'étude EMERAS

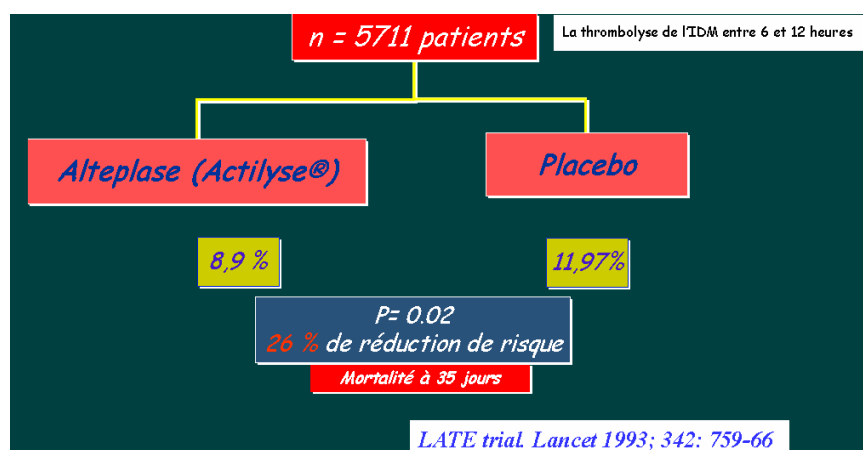


Fig. 79 : les résultats de l'étude LATE

Pour toutes ces raisons, notre tendance est de prolonger ce délai jusqu'à 12 heures, en effet dans notre étude, 14% des patients sont thrombolysés entre 6 et 12 heures.

C. Les facteurs influençant les délais de prise en charge

Selon les recommandations, Les départements d'urgence devraient se donner comme objectif d'assurer à tous les patients éligibles à une thrombolyse, un traitement qui débute dans les trente minutes suivant leur arrivée à l'hôpital⁵⁸⁻⁵⁹. L'identification de facteurs influençant ces délais et la mise en place d'actions visant à les réduire permettront d'améliorer la survie et la qualité de vie des victimes d'infarctus du myocarde.

Ces délais peuvent être divisés en trois volets:

- 1- le temps de reconnaître, par le patient, la nature et l'importance des symptômes et de déterminer la nécessité du recours aux soins médicaux.
- 2- le temps du transport à l'hôpital.
- 3- et le temps entre l'arrivée à l'hôpital et l'initiation du traitement thrombolytique.

Vu l'importance pronostique de ces délais successifs, le généraliste et le spécialiste doivent oeuvrer pour les réduire au maximum. Différentes mesures devraient permettre de progresser dans ce sens.

1. La prise de décision à consulter

Entre 26 % et 44 % des patients présentant un IDM attendront plus de 4 heures avant de consulter un médecin¹⁴⁵. Dans notre série, 42% des patients consultent au-delà de 3 heures.

Il a été bien démontré que peu d'interventions sont reconnues efficaces pour modifier les délais de consultation, bien que ceux-ci représentent jusqu'à 65% du délai total avant un traitement définitif¹⁴⁶. Les bénéfices de ces campagnes d'éducation sont légers et d'une durée plutôt limitée¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

Dans notre série, ce délai est de 206 minutes, soit 75% du délai total.

On connaît quelques facteurs responsables du retard de consultation :

<u>Démographiques :</u>
- Sexe
- Age
- Race
- Niveau d'éducation
- Revenu mensuel
<u>Facteurs psychologiques :</u>
- La peur de perdre l'emploi
- Attentisme envers les symptômes
- Accès au moyens de transport
- Une expérience antérieure avec les soins de santé
- Le déni
- Le coût des soins
<u>Antécédents médicaux :</u>
- Hypertension artérielle
- Maladie cardiovasculaire
- Le diabète

Fig.80 : facteurs influençant le délai de consultation⁶⁵

La majorité des auteurs ont retrouvé qu'un âge avancé (>65ans), le sexe féminin, le diabète, l'HTA et surtout une symptomatologie atypique étaient des facteurs allongeant le délai d'hospitalisation¹⁴⁹ (Fig.80). Un antécédent d'infarctus du myocarde ne raccourcit pas le délai de consultation des patients quand ils font une récurrence d'infarctus⁶⁶.

On a noté aussi que la plupart de nos patients consultent un jour ouvrable (72%), et que le délai de réaction est plus important quand la douleur thoracique survient le week-end¹⁵⁰⁻¹⁵¹. L'interprétation semble ici plus aisée: il s'agit peut-être d'une règle sociale qui pousse le patient à ne pas déranger le médecin⁶⁰. Voici un comportement pouvant être cible lors d'une campagne d'information.

Ces constatations mettent l'accent sur l'importance de l'information, qui doit être ciblée à tous les groupes et constamment répétée comme il a été rapporté dans d'autres études¹⁵²⁻¹⁵³⁻¹⁵⁴.

Malheureusement, qu'ils s'adressent au grand public ou aux patients à risque, ces programmes n'arrivent pas à réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la prise en charge¹⁵⁵ (Fig.81).

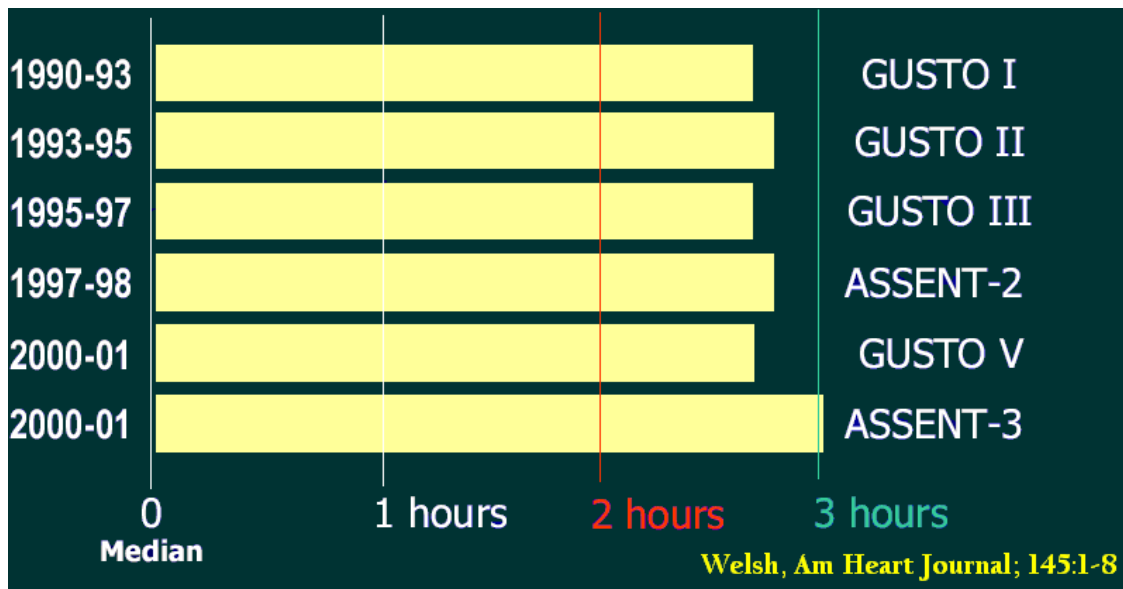


Fig. 81 : A l'hôpital, le délai d'administration de la thrombolyse reste très long, près de 3 heures ; en 10 ans il n'a pas changé.

Ces campagnes d'information utilisent différents médias tels que la presse régionale, la télévision régionale, les sites internet, et les communications spécialisées.

A notre échelle, on a procédé à la sensibilisation des médecins généralistes qui reçoivent régulièrement des cours d'ECG et de sémiologie de la cardiopathie ischémique. Quant au grand public, des fiches ont été distribuées et des dépliants informatifs ont été affichés au cours des caravanes médicales et qui s'intéressaient essentiellement au développement de la perception des signes et symptômes d'un IDM ainsi qu'à la modification du comportement des patients présentant une douleur thoracique évocatrice pour qu'ils consultent le plus tôt possible (voir la fiche ci-dessous).



**Une douleur thoracique peut être le mode de révélation
d'une maladie cardiaque grave d'autant plus si vous avez des facteurs de
risque cardiovasculaire**

Les facteurs de risque

Hypertension artérielle
Diabète
Hypercholestérolémie
Hypertriglycéridémie
Obésité
Tabagisme
Stress

Le traitement est d'autant
plus efficace qu'il est instauré
tôt après le début de la douleur



Consultez votre médecin pour éliminer un infarctus du myocarde



Le temps se compte en
minutes ++



Sauvez votre cœur

Conception: Pr H. AKOUDAD, service de Cardiologie, CHU Hassan II, Fès

2. Le délai de transport

Outre le délai dans la prise de décision à consulter, il y a le délai de transport vers le centre hospitalier. Dans la littérature moins de 50 % des patients utilisent le service ambulancier¹⁵⁶.

Dans notre série, Ce temps ne dépend que du patient, vu l'absence d'une stratégie préhospitalière dans notre pays. En effet, tous les patients se sont présentés plutôt par leurs propres moyens ce qui allonge les délais avant le traitement.

Là encore, la modification de ce comportement par des campagnes d'éducation n'est pas durable¹⁵⁷. Chez les patients utilisant l'ambulance, par ailleurs, le délai de transport est souvent relativement plus court¹⁵⁸.

De nombreux hôpitaux ont mis en place des systèmes pour accélérer l'administration du thrombolytique, le SAMU français reste le pionnier de la stratégie pré-hospitalière de la prise en charge des IDM en Europe.

La création d'un SAMU marocain en coopération avec le SAMU français permettra peut-être de raccourcir ce délai voire d'initier la thrombolyse en préhospitalier⁶⁰.

3. Le temps entre l'arrivée à l'hôpital et l'initiation du traitement thrombolytique

Il s'agit des délais pour reconnaître l'IDM : triage par l'infirmière à l'arrivée au centre hospitalier, visite du médecin et heure du premier électrocardiogramme (ECG).

L'ECG est un outil diagnostique rapide et aisé lors des premières heures d'apparition de symptômes compatibles avec un IDM¹⁵⁹⁻¹⁶⁰. Certains critères bien définis¹⁶¹ sont cependant nécessaires au diagnostic, car les faux négatifs peuvent

être nombreux. Sa réalisation en préhospitalier est unanimement recommandée⁵⁸. Or, dans la réalité, moins de la moitié des patients bénéficient d'un ECG préhospitalier, cette proportion pouvant même atteindre 10% dans certaines études¹⁶²⁻¹⁶³. Dans notre étude, l'absence d'un système de triage retarde le délai du premier électrocardiogramme.

Certains groupes sont d'ailleurs plus désavantagés relativement aux délais de traitement : les personnes âgées¹⁴⁹, les femmes¹⁴⁹, les gens de race noire¹⁶⁴, les insuffisants cardiaques¹⁶⁵ et les patients se présentant à l'hôpital entre minuit et le petit matin^{149, 166}. Dans notre série, ce dernier groupe attend en moyenne 34 minutes avant de rentrer à la salle de consultation ce qui représente le double par rapport aux patients admis durant la journée qui bénéficient du premier électrocardiogramme en 16 minutes. L'encombrement de la salle d'urgence est aussi un élément qui influence les délais de thrombolyse de l'IDM¹⁶⁷.

C'est principalement sur le temps « hospitalier » que des interventions peuvent encore être faites, afin de maximiser les bénéfices potentiels du traitement des IDM.

Il a été clairement démontré que la thrombolyse des IDM aux urgences, plutôt qu'après un transfert ailleurs dans l'hôpital (unité coronarienne ou étage), améliore les temps de traitement¹⁶⁸. Ainsi, dans l'étude américaine « National Registry of Myocardial Infarction –NRM1 1– » de 1995, on obtenait des délais moyens « arrivée au CH – début de la thrombolyse » de 47 minutes pour les patients thrombolysés aux Urgences, plutôt que de 73 minutes¹⁶⁹ pour les patients thrombolysés aux unités de soins intensifs. De plus, Hourigan et coll en 2000 sont également parvenus à réduire les délais de thrombolyse de 80 minutes à 37 minutes en effectuant les thrombolyse aux Urgences plutôt qu'aux unités coronaires¹⁷⁰. Dans notre série la thrombolyse est faite en unité de soins intensifs, et le délai hospitalier est de 61 minutes qui comprend le temps perdu aux urgences (43 minutes soit 70%

de ce temps) et le temps perdu au service (18 minutes soit 30%), ce qui reste loin des 30 minutes recommandés dans les guides pratiques. Afin d'améliorer notre stratégie, il sera sans doute nécessaire d'éviter le passage des patients par les Urgences, d'autant plus que 83% de nos patients arrivent par le biais des Urgences. Par ailleurs, la présence de protocoles de traitement par thrombolyse et d'un personnel habitué à préparer la médication et à l'administrer diminue les délais. Cela évite aussi d'avoir recours à un consultant pour confirmer le diagnostic d'IDM, ce qui occasionne des délais supplémentaires¹⁵⁸.

L'étude NRMI 2 de 1999 (57 398 patients ayant un IDM) a d'ailleurs démontré que, pour 64 % des consultations demandées avant la thrombolyse, la majorité était pour des cas typiques plutôt qu'atypiques¹⁷¹.

D. La thrombolyse pré hospitalière

Les études hospitalières de la thrombolyse ont confirmé la faisabilité et l'efficacité de cette stratégie qui a trouvé logiquement son extension à la phase préhospitalière pour raccourcir le délai de traitement.

La crainte d'erreurs diagnostiques et les risques potentiels d'accidents essentiellement hémorragiques survenant en dehors de l'hôpital ont freiné dans un premier temps la réalisation d'études à grande échelle de thrombolyse pré-hospitalière.

Les premières études effectuées avec la streptokinase à la fin des années 80, tout d'abord en 1985 par Koren¹⁷² en Israël puis en 1987 par Villemant¹⁷³ en France, ont démontré la faisabilité de la méthode et l'absence d'une surmortalité pré-hospitalière. L'erreur diagnostique était rare et il existait un gain de temps significatif pour la mise en route du traitement thrombolytique¹⁷³ (gain de 60 min environ).

1. Comparaison de la thrombolyse préhospitalière (TPH) à la thrombolyse intrahospitalière (TIH)

Après avoir démontré la possibilité de réaliser la thrombolyse pré hospitalière grâce à des unités mobiles médicalisées compétentes, il restait à démontrer la supériorité de cette thérapeutique par rapport à la thrombolyse hospitalière par des études randomisées. Tels ont été les objectifs de nombreuses études pilotes visant à évaluer cette stratégie thérapeutique :

Castaigne¹⁷⁴, Roth¹⁷⁵, Schofer¹⁷⁶, EMIP¹⁷⁷ (European Myocardial Infarction Project), MITI¹⁷⁸ (Myocardial Infarction Triage and Intervention Project) et GREAT¹⁷⁹ (Grampian Region Early Anistreplase Trial) (Fig. 82).

ETUDE	Équipe	Thrombolytique	Gain de temps
MITI trial 1993	Personnel paramédical	rt-PA	33 min
EMIP group 1993	Unités mobiles médicalisées	Anistreplase	55 min
GREAT study 1992	Médecins généralistes	Anistreplase	130 min
Roth et al. 1990	Unités mobiles médicalisées	rt-PA	43 min
Schofer et al. 1990	Unités mobiles médicalisées	Urokinase	52 min
Castaigne et al. 1989	Unités mobiles médicalisées	Anistreplase	60 min

Fig. 82: méta-analyse de Morrison

Les principaux résultats de l'étude EMIP était le gain de temps (55 minutes en moyenne) et le faible taux d'erreur diagnostique (2,8 %) de la thrombolyse préhospitalière¹⁷⁷.

Les principales particularités de l'étude MITI sont l'utilisation des paramedics « entraînés » pour la prise en charge de l'infarctus et la transmission de l'ECG par télémétrie pour validation par un cardiologue hospitalier avant l'inclusion dans le protocole. Le gain de temps était de 33 minutes¹⁷⁸.

L'ensemble des résultats de ces études concorde sur les points suivants :

- la faisabilité de la méthode quel que soit le produit utilisé.
- les faibles taux de morbidité et de mortalité préhospitalière.
- la rareté des erreurs diagnostiques par excès.
- le gain de temps évalué à une heure en moyenne (30 à 70 minutes).

En 2000, ces différentes études ont fait l'objet d'une méta-analyse par Morrison¹⁸⁰ qui a prouvé la sécurité et l'efficacité de cette stratégie, en démontrant une réduction significative de la mortalité hospitalière de 17% en faveur de la thrombolyse préhospitalière. Cet écart est essentiellement imputable à la réduction du délai entre le début de la douleur et la thrombolyse, estimé à 104min dans le groupe TPH et 162min dans le groupe TIH (Fig. 82).

Les registres françaisUSIC 2000¹⁸³ et FAST-MI¹⁸⁴ (French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) réalisé en 2005, ont confirmé dans la « vraie vie » l'absence de bénéfice sur la mortalité de l'angioplastie par rapport à la thrombolyse pré-hospitalière lorsque cette dernière peut être effectuée dans un délai court. Dans FAST-MI (1741), le délai de mise en route du traitement de reperfusion par thrombolyse intraveineuse était en moyenne de 130 min (110 min pour la thrombolyse préhospitalière et 195 min pour la thrombolyse intrahospitalière) et de 300 min pour l'angioplastie.

2. Comparaison de la thrombolyse préhospitalière (TPH) à l'angioplastie

La thrombolyse préhospitalière et l'angioplastie sont plus bénéfiques que la thrombolyse intrahospitalière, il était donc logique de comparer les deux stratégies dans une étude randomisée ce qui a été fait dans l'étude CAPTIM¹⁸⁵ (Comparison of angioplasty and prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction).

Dans cette étude ayant inclus 810 patients, le délai moyen entre le début de la douleur et le traitement était de 130 minutes dans le groupe TPH et 190 minutes dans le groupe angioplastie. Il n'y a pas eu de différence significative du taux de critère combiné décès/ réinfarctus/ AVC à 30 jours entre l'angioplastie (6,2%) et la TPH (8,2%) ($p=0,29$). Cependant, les résultats de la thrombolyse ont apporté un bénéfice maximal dans les 2 premières heures de l'IDM sur la mortalité à 30 jours (2,2% Vs 5,7%), et sur l'incidence des chocs cardiogéniques (1,3 vs 5,3 % ; $p = 0,032$).

Dans le registre FAST-MI¹⁸⁴, La survie à 1 an était similaire dans le groupe de thrombolyse intraveineuse (suivie systématiquement par une coronarographie avec 84% d'angioplastie en post thrombolyse) et dans le groupe angioplastie (93,6% Vs 91,8%, $p=0,31$).

Ainsi la TPH est recommandé actuellement par l'ESC avec un niveau de preuve élevé (grade IIa-A).

L'IDM : un système de prise en charge pré-hospitalière et en réseau

Le pronostic des patients présentant un IDM est essentiellement déterminé par le temps écoulé entre le début de la douleur et l'initiation de la reperfusion.

Le temps perdu avant le contact médical peut être amélioré par la sensibilisation de la population pour qu'elle consulte le plutôt possible en cas d'apparition d'une douleur thoracique surtout en présence de facteurs de risque cardiovasculaires. Le rôle des médias, de la société civile et des acteurs politiques est ici fondamental.

L'amélioration du temps perdu depuis le contact médical dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants sont :

1. L'organisation de l'équipe opérant le 1^{er} contact médical

Dans notre expérience, le 1^{er} contact médical avec l'ECG qualifiant est réalisé aux urgences du centre hospitalier universitaire. La thrombolyse n'est démarrée qu'après l'avis du cardiologue qui est contacté par l'interne de garde qui accueille le patient aux urgences.

Dans les pays où la thrombolyse pré-hospitalière est réalisable, il y a une réduction d'une heure des délais de prise en charge avec une diminution de 21 % de la mortalité à 35 jours¹⁸⁰.

Le registre FAST-MI a également montré que lorsque le 1^{er} contact médical est réalisé par une équipe du SAMU, le transfert des patients vers un cath-lab est plus rapide et le taux de reperfusion et la survie à long terme sont plus augmentés¹⁸⁴.

L'enseignement tiré de ces données est que le 1^{er} contact médical doit être le plus rapide possible et surtout doué de compétences lui permettant d'instaurer une thrombolyse dans les meilleurs délais possibles.

Dans notre contexte, la solution sera sûrement le développement du SAMU marocain qui sera opérationnel pour récupérer les patients en pré-hospitalier et par la suite démarrer la fibrinolyse dans l'ambulance. En attendant, la formation du personnel d'accueil aux urgences (urgentiste, interne) à la thrombolyse à la phase aigue de

l'infarctus du myocarde peut faire gagner des minutes précieuses au patient qui sera fibrinolyté dès son admission dans le service d'urgence.

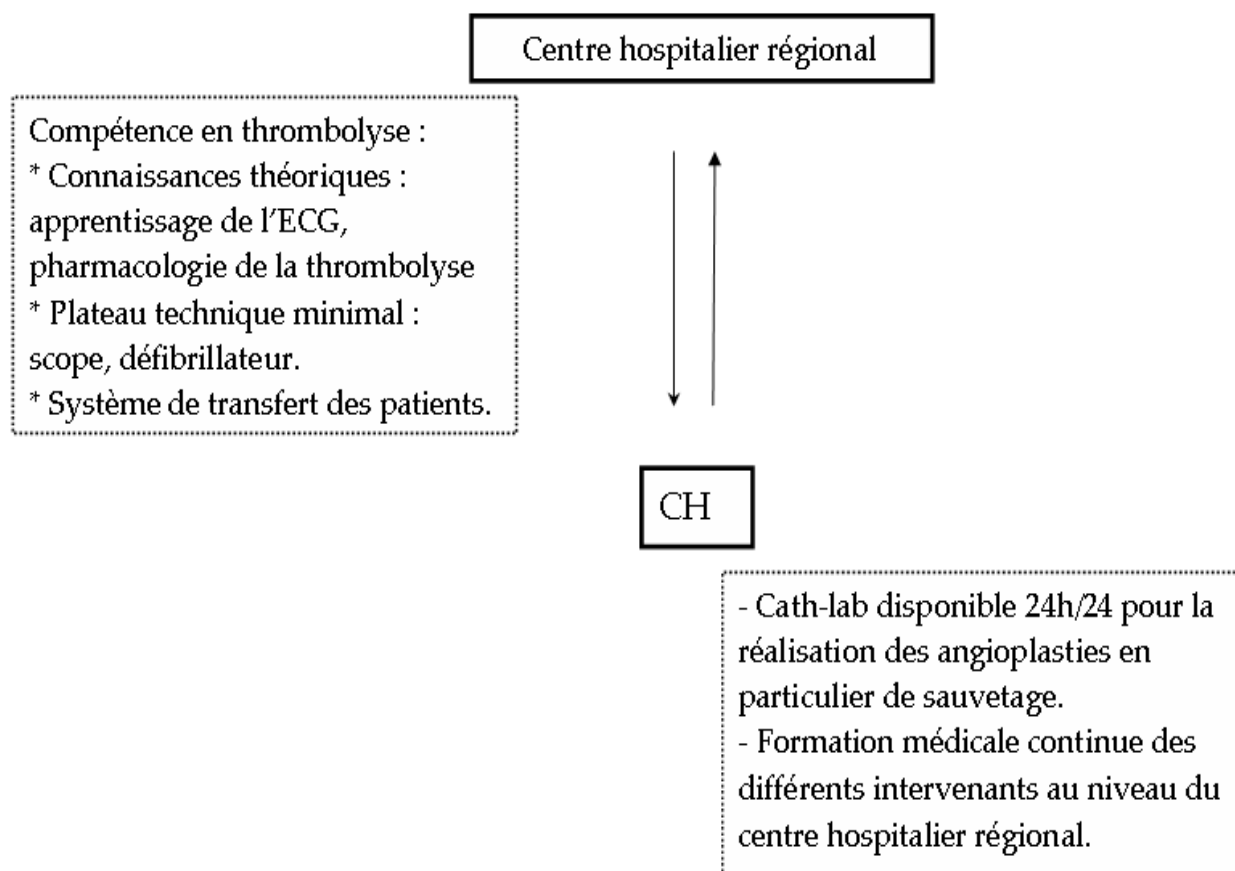
2. L'organisation d'un système de prise en charge en réseau

Dans notre expérience, un certain nombre de patients sont transférés des centres hospitaliers de la région vers les urgences du centre hospitalier universitaire en vue d'une stratégie de reperfusion. Le transfert de ces patients est souvent retardé et parfois, même le traitement anti-thrombotique adjuvant n'est pas administré de façon optimale. Dans ces conditions, le patient est admis souvent au-delà de la 3^{ème} heure et même l'angioplastie est retardée de plus de 120 minutes. La réalisation d'une thrombolyse in situ au niveau du centre régional augmente les chances de désobstruction de l'artère occluse et n'empêche pas le transfert secondaire du patient vers un centre disposant d'un cath-lab. Le transfert par internet de l'ECG au centre de référence peut aider le médecin sur place à prendre la bonne décision et minimise le risque d'erreurs diagnostiques.

Cette organisation suppose la création d'un réseau de prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de ST englobant les hôpitaux régionaux et s'articulant autour d'un cath-lab qui peut gérer notamment les échecs de thrombolyse.

La structure hospitalière disposant du cath-lab en particulier si elle est universitaire doit assurer la formation et l'accompagnement des équipes des hôpitaux régionaux pour réaliser la thrombolyse dans les meilleures conditions possibles.

La figure suivante résume l'organisation d'un tel réseau de soins.



CONCLUSION

Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II est d'évaluer notre stratégie de thrombolyse à la phase aigue de l'infarctus du myocarde.

Cette stratégie est actuellement bien codifiée dans notre structure et s'intègre aisément dans notre protocole de prise en charge qui englobe également la réalisation de l'angioplastie primaire.

Néanmoins, l'analyse de ce registre fait sortir un certain de nombre d'éléments à améliorer :

- L'IDM même reperfusé représente un échec de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires qui sont retrouvés en association chez 97% de nos patients.
- Les délais d'admission des patients pour la réalisation de la thrombolyse sont allongés ce qui doit inciter à la sensibilisation de la population.
- La thrombolyse est toujours réalisée après admission du patient au service de Cardiologie. L'idéal est de la réaliser aux urgences voire en pré-hospitalier.
- Le transfert des patients à partir des structures de soins secondaires vers le centre hospitalier fait perdre aux patients beaucoup de temps. L'idéal est de former les médecins sur place à la réalisation de la thrombolyse et assurer le transfert des patients fibrinolyés vers le cath-lab le plus proche.

La réalisation de ces objectifs suppose la conjonction des efforts des structures hospitalières, des facultés de médecine de tutelle, des medias, de la société civile et des pouvoirs politiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost* 1999; 82(suppl 1):1-3.
2. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-1140.
3. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282.
4. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and erosion. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:357-368.
- 5-Insights into the Molecular Mechanisms of Plaque Rupture and Thrombosis Shah PK et behrooz Sharifi, *Biochemistry of Atherosclerosis*, 10.1007/0-387-36279-3_21.
- 6- Wenger NK, Bauer S. Coronary embolism. Review of the literature and presentation of 15 cases. *Am J Med* 1958; 25:549-57.
- 7- Marcu CB, Israel DH, Donohue TJ. Paradoxal coronary embolism, extensive pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *J Invasive Cardiol* 2005; 17(9):487-8.
- 8- Kissane RW. Traumatic heart disease; non penetrating injuries. *Circulation* 1952; 6(3):421
- 9- Bouget J, Daubert JC, Paulet J, Peltier B, De Place C, Beauverger Y, et al. L'infarctus du myocarde traumatique. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1979;72(11):1218-26.
- 10- Betriu A, Pare J, Sanz G. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a prospective clinical-angiographic study. *Am J Cardiol* 1981; 48:28-32.
- 11- H. Akoudad, H. Benamer. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *EMC-Cardiologie Angéiologie* 1 (2004) 49-67
- 12- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420, 868-874.

- 13– Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khov JC, Wittztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med
- 14– itztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? Trends Cardiovasc Med 2001; 11:93–102.
- 15– . Watanabe T, Hirata M, Yoshikawa Y et al. Role of macrophages in atherosclerosis. Sequential observation of cholesterol-induced rabbit aortic lesion by the immunoperoxidase technique using monoclonal antimacrophage antibody. Lab Invest, 1985, 53, 80–90.
- 16– Myron I. Cybulsky, Andrew H. Lichtman, Leena Hajra, Kaeko Iiyama Leukocyte adhesion molecules in atherogenesis Clinica Chimica Acta 1999 ;286:207–218.
- 17– Collins RG, Velji R, Guevara NV et al.— P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipo-protein E-deficient mice. J Exp Med, 2000, 191, 189–194.
- 18–Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.— Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science, 1991, 251, 788–791.
- 19– Ross R – Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999, 340, 115–126.
- 20– Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36 : a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. J Clin Invest, 2001, 108, 785–791.
- 21– Baljinder S. Dhaliwal, Urs P. Steinbrecher Scavenger receptors and oxidized low density Lipoproteins Clinica Chimica Acta 1999; 286:191–205
- 22– Falk E. Stable versus unstable atherosclerosis: clinical aspects. Am Heart J 1999; 138(5Pt2):S421–5.
- 23– Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70:1753–6.

- 24– Fuster V, Lewis A, Lecture CM. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90:2126–2146.
- 25– Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*, 2001, 89, 1092–1103.
- 26– Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11, 1223–1230.
- 27– Davies MJ, Richardson PD, Woolf N. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377–381.
- 28– Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447–1449.
- 29– Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP. Lessons from sudden cardiac death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262–1275.
- 30– Matrisian LM. The matrix degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992; 14:455–463.
- 31– Moreno PR, Bernardi VH, Lopezcuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK, et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94:3098–102.
- 32– Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998;101:1551–1556.
- 33– Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S–22S.

- 34– Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Rev* 2000;8:31–39.
- 35– Kieffer N, Phillips D. Platelet membrane glycoproteins: functions in cellular interactions. *Annu Rev Cell Biol* 1990;
- 36– Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S–22S.
- 37– Kieffer N, Phillips D. Platelet membrane glycoproteins: functions in cellular interactions. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:329–57.
- 38– Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 1996; 14:17–29.
- 39– Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:211–8.
- 40– Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–40.
- 41– Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 533–7.
- 42– Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635–641.
- 43– Hoffman C, Miller R, Lawson W, Hultin MB. Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 941–946.
- 44– Trip MD, Cats VM, Van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322:1549–1554.

- 45– Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557–1563.
- 46– Reimer KA, Jennings RB; The wavefront phenomenon of myocardial ischemic cell death: Transmural progression of necrosis Within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979; 40: 633–44.
- 47– L.Ouaha, N.Sekkali, N. Elkhorb, I.Lahlou, H.Akoudad. L'électrocardiogramme à la phase aigue de l'infarctus du myocarde du diagnostic à la reperfusion. *Journal marocain de Cardiologie*, avril 2010 ; 26–30.
- 48– Perera D, Patel SJ, Redwood SR. Dynamics of ST segment in ischemic heart disease. In: Malik M, Camm AJ, editors. *Dynamic electrocardiography*. 1st ed. Elmsford (NY): Futura; 2004. p. 222.
- 49– mith SW, WhitwamW. Acute coronary syndromes: acute myocardial infarction and ischemia. In: Chan TC, Brady WJ, Harrigan RA, et al, editors. *ECG in emergency medicine and acute care*. 1st ed.Philadelphia: Mosby; 2005. p. 151–63.
- 50– Blanke H, Cohen M, Schlueter GU, et al. Electrocardiographic and coronary arteriographic correlations during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:249–55.
- 51– Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:275–83.
- 52– Brady WJ, Syverud SA, Beagle C, et al. Electrocardiographic ST segment elevation: the diagnosis of acute myocardial infarction by morphologic analysis of the ST segment. *Acad Emerg Med* 2001; 8:961–7.
- 53– 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: 311–22.

54– Laperche T, Juin C. Les marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde : quelle place dans le diagnostic précoce ? JEUR 1996; 9:8–14.

55– White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ et al. for the GUSTO investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO–1 trial. Circulation 1996; 94:1826–1833

56– Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD et al. for the GUSTO–1 investigators. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO–1 trial. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1606–1610.

57– Campen LC, Vanleeuwen GR, Verheugt FWA. Safety and efficacy of thrombolysis for acute myocardial infarction in patients with prolonged out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. Am J Cardiol 1994; 73:953–955.

58– The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2008) 29, 2909–2945.

59– 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee.

59bis– Venu Menon, Robert A. Harrington, Judith S. Hochman, Christopher P. Cannon, Shaun D. Goodman, Robert G. Wilcox, Holger J. Schünemann and E. Magnus

Ohman. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest 2004; 126; 549S–575S.

60– Données d'un registre au Maroc. Intervention du Pr Hafid Akoudad. La revue des SAMU – *Médecine d'Urgences*– 2009 : 41–43 ;

61– Collen D. Thrombolytic therapy. Thromb Haemost 1997; 78:742–6.

62– Lijnen HR, Collen D. Tissue-type plasminogen activator. In: Barrett AJ, Rawlings ND, Woessner JF, eds, Handbook of proteolytic enzymes (Academic Press: London, 1998) 184–90.

63– Jackson KW, Tang J. Complete amino acid sequence of streptokinase and its homology with serine proteases. Biochemistry 1982; 21:6620–5.

64– Reddy KNN. Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. In: Kline DL, Reddy KNN, eds, Fibrinolysis (CRC Press: Boca Raton, FL, 1980) 71–94.

65– Staniforth DH, Smith RAG, Hibbs M. Streptokinase and anisoylated streptokinase plasminogen complex. Their action on haemostasis in human volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24:751–6.

66– Jaliha S, Morris GK. Antistreptokinase titers after intravenous streptokinase. Lancet 1990; 335:184–5.

67– Hoffmann JJML, Bonnier JJRM, de Swart JBRM, Cutsers P, Vijgen M. Systemic effects of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex and streptokinase therapy in acute myocardial infarction. Drugs 1987; 33(suppl3): 242–6.

68– Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1:397–402.

- 69– ISIS–2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–2. *Lancet* 1988; II: 349–60.
- 70– The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue Plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary–artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:1615–22.
- 71– Hoffmann JJML, Bonnier JJRM, de Swart JBRM, Cutters P, Vijgen M. Systemic effects of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex and streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *Drugs* 1987; 33(suppl3): 242–6.
- 72– AIMS Trial Study Group. Long–term effects of intravenous Anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. *Lancet* 1990;335:427–31.
- 73– ISIS–3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS–3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339:753–70.
- 74– Leizorovicz A, Haugh MC, Mercier C, Boissel JP. Prehospital and hospital time delays in thrombolytic treatment in patients with suspected acute myocardial infarction. Analysis of data from the EMIP study. European Myocardial Infarction Project. *Eur Heart J* 1997;18: 248–53.
- 75– Gurewich V, Pannell R, Louie S et al. Effective and fibrin–specific clot lysis by a zymogen precursor form of urokinase (pro–urokinase). A study in vitro and in two animal species. *J Clin Invest* 1984; 73:1731–9.
- 76– Lijnen HR, Van Hoef B, Nelles L, Collen D. Plasminogen activation with single chain urokinase–type plasminogen activator (scu–PA). Studies with active site

mutagenized plasminogen (Ser740→ Ala) and plasmin-resistant scu-PA (Lys158→Glu). J Biol Chem 1990;265:5232-6.

77- William F. Baker, Jr, MD. Thrombolytic therapy : current clinical practice Hematol Oncol Clin N Am 19 (2005) 147- 181.

78- Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ et al. Cloning and expression of human tissue type plasminogen activator cDNA in E. coli. Nature 1983;301:214-21.

79- Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. J Biol Chem 1982; 257:2912-19.

80- Thorsen S. The mechanism of plasminogen activation and the variability of the fibrin effector during tissue-type plasminogen activator-mediated fibrinolysis. Ann NY Acad Sci 1992; 667:52-63.

81- An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993; 329:673-682

82- A comparison of continuous infusion of altéplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. The Continuous Infusion Versus Double-Bolus Administration of Altéplase (COBALT) Investigators. N Engl J Med 1997; 337:1124-1130

83- Kohnert U, Rudolph R, Verheijen JH et al. Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded t-PA deletion variant BM 06. 022. Prot Engineer 1992; 5:93-100.

84- Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus retéplase (recombinant plasminogen activator) and frontloaded, accelerated altéplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. Circulation 1996; 94:891-898

- 85– 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; 346:329–336.
- 86– A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. N Engl J Med 1997; 337:1118–1123
- 87– Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation 1997; 95:351–6.
- 88– Paoni NF, Keyt BA, Refino CJ et al. A slow clearing, fibrin-specific, PAI-1 resistant variant of t-PA (T103N, KHRR296–299AAAA). Thromb Haemost 1993; 70:307–12.
- 89– Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation 1997; 95:351–356
- 90– Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation 1998; 98:2805–2814.
- 91– Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissueplasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. Am Heart J 1999; 137:786–791
- 92– J-M. Juliard. Prise en charge pharmacologique (antiagrégants, anticoagulants) du syndrome coronarien aigu. 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS.

- 93– Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. CLARITY–TIMI 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirine and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179– 89.
- 94– COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607–21.
- 95– Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354:716–722
- 96– Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AAJ, Arntz HR, 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; 108:1–8.
- 97– 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.
- 98– The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 Randomised Trial. *JAMA* 2006; 295:1519–30.
- 99– The Direct Thrombin Inhibitor Trialists’ Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients’ data. *Lancet* 2002; 359: 294–302.
- 100– Antman EM, Giugliano CM, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of

thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99: 2720–32.

101– Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO–4 Pilot) Trial. *JAm Coll Cardiol* 2000;36:1489–92.

102– Topol EJ. 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;357:1905– 14.

103– Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.

104– White H, The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)– 2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin vs heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO–2 randomised trial. *Lancet* 2001; 358:1855–63.

105– 30. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; I: 1088–92.

106– Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico. GISSI–3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.

107– ISIS–4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and

intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.

108– TIMI IIb The Thrombolysis in Myocardial infarction Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618–27.

109– Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.

110– Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H on Behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 678–84.

111– ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.

112– Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.

113– Chinese Cardiac Study Collaborative Group Oral captoril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1).

- 114– Anderson J.L., Karagounis L.A., Califf R.M. 1996. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78 : 1–8.
- 115– Brouwer M.A, Böhncke J.R, Veen G, Meijer A, Van Eenige M.J, Verheugt F.W. 1995. Adverse long-term effects of réocclusion after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 26: 1440–1444.
- 116– White H.D, Cross D.B, Elliott J.M, Norris R.M, Yee T.W. 1994. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 90: 1578.
- 117– De Jaeger P. Arnold AA. Balk A.H. Simoons M.L. 1992. Intracranial hemorrhage in association with thrombotic therapy: Incidence and clinical predictor factors. *J Am Coll Cardiol* 19: 289–294.
- 118– Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Kee KL, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95:2508–2516
- 119– Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, et al. For the GUSTO–1 investigators. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO–1 trial. *Circulation* 1995; 92:2811–2818
- 120– De Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol* 2000; 85:299–304
- 121– Van’t Hof AW, Liem A, De Boer MJ, Zhlstra F for the Zwoll Myocardial infarction study Group. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1997; 350:615–9.
- 122– Wehrens X, Doevendans P, Ophuis TJ, Wellens H. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by

thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 2000; 139:430–6.

123– Gressin V, Louvard Y, Pezzano M, Lardoux, H. Holter recording of ventricular arrhythmias during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69:152–9.

124– Gorgels AP, Vos MA, Letsch IS, et al. Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardio* 1988; 61:231–5.

125– Topol EJ, Califf RM, Kereiakes DJ, George BS. Thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:65B–74B.

126– Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, De Bono DP, Col J, Dougherty FC, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in myocardial infarction: no additional benefit from immediate angioplasty. *Lancet* 1988; i: 197–202.

127– Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, Brown BG, Roberts R, Williams DO, et al. for the TIMI-IIA Investigators: Comparison of immediate invasive, delayed invasive and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1990; 81:1457–76.

128– Aviles FF. GRACIA-2 trial (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda). Proceedings of the Hot Line 2 Session, European Society of Cardiology Congress. Vienna, Austria; September 1, 2003.

129– Assessment of the Safety and Efficacy of a new Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569–78.

130– Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction:

insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046–53.

131– Gershlick AH, Stephens–Lloyd A, Hughes S, et al for the REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353:2758–68.

132– Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634–41.

133– Fernandez–Aviles F, Alonso JJ, Castro–Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso–Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia–guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST–segment elevation (GRACIA–1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1045–53.

134– Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention vs thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI), 2005.

135– Thiele H, Engelman L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, et al. Comparison of prehospital fibrinolytic/abciximab therapy with prehospital initiated facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. 2005

136– Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771–5.

137– Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFacklen EP, Dubien PY, et al. Comparison of angioplasty and prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) study group. Primary angioplasty vs prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825–9.

138– Grines CL, DeMaria AN. Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies. *J Am Coll Cardiol* 16:223, 1990.

- 139– Anderson HV, Willerson JT. Thrombolysis in acute myocardial infarction. N Engl J Med 329:703, 1993.
- 140– McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. J Am Coll Cardiol 2006; 47:45–51.
- 141– Goldstein P, Van Laer V, Bourzat A, Lachery P, Marelv, Antonescu R. L'IDM en urgence : Plus rien ne sera plus comme avant. 5ème Journée de l'Aide Médicale Urgente. JAMU 2000. P. 3–4.
- 142– GISSI 2 (Gruppo Italiano per la studio della sopravvivenza nell ' infarto miocardico). A factorial randomized trial of altéplase versus streptokisase and heparin versus no heparin among 14 490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990 ; 336 : 65–71.
- 143– LATE: Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with altéplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction Lancet 1993; 342: 759–66.
- 144– EMERAS: Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction Lancet 1993; 342: 767–72.
- 145– Aufderheide T, Brady WJ, Gibler B. Acute ischemic coronary syndromes. Rosen's emergency medecine concepts and clinical practice. Vol. 2. St-Louis: Mosby, Inc, 2002:1011 – 1052.
- 146– Every NR, Weaver WD. Prehospital treatment of myocardial infarction. Curr Probl Cardiol 1995; 20:1–50.
- 147– Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. Jama 2000; 284:60–7.

- 148– Hedges JR, Feldman HA, Bittner V, et al. Impact of community intervention to reduce patient delay time on use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction: rapid early action for coronary treatment (REACT) trial. REACT Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7:862–72.
- 149– Wallentin L. Reducing time to treatment in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2000; 7:217–27.
- 150– Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, Guadagnoli E, Hauptman P, Gao X, Soumerai SB. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 593–99.
- 151– Ottesen MM, Kober L, Jorgensen S, Torp-Pedersen C. Determinants of delay between symptoms and hospital admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 1996; 17: 429–37.
- 152– Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *Jama* 2000; 284:60–7.
- 153– Hedges JR, Feldman HA, Bittner V, et al. Impact of community intervention to reduce patient delay time on use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction: rapid early action for coronary treatment (REACT) trial. REACT Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7:862–72.
- 154– Intérêt d’une campagne d’information régionale sur les urgences cardiaques et l’appel au 15 *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie* 52 (2003) 150–158.
- 155– Bett N, Aroney G, Thomson P. Impact of a national educational campaign to reduce patient delay in possible heart attack. *Aust NZ J Med* 1993; 23:157–61.

- 156– Myers RB. Prehospital management of acute myocardial infarction: Electrocardiogram acquisition and interpretation, and thrombolysis by Prehospital care providers. *Can J Cardiol* 1998; 14:1231–40.
- 157– Herlitz J, Blohm M, Hartford M, et al. Follow-up of a 1-year media campaign on delay times and ambulance use in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13:171–7.
- 158– Zed PJ, Abu-Laban RB, Cadieu TM, Purssell RA, Filiatrault L. Fibrinolytic administration for acute myocardial infarction in a tertiary ED: factors associated with an increased door-to-needle time. *Am J Emerg Med* 2004; 22:192–6.
- 159– Stern R, Arntz HR. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 1998; 5:471–9.
- 160– Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:498–505.
- 161– Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959–69.
- 162– Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, et al. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000–2002: Findings from the National registry of myocardial infarction–4. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1544–52.
- 163– Brainard AH, Raynovich W, Tandberg D, et al. The prehospital 12-lead electrocardiogram's effect on time to initiation of reperfusion therapy : A systematic review and meta-analysis of existing literature. *Am J Emerg Med* 2005; 23:351–6.

- 164– Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Racial and ethnic differences in time to acute reperfusion therapy for patients hospitalized with myocardial infarction. *Jama* 2004; 292:1563–72.
- 165– Berger AK, Radford MJ, Krumholz HM. Factors associated with delay in reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: analysis of the cooperative cardiovascular project. *Am Heart J* 2000; 139:985–92.
- 166– Hirvonen TP, Halinen MO, Kala RA, Olkinuora JT. Delays in thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in Finland. Results of a national thrombolytic therapy delay study. Finnish Hospitals' Thrombolysis Survey Group. *Eur Heart J* 1998; 19:885–92.
- 167– Schull MJ, Vermeulen M, Slaughter G, Morrison L, Daly P. Emergency department crowding and thrombolysis delays in acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2004; 44:577–85.
- 168– Moses HW, Bartolozzi JJ, Jr, Koester DL, et al. Reducing delay in the emergency room in administration of thrombolytic therapy for myocardial infarction associated with ST elevation. *Am J Cardiol* 1991; 68:251–3.
- 169– Maynard C, Weaver WD, Lambrew C, Bowlby LJ, Rogers WJ, Rubison RM. Factors influencing the time to administration of thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (data from the National Registry of Myocardial Infarction). Participants in the National Registry of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76:548–52.
- 170– Hourigan CT, Mountain D, Langton PE, et al. Changing the site of delivery of thrombolytic treatment for acute myocardial infarction from the coronary care unit to the emergency department greatly reduces door to needle time. *Heart* 2000; 84:157–63.

- 171– Al-Mubarak N, Rogers WJ, Lambrew CT, Bowlby LJ, French WJ. Consultation before thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM1 2) Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83:89–93, A8.
- 172– Koren G, Weiss AT, Hasin Y, Appelbaum D, Welbers S, Rozenman Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial infarction ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985; 313:1384–9.
- 173– Villemant D, Barriot P, Riou B, Bodenan P, Brunet F, Noto R, et al. Achievement of thrombolysis at home in cases of acute myocardial infarction. *Lancet* 1987; 228–9.
- 174– Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 1989; 64:30–3A.
- 175– Roth A, Barbash GI, Hod H, Miller HI, Rath S, Modan M, Har-Zahav Y, Keren G, Bassan S, Kaplinsky E, Laniado S. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:932–936.
- 176– Schofer J, Buttner J, Geng G, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1429–33.
- 177– The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:383–389.
- 178– Weaver WD, Cerqueira M, Mallstrom et al for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Group. Prehospital initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The myocardial infarction triage and intervention trial. *JAMA* 1993; 270:1120–1216.
- 179– GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *Br Med J* 1992; 305:548–553.

180– Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA 2000;283:2686–92.

181– Jean Pierre Bassand. Traitement thrombolytique des infarctus du myocarde : Acquis et évolution futures. Médecine thérapeutique : Volume 4, N° :2, 115–24, 1998. Revue : Infarctus du myocarde.

182– O'keefe J.H, Bailey W.L, Rutherford B.D, Hartzler G.O. 1993. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1000 consecutive patients, results in an unselected population and high-risk subgroups. Am J Cardiol 72: 107G– 115G.

183– Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome : results from the french Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation 2004; 110:1909–15.

184– Danchin N, Cost P, Ferrierer J et al. Comparaison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary paercutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infrarction: data from the frensh registry on acute ST elevation myocardial infarction (FAST-MI). Circulation 2008; 118:268–76.

185– Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFacklen EP, Dubien PY, et al. Comparison of angioplasty and prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) study group. Primary angioplasty vs prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Lancet 2002;360:825–9.

Résumé

L'infarctus du myocarde est l'une des principales causes de mortalité dans le monde.

Sa prise en charge thérapeutique vise la désobstruction urgente de l'artère occluse par un procédé pharmacologique (la thrombolyse) ou mécanique (l'angioplastie). La thrombolyse, en raison de sa facilité de mise en œuvre, reste un traitement de choix quand l'accès au Cath-lab peut être retardé.

Le but de notre étude, est d'évaluer l'expérience du service de Cardiologie du CHU Hassan II dans le domaine de la thrombolyse à la phase aigue de l'IDM et ce en analysant les données du registre des syndromes coronaires aigus.

113 patients ont été colligés entre janvier 2005 et décembre 2009. Le temps perdu avant la prise en charge est important puisque les patients arrivant aux Urgences à 206 min bénéficient d'une thrombolyse après un délai de 61 min. le tenecteplase et la streptokinase sont les 2 thrombolytiques utilisés. 71% des patients ont manifesté les critères de reperfusion à 90 minutes, et 2 patients ont présenté un AVC hémorragique. La mortalité hospitalière était de 8%.

Nous espérons, à travers l'analyse de notre pratique dans le domaine de la thrombolyse, fournir des renseignements aux autorités sanitaires des données qui pourraient aider à l'amélioration de la prise en charge des infarctus du myocarde dans notre pays.

Abstract

Acute myocardial infarction is one of the leading causes of death worldwide.

The therapeutic management using either pharmacological (thrombolysis) or mechanical reperfusion (primary percutaneous transluminal coronary angioplasty) is established therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis, because of its ease of use, remains a treatment of choice when access to the Cath-lab may be delayed.

The aim of our study is to evaluate the experience in Cardiology department of Hassan II university hospital of fez in the field of thrombolysis in the acute phase of myocardial infarction by analyzing the data registry of acute coronary syndromes.

113 patients were enrolled in our registry between January 2005 and december 2009. The time lost before care is important because patients entering the emergency department at 206 minutes receive thrombolysis within 61 min. Tenecteplase, and streptokinase are the 2 thrombolytic drugs used. 71% of patients showed criteria of reperfusion at 90 minutes, and 2 patients had hemorrhagic stroke. The hospital mortality was 8%.

We hope, through the analysis of our practice in the field of thrombolysis, provide information to health authorities of data that could help improve the management of myocardial infarction in our country.

ملخص

تعتبر الجلطة القلبية (احتشاء عضلة القلب) من الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم.

الهدف من العلاج هو إعادة تدفق الدم في الشريان المسدود فوراً دون تأخير، وذلك باستخدام وسيلة دوائية (مذيبات الجلطة) أو ميكانيكية (القسطرة القلبية المباشرة). نظراً لسهولة تنفيذها، تعتبر مذيبات الجلطة من أنجع خيارات العلاج حين قد يتأخر الوصول إلى مركز القسطرة.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تجربة المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس في مجال استخدام الأدوية الحالة للخرثرة في المرحلة الحادة من احتشاء عضلة القلب وذلك عبر تحليل بيانات سجل متلازمات الشريان التاجي الحادة.

ضمت الدراسة 113 مريض تم اشتقاؤهم ما بين يناير 2005 وديجنبر 2009. تبين أن قسطاً وافراً من الوقت يضيع قبل حصول العلاج، فالمرضى يلجئون مصلحة المستعجلات في ظرف 206 دقيقة، ويتلقون مذيبات الجلطة في غضون 61 دقيقة. التكتبلز والستربتو كيناز هما الدوائين المستعملين. ظهرت علامات إعادة التروية عند 71% من المرضى وحدث نزيف في المخ عند اثنين منهم. كانت حسيطة الوفيات 8%.

وأخيراً من خلال تحليل تجربتنا في هذا المجال، نأمل أننا قد وفرنا للسلطات المعنية المعلومات والبيانات اللازمة التي من شأنها تحسين علاج حالات احتشاء عضلة القلب في بلدنا.

Sommaire

INTRODUCTION.....	2
METHODES ET RESULTATS.....	5
I-MATERIEL ET METHODES.....	6
A. Critères d'inclusion.....	6
B. Mode de recueil des données.....	6
C. Paramètres étudiés	9
II-RESULTATS.....	17
A. Epidémiologie.....	17
1. Fréquence	17
2. Répartition selon le sexe et l'âge	17
3- Profession et situation sociale	18
4- Provenance	18
B. Mode de recrutement et jours d'admission	18
1- Mode de recrutement.....	18
2- Jours d'admission	19
C. Facteurs de risque cardiovasculaires et antécédents	19
D. Symptôme révélateur.....	20
E. Délais de prise en charge	21
F. Examen clinique à l'admission.....	23
1- Pression artérielle	23
2- Fréquence cardiaque.....	23
3- Examen cardiovasculaire	23
G. ECG à l'admission.....	24
H. Bilan biologique	24
I. Echo-Doppler cardiaque.....	26

J. Traitement à l'admission.....	26
1– Les thrombolytiques	26
2– Héparine.....	27
3– Bêtabloqueurs, IEC et diurétiques.....	27
K. Evolution immédiate	28
L. Evolution hospitalière.....	31
1– Mortalité.....	31
2– Complications.....	31
2–1 Les événements cardiovasculaires : réinfarctus, AVC, insuffisance cardiaque	31
2–2 Complications hémorragiques.....	32
2–3 Complications rythmiques	32
M. Traitement de sortie.....	33
N. Evolution à long terme.....	33
NOTRE TRAVAIL EN BREF	34
DISCUSSION	35
POUR MIEUX COMPRENDRE L'INFARCTUS	36
A. Etiologies	37
1– Athérosclérose coronaire	37
2– Embolies coronaires.....	37
3– Traumatismes thoraciques	37
4– Pathologie coronaire non athéromateuse.....	37
5– Infarctus à coronaires angiographiquement saines	37
B. De la plaque d'athérome à la thrombose occlusive	39
1– Formation de la plaque d'athérome.....	39
a. Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artériel.....	39
b. Recrutement des monocytes circulants et leur transformation.....	39

c. Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse.....	41
d. Evolution de la plaque jusqu'à la rupture	41
2– Rupture de la plaque d'athérome	42
2.1. Facteurs déterminants la vulnérabilité de la plaque	44
a. Taille et consistance du noyau lipidique.....	44
b. Épaisseur et structure de la chape fibreuse.....	44
c. Inflammation.....	45
2.2. Rôle du facteur déclenchant (trigger) dans la rupture de la plaque.....	46
3– La thrombose coronaire	47
3.1–Formation du thrombus	47
a. Adhésion et agrégation plaquettaire.....	47
b. La coagulation.....	49
3.2–Les facteurs thrombogéniques	49
a. Les facteurs thrombogéniques locaux	49
b. Les facteurs thrombogéniques systémiques	52
C. De l'ischémie à la nécrose.....	54
1– L'ischémie myocardique.....	54
1–1 Aspects hémodynamique et histologique	54
1–2 Perturbations cellulaires.....	56
2– La progression de la nécrose.....	57
LA THROMBOLYSE: POUR QUI? PAR QUOI? QUELS RESULTATS?.....	60
A. Pour qui ?	61
1– Les critères de thrombolyse	61
1–1 Clinique.....	61
2–2 Electrique	62
2– Contre-indications de la thrombolyse	65
Contre-indications absolues	65

Contre-indications relatives.....	66
3- Indications actuelles de la thrombolyse selon les recommandations internationales	67
4- Particularités de notre pratique	70
B. Par quoi ? Les agents fibrinolytiques.....	73
1- Rappel physiologique.....	73
2- Agents fibrinolytiques: Propriétés pharmacologiques et grands essais	74
2-1 Streptokinase	75
2-2 Anistreplase	78
2-3-Urokinase	78
2-4-Altéplase	79
2-5-Retéplase.....	81
2-6-Tenecteplase	82
2-7-Récapitulatif	85
a.Choix du thrombolytique	85
b. Tableaux récapitulatifs des différentes caractéristiques et des posologies des agents thrombolytiques	86
3- Traitement adjuvant.....	87
3-1-Traitement antithrombotique ⁹²	87
a. Aspirine.....	87
b. Clopidogrel	88
c. Héparine.....	90
d. Fondaparinux	92
e. Les dérivés de l'hirudine	92
f. Les anti-GPIIb/IIIa	92
3-2 Les anti-ischémiques	93
C. Quels résultats ?.....	94

1. La reperfusion et la perméabilité artérielle	94
2. La réocclusion	98
3. Les complications hémorragiques	98
4. la détection de la reperfusion ⁴⁷	99
4-1 La résolution du sus-décalage de ST	99
4-2 Autres marqueurs ECG de reperfusion.....	101
5. La stratégie interventionnelle après la thrombolyse	102
5-1 Angioplastie immédiate après thrombolyse : le concept de l'angioplastie facilitée	102
5-2 Après échec de thrombolyse : l'angioplastie de sauvetage	103
5-3 Après succès de thrombolyse : coronarographie dans les 24 heures	104
L'IDM: UNE HISTOIRE DE TEMPS	105
A. Le concept de la reperfusion précoce	106
1. Les études expérimentales.....	106
2. Les acquis de la thrombolyse : Le temps c'est du muscle.....	107
B. La revascularisation entre les recommandations et la vie réelle	111
C. Les facteurs influençant les délais de prise en charge.....	113
1. La prise de décision à consulter	113
2. Le délai de transport.....	117
3. Le temps entre l'arrivée à l'hôpital et l'initiation du traitement thrombolytique	117
D. La thrombolyse pré hospitalière.....	119
1. Comparaison de la thrombolyse préhospitalière (TPH) à la thrombolyse intrahospitalière (TIH)	120
2. Comparaison de la thrombolyse préhospitalière (TPH) à l'angioplastie	122
L'IDM: UN SYSTEME DE PRISE EN CHARGE PRE-HOSPITALIERE ET EN RESEAU	123
1. L'organisation de l'équipe opérant le 1 ^{er} contact médical	124
2. L'organisation d'un système de prise en charge en réseau.....	125

CONCLUSION.....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	129
RESUME	152