



L'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (À propos de 5 cas)

Mémoire présenté par :
Docteur LAARIF Ghita

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Appareil cardio-vasculaire

Sous la direction de Professeur : Hafid Akoudad

Session Octobre 2024

Pr Hafid AKOUDAD
Professeur de Cardiologie
Cardiologue Interventionnel
Chef de Service
CHU Hassan II - Fès

PLAN

PLAN	2
Liste des abréviations	4
INTRODUCTION	5
MATERIEL ET METHODES	7
I. Les critères d'inclusion :	8
II. Les critères d'exclusion :	8
III. Les données analysées	8
RESULTATS	9
DISCUSSION	24
I. Prise en charge à la phase aiguë de l'IDM :	25
1. Notions de délais :	25
2. La reperfusion coronaire :	25
II. Complications hémorragiques des patients thrombolysés	32
III. L'hémorragie alvéolaire chez les patients thrombolysés :	36
1. Généralités :	36
2. Particularité de l'hémorragie alvéolaire :	37
CONCLUSION	44
RÉSUMÉ	46
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	49

Liste des abréviations

IDM	Infarctus aigu du myocarde
AMI	Acute Myocardial Infraction
ATL	Angioplastie primaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHU	Centre hospitalier universitaire
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HTA	Hypertension artérielle
IDM ST+	Infarctus aigu du myocarde avec sus décalage du segment ST
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNK	Ténectéplase
VD	Ventricule droit

INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde (IDM) représente l'extrême urgence coronaire qui résulte de l'occlusion aigue d'une artère coronaire par un thrombus compliquant le plus souvent la rupture ou la fissuration d'une plaque d'athérome. L'amélioration du pronostic à court et à long terme dépend de la précocité et de la qualité de la reperfusion coronaire, qui se fait soit de façon pharmacologique par thrombolyse ou de façon mécanique par angioplastie.

La thrombolyse reste un traitement de choix dans notre pays, mais cette dernière n'est pas dépourvue de complications hémorragiques qui peuvent être fatales.

L'hémorragie alvéolaire, qu'on va aborder dans ce travail, est l'une de ces complications redoutables. Elle a été considérée comme grave si elle entraîne un compromis hémodynamique majeur menaçant le pronostic vital ou nécessitant une transfusion sanguine.

Le but de notre travail est de présenter les particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques des cinq patients qui ont été rapportés dans notre série.

MATERIEL ET METHODES

L'étude s'est basée sur les données du registre FEZ-AMI (FEZ - Acute Myocardial Infraction) qui répertorie de façon prospective tous les IDM ST positif, admis au service de cardiologie dans les délais inférieurs à 5 jours. Ce registre qui a déjà fait l'objet d'une publication internationale (1) nous a permis d'extraire tous les patients thrombolysés compliqués d'une hémorragie alvéolaire.

I. Les critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude, qui avaient tous un âge >18 ans, ont présenté un IDM ST+ thrombolysé compliqué d'une hémorragie alvéolaire.

II. Les critères d'exclusion :

Dans notre travail, on a exclu :

Les IDM ST + ayant bénéficié d'une angioplastie primaire

III. Les données analysées

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients qui ont présentés une hémorragie alvéolaire après thrombolyse par ténecteplase.

RESULTATS

Notre travail mené au service de cardiologie du CHU HASSAN II s'est basé sur les données du registre FEZ-AMI (FEZ - Acute Myocardial Infraction) et a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à décembre 2023.

1567 patients ont été thrombolysés par ténecteplase dont 3 % ont présentés des complications hémorragiques.

5 patients qui feront l'objet de notre travail ont présenté une hémorragie alvéolaire soit 0.3 % par rapport à toute la population thrombolysée.

Cas clinique 1 :

Il s'agit d'un patient âgé de 62 ans, ayant comme facteurs de risque cardio-vasculaires: l'âge, le sexe masculin et le tabagisme chronique. Il a été hospitalisé au service de cardiologie pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST en antérieur étendu. Le patient a été admis à H10 et 7 minutes du début de la douleur thoracique, et vu la persistance de cette dernière et en l'absence de contre-indications, il a bénéficié d'une thrombolyse par Ténecteplase en association avec un traitement antithrombotique. Le succès de la thrombolyse a été jugé sur la disparition de la douleur thoracique à 70 minutes du début de la thrombolyse, la survenue d'un rythme idio-ventriculaire accéléré à 61 minutes et la diminution de plus de 50% du sus décalage du segment ST en antérieur étendu à 75 minutes.

Quatre heures après le début de la thrombolyse, le patient a présenté des hémoptysies de faible abondance. La radiographie thoracique a objectivé une surcharge hilare bilatérale avec un syndrome alvéolo-interstitiel diffus (figure 1). Un scanner thoracique réalisé à J1 de l'hospitalisation retrouve des

signes en faveur d'une hémorragie alvéolaire (figure 2). L'évolution hospitalière a été favorable sans aggravation respiratoire et sans déglobulisation. Le traitement antithrombotique a été maintenu. La radiographie thoracique de contrôle réalisée à J6 d'hospitalisation a montré une nette amélioration des images radiologiques (figure3). La coronarographie réalisée à J8 de l'hospitalisation a objectivé une atteinte bitronculaire relevant d'un pontage aorto-coronaire. Le patient est sorti après 12 jours d'hospitalisation sous double thérapie antiplaquettaire.

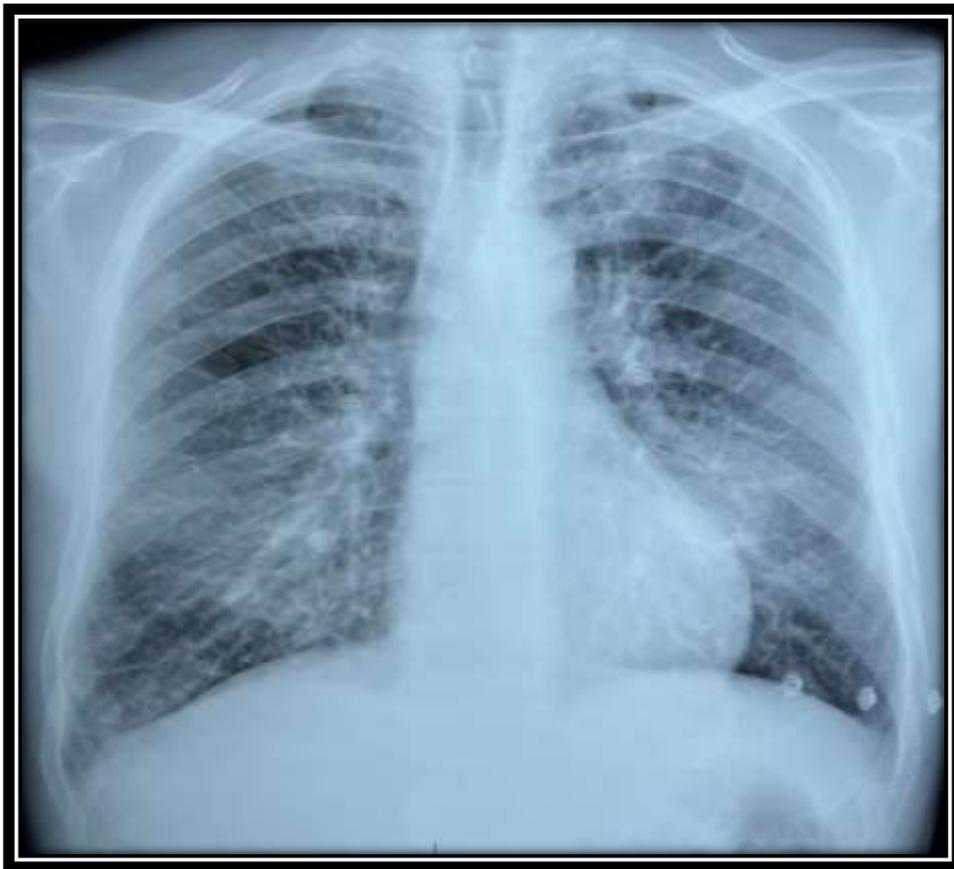


Figure 1: Radiographie thoracique de face réalisée à J1 d'hospitalisation du patient 1 qui montre une surcharge hilare bilatérale et un syndrome alvéolo-intertitiel diffus.

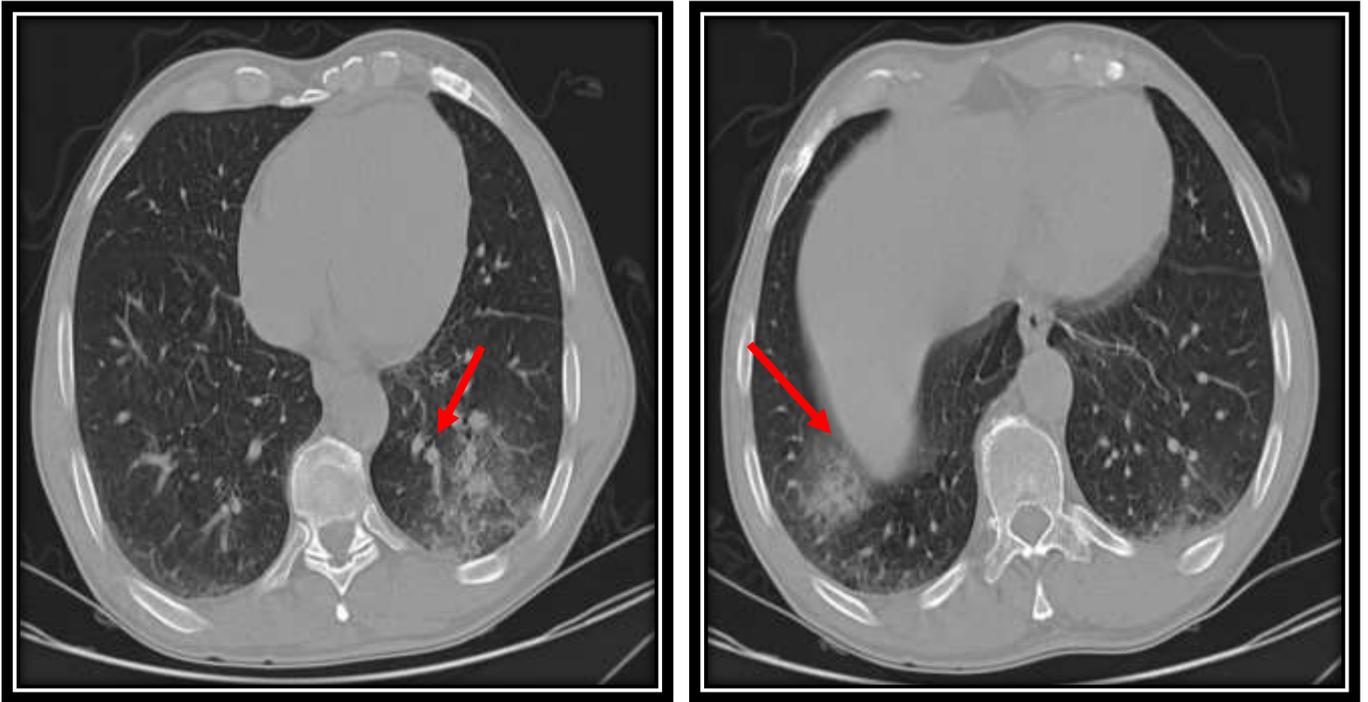


Figure 2: Coupes scanographiques axiales en contraste spontané objectivant un aspect en faveur d'une hémorragie alvéolaire

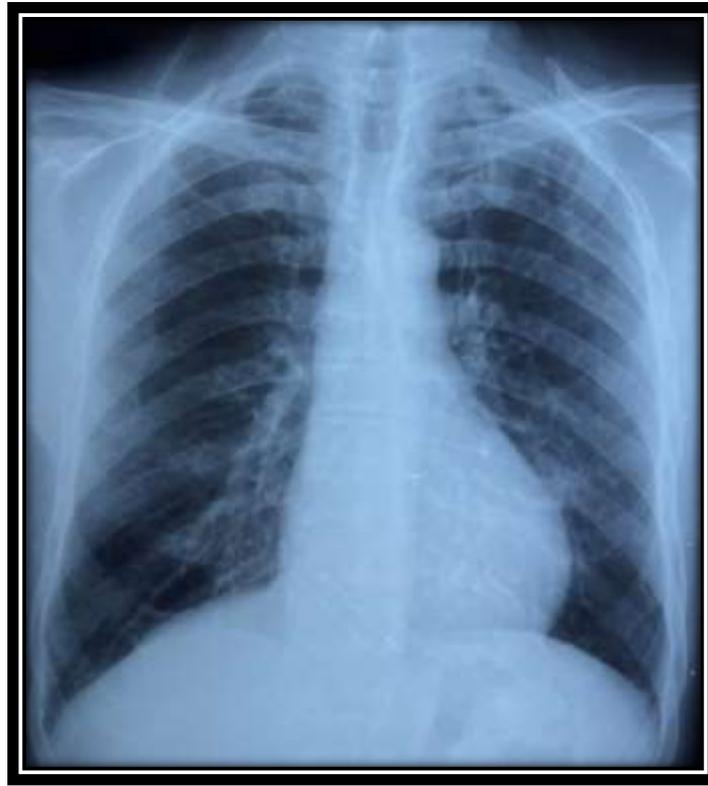


Figure 3: Radiographie thoracique de face réalisée à J6 d'hospitalisation du patient 1 objectivant une nette amélioration radiologique.

Cas clinique 2 :

Un patient âgé de 55 ans, ayant comme facteurs de risque cardiovasculaire : l'âge, le sexe masculin et le tabagique chronique. Il a été hospitalisé au service de cardiologie pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST en inféro-latéro-basal.

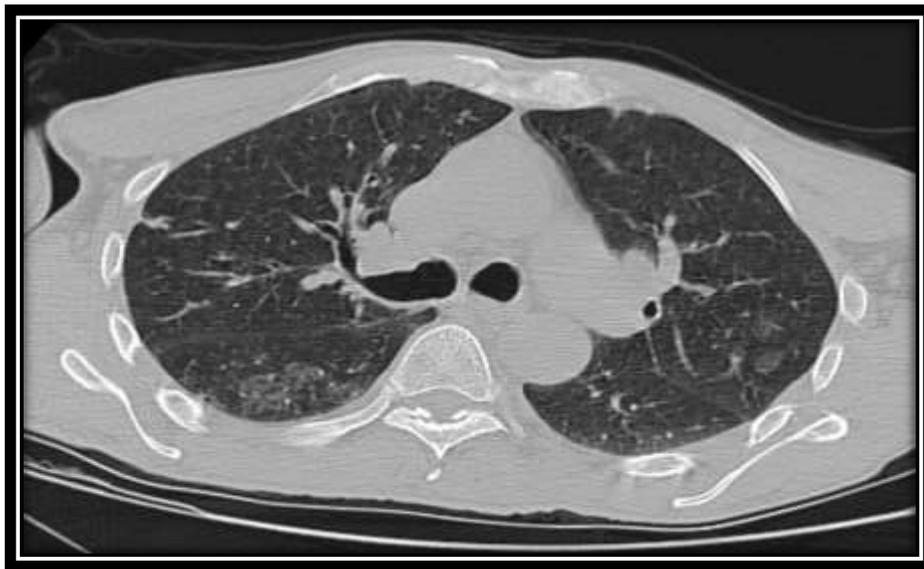
Le patient a bénéficié d'une thrombolyse par Ténecteplase à H2 et 40 minutes du début de la douleur thoracique. Le succès de la thrombolyse est jugé sur la disparition de la douleur thoracique et la diminution de plus de 50% du sus décalage du segment ST à 45 minutes du début de la thrombolyse.

L'évolution a été marquée par la survenue d'épisodes d'hémoptysie de faible abondance justifiant la réalisation d'une radiographie thoracique (figure 4) et d'un scanner thoracique objectivant un aspect en faveur d'une hémorragie alvéolaire (figure 5). Devant l'absence de déglobulisation, le traitement antithrombotique a été maintenu. La coronarographie réalisée à J4 d'hospitalisation a retrouvé une atteinte tritronculaire relevant d'un traitement médical. Le patient est sorti après 7 jours d'hospitalisation sous bithérapie antiplaquettaire.



Figure 4: Radiographie thoracique de face réalisé à J1 d'hospitalisation du patient 2 objectivant une surcharge hilare bilatérale avec un syndrome alvéolo-intertitiel diffus.

L'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse de l'infarctus du myocarde avec
sus décalage du segment ST



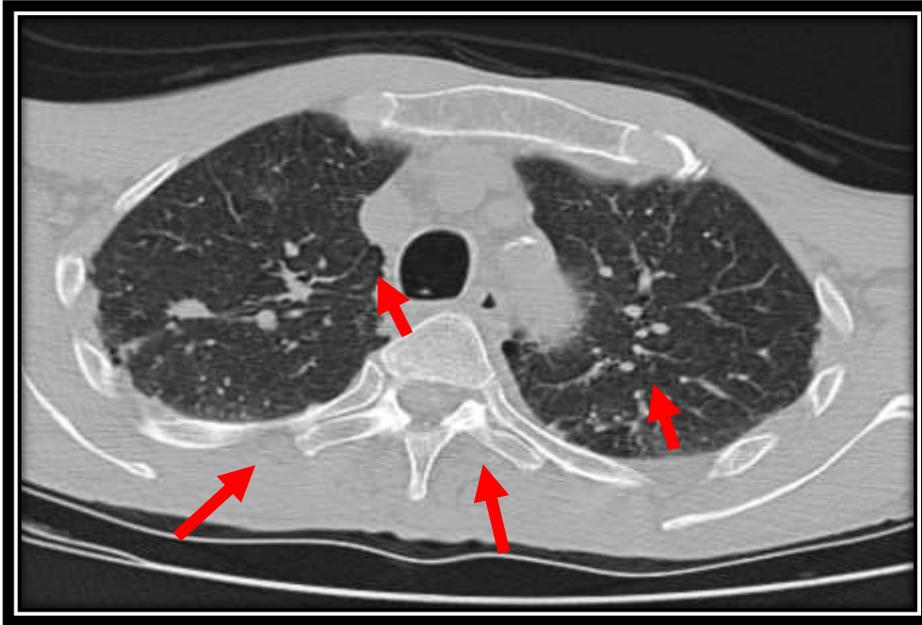


Figure 5: Coupes scanographiques axiales en contraste spontané objectivant un aspect en faveur d'une hémorragie alvéolaire

Cas clinique 3 :

Un patient âgé de 63 ans, ayant comme facteurs de risque cardiovasculaire : l'âge, le sexe masculin et le tabagique chronique. Hospitalisé au service de cardiologie pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST en inféro-basal étendu au ventricule droit (VD). Devant la persistance de la douleur thoracique et l'absence de contre-indications, le patient a bénéficié d'une thrombolyse par Ténecteplase à H4 et 30 minutes du début de la douleur thoracique. Le succès de la thrombolyse a été jugé sur la disparition de la douleur thoracique et du sus décalage du segment ST à 60 minutes.

Trois heures après le début de la thrombolyse, le patient a présenté une dyspnée aigue sans orthopnée. L'examen général a retrouvé un patient polypnéique avec une désaturation à 88% à l'air ambiant. L'examen cardiovasculaire et pleuropulmonaire étaient sans anomalie notable. La radiographie thoracique réalisée à J1 d'hospitalisation a démontré l'existence d'opacités micronodulaires bilatérales sans signes de surcharge vasculaires (figure 6). Le scanner thoracique réalisé à J2 de l'hospitalisation a retrouvé des images en faveur d'une hémorragie alvéolaire bilatérale (figure 7). Le traitement antithrombotique a été suspendu. L'évolution hospitalière ultérieure a été marquée par une stabilité hémodynamique avec une amélioration progressive de l'état respiratoire. La radiographie thoracique de contrôle a montré une nette régression des lésions (figure 8). Le traitement antiplaquettaire a été repris et le patient est sorti après 17 jours d'hospitalisation.



Figure 6: Radiographie thoracique de face réalisé à J1 d'hospitalisation du patient 3 objectivant des opacités micro-nodulaires bilatérales sans signes en faveur d'une surcharge vasculaire

Cas clinique 4 :

Un patient âgé de 59 ans, ayant comme facteurs de risque cardiovasculaire l'âge, le sexe masculin et l'hérédité coronaire. Hospitalisé au service de cardiologie pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST en basal. Une thrombolyse par Ténecteplase a été administrée à H4 et 35 minutes du début de la douleur thoracique. Le succès est jugé sur la diminution de plus de 50% du sus décalage du segment ST à 60 minutes et la disparition de la douleur thoracique à 90 minutes.

Le patient a présenté un œdème aigu du poumon à J2 d'hospitalisation justifiant la prescription de diurétiques par voie parentérale. L'écho-Doppler cardiaque a retrouvé un ventricule gauche de bonne fonction systolique avec une contractilité hétérogène. Une insuffisance mitrale importante par rupture de pilier a été également retrouvée sur cet examen. A J3 d'hospitalisation, le patient a présenté des hémoptysies de moyenne abondance avec une déglobulisation (hémoglobine à 12 g/dl par rapport à 17 g/dl). Le scanner thoracique a objectivé une hémorragie alvéolaire bilatérale de grande abondance (figure 9). Le traitement antithrombotique a été suspendu.

L'évolution ultérieure est marquée par une stabilité hémodynamique avec une amélioration de l'état respiratoire. L'aspirine a été reprise à J7 d'hospitalisation. La coronarographie a révélé l'existence d'une atteinte tritronculaire. Le patient a été transféré à J25 d'hospitalisation en chirurgie cardiovasculaire pour un pontage aorto-coronaire et une réparation valvulaire mitrale.

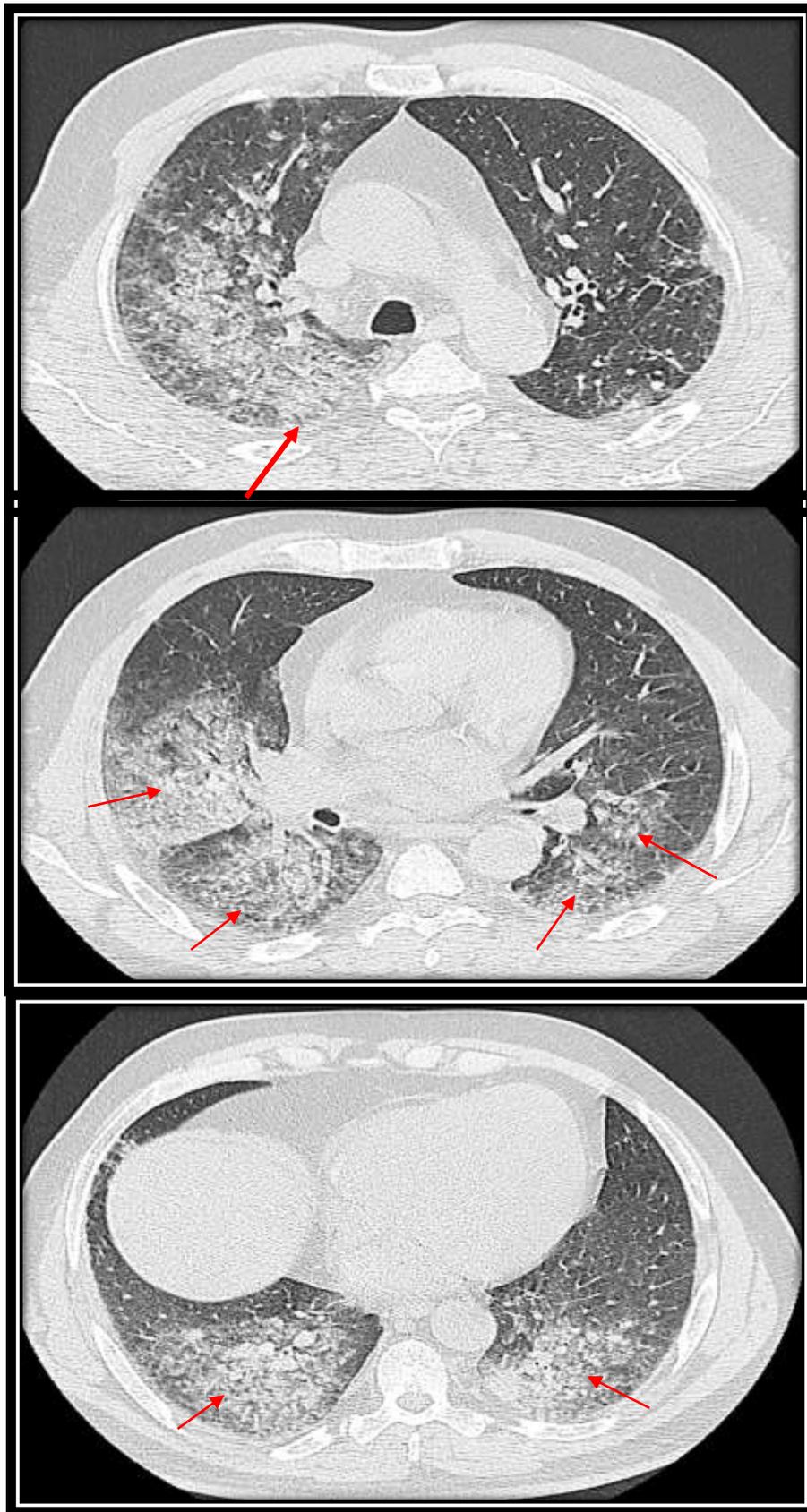


Figure 9: Coupes scanographiques axiales en contraste spontané objectivant un aspect en faveur d'une hémorragie alvéolaire bilatérale

Cas clinique 5 :

Il s'agit d'un patient âgé de 68 ans, ayant comme facteurs de risque cardio-vasculaires : l'âge, le sexe masculin et le tabagisme chronique. Admis au service de cardiologie pour la prise en charge d'un infarctus de myocarde avec sus décalage du segment ST en inféro-latéro-basal. Devant la persistance de la douleur thoracique et l'absence de contre-indications, une thrombolyse par Ténecteplase a été administrée à H5 et 55 minutes du début de la douleur thoracique. Le succès de la thrombolyse a été jugé sur la disparition de la douleur thoracique et du sus décalage du segment ST à 90 minutes.

Six heures après le début de la thrombolyse, le patient a présenté un état de choc cardiogénique justifiant l'introduction des drogues vasoactives et des diurétiques. L'échocardiographie transthoracique (ETT) a objectivé une fonction ventriculaire gauche conservée avec une akinésie latérale et une hypokinésie postérieure. Devant la persistance de la gêne respiratoire malgré la prescription de diurétiques, une radiographie thoracique a été réalisée permettant de retrouver un syndrome alvéolaire avec une clarté basale droite en faveur d'une bulle d'emphysème (figure 10). Le scanner thoracique réalisé à J4 d'hospitalisation a pu démontrer l'existence d'une hémorragie alvéolaire avec un saignement au sein d'une grosse bulle d'emphysème siégeant au niveau du poumon droit (figure 11). La numération formule sanguine de contrôle a également mis en évidence une déglobulisation avec un taux d'hémoglobine passant de 11.4 g/dl à 7.8 g/dl. Le traitement antithrombotique est alors suspendu et le patient a été transfusé par un culot globulaire.

L'évolution ultérieure a été marquée par la survenue d'un arrêt cardio-circulatoire sur une dissociation électromécanique à J5 de l'hospitalisation, non récupéré après mesures de réanimations.



Figure 10: Radiographie thoracique de face réalisé au cours de l'hospitalisation du patient 5 objectivant un syndrome alvéolaire avec une clarté basale droite en faveur d'une bulle d'emphysème

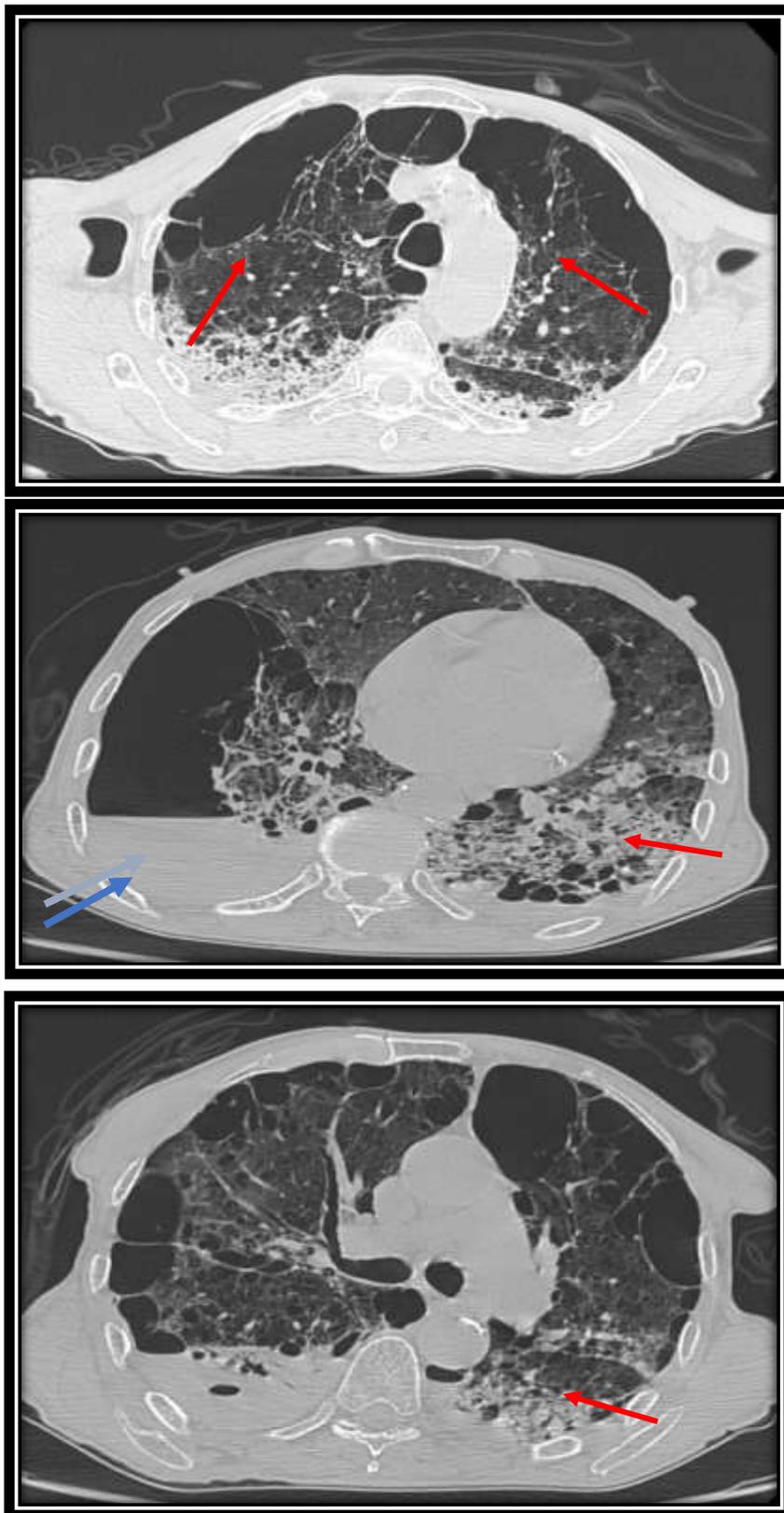


Figure 11: Coupes scanographiques axiales en contraste spontané objectivant un aspect en faveur d'une hémorragie alvéolaire bilatérale (flèches rouges) et un saignement au sein d'une grosse bulle d'emphysème au niveau du poumon droit (flèche bleu)

DISCUSSION

I. Prise en charge à la phase aiguë de l'IDM :

1. Notions de délais :

L'infarctus de myocarde (IDM) est une manifestation grave de la maladie coronaire qui résulte de l'occlusion aiguë d'une artère coronaire par un thrombus compliquant le plus souvent la rupture ou la fissuration d'une plaque d'athérome. (2)

Le pronostic à la phase aiguë dépend de la rapidité de la restauration du flux coronaire.

Le délai de prise en charge dépend tout d'abord du patient. Pour réduire ce délai, il est conseillé de sensibiliser le public à reconnaître les symptômes typiques d'un infarctus du myocarde (IDM) et à contacter immédiatement les services d'urgence.

En ce qui concerne le système de soins, ce délai est influencé par la qualité des services offerts et l'éventuelle existence d'un système de prise en charge pré hospitalière des urgences. (3)

2. La reperfusion coronaire :

La reperméabilisation de l'artère occluse soit de façon pharmacologique par la thrombolyse (Fibrinolyse) ou de façon mécanique par angioplastie est indiquée chez tous les patients qui ont des symptômes d'ischémie depuis moins de 12 heures et un sus-décalage persistant du segment ST.

a) L'angioplastie primaire :

L'angioplastie primaire (ATL) est la méthode privilégiée de reperfusion par rapport à la fibrinolyse lorsqu'elle est effectuée par une équipe expérimentée et dans un délai de 120 minutes après le premier contact médical. (4)

b) La thrombolyse :

i. Les grands essais publiés sur la thrombolyse :

L'effet de la thrombolyse sur la réduction de la mortalité de l'IDM ST+ a été démontré dans une méta-analyse de 9 études randomisées, incluant 58 600 patients, ayant comparé un agent fibrinolytique à un placebo et a montré un bénéfice de survie à 35 jours chez les patients thrombolysés. (5)

Les thrombolytiques sont tous des activateurs du plasminogène. Ils agissent directement ou indirectement sur le plasminogène qui, au contact de la fibrine du caillot obstruant l'artère coronaire, se transforme en plasmine. La plasmine dissout alors la trame fibrineuse du thrombus.

Tableau 1: Comparaison entre les différents agents thrombolytiques

Quatre molécules ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde (6) (Tableau 1).

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

ii. Evidence médicale du ténectéplase

L'efficacité du ténectéplase a été évaluée dans l'étude TIMI 10A, qui a révélé une diminution de 3 % du fibrinogène et de 13 % du plasminogène circulant une heure après l'administration. Elle a également conclu que le ténectéplase pouvait être administré en bolus unique.

Parmi ces patients traités, sept ont présenté un saignement majeur (soit 6,2 %). Six d'entre eux ont présenté des saignements liés au site de ponction. Aucun cas de saignement intracrânien n'a été rapporté, argument qui renforce le profil de sécurité du ténectéplase (7).

L'étude TIMI 10B (étude de recherche de dose) a révélé que l'administration de 40 mg de ténecteplase permettait d'obtenir une perméabilité coronarienne TIMI-3 à 90 minutes similaire à celle observée avec l'altéplase (8).

L'importance de l'adaptation de la posologie au poids a été également soulignée dans les études d'efficacité notamment dans l'étude TIMI-10B, puis dans l'étude suivante ASSENT-1 (9)

L'étude ASSENT-2, un grand essai menée sur 16 949 patients a démontré qu'en comparaison avec l'altéplase (rtPA), le ténecteplase (TNK-tPA) permet de réduire la mortalité à 30 jours et le risque d'hémorragie extra-cérébrale (10).

La méta-analyse de Guillermin, ayant inclus trois études portant sur 17325 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, a comparé l'efficacité et le profil d'innocuité de l'altéplase et du ténecteplase. Le taux d'hémorragie intracrânienne était similaire entre les deux groupes (0,91% vs 0,95%) avec une réduction significative des hémorragies extra-cérébrales chez les patients traités par ténecteplase (4,8% vs 5,8%) (11).

Dans notre étude, le ténecteplase a été le seul agent thrombolytique utilisé. 3% des patients ont présenté un évènement hémorragique, et dans 0.3% des cas il s'agissait d'une hémorragie alvéolaire.

c) Le traitement adjuvant en cas d'utilisation de ténecteplase

i. Aspirine :

L'étude ISIS-2 a démontré que l'aspirine seule avait le même effet que la streptokinase sur la mortalité et que l'effet de cette association était supérieur à celui de l'aspirine seule ou la streptokinase seule avec une réduction de la mortalité de 42%.

Par ailleurs, l'aspirine n'a pas été associée à une augmentation significative d'hémorragie cérébrale. Mis à part un petit excès absolu (0-6% SD 0-2; 2p <0-01) de saignements mineurs, Par ailleurs, aucun effet indésirable, revenu statiquement significatif, n'a été observé lors de l'utilisation de l'aspirine à faible dose. (12)

Dans notre étude, tous les patients ont reçu entre 300 mg et 500 mg d'aspirine avant la thrombolyse.

ii. Le Clopidogrel:

L'étude CLARITY-TIMI 28 a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ajout du Clopidogrel à un traitement fibrinolytique comprenant de l'aspirine. 3 491 patients ont été randomisés pour recevoir soit du Clopidogrel (en dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j) ou bien un placebo.

Cette étude a prouvé que le Clopidogrel améliore le taux de perméabilité de l'artère coupable et permet de réduire les complications ischémiques avec

un taux de saignements majeurs et d'hémorragies intracérébrales identiques à celui observé dans le groupe placebo (13).

L'étude COMMIT a été effectuée sur 45 852 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST admis dans les premières 24 heures et ayant reçu de l'aspirine et dont 50% ont été thrombolysés. Ces patients ont été randomisés pour recevoir le clopidogrel 75 mg/j (sans dose de charge) ou le placebo.

Les résultats ont montré que le clopidogrel réduit de 9 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs tels que la récurrence d'infarctus, les accidents vasculaires cérébraux ou le décès. Il permet également de diminuer de 7 % le risque relatif de mortalité (7,5 % contre 8,1 %, $p = 0,03$), sans augmenter le risque hémorragique (14).

Dans notre étude, tous les patients ont reçu le clopidogrel avec une posologie de 300 mg en dose de charge.

iii. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM):

L'étude ASSENT-3 ayant inclus 6095 patients thrombolysés avec ténecteplase. Elle a permis de démontrer la supériorité de l'énoxaparine face à l'héparine non fractionnée en association avec le ténecteplase et ce chez des patients âgés de moins de 75 ans qui ne présentent pas d'insuffisance rénale (11,4 % vs 15,4 %, $p = 0,0002$). Cette supériorité est obtenue sans pour autant augmenter le risque d'hémorragies intracrâniennes. (15)

L'étude EXTRACT-TIMI 25, un grand essai randomisé portant sur 20 479 patients thrombolysés dans les 6 premières heures. Elle a su démontrer que malgré un surcroît d'hémorragies majeures avec l'énoxaparine, le bénéfice clinique net, associant les critères d'efficacité (décès, IDM non fatal) et de sécurité (hémorragies majeures non fatales) restait en faveur de l'énoxaparine.
(16)

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

II. Complications hémorragiques des patients thrombolysés

Bien que l'efficacité de la thrombolyse dans la réduction de la mortalité liée à l'infarctus du myocarde soit bien démontrée, certains bénéfices de ce traitement sont limités par le risque de complications hémorragiques.

Un saignement est considéré comme grave lorsqu'il entraîne une altération hémodynamique importante nécessitant une intervention ou un traitement. Il est considéré comme modéré si le saignement n'engendre pas d'instabilité hémodynamique nécessitant une intervention mais qui requiert malgré cela une transfusion sanguine. Si le saignement ne perturbe pas l'hémodynamique et ne requiert pas de transfusion sanguine, il est plutôt qualifié de minime (17).

Dans l'étude ASSENT 2, l'incidence des hémorragies intracrâniennes était de 0,93 %, tandis que les hémorragies extra-cérébrales majeures ont été observées dans 4,66 % des cas. (18)

Par ailleurs, 21,8 % des patients ont présenté des saignements mineurs après thrombolyse par ténecteplase, principalement sous forme d'hémorragies locales, telles que l'hématurie, l'épistaxis ou des hématomes aux sites de ponction après des interventions invasives. (10)

Dans l'étude GUSTO I, Les complications hémorragiques majeures et ou modérées ont été observées chez 11,4% des patients. (17)

Les facteurs prédictifs du saignement après la thrombolyse ont également été analysés dans plusieurs études. Ces facteurs incluent :

❖ **L'âge avancé :**

Iyengar et al. ont étudié 15 222 patients ayant reçu du ténecteplase ajusté au poids en phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Les résultats ont montré que le taux d'hémorragies intracrâniennes et extra-cérébrales était significativement plus élevé chez les sujets âgés. (19)

De plus, l'analyse des données de l'étude ASSENT 2 a révélé que les patients de plus de 75 ans avaient une incidence accrue d'événements hémorragiques. Ainsi, l'âge avancé s'avère être un facteur prédictif important de saignements après thrombolyse (18).

❖ **Le sexe féminin :**

Les femmes thrombolysées après un IDM présentent un risque plus élevé de complications hémorragiques que les hommes. Ceci a été démontré dans l'étude GUSTO I qui a retrouvé que les femmes ont présenté davantage de saignements graves après thrombolyse (15% vs 7% ; $p < 0,001$), avec un taux de mortalité deux fois plus élevé que les hommes (11,3% vs 5,5% ; $p < 0,001$). Le risque de saignement grave a été multiplié par 1,43 chez les femmes comparées aux hommes. (20)

Parmi les autres études ayant confirmé ces résultats, White et al ont comparé la morbidité et la mortalité après traitement thrombolytique entre les

deux sexes chez 8 261 patients ayant reçu une thrombolyse en phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Ils ont constaté une incidence significativement plus élevée de saignements et d'AVC hémorragique chez les femmes après la thrombolyse. De plus, une interaction significative avec le poids a également été mise en évidence (21).

❖ L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle (HTA) est un important facteur prédictif de saignements après la thrombolyse. Selon l'analyse de l'étude GUSTO I, les patients ayant des antécédents d'HTA ont montré une incidence plus élevée d'hémorragies intracrâniennes (0,88 % contre 0,52 % ; $p < 0,01$) et de saignements extracrâniens (1,5 % contre 1,1 % ; $p < 0,01$), ainsi qu'une mortalité significativement plus importante (8,5 % contre 5,9 % ; $p < 0,001$) par rapport aux patients non hypertendus. De plus, les chiffres tensionnels élevés à l'admission étaient fortement associés à un risque accru de saignements post-thrombolyse.(22)

❖ L'insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale est un facteur prédictif majeur de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire chez les patients présentant un infarctus du myocarde. Ces patients souffrant d'insuffisance rénale ont présenté une incidence plus élevée de complications hémorragiques et un taux de mortalité important après la thrombolyse. (23)

❖ **La race noire :**

Il a été établi que la race noire constitue un facteur prédictif indépendant de saignements après thrombolyse. Une étude américaine impliquant 32 260 patients thrombolysés à la phase aiguë de l'IDM, a objectivé que le taux de saignement était significativement plus élevé chez les patients afro-américains que chez les sujets de race blanche (16,3% vs 14,1% ; P:0,0147) (24) .

III. L'hémorragie alvéolaire chez les patients thrombolysés :

1. Généralités :

L'hémorragie alvéolaire est une urgence thérapeutique qui peut entraîner rapidement une défaillance respiratoire. Le diagnostic repose sur une triade associant : hémoptysie, anémie et infiltrats pulmonaires radiologiques. Dans certains cas, l'insuffisance respiratoire aiguë se rajoute à cette triade.

La radiographie pulmonaire met en évidence des images micronodulaires à la phase initiale et la tomодensitométrie pulmonaire révèle des condensations, des opacités en verre dépoli et des réticulations pouvant donner un aspect de crazy paving (25). L'œdème aigu du poumon est le premier diagnostic suspecté devant la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë à la suite d'un IDM, ce qui peut entraîner la prescription inappropriée de diurétiques. De ce fait, l'hémorragie alvéolaire doit être suspectée devant une dyspnée aiguë associée à des hémoptysies et/ou une déglobulisation.

L'hémorragie alvéolaire reste une complication rare la thrombolyse. En effet, un essai clinique a été mené par Chang et al. pour évaluer l'incidence de l'hémorragie alvéolaire chez 2634 patients admis pour un IDM avec sus-décalage de ST dans les 6 heures suivant la thrombolyse. Quatre fibrinolytiques ont été utilisés et l'incidence était de 0,4 % (26).

Dans notre série, l'incidence de l'hémorragie alvéolaire chez les patients thrombolysés était de 0.3%.

2. Particularité de l'hémorragie alvéolaire :

La revue de littérature a recensé 23 cas d'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse après un IDM du myocarde avec sus décalage du segment ST (27-46) (tableau 1). Tous les patients étaient de sexe masculin, avec un âge moyen de 58,4 ans. Cela suggère que le sexe masculin pourrait être un facteur prédisposant à la survenue de cette complication. Quatre fibrinolytiques ont été utilisés : Streptokinase, Urokinase, Actilyse® (Alteplase-rtPA) et Ténecteplase. La plupart des patients ont été thrombolysés par la streptokinase et le ténecteplase a été utilisé chez uniquement deux cas. Nous rappelons que tous les patients de notre série ont été thrombolysés par le ténecteplase.

L'hémorragie alvéolaire est survenue dans les premières heures suivant le début de la thrombolyse et jusqu'à 5 jours après la thrombolyse.

**Tableau 2: Tableau démontrant les cas d'hémorragie alvéolaire compliquant
la thrombolyse rapportés dans la littérature.**

*** décès lié à une autre cause**

Thrombolytiques	Auteur/année	Age/sexe	Facteurs prédisposants	Délai de survenue	Décès
Streptokinase	Disler et al 1990 (27)	50/M	Pneumonie	5 jours	non
	Obispo et al 1992 (28)	60/M	Arrêt ressuscité, défibrillation	36 h	non
	Tio et al 1992 (29)	54/M	Réaction immunitaire	3 jours	non
	Awadh et al 1994 (30)	63/M	Insuffisance cardiaque	24 h	oui *
	Swanson et al 1997 (31)	58/M	Réaction immunitaire, maladie pulmonaire obstructive chronique	48 h	non
	Masip et al 1998 (32)	65/M	Réaction immunitaire	48 h	non
	Yigla et al 2000 (33)	66/M	Insuffisance cardiaque et HTP	48 h	non
	Ayyub et al 2003 (34)	35/M	/	/	non
	Gonzalez et al 2011 (35)	42/M	/	20 h	non
	Abusa et al 2014 (36)	75/M	/	72 h	oui
Mahjoob et al 2014 (37)	45/M	Tabagisme et cocaïne	/	oui	

L'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse de l'infarctus du myocarde avec
sus décalage du segment ST

	Narayanan et al 2017 (38)	58/M	/	6 h	non
	Prasad et al 2020 (39)	65/M	Tabagisme	48 h	non
		60/M	Tabagisme	6 h	oui
	Ben Mrad et al 2021 (40)	63/M	/	24 h	non
	Mardenli et al 2023 (41)	64/M	Traumatisme thoracique bilatéral il y a 10 mois	12 h	non
r-TPA	Hammoud et al 1996 (42)	70/M	Traumatisme pulmonaire il y a 2 ans , défibrillation	12 h	non
	Basher et al 1996 (43)	66/M		15 min	oui
	Gopalakrishnan et al 1997 (44)	24/M	Cathétérisme pulmonaire	24 h	non
		64/M	maladie pulmonaire obstructive chronique	12 h	non
r-TPA+ injection intracoronaire d'urokinase	Nathan et al 1992 (45)	52/M	Cathétérisme pulmonaire , insuffisance pulmonaire et HTP	24 h	non
Ténectéplase	Ben Mrad et al 2021 (40)	61 /M	Tabagisme, coronaropathie	48 h	non
	Bouazaze et al 2023 (46)	70 /M	/	24 h	oui

L'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse de l'infarctus du myocarde avec
sus décalage du segment ST

Notre série	62/M	Tabagisme, problème respiratoire depuis 20 ans	4 h	non
	55/M	Tabagisme	24 h	non
	63/M	Tabagisme, tuberculose pulmonaire il y a 20 ans	4 h	non
	59/M	Insuffisance cardiaque	48 h	non
	68/M	Tabagisme , emphysème, l'insuffisance cardiaque, l'état de choc	4 jours	oui

Dans le cas présenté par Disler, l'hémorragie alvéolaire s'est manifestée 5 jours après l'administration du Streptokinase. Le retard de diagnostic a été rattaché à une pneumonie persistante. (27)

Dans notre série, le diagnostic d'une hémorragie alvéolaire a été retenu chez un patient 4 jours après la thrombolyse. On peut expliquer cette hémorragie tardive par le fait que le patient a présenté une dyspnée aigüe sans hémoptysie. Une poussée d'insuffisance cardiaque a été retenue initialement justifiant la prescription des diurétiques injectables. Devant la non amélioration un scanner thoracique a été réalisé objectivant une hémorragie alvéolaire.

a) Facteurs prédictifs de la survenue de l'hémorragie alvéolaire chez les thrombolysés :

L'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse n'a pas fait l'objet de beaucoup de publications. Mais à la lumière des différents cas de littérature, on distingue certains facteurs prédisposants à la survenue de cette complication : le sexe masculin, une atteinte pulmonaire sous-jacente (pneumonie récente, maladie pulmonaire obstructive chronique, emphysème, cathétérisme de l'artère pulmonaire, traumatisme pulmonaire), une insuffisance cardiaque, un état de choc, une arythmie nécessitant un choc électrique externe, la consommation excessive de tabac ou de cocaïne et la réaction immunitaire liée à la Streptokinase (tableau 2).

Dans notre série, tous les patients étaient de sexe masculin et 3 de nos patients présentaient une pathologie pulmonaire sous-jacente.

Nous avons observé dans notre série que le sexe masculin pourrait être un facteur prédisposant à cette complication, ce qui contraste avec les données de la littérature où le sexe féminin est généralement considéré comme un facteur prédictif majeur des saignements après thrombolyse. (20)

b) Pronostic :

Le pronostic dépend essentiellement de l'étendu de l'IDM et de l'importance de l'hémorragie alvéolaire.

La survenue d'une hémorragie après une thrombolyse d'un infarctus du myocarde, conduit souvent à interrompre le traitement antithrombotique pour limiter les risques hémorragiques supplémentaires, en particulier si l'hémorragie est grave.

Cependant, cette décision est complexe car l'arrêt du traitements antithrombotiques expose le patient à un risque accru de récurrence d'événements ischémiques, comme un nouvel infarctus du myocarde ou une thrombose.

Cela crée un dilemme thérapeutique, car la gestion simultanée des risques hémorragiques et ischémiques nécessite un équilibre délicat entre ces deux dangers.

Ainsi, la prise de décision nécessite une approche multidisciplinaire et peut inclure des stratégies telles que la reprise prudente du traitement antithrombotique après stabilisation de l'hémorragie, ou l'adaptation de la dose et du type de traitement anticoagulant en fonction des caractéristiques du patient et des risques évalués.

En analysant les cas de la littérature, 73% des patients ont présenté une évolution favorable avec une nette amélioration de la symptomatologie respiratoire en une à deux semaines.

Dans notre série 4 de nos patients avaient une évolution favorable permettant la reprise ou la poursuite de la thérapie antiplaquettaire à la sortie. Cependant, un patient a présenté une hémorragie de grande abondance ayant conduit au décès. Ceci peut être attribué à la coexistence de plusieurs facteurs

L'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse de l'infarctus du myocarde avec
sus décalage du segment ST

tels que l'atteinte pulmonaire sous-jacente, l'état de choc cardiogénique et
l'insuffisance rénale.

CONCLUSION

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

Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux appréhender les facteurs prédictifs de l'hémorragie alvéolaire chez les patients thrombolysés, afin de rester vigilant face à cette complication qui peut être mortelle.

Néanmoins, dans notre population, l'incidence des complications hémorragiques et de celle de l'hémorragie alvéolaire reste faible soulignant surtout l'innocuité du Ténecteplase, encourageant la thrombolyse par cette dernière à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, surtout dans notre contexte marocain où l'angioplastie primaire n'est pas toujours disponible.

RÉSUMÉ

Résumé

Introduction :

L'infarctus du myocarde avec sus décalage de ST (IDM ST+) est une urgence médicale qui résulte de l'occlusion totale d'une artère coronaire. Le pronostic à la phase aiguë dépend de la rapidité de la restauration du flux coronaire soit par angioplastie, soit par thrombolyse. Bien que cette dernière ait démontré son efficacité, elle est également associée à des risques de complications hémorragiques, qui peuvent dans certains cas être fatales. Parmi ces complications, l'hémorragie alvéolaire se distingue comme étant rare mais grave.

Objectifs du travail :

Notre travail vise à déterminer l'incidence des hémorragies alvéolaires après la thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'IDM ST+, à évaluer les caractéristiques cliniques et le pronostic des patients ayant présenté une hémorragie alvéolaire, ainsi que chercher les principaux facteurs incriminés dans la survenue de cette complication.

Matériel et méthodes :

Notre travail s'est basé sur les données du registre FEZ-AMI (FEZ - Acute Myocardial Infraction) qui répertorie de façon prospective tous les IDM ST + admis au service de cardiologie dans les délais inférieurs à 5 jours. Ce registre qui a déjà fait l'objet d'une publication internationale nous a permis d'extraire tous les patients thrombolysés et ayant présenté une hémorragie alvéolaire.

Résultats :

Entre juin 2006 et décembre 2023, 1567 patients ont été thrombolysés par ténecteplase dont 3 % ont présenté des complications hémorragiques. 5 patients ont présenté une hémorragie alvéolaire soit 0.3 % par rapport à l'ensemble des patients thrombolysés.

Tous les patients étaient de sexe masculin, âgés entre 55 ans et 68 ans et trois d'entre eux ont été suivis pour une affection pulmonaire. Le maître symptôme était une hémoptysie chez 3 patients. Tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoracique permettant de retenir le diagnostic d'une hémorragie alvéolaire. Les antithrombotiques ont été arrêtés chez 3 patients à la phase aiguë. L'évolution a été favorable chez 4 patients justifiant la prescription de la bithérapie antiplaquettaire à la sortie. Un seul patient a présenté une hémorragie alvéolaire grave compliquée d'un arrêt cardiaque.

Conclusion :

L'incidence de l'hémorragie alvéolaire compliquant la thrombolyse reste faible (0.3%). Ainsi, les résultats de notre travail encouragent la thrombolyse par ténecteplase à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, surtout dans notre contexte marocain où l'angioplastie primaire n'est pas toujours disponible.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Akoudad H, El Khorb N, Sekkali N et al. L'infarctus du myocarde au Maroc: les données du registre FES-AMI. *Ann Cardiol Angeiol* 2015; 64 (6): 434-8.
- 2) Gregg W. Stone, Akiko Maehara et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis *N Engl J Med* 2011; 364:226-235
- 3) Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023; 44 (38): 3720- 3826.
- 4) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
- 5) FTT collaborative group Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-322
- 6) Juliard JM. Fibrinolyse au cours de l'infarctus aigu du myocarde. *Mor J Cardiol* 2010; 1: 7 - 15.
- 7) Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997;95(2):351-6
- 8) Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial

- infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998; 98 (25): 2805-14.
- 9) Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999;137(5):786-91.
- 10) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9180): 716-22.
- 11) Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci.* 2016; 12: 1181-7.
- 12) Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349-60.
- 13) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
- 14) Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.

- 15) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9282):605-13.
- 16) 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.
- 17) Berkowitch SD, Granger CB, Pieper KS et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2508-16.
- 18) Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al for the ASSENT 2 Investigators, Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22(24):2253-61.
- 19) Iyengar SS, Nair T, Hiremath JS et al. Pharmacologic Reperfusion Therapy with Indigenous Tenecteplase in 15,222 patients with ST Elevation Myocardial Infarction - The Indian Registry. *Indian Heart J* 2013; 65 (4): 436-41.
- 20) Weaver WD, White HD, Wilcox RG, et al for the GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men

with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy.
JAMA.1996; 275:777–782

- 21) White HD, Barbash GI, Modan M, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation*.1993; 88:2097–2103.
- 22) Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, et al for the GUSTO–I Investigators. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1996 ;125 : 891–900.
- 23) Washam JB, Herzog CA, Beitilshees AL, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome : A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1123– 1149.
- 24) Mehta RH, Stebbins A, Lopes RD, et al. Race, bleeding, and outcomes in STEMI patients treated with fibrinolytic therapy. *Am J Med*. 2011; 124: 48–57.
- 25) Parrot A, Fartoukh M, Cadranel J. Hémorragie intra-alvéolaire [Alveolar hemorrhage]. *Rev Mal Respir*. 2015 ; 32 (4): 394–412.
- 26) Chang YC, Patz EF Jr, Goodman PC, et al. Significance of hemoptysis following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.*Chest*. 1996 ; 109 (3) : 727–9.

- 27) Disler LJ, Rosendorff A. Pulmonary hemorrhage following intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1990;29(3):387-390.
- 28) Cuéllar Obispo E, Torrado González E, Alvarez Bueno M, et al. A diffuse pulmonary hemorrhage following thrombolytic therapy in an acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol.* 1992 ;45(6):421-4.
- 29) Tio RA, Voorbij RH, Enthoven R. Adult respiratory distress syndrome after streptokinase. *Am J Cardiol.* 1992;70(20):1632-1633.
- 30) Awadh N, Ronco JJ, Bernstein V, et al. Spontaneous pulmonary hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Chest.* 1994;106(5):1622-1624.
- 31) Swanson GA, Kaeley GGS, Geraci SA. Diffuse pulmonary hemorrhage after streptokinase administration for acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy.* 1997;17(2):390-394.
- 32) Masip J, Vecilla F, Páez J Diffuse pulmonary hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1998;63 (1):95-97.
- 33) Yigla M, Sprecher E, Azzam Z, et al. Diffuse alveolar hemorrhage following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Respiration.* 2000;67(4):445-448.
- 34) Ayyub M, Barlas S, Iqbal M, et al. Diffuse alveolar hemorrhages and hemorrhagic pleural effusion after thrombolytic therapy with streptokinase for acute myocardial infarction. *Saudi Med J.* 2003;24(2):217-220.

- 35) González A, Sagardía J, Redondo A, et al. Hemorragia alveolar como complicación del uso de trombolíticos. *Medicina (B Aires)*. 2011;71(6):547–549.
- 36) Abuosa A, Kinsara A, EL-Sheikh A. Abnormal chest x-ray post myocardial infarction. *Hear Views*. 2014;15(4):121.
- 37) Khareshi I, Paydary K, Mahjoob M. Diffuse pulmonary hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction in a cocaine abuser patient. *Hear Views*. 2014;15(3):83.
- 38) Narayanan S, Thulaseedharan NK, Subramaniam G, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage following thrombolytic therapy. *Int Med Case Rep J*. 2017;10:123–125.
- 39) Prasad K, Singh P, Kanabar KVR. Pulmonary haemorrhage following thrombolysis with streptokinase in myocardial infarction. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):232–308.
- 40) Ben Mrad I, Ben Mrad M, Oumaya Z, et al, Alveolar Hemorrhage Following Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Open Access Emerg Med*. 2021;13:399–405.
- 41) Mardenli M, Ghabally M, Horo B, et al. Post thrombolytic alveolar hemorrhage: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2023;2023(1):omac145.
- 42) Hammoudeh AJ, Haft JI, Eichman GT. Hemoptysis and unilateral intra-alveolar hemorrhage complicating intravenous thrombolysis for myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1996;19(7):595–596.

- 43) Basher A, Oduwole A, Bhalodkar N, et al. Fatal hemoptysis during coronary thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis*. 1996;3(1):87-89.
- 44) Gopalakrishnan D, Tioran T, Emanuel C, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage complicating thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1997;20(3):298-300.
- 45) Nathan PE, Torres AV, Smith AJ, et al. Spontaneous pulmonary hemorrhage following coronary thrombolysis. *chest*1992;101(4):1150-1152.
- 46) Bouazaze M, Bouamoud A, Bourouhou Z, et al. Alveolar Hemorrhage Complicating Thrombolysis with Tenecteplase for SCA ST+: A Rare Complication in One Case with a Review of the Literature. *IJCMCR*. 2023; 35(1): 004.