



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⵔⵉⵎⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵓⵔⵉⵔⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵓⵔⵉⵔⵉⵔⵉⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

La thrombolyse de l'infarctus du myocarde avec sus décalage de ST chez le sujet âgé de plus de 80 ans (à propos de 33 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur KDIDER Fatima zohra
Née le 31/01/1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : CARDIOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur AKOUDAD HAFID

Session Septembre 2019

PLAN

ABRÉVIATION	5
INTRODUCTION.....	7
MATERIEL ET METHODES :.....	9
I. Les critères d'inclusion :	10
II. Les critères d'exclusion :	10
III. Le protocole anti-thrombotique adjuvant de la thrombolyse :	10
IV. Le recueil des données :	13
V. Les données analysées :	13
1. Les données épidémiologiques :	13
2. Le mode de recrutement :	13
3. Les facteurs de risque cardiovasculaire :	13
4. Les antécédents :	14
5. Le symptôme révélateur :	14
6. Les délais d'admission :	14
7. Les données de l'examen physique à l'admission :	14
8. L'électrocardiogramme :	15
9. Le bilan biologique :	15
10. L'écho-Doppler cardiaque :	15
11. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques :	15
12. L'analyse du succès de la thrombolyse :	16
13. La coronarographie :	16
14. L'évolution hospitalière :	16
RESULTATS :	17
I. Les données épidémiologiques:	18
1. La répartition des malades en fonction de l'âge :	18
2. La revascularisation chez les patients âgés de plus de 80 ans:.....	19
3. La répartition selon le sexe :	20

4. La répartition selon l'âge:	20
5. La provenance :	21
II. Le mode et période de recrutement :	21
III. Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'âge :	23
IV. Les antécédents :	25
V. Le symptôme révélateur :	25
VI. Les délais de prise en charge :	26
1- Les timing de prise en charge :	26
VII. L'examen physique à l'admission :	29
1. La pression artérielle à l'admission :	29
2. La fréquence cardiaque :	30
3. L'examen cardiovasculaire :	30
4. L'électrocardiogramme à l'admission :	31
5. Les données biologiques :	32
6. L'écho-doppler cardiaque :	33
7. L'écho-Doppler des troncs supra-aortiques :	34
VIII. La prise en charge médicale :	35
1- La thrombolyse :	35
2- Le traitement adjuvant :	35
3- L'évolution immédiate :	36
4- La coronarographie :	38
5- La stratégie thérapeutique :	40
IX. L'évolution hospitalière :	40
1. La mortalité hospitalière :	40
2. Complications hémorragiques de la thrombolyse :	41
3. Les événements cardiovasculaires :	41
4. Les complications mécaniques :	42
5. Les troubles du rythme et de la conduction :	42

6. Traitement à la sortie :	43
DISCUSSION	44
I. Epidémiologie :	45
1. Définition du sujet âgé :	45
2. L'association des facteurs de risque cardio-vasculaire à l'âgé :.....	45
II. L'effet du vieillissement sur l'appareil cardiovasculaire:	48
1. La sénescence artérielle :.....	48
2. Le myocarde sénescant :.....	49
3. Les coronaires du sujet âgé :	50
III. Les particularités cliniques et électro-cardiographiques de l'infarctus du myocarde chez le sujet âgé	51
1. La présentation clinique :.....	51
2. L'électrocardiogramme :.....	52
IV. La prise en charge thérapeutique :	53
1. La fibrinolyse à la phase aigue de l'infarctus du myocarde :.....	53
2. L'angioplastie primaire à la phase aigue de l'infarctus du myocarde chez le sujet âgé :.....	57
3. Comparaison entre fibrinolyse et angioplastie :.....	58
4. Le traitement adjuvant :.....	60
V. Le Pronostic du sujet âgé thrombolysé :.....	66
CONCLUSION	69
RESUME	71
REFERENCE	73

ABRÉVIATION

ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
Ala	: Alanine
ARA II	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
Arg	: Arginine
Asn	: Asparagine
ATL	: Angioplastie
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Anti vitamine K
BAV	: Bloc auriculo-ventriculaire
Bpm	: Battements par minute
Cath-LAB	: Laboratoire de cathétérisme
CD	: Coronaire droite
Cx	: Circonflexe
CC	: Clairance de la créatinine
CRP	: Protéine C réactive
ECG	: Electrocardiogramme
EDC	: Etat de choc cardiogénique
EIM	: Epaisseur intima-média
ESC	: Société européenne de cardiologie
FDR	: Facteurs de risque
FE	: Fraction d'éjection
FV	: Fibrillation ventriculaire
Gln	: Glutamine
HNF	: Héparine non fractionnée
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HBA1C	: Hémoglobine glyquée
HDLc	: Lipoprotéine de haute densité
HTA	: Hypertension artérielle
ICP	: Intervention coronaire percutanée
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de masse corporelle
IPP	: Inhibiteur de la pompe à proton
IVA	: Inter-ventriculaire antérieure
IVD	: Intraveineuse directe
LDLc	: Lipoprotéine de basse densité
NFS	: Numération formule sanguine

PA	: Pression artérielle
PAI-1	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
RRS	: Rythme régulier sinusal
RIVA	: Rythme idio-ventriculaire accéléré
rtPA	: Altéplase
TC	: Tronc commun
TG	: Triglycérides
TNK-tPA	: Ténéctéplase
TV	: Tachycardie ventriculaire
VD	: Ventricule droit
VG	: Ventricule gauche

INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST est une forme grave des syndromes coronaires aigus. Il est essentiellement dû à une thrombose coronaire occlusive compliquant la rupture d'une plaque d'athérome. Il représente la principale cause de mortalité chez le sujet âgé. Le diagnostic de l'IDM dans ce groupe d'âge est souvent difficile du fait de la présentation clinique atypique et des anomalies électro-cardiographiques préexistantes. Sa prise en charge thérapeutique vise la désobstruction urgente de l'artère occluse par thrombolyse ou par angioplastie primaire en fonction des conditions locales. Malgré la prévalence et le risque plus élevé chez cette sous population, elle est sous-représentée dans les principaux essais cliniques.

Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'analyser les particularités cliniques, angiographiques, thérapeutiques et pronostiques des patients âgés de plus de 80 ans ayant bénéficié d'une thrombolyse par ténecteplase à la phase aigüe de l'IDM.

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre des syndromes coronaires aigus du service de Cardiologie du CHU Hassan II. L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à décembre 2018. Durant cette période, 960 IDM avec sus-décalage du segment ST ont été thrombolysés par ténecteplase dont 33 patients avaient un âge de plus 80 ans.

Au total 33 patients avaient été colligés. L'Hypertension artérielle est le principal facteur de risque cardiovasculaire (67% des cas) suivi du tabagisme (33%) et du diabète (24%). L'obésité abdominale était plus fréquente chez les femmes que les hommes (67% contre 11%). 16% des patients étaient thrombolysés à moins de H3, 53% des patients entre H3 et H6, et 31% au-delà de H6. Le temps perdu avant la thrombolyse était de 337 minutes en moyenne. Le succès de la thrombolyse a été objectivé dans 88% des cas. 11 patients avaient bénéficié d'une coronarographie et tous avaient une lésion significative. La mortalité hospitalière était de 21%.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une analyse du registre prospectif des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST mené au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès. L'étude a concerné la période s'étalant du mois de juin 2006 au mois de décembre 2018 et a inclus 33 patients.

I. Les critères d'inclusion :

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

- Age $\geq$ 80 ans.
- Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST, thrombolysé dans les 12 heures par ténecteplase (METALYSE®).

II. Les critères d'exclusion :

- Age < 80 ans.
- Les patients thrombolysés par streptokinase ou ayant bénéficié d'une angioplastie primaire.

III. Le protocole anti-thrombotique adjuvant de la thrombolyse :

Le protocole anti-thrombotique comprend :

L'aspirine :

Est administrée à la dose de 500 mg en intraveineuse directe (IVD).

Le clopidogrel :

Il est administré à la dose de 75 mg.

L'héparinothérapie :

– Concernant l'enoxaparine, le bolus intraveineux n'est pas administré et l'injection sous-cutanée est réduite à 0,75 mg/Kg/12h pendant 5 jours ou jusqu'à la sortie du patient.

– En présence de contre-indications à l'enoxaparine, on a recours à l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 60 UI/Kg en bolus avec un maximum de 4000 UI, suivie d'une perfusion de 12UI/Kg/h sans dépasser 1000 UI/h pendant 24 à 48 heures.

Le ténecteplase :

Après avoir éliminé les contre-indications (figure 1), et après avoir démarré le protocole antithrombotique adjuvant, le ténecteplase (METALYSE®) est administré en bolus en 5–10 secondes en fonction du poids, et un chronomètre est déclenché. La dose varie de 30 à 50 mg en fonction du poids du patient (tableau 1). Chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-dose est recommandée.

Tableau 1. La dose de ténecteplase en fonction du poids.

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

A remplir obligatoirement en cas de décision de thrombolyse

Nom et prénom du patient :

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

Figure 1 : Les contre indications de la thrombolyse.

IV. Le recueil des données :

Les données recueillies ont été extraites du registre prospectif des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST qui comporte des renseignements épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques ainsi que l'évolution hospitalière.

V. Les données analysées :

1. Les données épidémiologiques :

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

2. Le mode de recrutement :

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

3. Les facteurs de risque cardiovasculaire :

On a analysé les facteurs de risque cardiovasculaire suivants :

- Le tabagisme.
- L'hypertension artérielle (HTA).
- L'hérédité coronaire.
- L'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie.
- La ménopause.
- L'obésité : on a procédé à la mesure de l'indice de masse corporelle et du périmètre ombilical systématiquement chez nos patients.

4. Les antécédents :

On a analysé:

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

5. Le symptôme révélateur :

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

6. Les délais d'admission :

On a analysé les délais suivants:

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

7. Les données de l'examen physique à l'admission :

Il concerne l'évaluation de l'état hémodynamique du patient ainsi que la réalisation d'un examen cardiovasculaire complet :

- L'auscultation cardiaque.
- La présence ou non de signes congestifs.
- La classification KILLIP.
- L'examen des pouls et la recherche d'un souffle cervical.

8. L'électrocardiogramme :

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

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

9. Le bilan biologique :

Le bilan a été demandé à l'admission du patient. Il comporte :

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

10. L'écho-Doppler cardiaque :

L'échographie cardiaque a été réalisée à la phase aigue dans le but d'évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche, d'apprécier la contractilité globale et segmentaire et de chercher une éventuelle complication mécanique de l'infarctus du myocarde.

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

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

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

12. L'analyse du succès de la thrombolyse :

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

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

13. La coronarographie :

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

14. L'évolution hospitalière :

Elle consiste à rechercher des événements cardio-vasculaires durant la période hospitalière :

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

RESULTATS

I. Les données épidémiologiques:

1. La répartition des malades en fonction de l'âge :

Dans notre série, les patients âgés de plus de 80 ans représentent 4% de l'ensemble des malades thrombolysés par ténecteplase (N= 960) (figure 2).

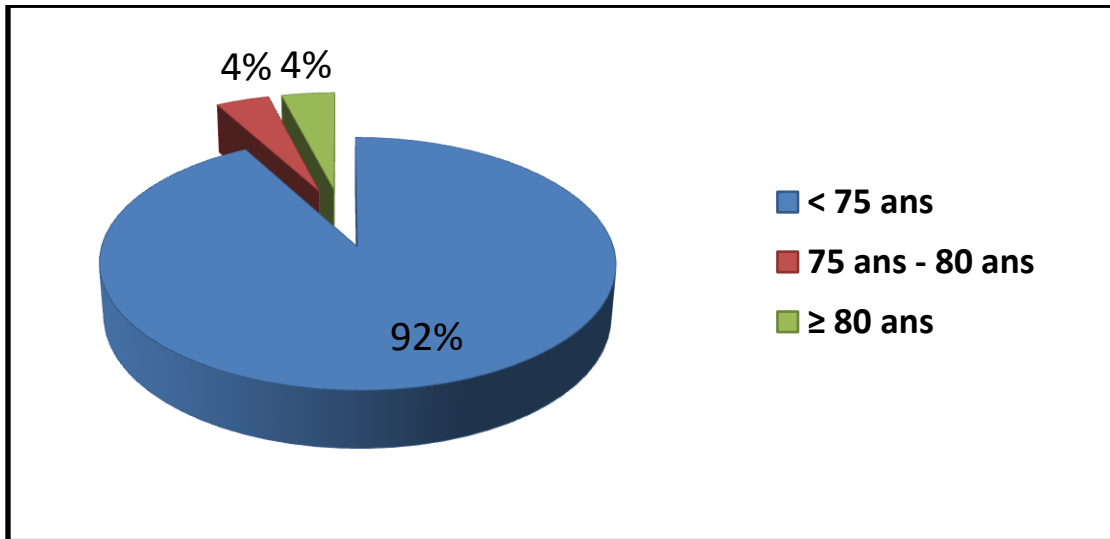


Figure 2 : La répartition des malades en fonction de l'âge.

2. La revascularisation chez les patients âgés de plus de 80 ans:

Dans notre étude, seulement 19% des patients ont été revascularisé (N= 192) (figure 3), dont 89% ont bénéficié d'une thrombolyse et 11% d'une ATL primaire (N= 37) (figure 4).

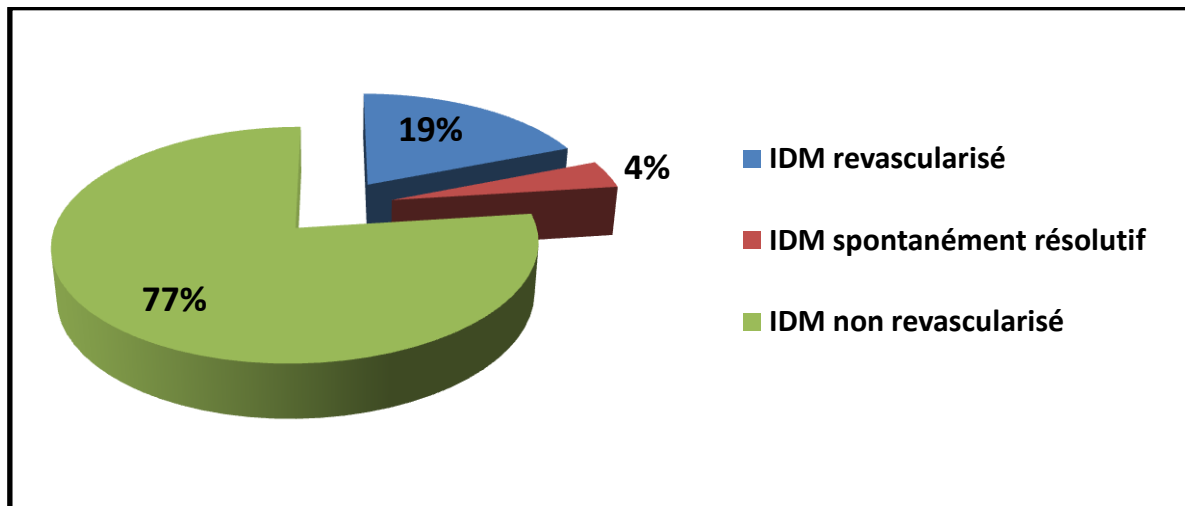


Figure 3 : La revascularisation chez les patients âgés de plus de 80 ans.

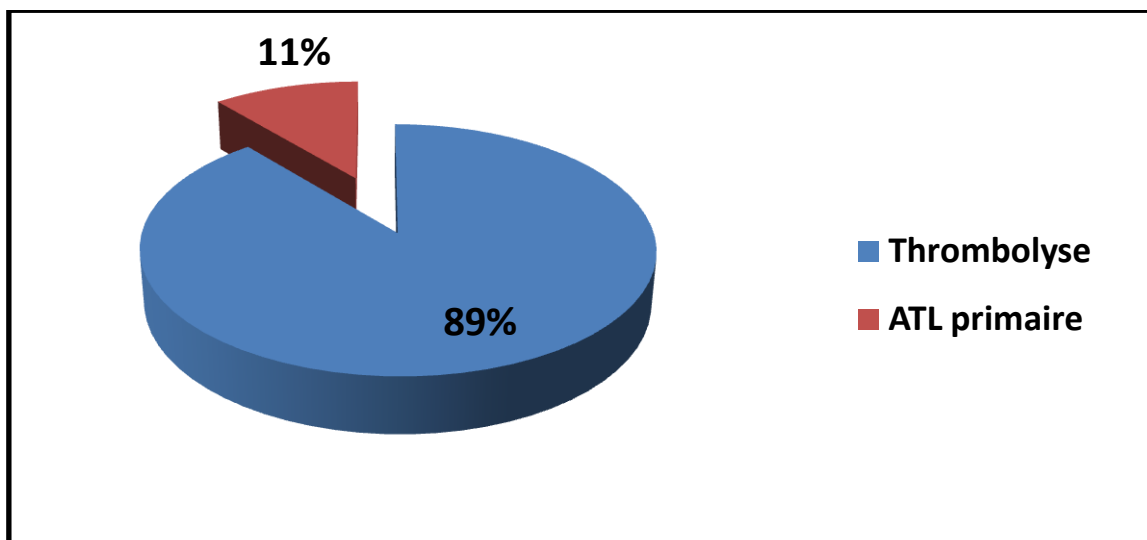


Figure 4 : Le moyen de revascularisation.

3. La répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine avec un sexe Ratio de 2,5 (figure 5).

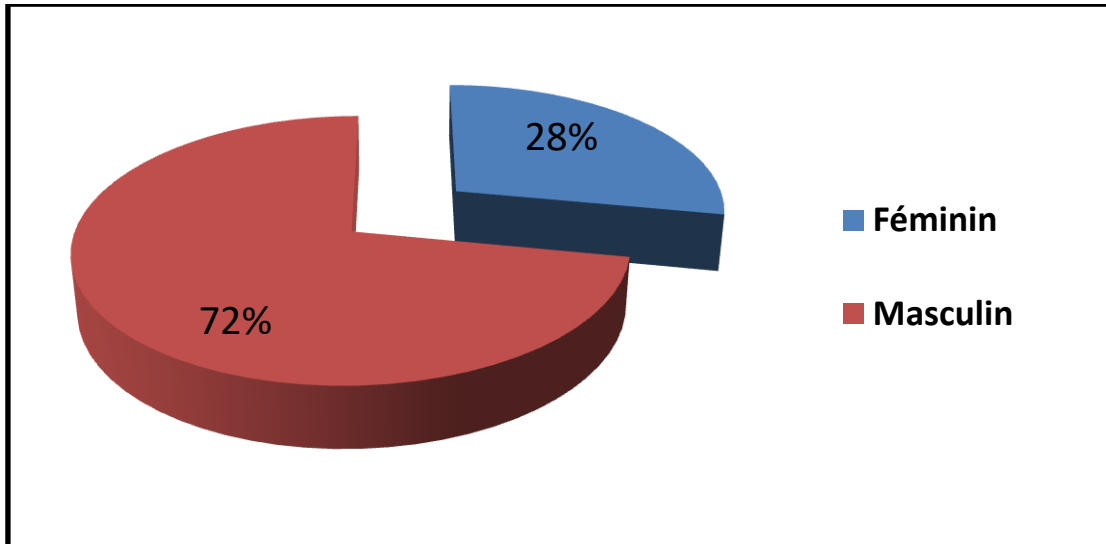


Figure 5 : La répartition selon le sexe.

4. La répartition selon l'âge:

L'âge moyen de nos patients était de 83 ans avec des extrêmes d'âge entre 80 et 88 ans (figure 6).

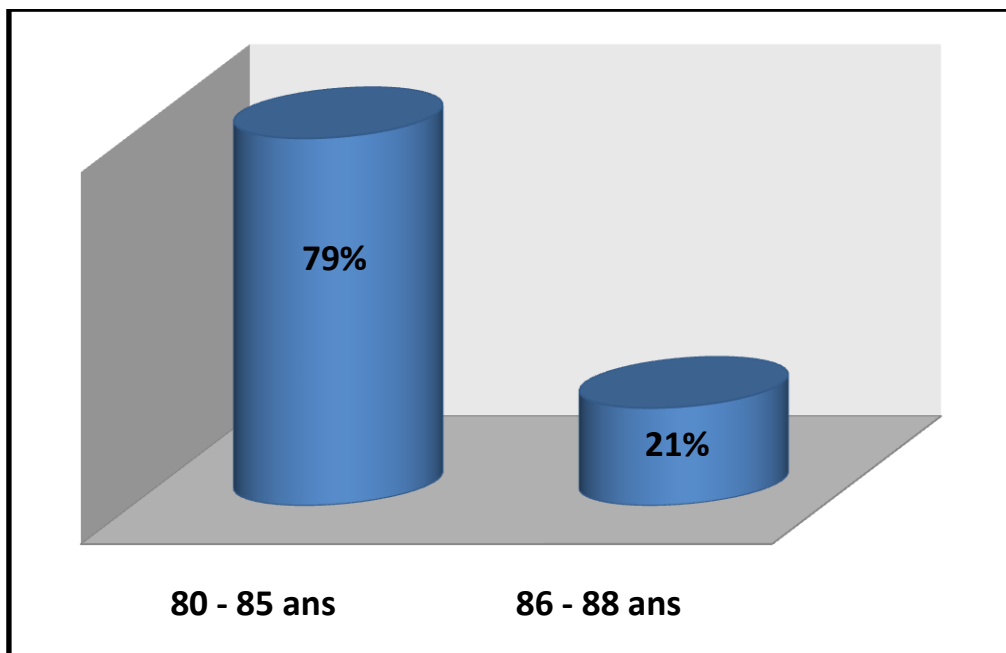


Figure 6 : La répartition en fonction des tranches d'âge.

5. La provenance :

La plupart des patients ont été recrutés de la ville de Fès (figure 7).

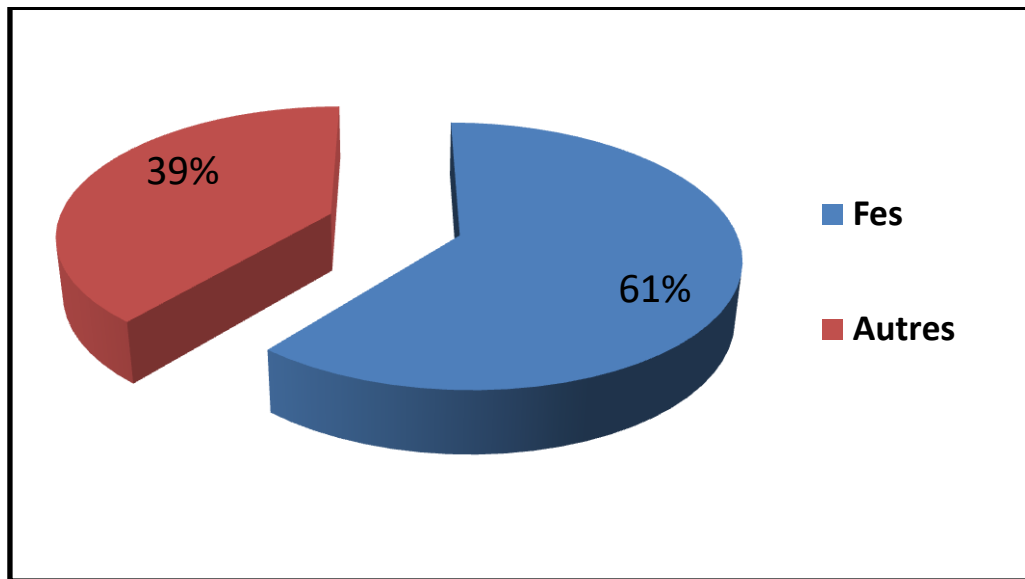


Figure 7. La provenance des patients.

II. Le mode et période de recrutement :

88% des patients ont été recrutés à partir des urgences et 12% ont consulté directement au service de cardiologie (figure 8).

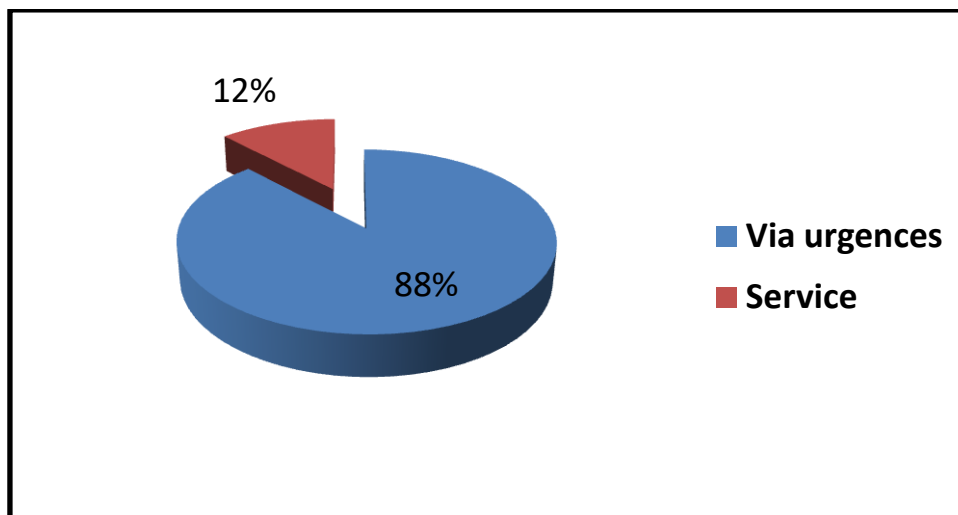


Figure 8 : Le mode de recrutement.

Les patients ont consulté souvent un jour ouvrable (figure 9).

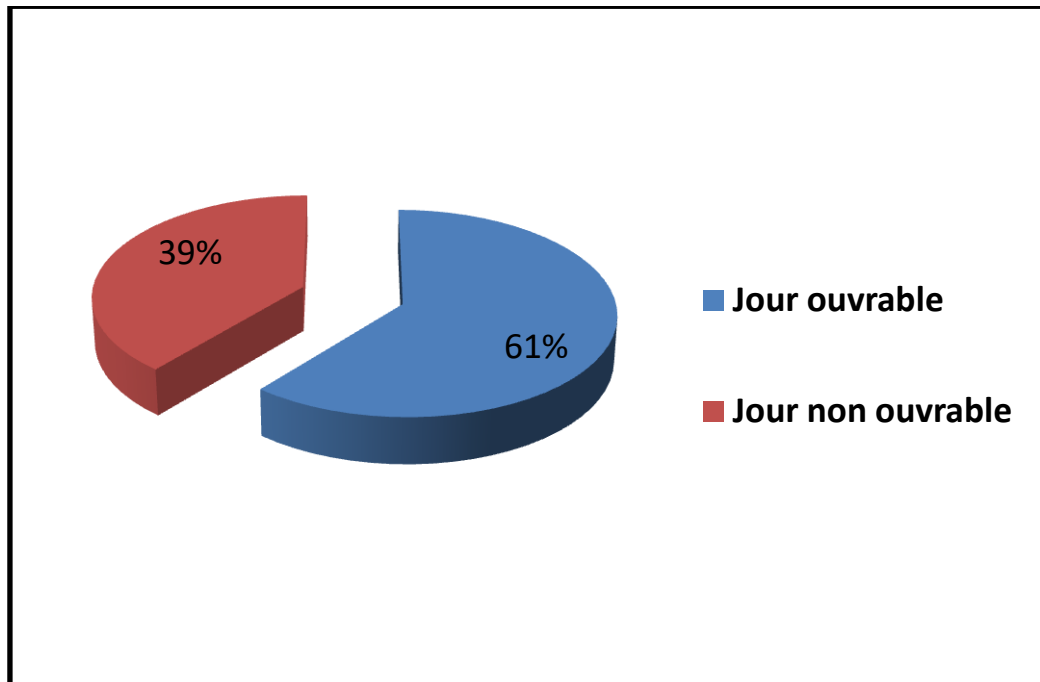


Figure 9. Le jour d'admission.

Le pic annuel se situe au printemps et la répartition saisonnière est hétérogène (figure 10).

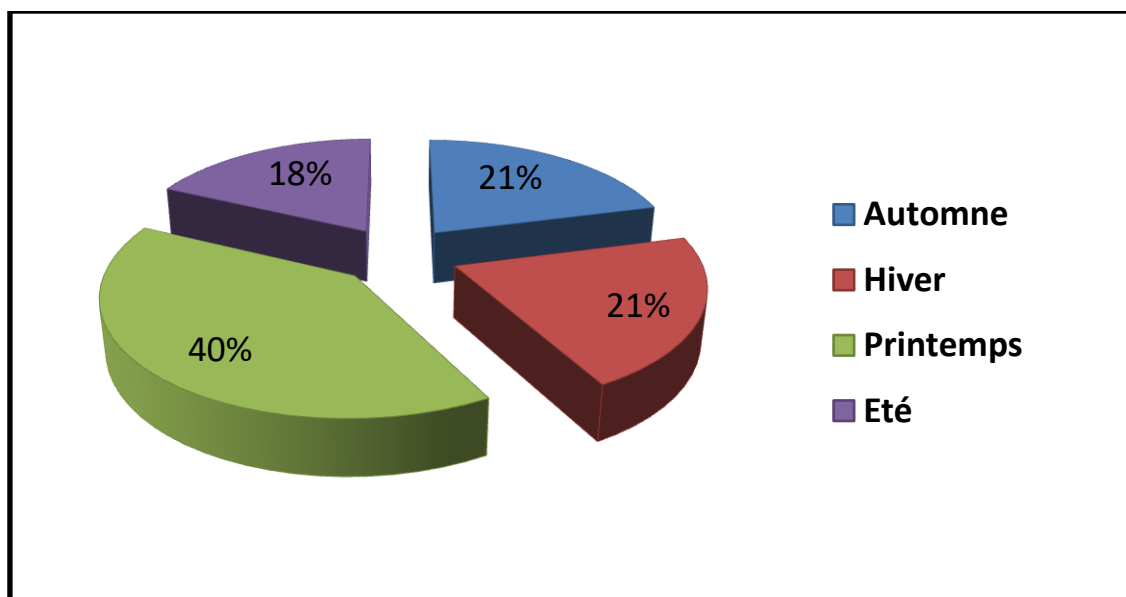


Figure 10 : La répartition saisonnière.

III. Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'âge :

Dans notre étude, l'hypertension artérielle et le tabagisme sont les facteurs de risque cardiovasculaire prédominants soit respectivement 67% et 33%. Le diabète était retrouvé dans 24% des cas (figure 11).

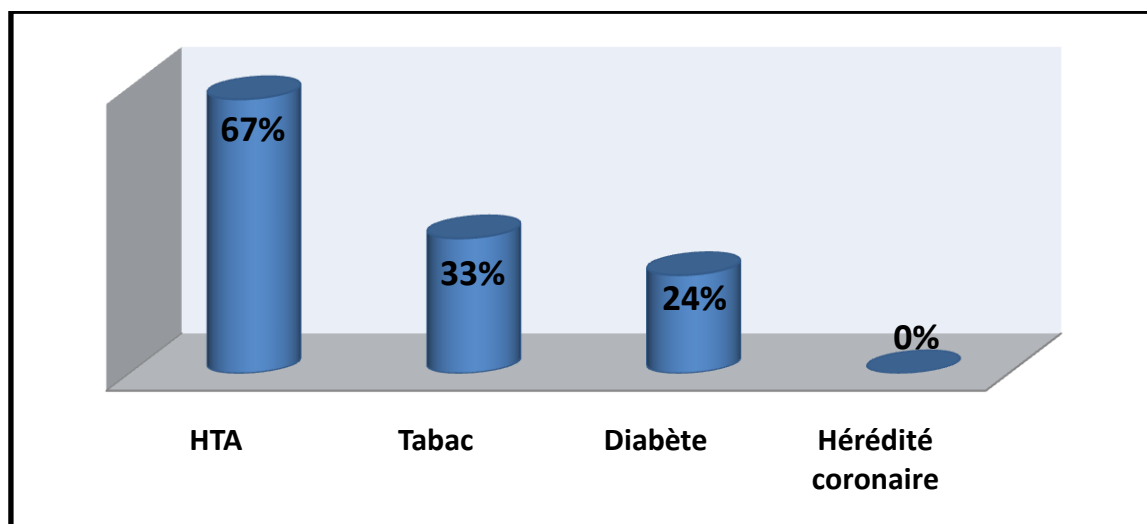


Figure 11. Les facteurs de risque cardiovasculaire.

L'obésité, jugée sur l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m², était présente chez 4% des patients (Tableau 2).

Tableau 2 : La répartition des patients selon l'IMC.

	%
Maigre IMC < 18.5 Kg/m ²	4%
Normal 18.5 < IMC < 25 Kg/m ²	40%
Surpoids 25 < IMC < 30 Kg/m ²	52%
Obésité modérée 30 < IMC < 35 Kg/m ²	4%
Obésité sévère 35 < IMC < 40 Kg/m ²	0%
Obésité morbide IMC ≥ 40 Kg/m ²	0%

L'hypertension artérielle était le facteur de risque cardiovasculaire prédominant chez les patients de sexe masculin tandis que l'obésité androïde (définie par un périmètre ombilical ≥ 88 cm chez la femme et ≥ 102 cm chez l'homme) était retrouvée chez 67% des femmes (Tableau 3).

Tableau 3. La répartition des facteurs de risque cardiovasculaire selon le sexe.

		
Tabagisme actif	46%	0%
Diabète	17%	22%
HTA	67%	33%
Obésité androïde	11%	67%

La plupart des patients avait au moins deux facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associés à l'âge (figure 12).

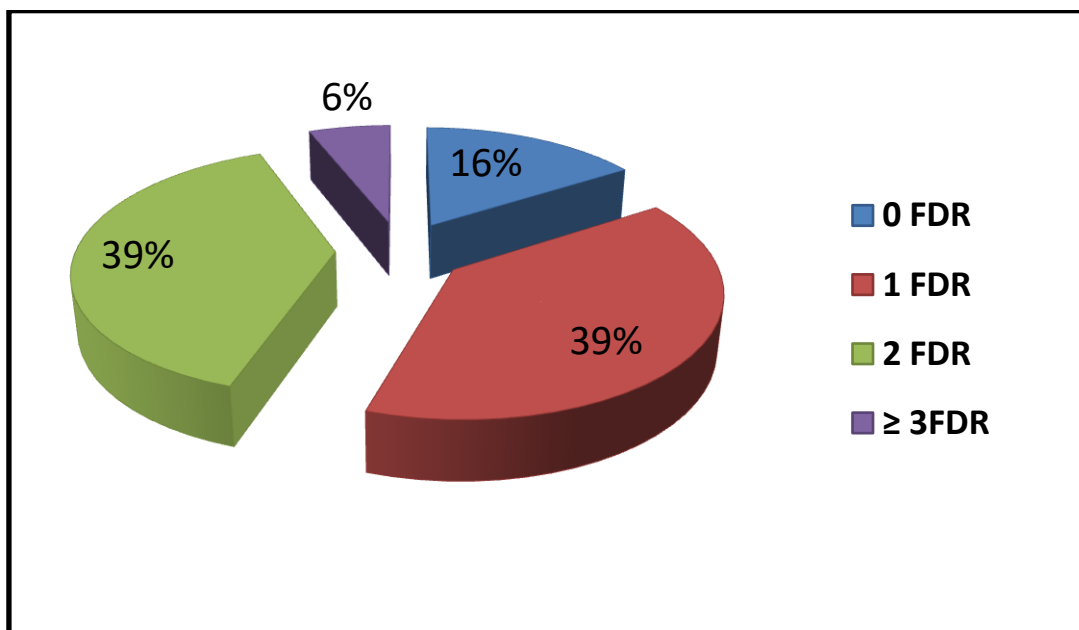


Figure 12. Le cumul des facteurs de risque cardiovasculaire.

La majorité des hommes ont au moins un FDR associé à l'âge, tandis que 67% des femmes ont deux FDR associés à l'âge (Tableau 4).

Tableau 4. Le cumul des facteurs de risque cardiovasculaire en fonction du sexe.

Nombre de FDR		
0 FDR	21%	0%
1 FDR	46%	22%
2 FDR	29%	67%
≥ 3 FDR	4%	11%

IV. Les antécédents :

Aucun de nos patients n'avait un antécédent d'IDM, d'ATL, de pontage ou d'AVC. Un antécédent d'angor instable a été retrouvé chez 4 patients et seulement deux malades prenaient de l'aspirine.

V. Le symptôme révélateur :

La douleur infarctoïde a été retrouvée chez 97% des patients. Une douleur atypique a été décrite dans 3% des cas (figure 13).

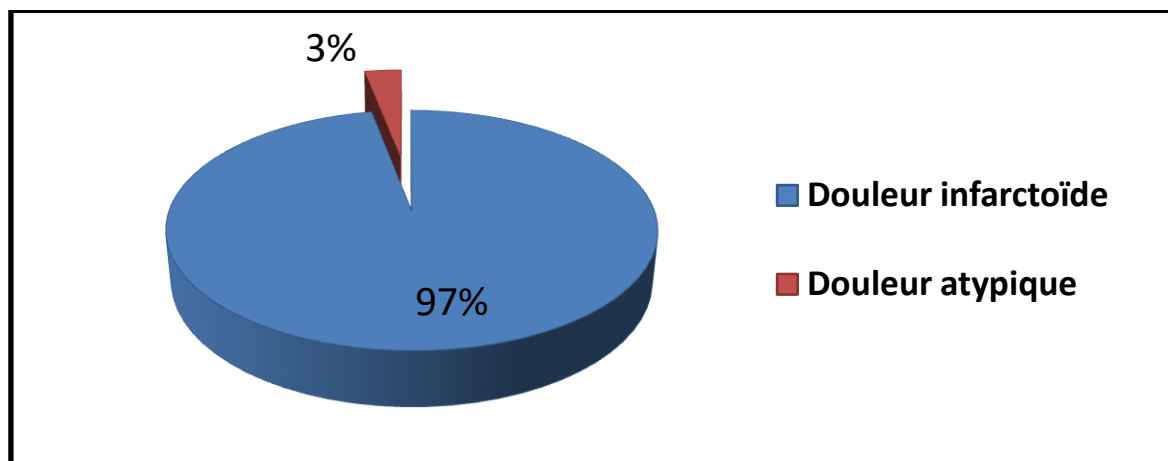


Figure 13. Le symptôme révélateur de l'infarctus.

VI. Les délais de prise en charge :

16% des patients ont été thrombolysés avant H3, 53% entre H3 et H6 et 31% des patients au-delà de H6 (figure 14).

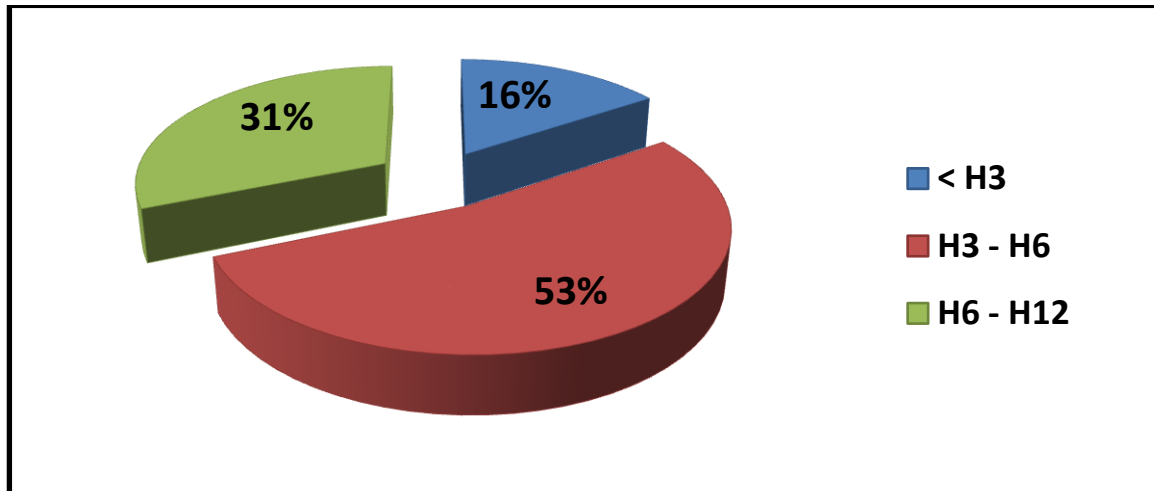


Figure 14. Les délais de prise en charge.

1- Les timing de prise en charge :

En moyenne, dans notre population d'étude, la thrombolyse avait été réalisée dans un délai de 337 min (figure 15).

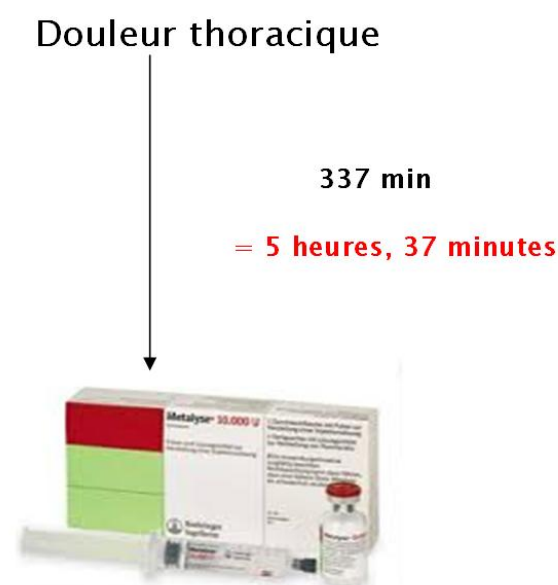


Figure 15. Le délai moyen entre le début de la douleur et la thrombolyse.

1.1. Admission via les urgences :

La majorité des patients étaient admis au service de cardiologie via les urgences (88% des cas). Chez ces malades, la thrombolyse a été réalisée dans un délai moyen de 338 minutes (figure 16).

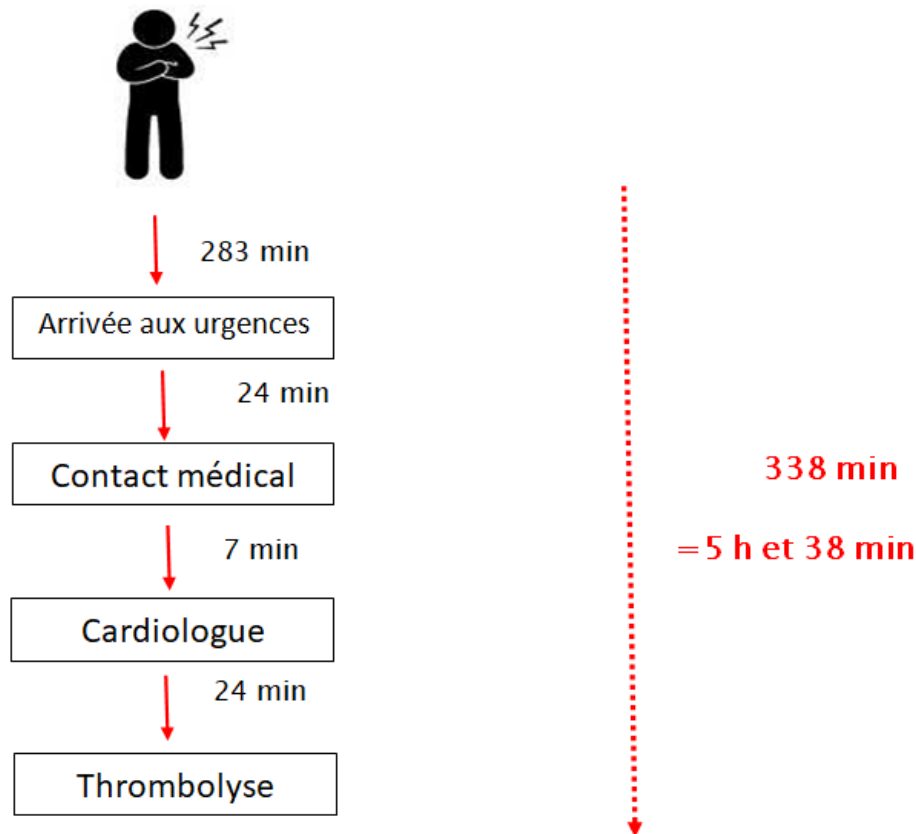


Figure 16. Les délais de prise en charge des patients ayant consulté aux urgences.

Le temps perdu entre le début de la douleur thoracique et l'arrivée du patient aux urgences était de 283 minutes en moyenne. Le délai moyen avant la prise en charge cardiologique était de 31 minutes. Ce délai comprend la prise en charge par l'interne de garde aux urgences puis la réalisation de l'ECG qualifiant.

La thrombolyse a été démarrée en moyenne 24 minutes après le contact avec le cardiologue. Le délai moyen séparant l'arrivée aux urgences et la thrombolyse était de 55 minutes.

1.2. Admission directe au service de cardiologie :

12% des patients étaient référés directement au service de cardiologie. La thrombolyse a été réalisée en 269 min en moyenne (figure 17).

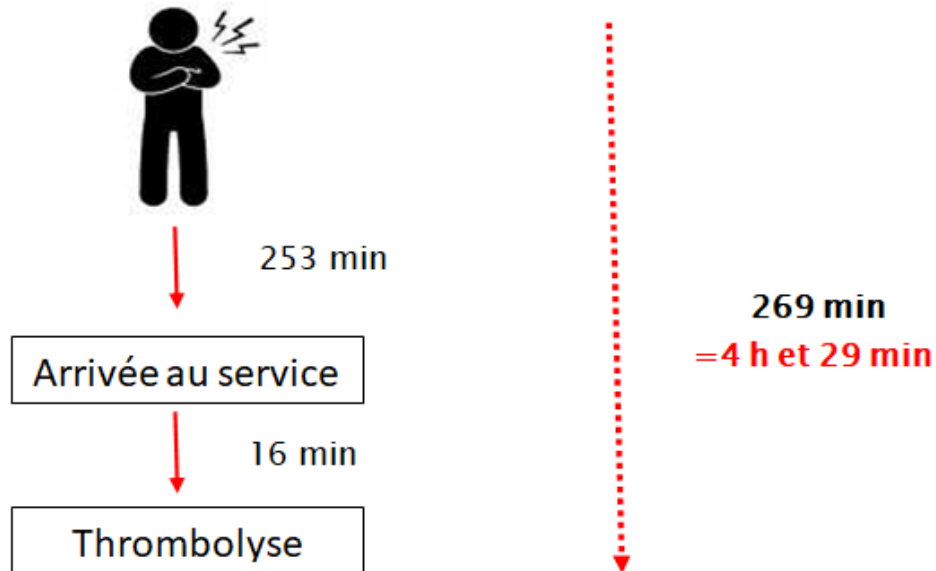


Figure 17: Les délais de prise en charge des patients ayant consulté directement au service.

Concernant les patients admis directement au service de cardiologie, le temps séparant le contact médical et la thrombolyse était de 16 minutes en moyenne. Le passage des patients par les urgences leur faisait perdre en moyenne 39 minutes avant la thrombolyse.

VII. L'examen physique à l'admission :

1. La pression artérielle à l'admission :

La pression artérielle (PA) à l'admission était de 146/90 mmHg en moyenne dans notre série.

67% des patients avaient une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90mmHg (figure 18). Par ailleurs, aucun cas d'état de choc cardiogénique n'a été observé.

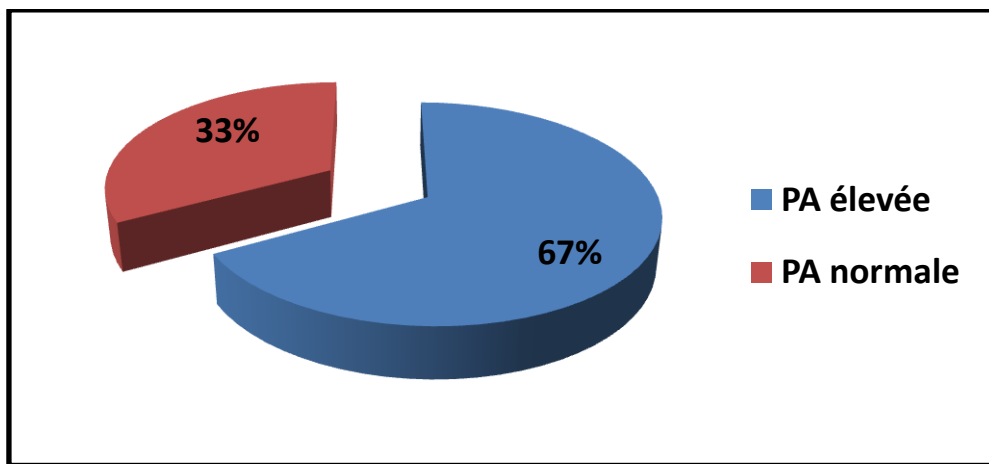


Figure 18. La pression artérielle à l'admission.

La majorité de nos patients ont une HTA grade I, 18% ont une HTA grade II et 27% ont une HTA grade III (N= 22) (figure 19).

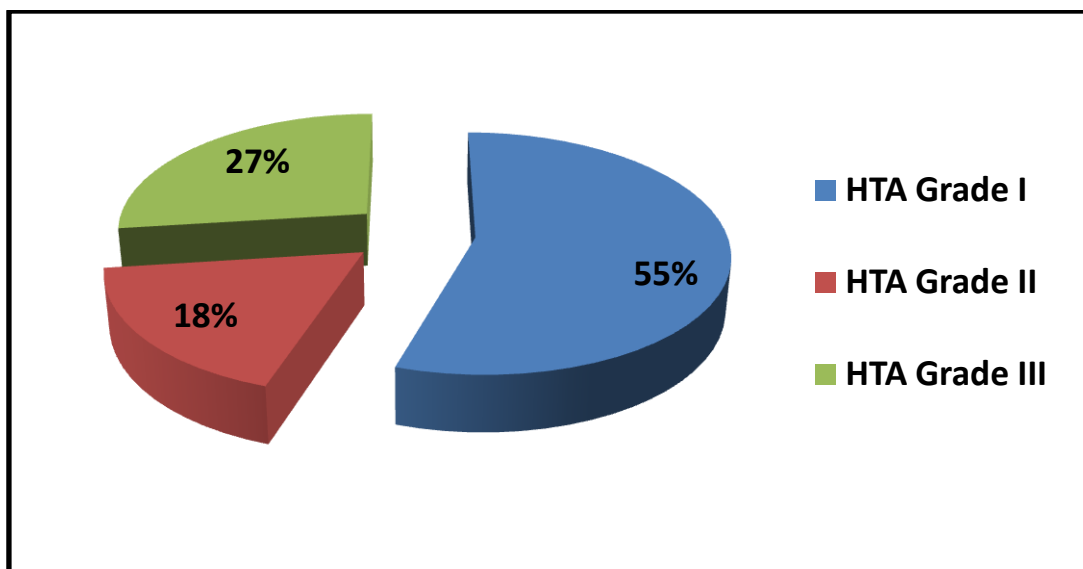


Figure 19. La pression artérielle en fonction du stade chez les patients hypertendus.

2. La fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque moyenne était de 82 battements par minute (bpm) (figure 20). La majorité des patients avaient une fréquence cardiaque entre 60 et 100 bpm.

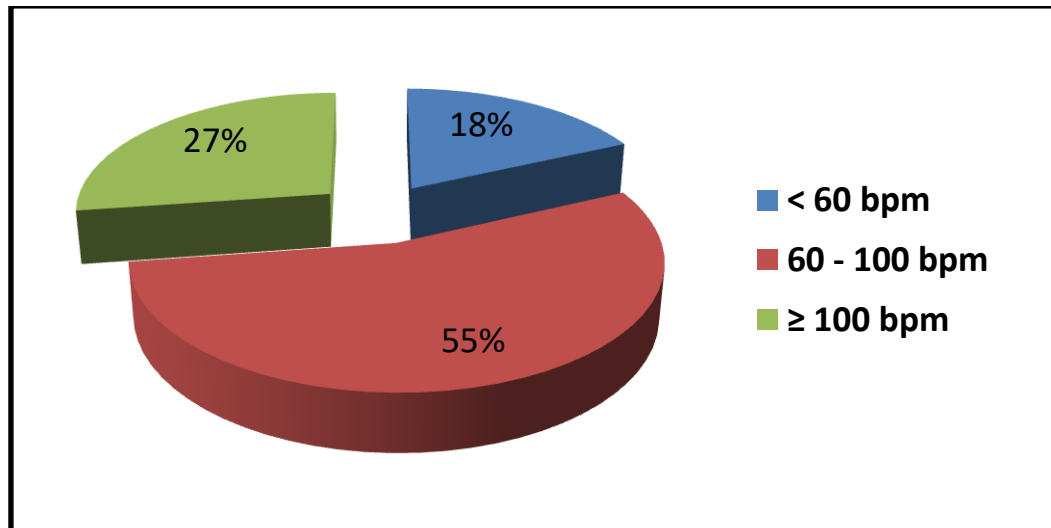


Figure 20. La fréquence cardiaque.

3. L'examen cardiovasculaire :

L'auscultation cardiaque était normale chez 79% de nos patients.

Les pouls périphériques étaient présents et symétriques dans 97% des cas.

Les signes d'insuffisance cardiaque gauche étaient présents chez 39% des malades (figure 21).

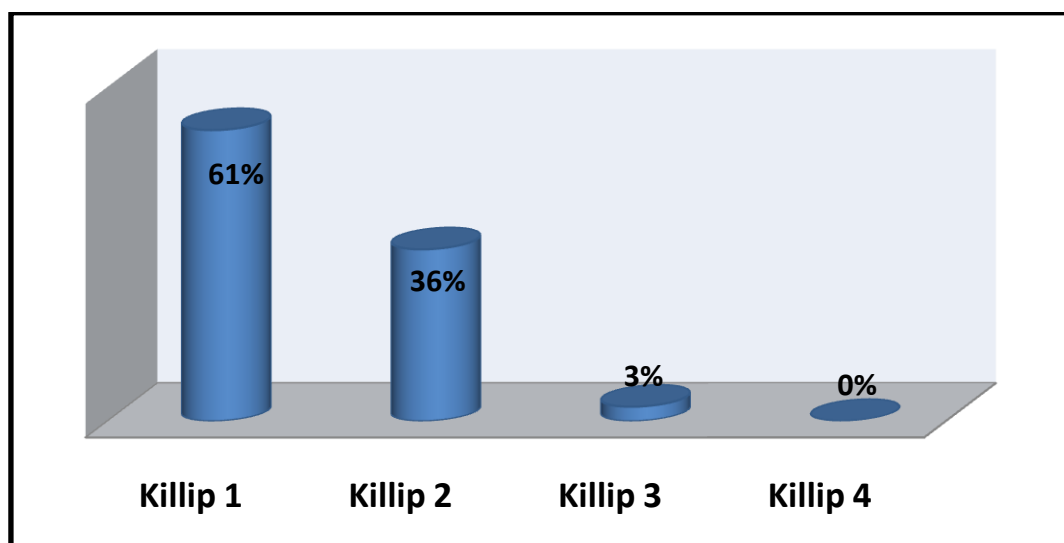


Figure 21 : La classification KILLIP.

4. L'électrocardiogramme à l'admission :

La majorité de nos patients étaient en rythme régulier sinusal (RRS). L'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) était présente dans 6% des cas et 6% des patients avaient un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) à l'admission (figure 22).

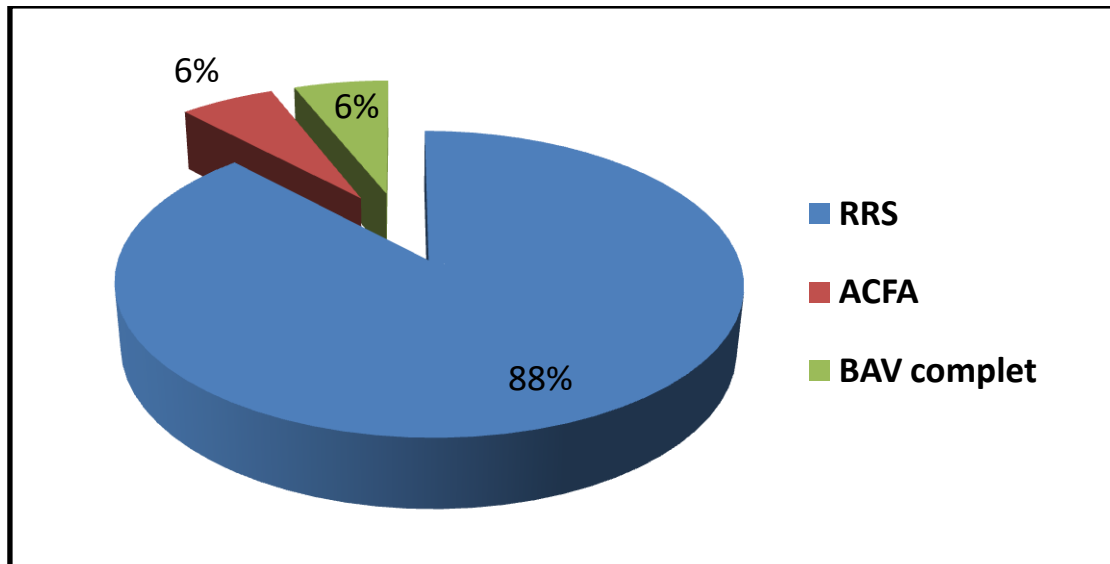


Figure 22. L'électrocardiogramme à l'admission.

Le territoire antérieur est le plus fréquent comptant 67% des cas devant le territoire inférieur (30% des cas) et le circonférentiel dans 3% des cas. L'extension au ventricule droit a été retrouvée chez 4 patients (figure 23 et 24).

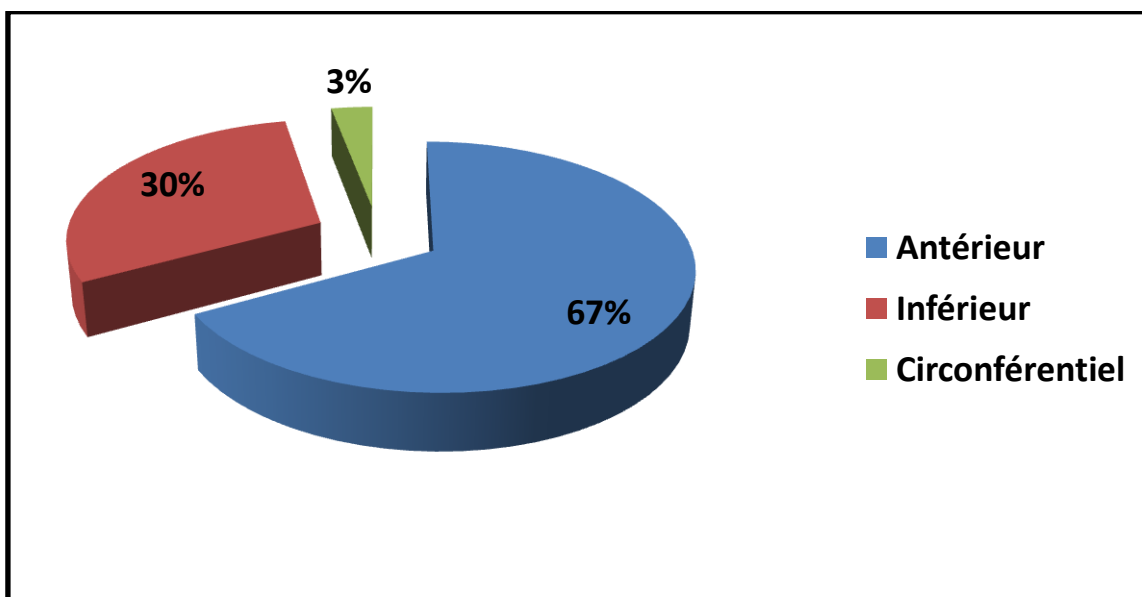


Figure 23. Les territoires de l'infarctus.

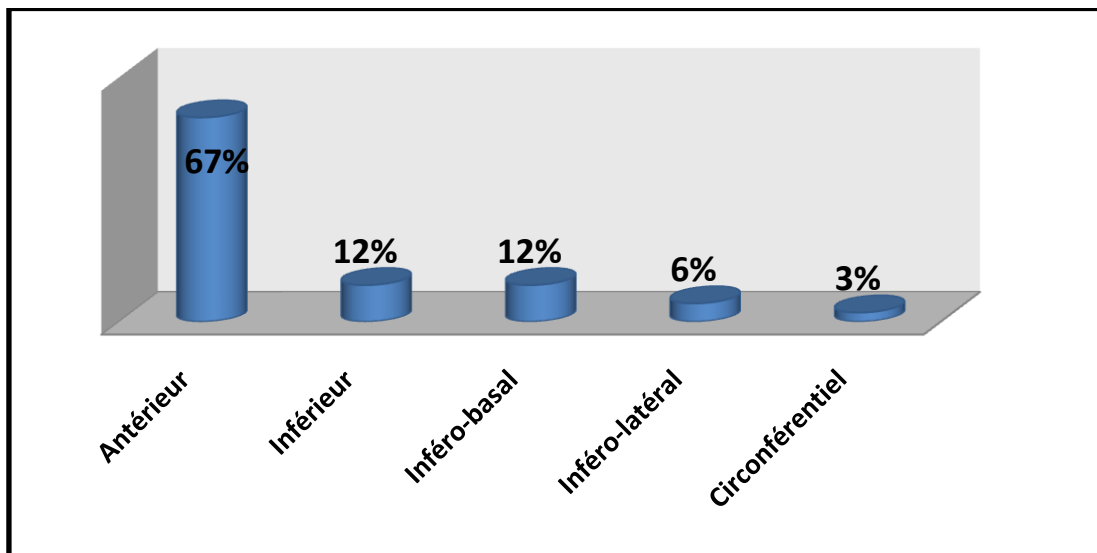


Figure 24. Les territoires de l'infarctus.

5. Les données biologiques :

- La CRP était élevée (>6mg/l) chez 50% de nos patients.
- Une hyperleucocytose était observée chez 79% des patients.
- Le bilan lipidique a montré un taux de LDL-c supérieur à 1 g/l chez 59% des patients, un taux de HDL-c inférieur à 0,45g/l chez 39% des patients et un taux de triglycérides supérieur à 1.5g/l dans 13% des cas.
- 24% des patients avaient une glycémie $\geq 1,26$ g/l.

Les données biologiques sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Les données biologiques

	%	N
CRP >6 mg/l	50%	30
GB >10 000	79%	33
LDLc >1g/l	59%	22
HDLc < 0.45g/l	39%	23
TG >1.5g/l	13%	23
Glycémie à jeun ≥ 1.26	24%	26

Par ailleurs, 79% des patients (N= 33) avaient une clairance de la créatinine (CC) supérieure à 60 ml/min selon la Formule MDRD (figure 25).

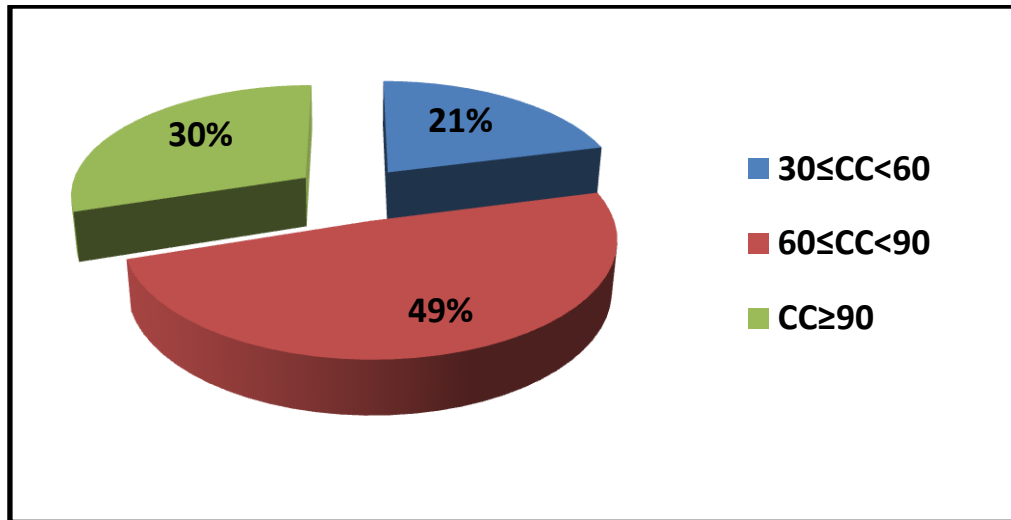


Figure 25. La clairance de la créatinine.

6. L'écho-doppler cardiaque :

La fraction d'éjection du ventricule gauche était conservée ($\geq 50\%$) chez 32% des patients, modérément altérée ($40\% \leq FE < 50\%$) chez 29% des malades et altérée ($< 40\%$) dans 39 % des cas (N=28) (figure 26).

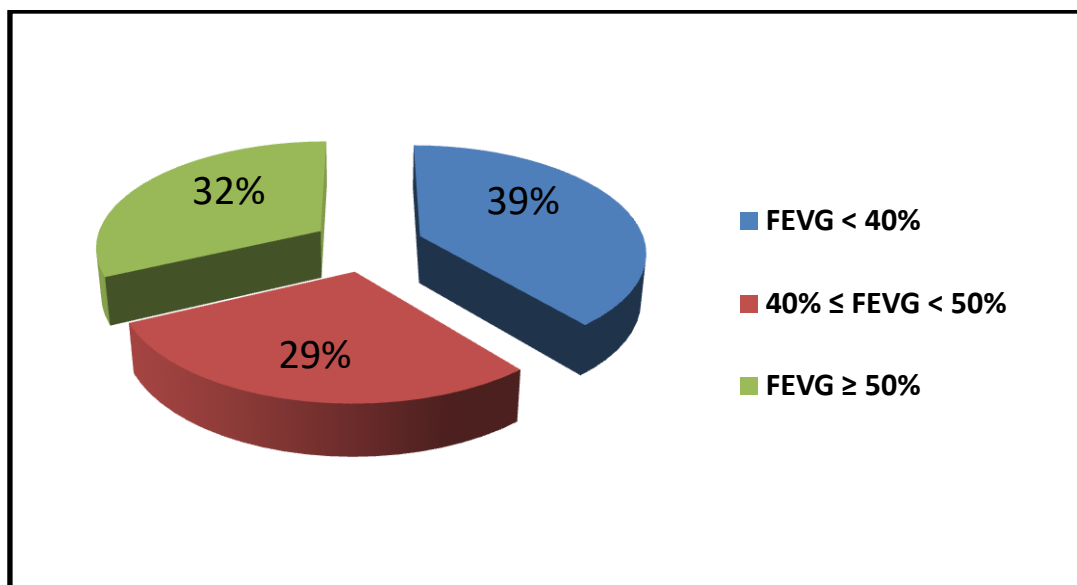


Figure 26. La fraction d'éjection.

Tous les patients avaient une contractilité segmentaire hétérogène.

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

92% de nos patients avaient une épaisseur intima média supérieure à 1 mm et/ou une plaque sur les troncs supra-aortiques. Une sténose significative était retrouvée chez 2 malades qui étaient par ailleurs asymptomatiques sur le plan neurologique (N= 24) (figure 27).

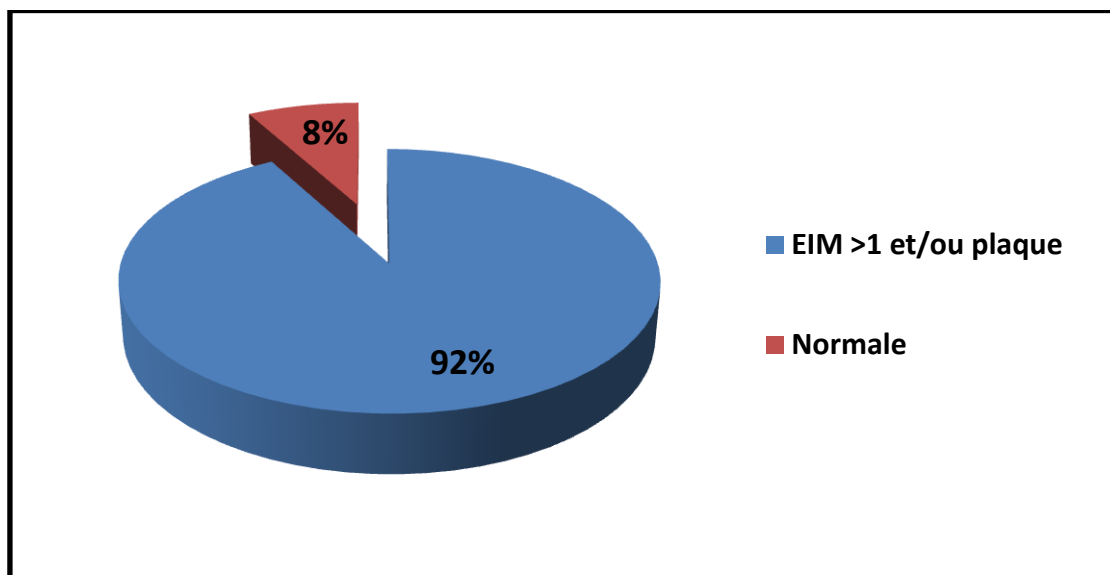


Figure 27: Les résultats de l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques.

VIII. La prise en charge médicale :

1- La thrombolyse :

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

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

- 5 malades ont été thrombolysés par pleine dose (entre juin 2006 et avril 2013).
- A partir du mai 2013, 28 patients ont été thrombolysés à moitié dose.

2- Le traitement adjuvant :

Tous les patients de notre série ont reçu de l'aspirine, du clopidogrel, de l'héparine de bas poids moléculaire et une statine. Le bêtabloquant a été prescrit à l'admission chez 12% des patients. 36% des patients ont été mis sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à l'admission et les diurétiques ont été administrés dans 39% des cas (figure 28).

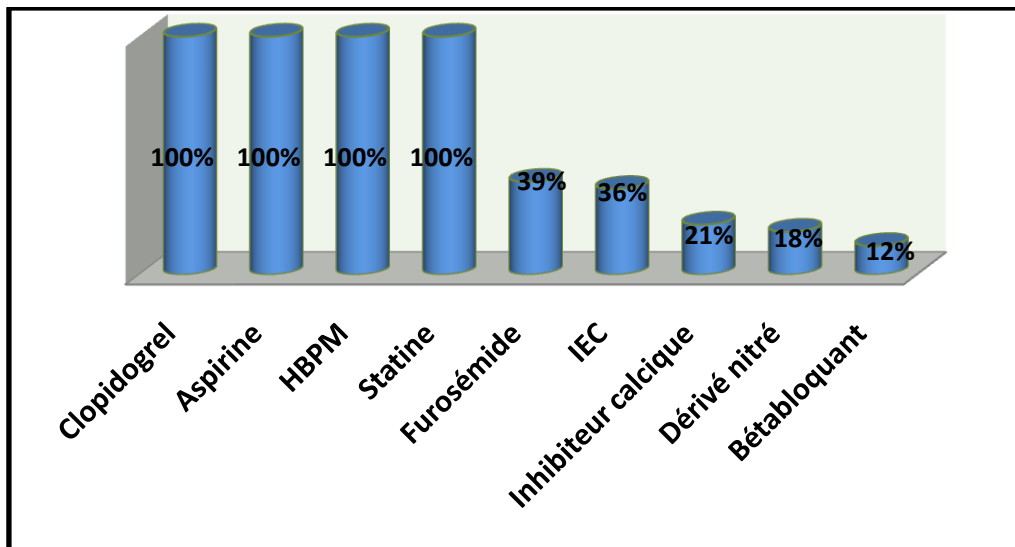


Figure 28. L'ordonnance d'admission.

(IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, HBPM : héparine de bas poids moléculaire)

❖ **Le traitement anti-thrombotique:**

- 4 patients ont été mis sous HBPM pleine dose et 600 mg de clopidogrel (entre juin 2006 et avril 2012).
- A partir d'avril 2013, 29 patients ont été mis sous HBPM adapté à l'âge (75% de la dose) et clopidogrel à la dose de 75 mg.

3– L'évolution immédiate :

Le succès de la thrombolyse jugé sur des critères de reperfusion cliniques et électriques a été retenu chez 88% des patients (figure 29).

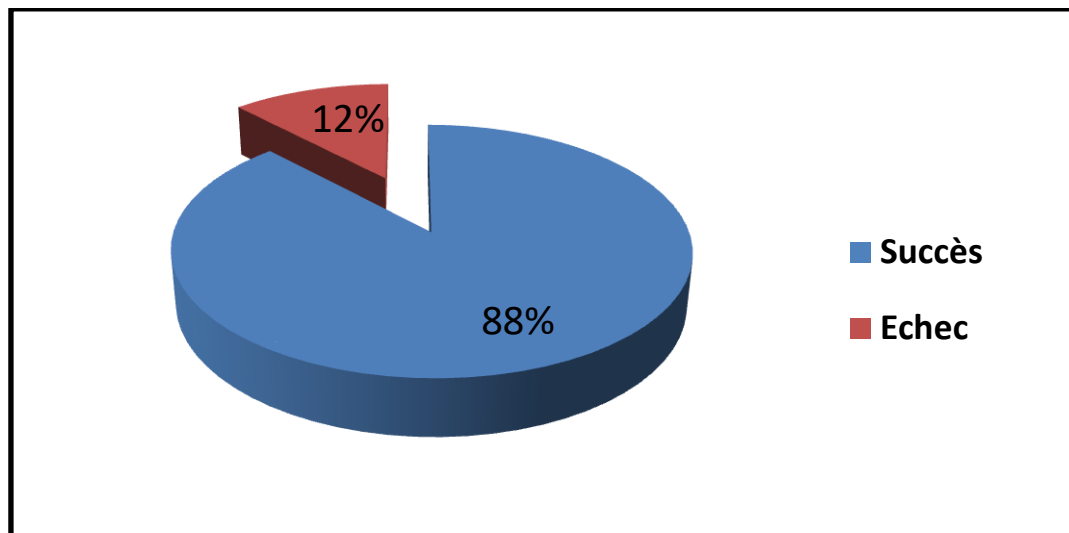


Figure 29. Les résultats de la thrombolyse.

Les critères de reperfusion ont été recherchés dès le début de la thrombolyse et jusqu'à 90 minutes après. La disparition de la douleur thoracique a été retrouvée chez 88 % des patients, la régression du sus décalage du segment ST d'au moins 50% a été notée chez 85% des malades et le rythme idio- ventriculaire accéléré a été observé dans 24% des cas (figure 30).

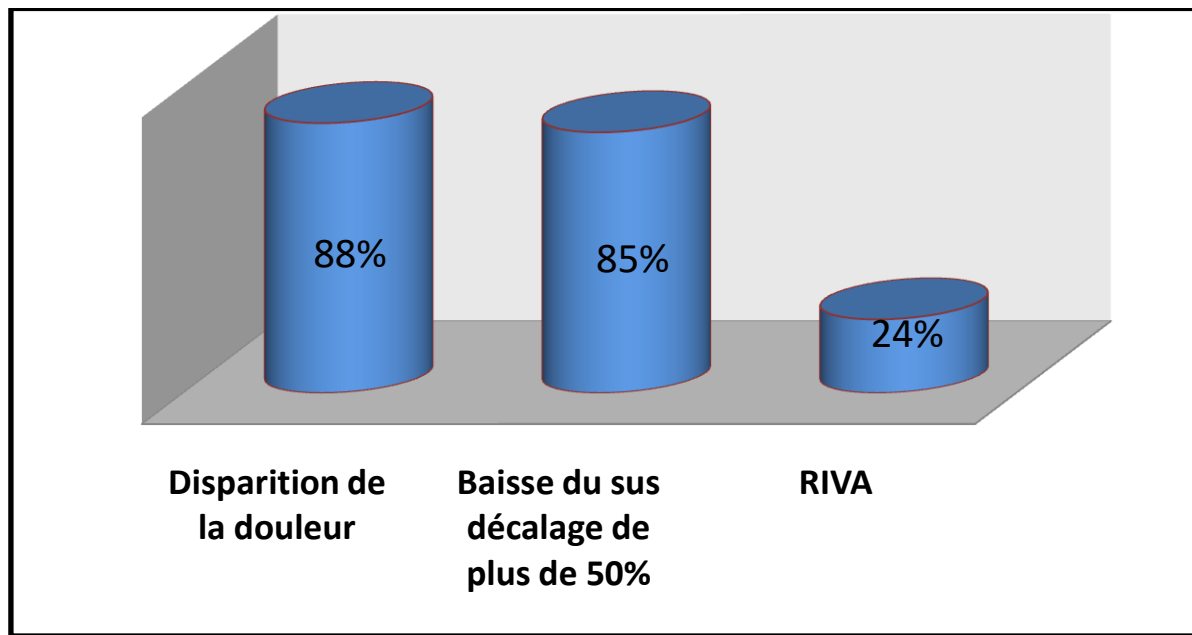


Figure 30. Les critères de reperfusion.

L'échec de thrombolyse a été observé chez 4 patients :

- Un patient a été adressé pour une ATL de sauvetage (cath-lab non disponible).
- 3 patients ont décédés.

Le tableau 6 regroupe les caractéristiques de ces patients.

Tableau 6 : Les caractéristiques des patients ayant un échec de thrombolyse.

Age	Sexe	Nombre de FDR	Territoire de l'IDM	Evolution
82 ans	Homme	3	Antérieur	Transféré vers un autre cath-Lab pour une ATL de sauvetage
82 ans	Homme	4	Antérieur	Décès (rupture du VG à 45 min)
80 ans	Femme	3	Inférieur étendu au VD	Décès (état de choc cardiogénique)
80 ans	Femme	3	Inféro-basal	Décès (état de choc cardiogénique à 60 min)

4- La coronarographie :

La coronarographie a été réalisé chez 12 patients soit 36% de l'ensemble des malades (un patient a été transféré vers un autre centre cath-lab). Tandis que 13 patients n'ont pas bénéficié d'une coronarographie (Tableau 7).

Tableau 7 : Les motifs de la non réalisation de la coronarographie.

Motif de la non réalisation de la coronarographie	Nombre
Fonction rénale altérée	10
Dysthyroïdie	1
Cytolyse hépatique (patient sous Méthotrexate)	1
Septicémie	1

4.1 Les résultats de la coronarographie :

La coronarographie a objectivé une lésion significative chez tous les patients. Les résultats de coronarographie ont montré une atteinte bi tronculaire chez la majorité de nos patients, tri-tronculaire chez 36% des cas, et mono-tronculaire chez seulement 18% des patients (figure 31).

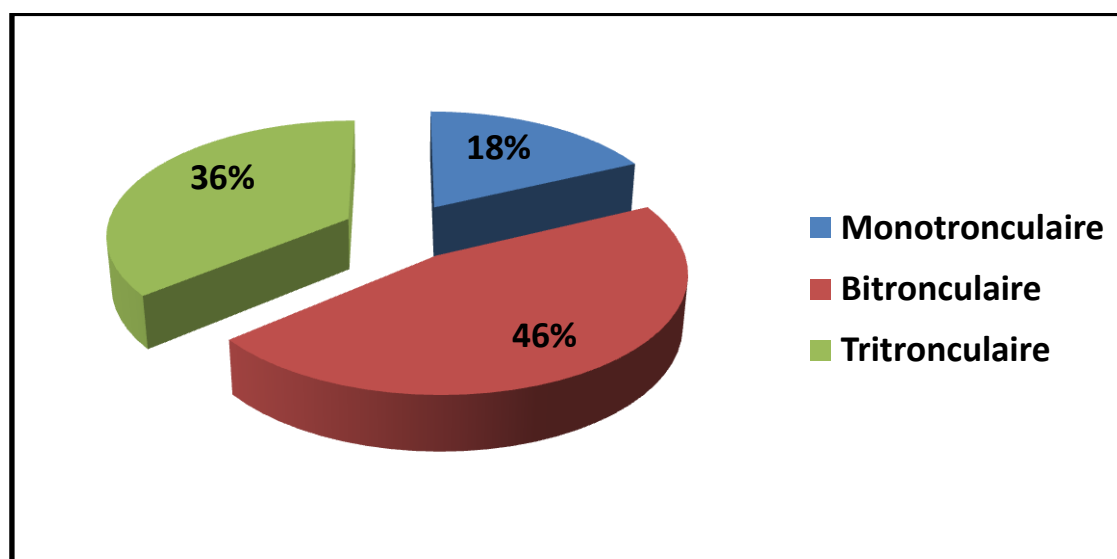


Figure 31. Les résultats de la coronarographie.

L'artère coupable de l'infarctus était l'artère inter-ventriculaire (IVA) dans 55% des cas, la coronaire droite (CD) dans 27%, la circonflexe (Cx) dans 9% des cas et le tronc commun gauche (TC) dans 9% des cas (figure 32).

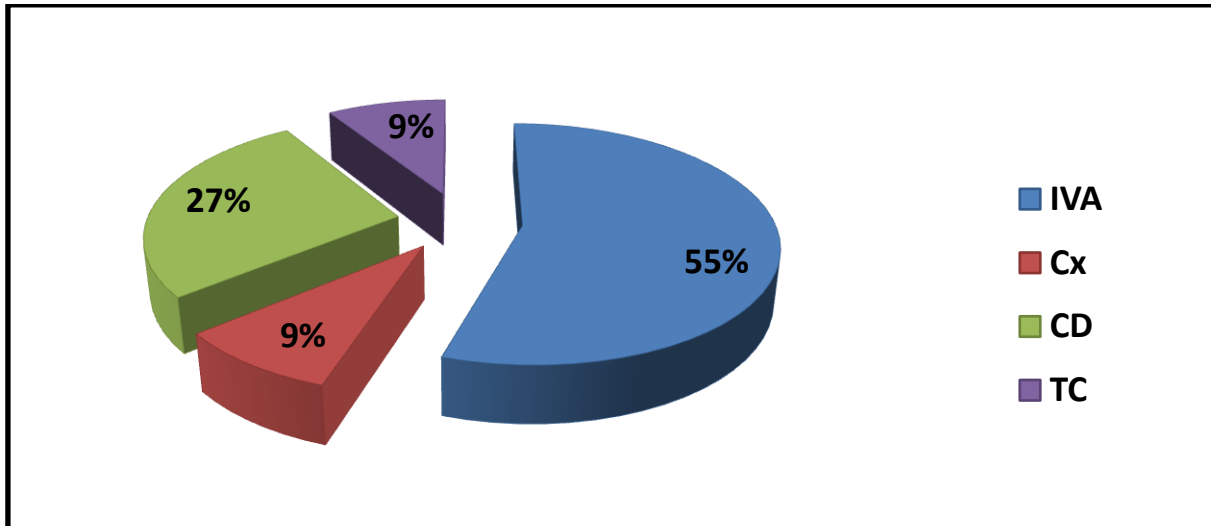


Figure 32. L'artère responsable de l'infarctus.

Face au succès de la thrombolyse, l'exploration angiographique a objectivé une perméabilité coronaire (flux TIMI 2 ou 3) chez tous les patients (figure 33).

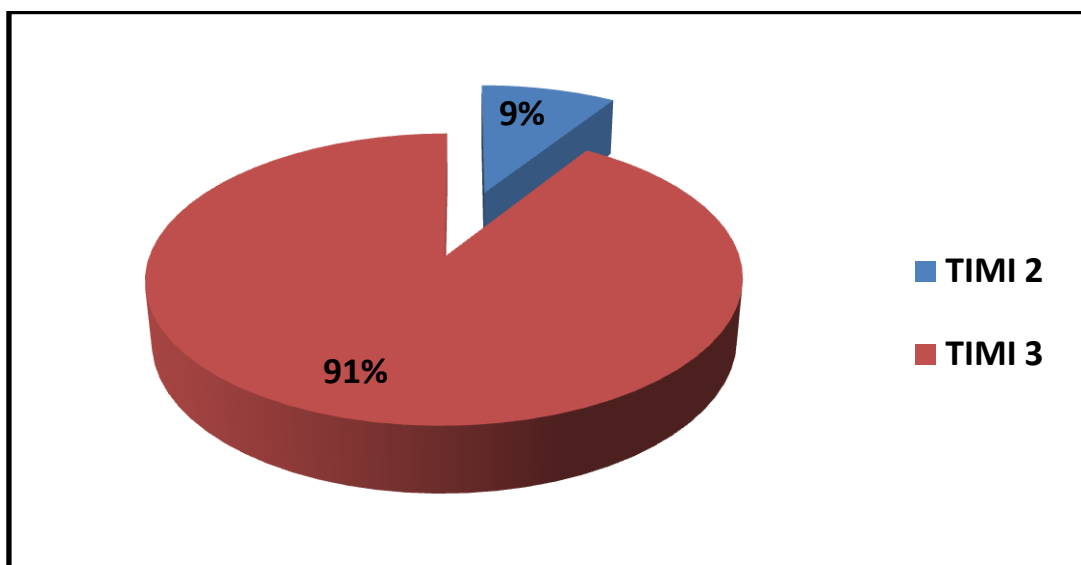


Figure 33. Le flux TIMI au niveau de l'artère responsable de l'infarctus en cas de succès de la thrombolyse.

5– La stratégie thérapeutique :

Dans notre série, 46% des patients ont bénéficié d'une angioplastie transluminale, un pontage aorto-coronaire a été proposé chez 27% des cas. 27% de nos malades ont été traité médicalement (tableau 8).

Tableau 8. La stratégie thérapeutique après coronarographie.

Décision d'angioplastie coronaire	46 %
Décision de pontage aorto-coronaire	27%
Décision de traitement médical	27%

IX. L'évolution hospitalière :

1. La mortalité hospitalière :

Dans notre série, le taux de mortalité était de 21%. Les causes de décès les plus retrouvées étaient la rupture de la paroi libre du ventricule gauche (VG) et l'état de choc cardiogénique (tableau 9 et 10).

Tableau 9. Les causes de décès.

Causes	N	%
Etat de choc cardiogénique	3	43%
Rupture de la paroi libre du VG	4	57%

Tableau 10 : Les Caractéristiques des patients décédés.

Age	Sexe	Nombre de FDR	Territoire de l'infarctus	Décès par rapport à la lyse	Cause
82 ans	Homme	4	Antérieur	45 min	Rupture du VG
80 ans	Femme	3	Inférieur étendu au VD	Le jour même	EDC sur un BAV complet
80 ans	Homme	4	Antérieur	06 heures	Rupture du VG
80 ans	Femme	3	Inféro-basal	60 min	Etat de choc cardiogénique
84 ans	Femme	4	Antérieur	J 4	EDC sur un BAV complet
82 ans	Homme	3	Antérieur	3 heures	Rupture du VG
80 ans	Femme	4	Antérieur	J 4	Rupture du VG

2. Complications hémorragiques de la thrombolyse :

Aucun cas d'hémorragie fatale ou de saignement intracérébral n'a été retrouvé. Les hémorragies digestives ont été observées dans 3% des cas. 3% des patients ont présenté une hémoptysie. Ces cas d'hémorragies observées étaient à moitié dose du ténecteplase.

3. Les événements cardiovasculaires :

L'insuffisance cardiaque a compliqué l'infarctus du myocarde dans 39% des cas. 3 patients ont présenté une récurrence ischémique.

4. Les complications mécaniques :

Une rupture de la paroi libre du ventricule gauche a été retrouvée chez 4 patients.

5. Les troubles du rythme et de la conduction :

Sur le plan rythmique, une ACFA a compliqué l'IDM dans 9% des cas. Une tachycardie ventriculaire (TV) est survenue chez 6% des patients et une fibrillation ventriculaire (FV) dans 3% des cas. Un BAV complet a été observé chez 12% des patients (tableau 11).

Tableau 11. Les principaux troubles du rythme.

Trouble du rythme et de la conduction	%
Tachycardie ventriculaire	6%
Fibrillation ventriculaire	3%
ACFA	9%
BAV complet	12%

❖ Les patients ayant présenté un BAV complet :

- 1 patient avait un BAV asymptomatique.
- 2 patients ont bénéficié de la mise en place d'une sonde de stimulation.
- 1 patient a présenté un EDC sur un BAV complet compliqué d'un arrêt cardiaque.

6. Traitement à la sortie :

La majorité des patients ont été mis sous aspirine et statine à la sortie. Le clopidogrel a été prescrit chez 92% des patients alors que les autres patients ont été mis sous anti-vitamine K. Le bêtabloquant a été prescrit chez 58% des malades et les IEC chez 85% des patients. 35% des malades ont été mis sous diurétique. L'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) a été prescrit chez 77% des malades (figure 34).

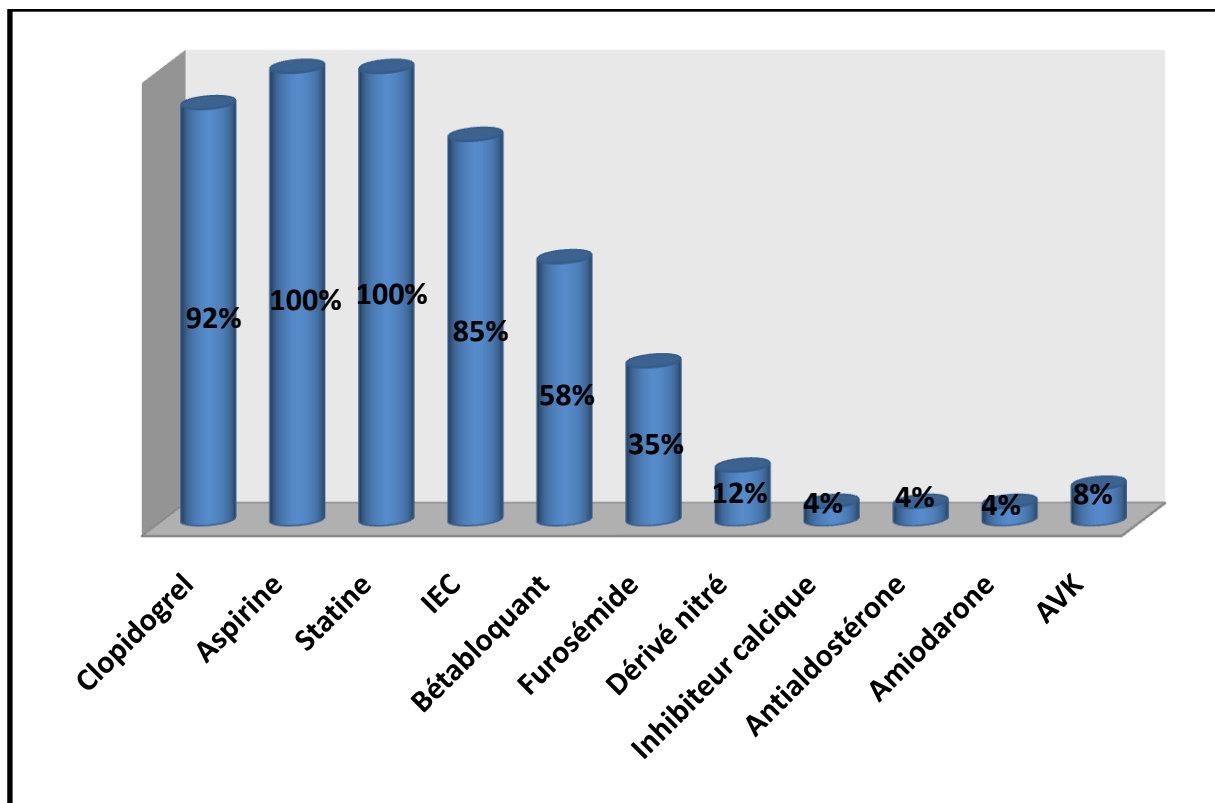


Figure 34. Le traitement de sortie.

(IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion; AVK : anti-vitamine K)

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. Définition du sujet âgé :

L'âge constitue un facteur de risque cardio-vasculaire majeur fortement lié à la maladie coronaire. Selon l'organisation mondiale de la santé, elle définit une personne âgée à partir de 65ans. Dans les conceptions médico-sociales françaises actuelles, on parle plutôt de troisième âge à partir de 65 ans et de quatrième âge à partir de 80 ans (1).

À l'échelle mondiale, la population vieillit et l'organisation mondiale de la santé prévoit que d'ici 2050, la population âgée de 60 ans ou plus doublera, tandis que la population âgée de 80 ans ou plus comptera 400 millions (2).

Malgré la prévalence plus élevée, les patients âgés sont sous-représentés dans les principaux essais cliniques et ils ne représentent que 6,7% des 719 922 personnes sélectionnées dans les 593 études publiées sur la prise en charge des syndromes coronariens aigus entre 1966 et 2000 (3).

2. L'association des facteurs de risque cardio-vasculaire à l'âge :

1.1. L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent chez la population âgée. Sa prévalence est de 74 % chez les patients âgés de 80 ans et plus, dont 75 % des cas il s'agit d'une HTA systolique isolée. Sa définition n'est pas différente chez le sujet âgé. On considère un adulte hypertendu lorsque la tension artérielle est supérieure ou égale à 140/90 mmHg. Par contre la fréquence de l'effet " blouse blanche " est majorée jusqu'à 40 % chez les sujet âgé de plus de 75 ans (4).

Dans une méta-analyse ayant englobé 61 études avec 1 million de patients, elle a démontré qu'il existe une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle

et le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire, même dans les tranche d'âge les plus élevées (80–89 ans). Il est aussi retrouvé que même après 80 ans, une baisse de 20 mmHg de la PAS s'accompagne d'une réduction significative de 33 % du risque de mortalité cardiovasculaire (5).

L'essai SPRINT a inclus une forte proportion de patients âgés de plus de 75 ans (n = 2636), et a démontré qu'un traitement plus intensif avec l'objectif d'une PAS à moins de 120 mmHg ou à moins de 140 mmHg ont réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 33% et de la mortalité totale de 32% par rapport au traitement standard (6).

Ensuite, beaucoup d'études, telles que les essais " STOP " (7) et " SHEP "(8) ont examiné le bénéfice du contrôle tensionnel du sujet âgé de plus de 60 ans, et ont confirmé le bénéfice d'un traitement antihypertenseur chez le patient hypertendu de plus de 60 ans. Cependant, la majorité de ces essais ont inclus peu de patients de 80 ans et plus, et leur puissance statistique est insuffisante pour attester le bénéfice d'un traitement antihypertenseur.

En 2008, L'étude HYVET portant sur 3845 patients de 80 à 105 ans hypertendus (TA systolique $\geq$ 160 mmHg) traités par indapamide ou perindopril versus placebo a montré une diminution de 34 % du risque d'AVC ainsi qu'une diminution de 21 % de la mortalité totale (9).

Dans notre population, l'HTA a été retrouvée chez 76% des patients.

1.2. Le tabagisme :

Le tabagisme représente le premier facteur de risque d'infarctus du myocarde dans la population marocaine (10). Les fumeurs âgés ont un taux de mortalité presque doublé par rapport aux non-fumeurs. Une méta-analyse montre que le tabagisme des sujets de plus de 60 ans est associé à une augmentation de la

mortalité de toutes causes (11). Le sevrage tabagique est bénéfique chez les fumeurs âgés et les effets de l'arrêt sont plus immédiats sur les maladies cardiovasculaires. Une étude de cohorte de 2013 a montré un gain d'espérance de vie de 4 ans chez les fumeurs qui ont arrêté de fumer à l'âge de 65 ans (12).

1.3. Le diabète :

Le diabète chez les personnes âgées constitue un problème de santé publique majeur. Sa prévalence augmente fortement avec l'âge. Les personnes âgées diabétiques ont un risque plus élevées de maladie cardiovasculaire que les adultes jeunes. Les objectifs globaux de la gestion du diabète chez les personnes âgées sont similaires aux jeunes adultes et comprennent le contrôle des hyperglycémies et des facteurs de risque cardiovasculaires (13). Cependant, chez les patients âgés fragiles diabétiques, la prévention de l'hypoglycémie, de l'hypotension, et des interactions médicamenteuses dues à la polymédication sont plus préoccupantes que chez les diabétiques plus jeunes du fait des complications graves de l'hypoglycémie (14).

Les essais " ACCORD " et " ADVANCE " ont évalué l'effet d'un contrôle strict de la glycémie ($HbA1C < 6\%$ dans l'étude ACCORD, $< 6,5\%$ dans l'étude ADVANCE) sur le risque de complications vasculaires par rapport au traitement standard ($7\% < HbA1C < 7,9\%$) chez des patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire élevé (diabète de type 2 évoluant depuis au moins 8 à 10 ans) et présentant une affection et/ou un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Ces études n'ont pas montré de diminution significative des complications micro et macro-vasculaires chez les patients sous traitement intensif par rapport au traitement standard. Suite aux résultats des ces différentes études, on recommande aujourd'hui un objectif thérapeutique d' $HbA1C \leq 8\%$ chez les personnes âgées fragiles avec de multiples comorbidités tant médicales que fonctionnelles (15).

1.4. La dyslipidémie:

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur chez les personnes âgées et même très âgées (au-delà de 90 ans) mais les données à disposition pour décider d'une intervention thérapeutique ne sont pas spécifiques à ce segment de la population. Deux grandes études se sont intéressées aux sujets de 70 à 80 ans : les études " PROSPER " (16) et " HPS " (17). Elles ont démontré l'intérêt des statines (pravastatine, simvastatine) sur le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Les données en prévention secondaire semblent montrer un bénéfice significatif des statines pour la mortalité cardiovasculaire pour les sujets de plus de 80 ans (18). Dès lors, la prescription des statines pour les patients âgés de plus de 80 ans se fera en tenant compte de l'importance des facteurs de risque cardiovasculaires, de la comorbidité, de l'espérance de vie et de la bonne tolérance au traitement.

II. L'effet du vieillissement sur l'appareil cardiovasculaire:

Au niveau de l'appareil cardiovasculaire, l'âge est associé à des modifications physiologiques spécifiques qui facilite le développement de plusieurs affections tels que, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et la fibrillation auriculaire (figure 31).

1. La sénescence artérielle :

La sénescence vasculaire se caractérise par un épaissement de l'intima et la média de la paroi artérielle lié à la prolifération du collagène. L'élastine subit une dégradation entraînant ainsi une diminution de la compliance des gros vaisseaux. La diminution du rapport élastine/collagène, la fragmentation des fibres d'élastine et

les altérations des mucopolysaccharides aboutissent à une fibrose vasculaire qui modifie les propriétés mécaniques de l'artère (19).

Les cellules musculaires lisses prolifèrent et migrent dans l'espace sous-intimal, accompagnées de dépôts lipidiques et de macrophages. Les cellules endothéliales s'épaississent et leur alignement devient anarchique, surtout en cas d'inactivité physique.

2. Le myocarde sénescant :

Avec l'âge, une diminution importante du nombre de cardiomyocytes est observée. Celle-ci est due à la mort des cellules myocardiques sénescantes non compensée par l'activité régénératrice locale. Il va également survenir une hypertrophie compensatoire des cardiomyocytes restants, ce qui va conduire à une fibrose interstitielle du tissu cardiaque. Ainsi, de nombreuses anomalies fonctionnelles vont apparaître : altération de la fréquence cardiaque en réponse au stress, altération de la relaxation myocardique et une diminution de la compliance (20).

3. Les coronaires du sujet âgé :

Avec l'âge, Le tonus vasculaire, les fonctions endothéliales et la densité du lit vasculaire coronaire sont réduites. Par conséquent, il y'a une diminution de la réserve coronaire et de l'augmentation de la sensibilité du myocarde à l'ischémie (21).

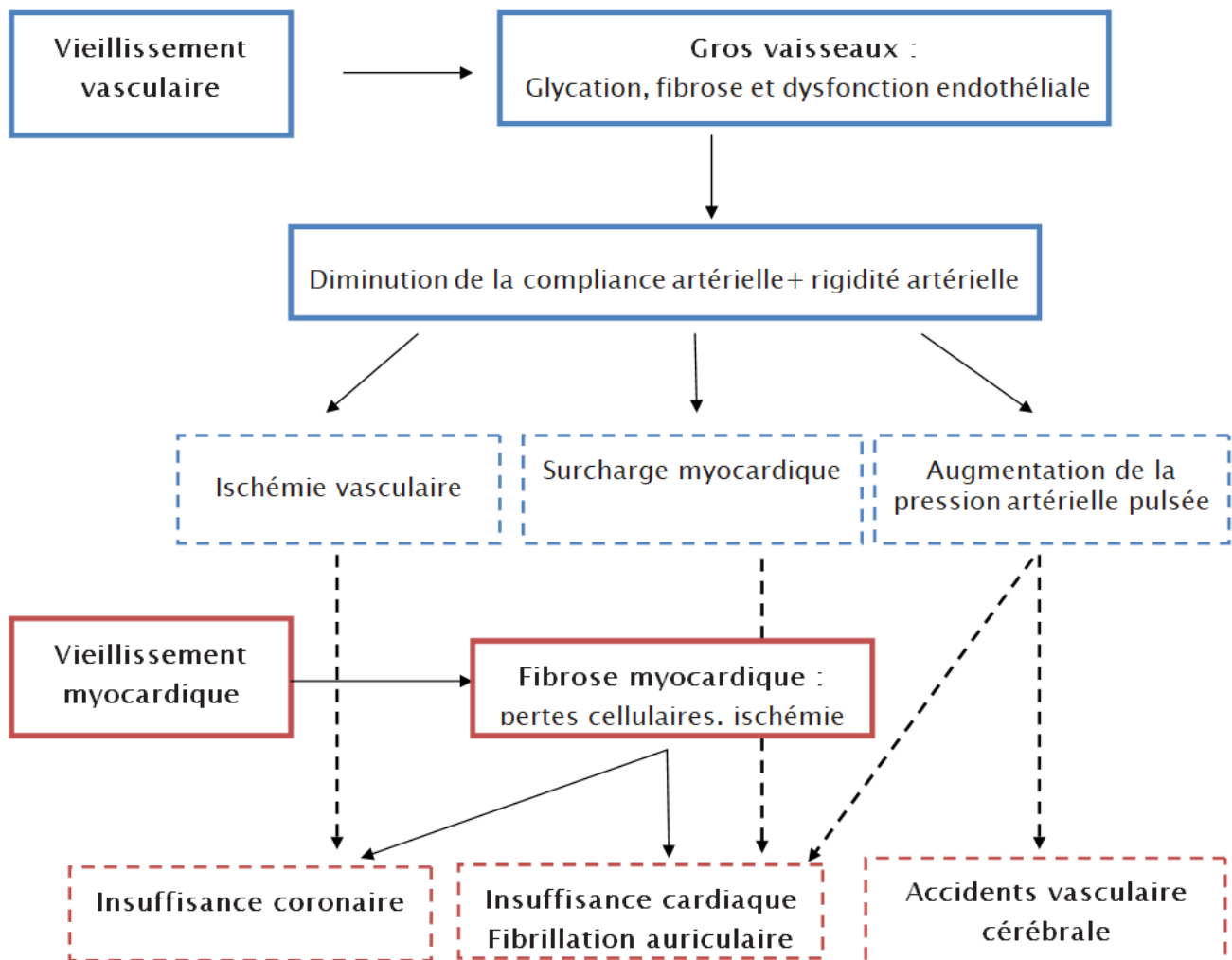


Figure 35 : Processus général du vieillissement cardiovasculaire (22).

III. Les particularités cliniques et électro-cardiographiques de l'infarctus du myocarde chez le sujet âgé

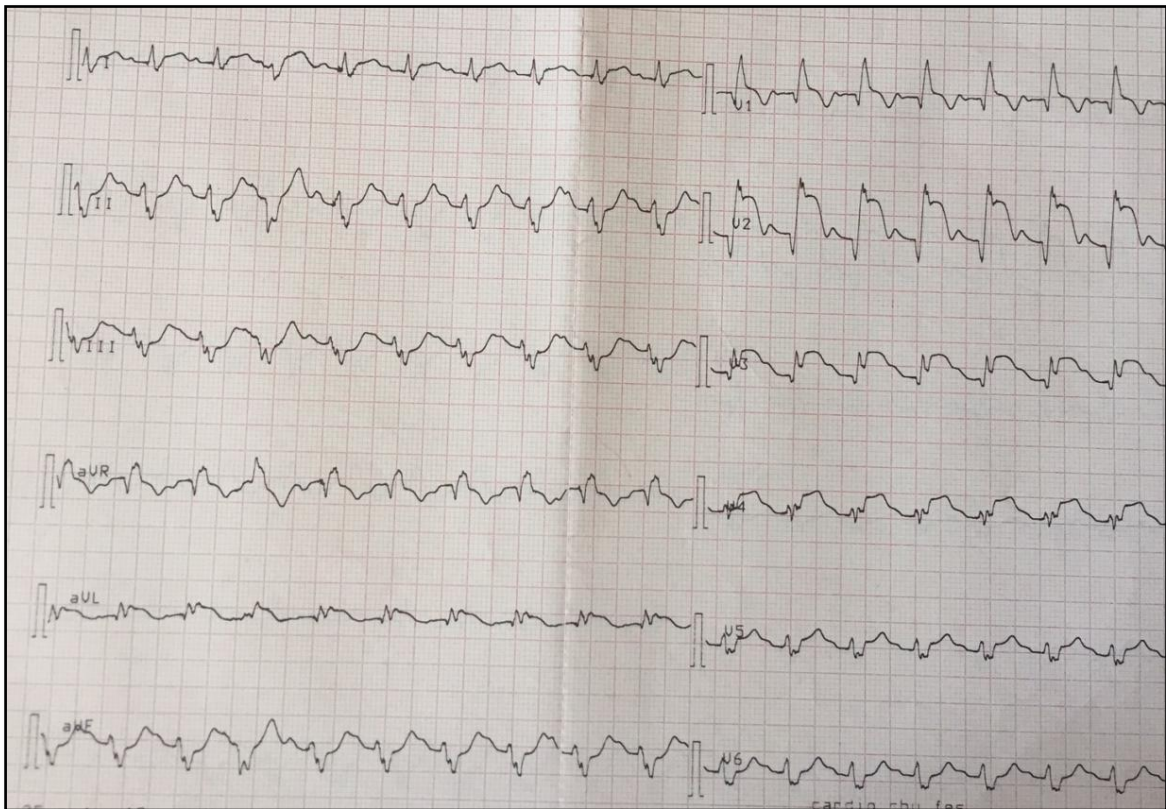
1. La présentation clinique :

La présentation clinique de l'IDM chez le sujet âgé est souvent atypique que chez le sujet jeune. Elle peut s'agir de douleur thoracique atypique par sa localisation (dorsale ou épigastrique isolée), son siège ou son irradiation (abdominales, cervicales basses...) (23). Elle peut se révéler d'emblée par une complication (œdème aigu du poumon, accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë des membres inférieurs, troubles du rythme cardiaque ou mort subite), une symptomatologie digestive (nausées, vomissements), ou neurologique (syndrome confusionnel, troubles du comportement, syncopes ou vertiges voir de simples céphalées) (24).

En outre, il peut être difficile d'obtenir les antécédents médicaux en raison d'un dysfonctionnement cognitif. Les anomalies anatomiques et fonctionnelles et la présence de comorbidités courantes chez les personnes âgées, telles que les douleurs ostéo-articulaires, l'hernie hiatale, les douleurs abdominales et les symptômes neurologiques peuvent masquer les symptômes habituels et induire en erreur le diagnostic d'infarctus du myocarde ainsi le retard de la prise en charge.

2. L'électrocardiogramme :

L'interprétation de l'ECG est parfois difficile en raison de la présence d'anomalies préexistantes telles qu'une hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'infarctus du myocarde, un BBG préexistant, une fibrillation auriculaire, un rythme électro-entraîné, trouble de conduction, etc) (figure 36). Il convient donc d'avoir le plus rapidement possible un ancien ECG et de répéter l'ECG durant la période d'observation pour augmenter la sensibilité de cet examen pour la détection d'une ischémie (25).



**Figure 36 : ECG montrant un sus décalage de ST en antérieur avec un bloc de
branche droit complet.**

IV. La prise en charge thérapeutique :

Au cours d'un infarctus du myocarde, l'objectif thérapeutique est d'assurer une reperfusion précoce de l'artère occluse. Ceci peut être réalisé de façon pharmacologique grâce à la thrombolyse ou mécanique grâce à l'angioplastie primaire. Le choix entre ces deux techniques dépend de la présentation clinique du patient et des conditions hospitalières loco-régionales (disponibilité d'une salle de cathétérisme).

1. La fibrinolyse à la phase aigue de l'infarctus du myocarde :

La thrombolyse est une thérapeutique efficace et facilement applicable pour la désobstruction de l'artère responsable de l'occlusion coronaire à la phase aigue de l'IDM. Plusieurs études et registres soulignent l'augmentation du risque hémorragique avec l'âge pendant la phase hospitalière (26).

1.1. Le ténecteplase :

a. Notions pharmacologiques sur le ténecteplase :

Le ténecteplase est une glycoprotéine recombinante de 527 acides aminés fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène (27). Il dérive du t-PA endogène par des modifications intervenues au niveau de trois sites de sa structure protéique (figure 37). Il se fixe sur le composant fibrineux du thrombus (caillot sanguin) et transforme sélectivement le plasminogène lié au thrombus en plasmine, laquelle dégrade la matrice fibrineuse du thrombus. Par rapport au t-PA endogène, le ténecteplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène (PAI-1). Il se caractérise également par une clairance et une demi-vie plus prolongée que celle de l'altéplase (tableau 10) (28).

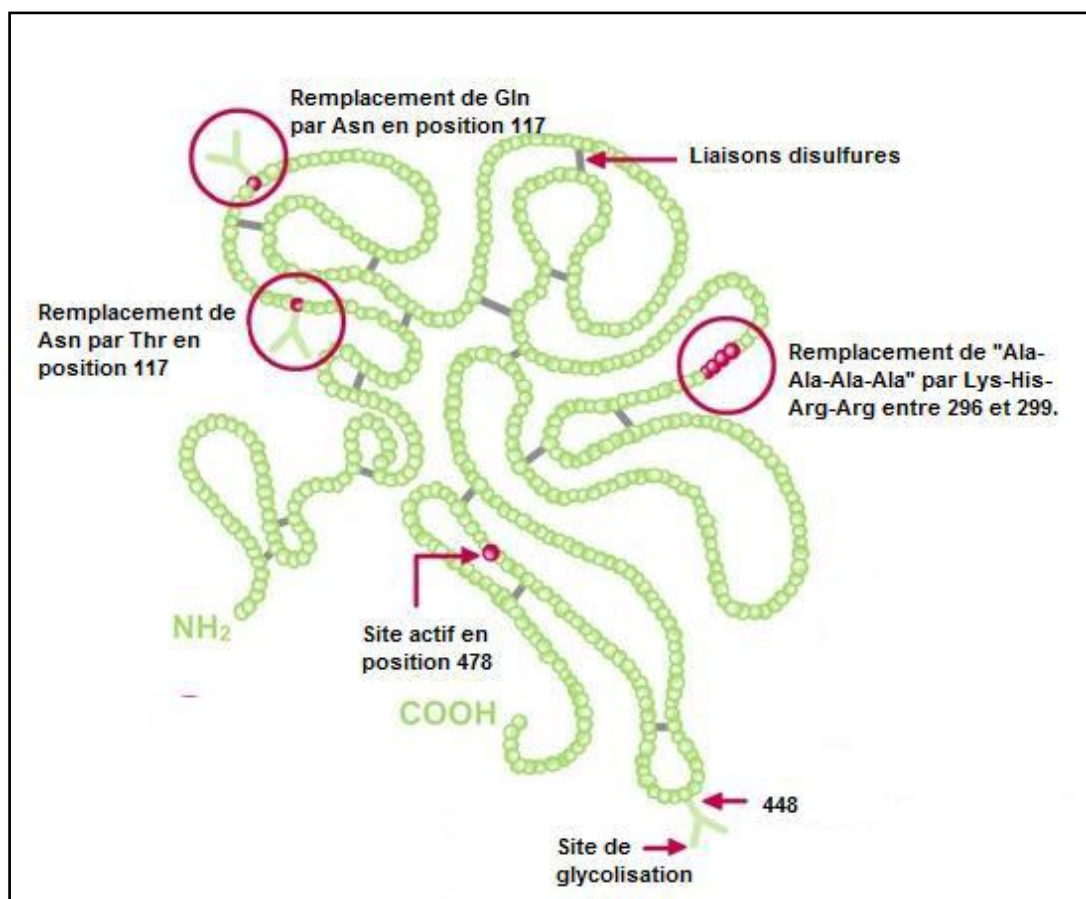


Figure 37 : La structure moléculaire du ténecteplase.

Tableau 10. Comparaison entre les différents agents thrombolytiques.

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

b. L'évidence médicale du ténecteplase :

Les essais TIMI-10 B (29) et ASSENT-1 (30) ont montré l'importance de réduire les doses d'héparine chez les patients de faible poids et l'utilité d'adapter la dose de TNK-tPA au poids du patient.

L'étude ASSENT 2, incluant 16 949 patients présentant un SCA ST+ dans les 6 heures suivant le début des symptômes, a validé l'utilisation du ténecteplase en un seul bolus adapté au poids, et elle a démontré une efficacité similaire avec l'altéplase sur la mortalité à 30 jours (6.15% versus 6.18%) avec diminution de l'incidence des hémorragies extra-cérébrales. Elle a montré aussi que le TNK-tPA est plus efficace que le rt-PA (7 % vs 9,2 %) chez les patients dont le délai « douleur-traitement » est supérieurs à 4 heures (31). A l'issue de ces études, le ténecteplase est devenu le produit de référence pour la thrombolyse.

1.2. La fibrinolyse chez le sujet âgé :

Les données concernant le traitement fibrinolytique sont particulièrement rares chez les patients âgés de 80 ans et plus. L'âge ne doit pas être considéré comme une contre-indication à la fibrinolyse.

Une méta-analyse issue du registre FTT (Fibrinolytic Therapy Tralists), incluant 58 600 patients, ayant comparé un agent fibrinolytique à un placebo, elle a démontré un bénéfice de survie à 35 jours chez les patients thrombolysés. Chez le sous groupe de patients âgés de plus de 75 ans, elle n'a pas montré de bénéfice spécifique sur la mortalité (24,3% contre 25,3%) (32).

Toutefois, une analyse de la FTT portant sur 3 300 patients âgés de plus de 75 ans et répondant aux critères d'éligibilité de la thrombolyse, le taux de mortalité était de 26% dans le bras fibrinolyse contre 29,4% dans le groupe placebo (33).

Dans une autre étude observationnelle portant sur 6 891 patients âgés de plus de 75 ans, dont 3 897 ont bénéficié d'une fibrinolyse, une diminution de 13% de la mortalité a été observée par rapport au placebo (34).

L'analyse groupée de GISSI-1 et ISIS-2 chez les patients âgés de plus de 75 ans a montré une réduction significative de la mortalité chez les patients traités par fibrinolyse (35).

L'étude STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) est un essai de stratégie pharmaco-invasive, a randomisé 1892 patients dans 15 pays présentant une douleur thoracique de moins de 3 heures, un sus-décalage du segment ST et qui ne pouvant pas subir une intervention coronarienne percutanée primaire dans un délai de 60 min après le premier contact médical. Elle a démontré, chez le sous groupe de patients de plus de 75 ans, un risque de saignement intra-cérébral élevé conduisant à une modification du protocole pour cette catégorie d'âge après 20% des inclusions. Ainsi, la posologie de la dose de charge de ténecteplase a été divisée par 2 pour ces patients âgés. Cet amendement a permis de passer de 7,1% à 0% d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques dans cette population (36).

2.L'angioplastie primaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez le sujet âgé :

L'intervention coronaire percutanée primaire (ICP) est actuellement le traitement de choix chez les octogénaires présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Du fait de la réduction de la morbi-mortalité par rapport au traitement thrombolytique ou à la gestion médicale seule (37).

Le registre du Danemark occidental mené sur 1322 patients a comparé les résultats après une ICP primaire chez les octogénaires et les nonogénaires présentant un IDM avec sus décalage de ST, et a révélé que le flux TIMI III était respectivement chez 86,3% et 83,3% de ces patients. La mortalité globale à 30 jours était de 17,9% contre 27,2% pour la mortalité à un an et à 41,1% pour la mortalité à cinq ans (38).

Une étude menée en France sur 92 patients âgés de plus de 80 ans admis dans les 6 heures après le début des symptômes dont 82 ont bénéficié d'une angioplastie primaire. Le taux de succès était de 86% avec une mortalité globale de 26% (39).

Dans une autre étude réalisée en Turquie, Oduncu et al. ont rapporté que le flux TIMI III était significativement moins fréquent chez les patients de ≥ 80 ans (82,1% contre 91,1%, $p < 0,001$) avec un taux de mortalité (14,5% contre 3,4%, $p < 0,001$). Cependant, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les taux de ré-infarctus (40).

Cependant, des études récentes indiquent que l'ICP primaire n'améliore pas de manière significative le taux de survie à court terme et à un an dans cette population à haut risque. Claessen et al. ont examiné 379 octogénaires traités avec une ICP primaire entre 1997 et 2007, la mortalité à 30 jours était de 21% et de 28% à un an (41). Yamanaka et al. ont analysé rétrospectivement 1 494 octogénaires présentant

un infarctus aigu du myocarde et ayant subi une ICP. Ils ont constaté que les taux de décès toutes causes confondues d'un an étaient significativement plus élevés chez les octogénaires que chez les non-octogénaires (22,3% contre 6,5%; $p < 0,001$) (42).

3.Comparaison entre fibrinolyse et angioplastie :

À ce jour, seulement trois études randomisées ont abordé la question de l'ICP primaire par rapport à la fibrinolyse chez les personnes âgées. Dans l'étude Zwolle publiée en 2002 menée chez 87 patients âgés de plus de 75 ans. A 30 jours, le taux d'événements combiné du décès, de ré-infarctus et d'AVC était de 9% dans le groupe angioplastie contre 29% dans le groupe traité par streptokinase. La mortalité était de 7% versus 20% dans le groupe fibrinolyse (43).

L'essai SENIOR PAMI qui comprend un échantillon de taille supérieure et non encore publiée, ayant randomisée 481 patients âgés de plus de 70 ans entre angioplastie primaire et fibrinolyse. Le taux de mortalité était identique entre les deux groupes (10% contre 13% respectivement). Chez le sous groupe d'âge entre 70 ans et 80 ans, l'angioplastie primaire était supérieure au traitement thrombolytique (7,7% contre 17%, $p = 0,0093$) pour réduire le critère de jugement combiné décès, AVC et ré-infarctus à 30 jours (44).

TRIANA est un essai clinique multicentrique et randomisé, comparant l'angioplastie primaire à la thrombolyse chez des patients d'âge moyen de 80 ans présentant un IDM avec sus décalage de ST dans les six premières heures suivant l'apparition des symptômes. Elle a montré qu'il y avait une réduction significative de l'ischémie récurrente (0,8% vs 11,9%; $P < 0,001$) dans le bras angioplastie. Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes dans les cas de décès (13,6% contre 17,2%, $p = 0,43$), de ré-infarctus (5,3% contre 8,2%, $p = 0,35$) ou d'AVC (0,8 contre 3,0%, $p = 0,18$). Aucune différence n'a été trouvée dans les

saignements majeurs ou de besoins transfusionnels, en raison de l'administration soigneuse de la posologie et de la surveillance du traitement anti-thrombotique. Ainsi, l'angioplastie primaire semble être la stratégie de choix de reperfusion chez les octogénaires atteints d'un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST (45).

Dans une étude portant sur 130 patients âgés de plus de 70 ans et présentant un IDM ST positif, Goldenberg et al. ont montré que les patients traités par angioplastie primaire avec pose de stent, comparés à ceux traités par fibrinolyse, présentaient une incidence plus faible de ré-infarctus (2% vs 14%, $p = 0,053$) et de revascularisation pour une ischémie récidivante (9% vs 61%, $P < .001$). Les complications hémorragiques majeures étaient également significativement réduites dans le groupe angioplastie primaire (0% vs 17%, $p = 0,03$) (46).

Une autre étude prospective menée sur 2975 patients âgés de plus de 70 ans et éligibles au traitement de reperfusion, 365 (12,7%) ont bénéficié d'une angioplastie et 769 (26,7%) d'une fibrinolyse. Mehta et ses collaborateurs ont montré que l'angioplastie primaire était associée à une diminution de la ré-infarctus et de la mortalité par rapport à la thrombolyse (47).

4. Le traitement adjuvant :

1.1. Le traitement anti-thrombotique :

La lyse du caillot par le ténecteplase libère des plaquettes activées, ce qui expose au risque de réocclusion précoce, d'où la nécessité de l'adjonction de traitement antiplaquettaires et d'agents anticoagulants (figure 38).

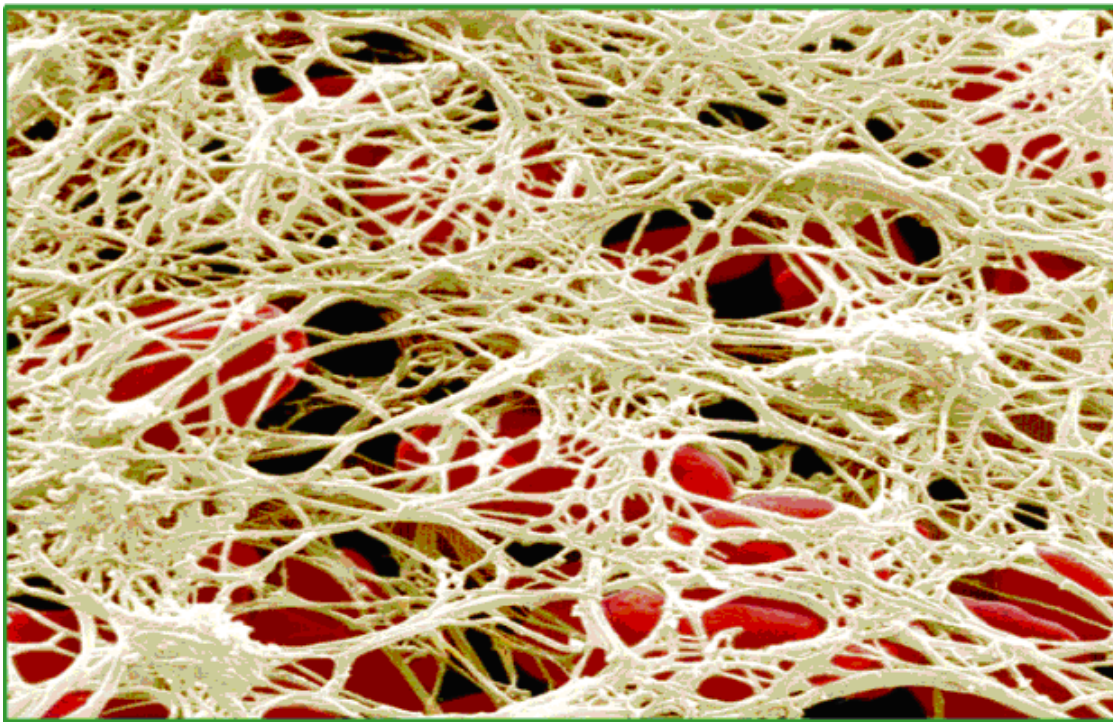


Figure 38 : Filaments de fibrine entourant les plaquettes activées.

1.1.1. L'Héparine :

L'association de l'héparine non fractionnée aux agents thrombolytiques est indiquée à cause du risque élevé d'événements thrombotiques.

L'étude ASSENT 3 a démontré que l'énoxaparine peut remplacer l'héparine non fractionnée en association avec le ténecteplase chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale. Dans le sous groupe de patients de plus de 75 ans, l'association TNK-tpA-énoxaparine se traduit par une augmentation

du risque hémorragique intracérébral, dans ce cas, l'association à l'héparine non fractionnée est préférable (48).

L'étude EXTRACT-TIMI 25, un grand essai randomisé menée sur 20 479 patients thrombolysés dans les 6 premières heures, a démontré que l'utilisation de l'HBPM était associée à une réduction de la mortalité et du risque de ré-infarctus. Elle a validé définitivement l'usage de l'enoxaparine dans la thrombolyse de l'IDM avec sus décalage de ST (figure 39) (49). Une réduction de la dose d'enoxaparine de 25% chez les personnes âgées de plus de 75 ans semble être utile pour réduire le risque de saignement (50).

ETUDE EXTRACT : critère primaire décès plus ré-infarctus à J30

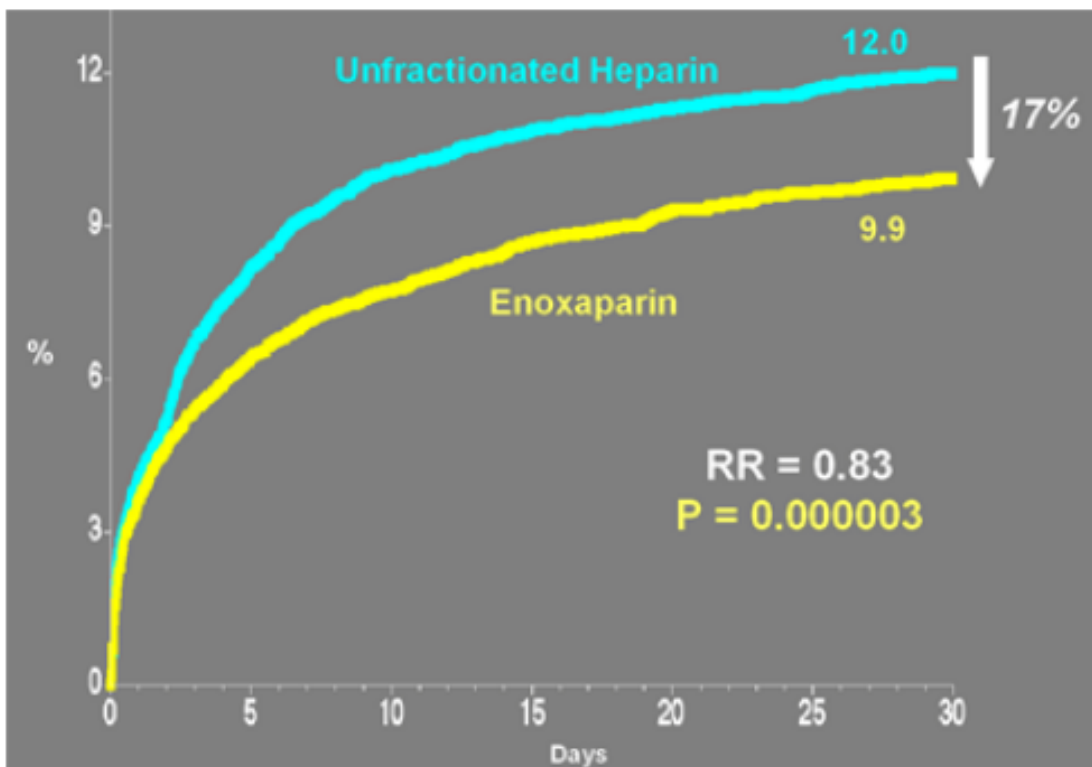


Figure 39 : Bénéfice de l'enoxaparine versus HNF au cours de l'infarctus aigu traité par fibrinolyse (Etude EXTRACT TIMI 25).

1.1.2. L'Aspirine :

L'aspirine est la thérapeutique de base de tous les syndromes coronariens aigus, elle agit par inhibition de la cyclo-oxygénase et empêche l'agrégation plaquettaire.

L'étude ISIS-2, un essai randomisé ayant inclus 17 187 patients avec un infarctus du myocarde datant de moins de 24 heures, l'aspirine à la dose de 162 mg a réduit la mortalité vasculaire à 5 semaines de 23% par rapport au placebo (9,5 versus 11,8%) et le risque de récurrence précoce d'IDM de 50% (1% vs 2%). L'association streptokinase et aspirine a permis une diminution de la mortalité de 42% (figure 40). Dans le sous-groupe des sujets âgés de plus de 70 ans, la réduction de la mortalité par l'aspirine était de 21% (51).

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

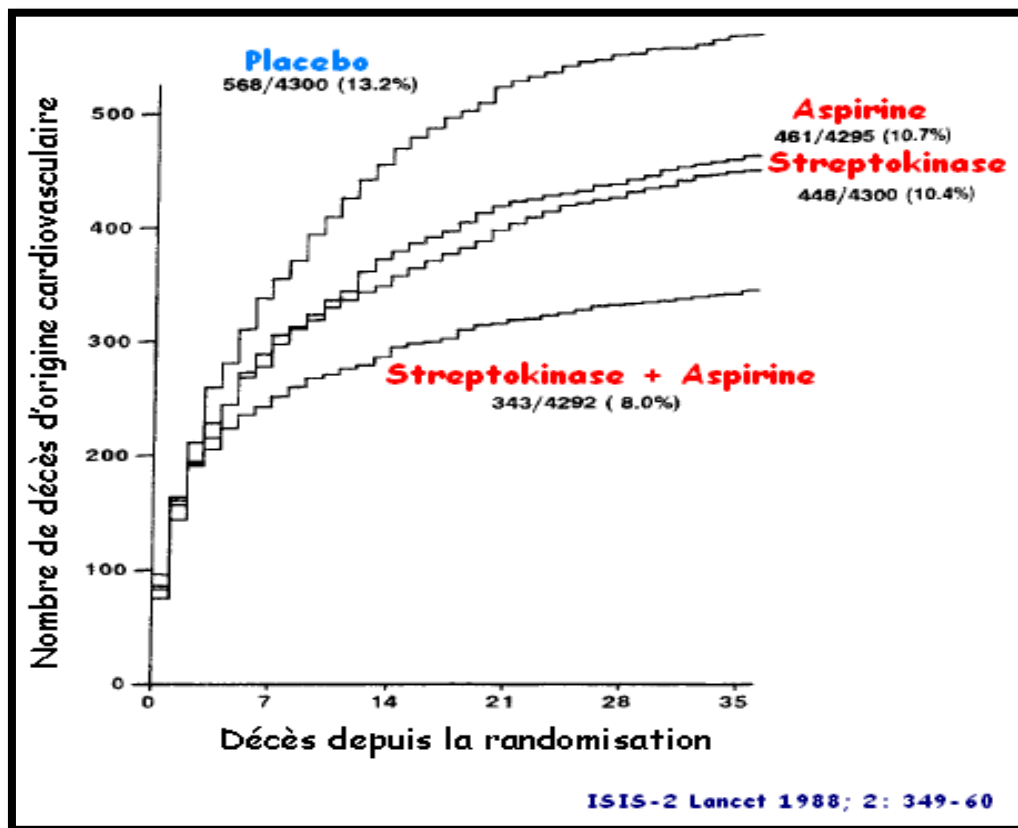


Figure 40 : Résultat de l'étude ISIS-2.

1.1.3. Le clopidogrel :

Le clopidogrel avec dose de charge fait désormais parti de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de tout syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST.

Les études CLARITY (52) et COMMIT (53), 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 28 avait pour objectif de comparer le clopidogrel au placebo, en addition au traitement conventionnel comprenant fibrinolytique, aspirine et héparine. Dans le groupe ayant reçu le clopidogrel, on note dès la première semaine une diminution relative de 36 % du critère primaire de l'étude (artère occluse (flux TIMI 0 ou 1) (figure 41), récurrence d'IDM ou décès avant la coronarographie) (11,7 vs 18,4 % ; $p < 0,001$) ; le bénéfice persiste même à 30 jours. En termes de tolérance, les taux de saignements majeurs et des hémorragies intracérébrales étaient semblables chez les deux groupes (52).

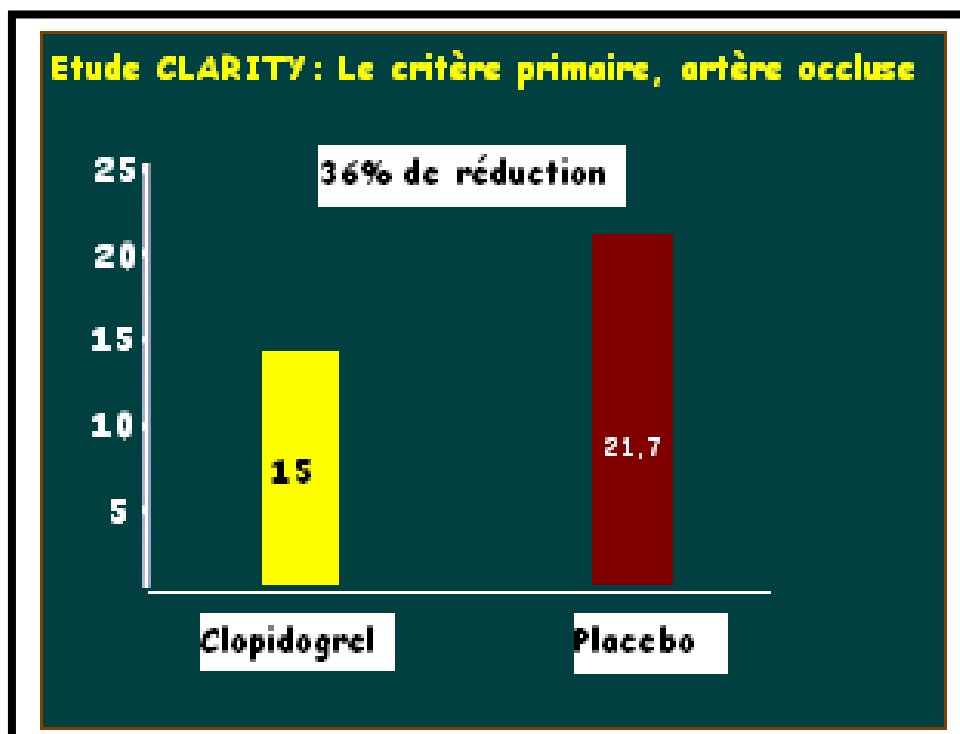


Figure 41 : Les Les résultats de l'étude CLARITY-TIMI 28 (52).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude chinoise COMITT/CCS2 portant sur plus de 45 852 patients qui a comparé le clopidogrel à la dose de 75mg 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 (8,1 vs 7,7 % ; $p = 0,003$), et de 9 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (critère principal combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès) (10,1 vs 9,3 % ; $p = 0,002$). L'incidence des saignements majeurs était semblable dans les deux groupes (0,58 vs 0,54 % ; ns) même chez les patients de plus de 70 ans (53).

Dans notre étude, tous les patients ont reçu le clopidogrel. La dose utilisée chez nos patients était 75 mg.

1.2. Le traitement anti-ischémique :

1.2.1. Les Bêtabloquants :

Les bêtabloquants ont prouvé leur intérêt chez le coronarien âgé de plus de 65 ans en termes de réduction de la mortalité (54).

L'étude ISIS1 réalisée avant l'ère de la thrombolyse, a montré une réduction significative de 15% de la mortalité cardiovasculaire à 7 jours dans le groupe traité par aténolol (55).

Par contre l'étude COMMIT-CCS menée sur 45 852 patients admis pour un infarctus du myocarde dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes, a évalué l'utilisation du métoprolol contre placebo par voie intraveineuse. Elle a démontré qu'il n'y a pas eu de réduction de la mortalité totale ou de ré-infarctus, mais un excès de choc cardiogénique a été observé dans le bras métoprolol. Lors de l'évaluation de patients âgés de plus de 70 ans, il y avait une augmentation de la combinaison de la mortalité et du choc cardiogénique. Ainsi, l'utilisation de bêta-

bloquants par voie intraveineuse chez les personnes âgées devrait être limitée aux patients stables (56).

En ce qui concerne l'utilisation de bêta-bloquants par voie orale, la plupart des essais randomisés ont exclu les patients âgés de plus de 75 ans. Dans une étude observationnelle portant sur 58 165 patients âgés de plus de 65 ans, elle a démontré une réduction de la mortalité hospitalière dans le groupe traité par B-Bloquant (57). Contrairement aux bêta-bloquants par voie intraveineuse, les bêta-bloquants oraux peuvent être utilisés chez les patients âgés atteints d'un infarctus du myocarde en l'absence de contre-indications.

Dans notre étude, 58% des patients ont été mis sous B-Bloquants à la sortie.

1.2.2. Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Le bénéfice de l'utilisation précoce des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'infarctus du myocarde a été évalué dans les essais GISSI-3 (58) et ISIS-4 (59), qui ont montré une faible réduction de la mortalité à 35 jours, même chez les patients âgés de ≥ 70 ans. Une méta-analyse de plusieurs études portant sur 100 000 patients a montré que les patients âgés de 55 à 74 ans présentant un IDM antérieur et une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 80 bpm étaient ceux qui présentaient le plus d'avantages avec l'utilisation des IEC (60). L'analyse rétrospective de 14 129 patients admis pour un IDM avec sus décalage de ST âgés de plus de 65 ans (dont 29% étaient âgés de plus 80 ans) a montré que l'association IEC et aspirine permet une réduction significative de la mortalité à un an (61). Dans notre série, l'IEC a été prescrit chez 85% des patients.

V. Le Pronostic du sujet âgé thrombolysé :

Les patients plus âgés présentent des caractéristiques démographiques et cliniques de haut risque d'événements cardiovasculaires majeurs, telle que le diabète, l'HTA, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'état de choc cardiogénique.

Dans l'essai GUSTO I, l'analyse des patients par tranches d'âge a objectivé que le taux de mortalité après un infarctus du myocarde augmente de façon exponentielle avec l'âge (figure 42), surtout après 65 ans (9,5% chez le groupe de plus de 65 ans, 19,6% dans le groupe de plus de 75 ans et de 30,3% chez les patients de plus de 85 ans). De même que les accidents vasculaires cérébraux, l'état de choc cardiogénique, les saignements et le ré-infarctus (62).

Dans notre série le taux de mortalité hospitalière était de 21%.

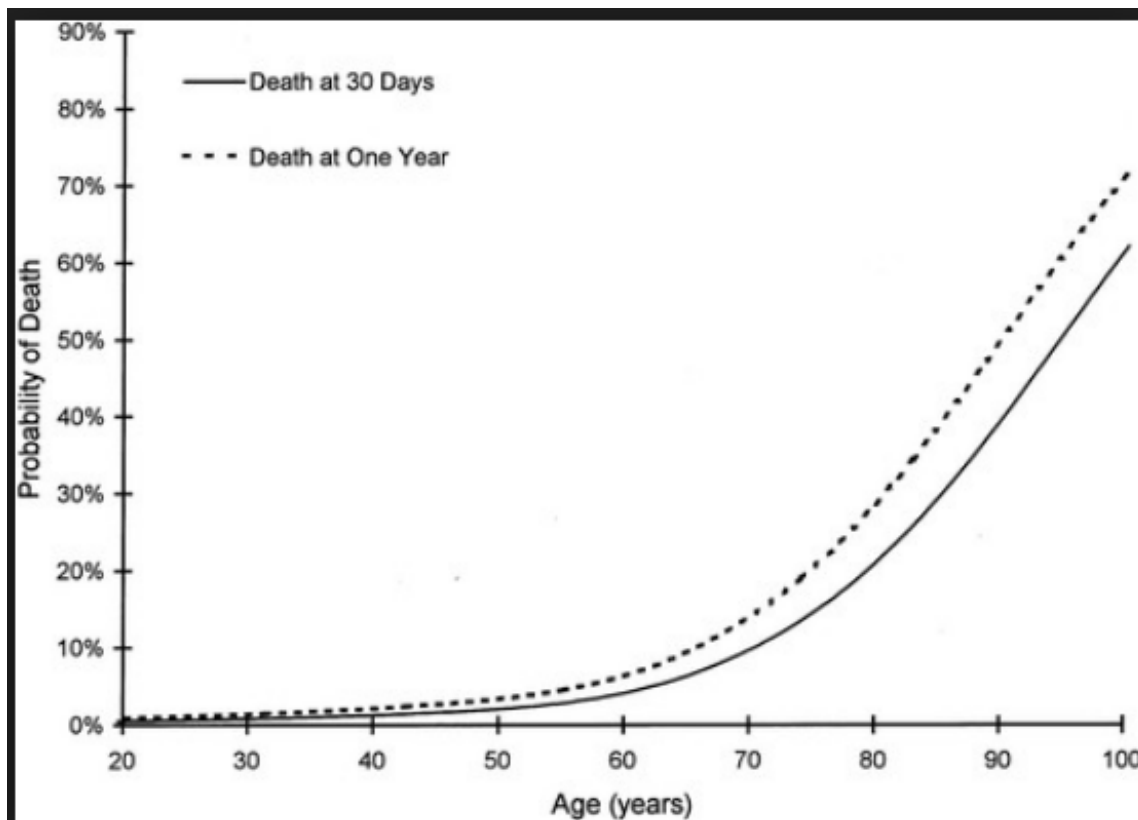


Figure 42 : La mortalité à 30 jours et à un an en fonction de l'âge (Gusto I) (62).

Dans une étude cohorte rétrospective menée sur 31 732 aux États-Unis a objectivée que le taux d'hémorragie intracrânienne était de 1,43% chez les patients âgés de plus 75 ans (63).

Dans une autre étude portant sur 6891 patients âgés de 75 ans et plus admis pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde avec sus décalage de ST, dont 3897 ont reçu un traitement fibrinolytique. Les complications hémorragiques fatales étaient de 21%, les hémorragies non mortelles étaient de 15% et les autres saignements étaient de 38% (figure 43) (64).

Dans notre étude aucun cas d'hémorragie fatale n'a été rapporté, 3% des patients ont présenté une hémorragie digestive.

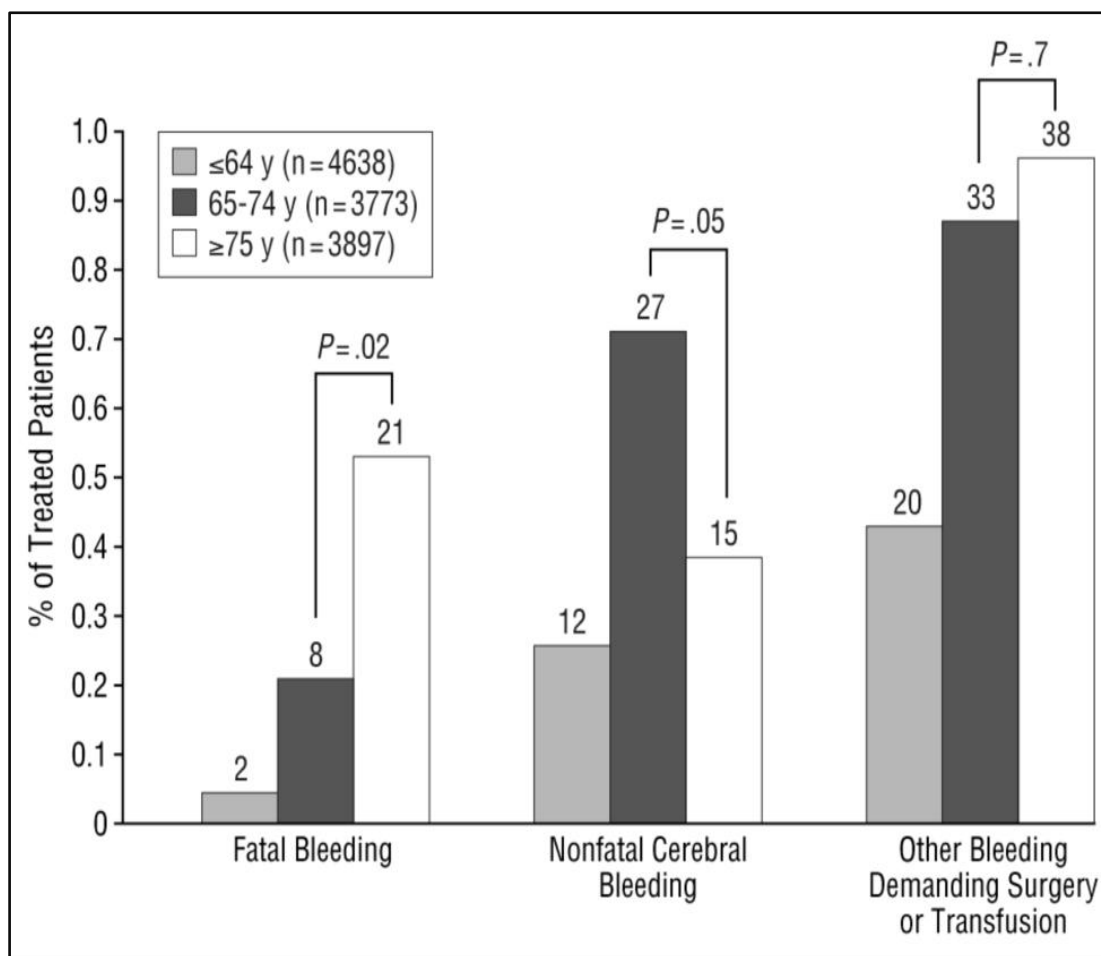


Figure 43 : Les complications du traitement fibrinolytique en fonction de l'âge.

Dans le registre FAST-MI, l'insuffisance cardiaque sévère augmente considérablement avec l'âge (6,6 % avant 75 ans, 14,8 % entre 75 et 84 ans et 26 % à partir de 85 ans). La récurrence ischémique reste rare (0,8 %, 1,2 % et 3,2 % respectivement). Le risque de saignement majeur est peu influencé par l'âge (2,2 %, 2,6 % et 2,5 % respectivement), mais le recours aux transfusions sanguines augmente fortement avec l'âge (2,2%, 6,3 % et 7,6 % respectivement) qui est liée à une anémie documentée à l'admission (12,3 % des moins de 75 ans, 35,2 % entre 75 et 84 ans, et 43,9 % à partir de 85 ans) (65). Dans notre étude, l'insuffisance cardiaque était présente chez 39% des cas, la récurrence ischémique était présente chez 3 patients.

CONCLUSION

L'infarctus du myocarde est une pathologie fréquemment rencontrée dans la population âgée. L'évolution à court et à long terme est souvent grave voir mortelle. Sa prévention, comportant la prévention des facteurs de risques cardiovasculaires, est indispensable. La précocité du diagnostic, la gravité immédiate de la pathologie et le choix thérapeutique conditionnent l'évolution. La thrombolyse est toujours un traitement de référence à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde qui doit être administrée sans délai lorsque l'angioplastie primaire ne peut être réalisée dans le respect des recommandations internationales.

L'amélioration du pronostic de nos patients admis pour un IDM passe tout d'abord par la réduction des délais de prise en charge qui doit se baser sur les éléments suivants :

- L'éducation et la sensibilisation du grand public vis-à-vis de la douleur thoracique pour inciter les patients à consulter tôt.
- La prise en charge rapide à l'accueil du patient pour réaliser le plus tôt possible l'ECG qualifiant.
- Le choix judicieux de la stratégie de reperfusion (thrombolyse ou angioplastie primaire) en fonction des conditions locales pour diminuer le temps total d'ischémie.

La réalisation de ces objectifs nécessite un travail d'équipe regroupant un centre de référence disposant d'un cath-lab et des hôpitaux capables de gérer le patient à son admission et tout ceci dans une optique de fonctionnement en réseau.

RESUME

L'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST est une forme grave des syndromes coronaires aigus. Il est essentiellement dû à une thrombose coronaire occlusive compliquant la rupture d'une plaque d'athérome. Il représente la principale cause de mortalité chez le sujet âgé. Le diagnostic de l'IDM dans ce groupe d'âge est souvent difficile du fait de la présentation clinique atypique et des anomalies électro-cardiographiques préexistantes. Sa prise en charge thérapeutique vise la désobstruction urgente de l'artère occluse par thrombolyse ou par angioplastie primaire en fonction des conditions locales. Malgré la prévalence et le risque plus élevé chez cette sous population, elle est sous-représentée dans les principaux essais cliniques.

Le but de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'analyser les particularités cliniques, angiographiques, thérapeutiques et pronostiques des patients âgés de plus de 80 ans ayant bénéficié d'une thrombolyse par ténecteplase à la phase aigüe de l'IDM.

Il s'agit d'un travail prospectif tiré du registre des syndromes coronaires aigus du service de Cardiologie du CHU Hassan II. L'analyse a porté sur une période s'étalant de juin 2006 à décembre 2018. Durant cette période, 960 IDM avec sus-décalage du segment ST ont été thrombolysés par ténecteplase dont 33 patients avaient un âge de plus 80 ans.

Au total 33 patients avaient été colligés. L'Hypertension artérielle est le principal facteur de risque cardiovasculaire (67% des cas) suivi du tabagisme (33%) et du diabète (24%). L'obésité abdominale était plus fréquente chez les femmes que les hommes (67% contre 11%). 16% des patients étaient thrombolysés à moins de H3, 53% des patients entre H3 et H6, et 31% au-delà de H6. Le temps perdu avant la thrombolyse était de 337 minutes en moyenne. Le succès de la thrombolyse a été objectivé dans 88% des cas. 11 patients avaient bénéficié d'une coronarographie et tous avaient une lésion significative. La mortalité hospitalière était de 21%.

REFERENCE

- 1- OMS, Genève: Suisse; 2010. Organisation mondiale de la santé. Définition d'une personne âgée.
- 2- Organisation mondiale de la santé. 10 faits sur le vieillissement et le parcours de vie; 2012.
- 3- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA. 2001; 286:708-713.
- 4- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in Adults Across the Age Spectrum: Current Outcomes and Control in the Community JAMA. 2005; 294(4):466-472.
- 5- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration : Age-spécific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 perspective studies. Lancet 2002 ; 360 : 1903-13.
- 6- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2673-2682.
- 7- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281-1285.
- 8- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-3264.

- 9– Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R et al. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens* 2012;26:157–163.
- 10– 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): 4348.
- 11– Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis, *Arch Intern Med*. 2012 Jun 11; 172(11):837–44.
- 12– Prabhat Jha, Chinthanie Ramasundarahettige M.Sc, Victoria Landsman, Ph.D et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States, *N Engl J Med* 2013; 368:341–350.
- 13– Elbert S, Huang MD, M. Davis et al. Glycemic Control in Older Adults With Diabetes Mellitus, *JAMA*. 2015 Oct 13; 314(14): 1509–1510.
- 14– M. Sue Kirkman MD, Vanessa Jones Briscoe, Nathaniel Clark MD et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012 Dec; 35(12): 2650–2664.
- 15– Robert G, Dluhy MD, Graham T et al. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*. 2008 Jun; 358(24):2630–3.
- 16– MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- 17– Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
- 18– Gransbo K, Melander O, Wallentin L et al: Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 : 1362–9.
- 19– Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1735–9.

- 20– Keller KM, Howlett SE. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. Can J Cardiol [Internet]. avr 2016
- 21– LAKATTA EG, LEVY D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: the aging heart in health : links to heart disease. Circulation, 2003; 107, 346–54.
- 22– B. SWYNGHEDAUW. Mécanismes biologiques de la sénescence cardiaque et vasculaire. Réalités cardiologiques. Septembre 2009.
- 23– Juliard JM. L'infarctus du myocarde du sujet âgé. Mor J Cardiol 2013; 9: 5 – 9.
- 24– Amendo MT, Brown BA, Kossow LB et al. Headache as the sole presentation of acute myocardial infarction in two elderly patients. Am J Geriatr Cardiol. 2001,10:100–10.
- 25– Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II: ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. Circulation. 2007; 115:2570–2589.
- 26– Mehta RH, Rathore SS, Wang Y et al. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 38:736–741.
- 27– Juliard JM. Fibrinolyse au cours de l'infarctus aigu du myocarde. Mor J Cardiol 2010; 1: 7 – 15.
- 28– Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. Clin Ther. 2001 Jul; 23(7):982–97; discussion 981.
- 29– 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.

- 30– 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.
- 31– 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.
- 32– 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;343:311–322.
- 33– White H. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet. 2000;356:2028–2030.
- 34– Stenestrand U, Wallentin L. Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST segment elevation myocardial infarction: one year follow up of a large prospective cohort. Arch Intern Med. 2003; 163:965–971.
- 35– Collins R. Optimizing thrombolytic therapy of acute myocardial infarction: Age is not a contraindication. Circulation. 1991; 84(Suppl II):II230.
- 36– Armstrong PW¹, Zheng Y², Westerhout CM² et al, Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial). Am Heart J. 2015 Jun;169 (6) :890–898.e1.
- 37– Dangas GD, Singh HS. Primary percutaneous coronary intervention in octogenarians: navigate with caution. Heart. 2010;96:813–814.

- 38– Antonsen L, Jensen LO, Terkelsen CJ, et al. Outcomes after primary percutaneous coronary intervention in octogenarians and nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction: From the Western Denmark heart registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:912–919
- 39– Horvilleur J, Benamer H, Aubry P et al. Revascularisation myocardique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les octogénaires. *Arch Mal Cœur* 2002 ; 95 : 143–9
- 40– Oduncu V, Erkol A, Tanalp AC et al. Comparison of early and late clinical outcomes in patients ≥ 80 versus <80 years of age after successful primary angioplasty for ST segment elevation myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(4):319–328. Turkish.
- 41– Claessen BE, Kikkert WJ, Engstrom AE et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in octogenarians: trends and outcomes. *Heart.* 2010; 96(11):843–847.
- 42– Yamanaka F, Jeong MH, Saito S et al. Comparison of clinical outcomes between octogenarians and non-octogenarians with acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era: analysis of the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *J Cardiol.* 2013;62(4):210–216.
- 43– de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(11):1723–1728.
- 44– SENIOR PAMI: primary PCI not better than lytic therapy in elderly patients. May 14, 2010. [Accessed June 19, 2014]. Available from.

- 45– Bueno H, Betriu A, Heras M et al. Primary angioplasty vs fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011; 32 (1):51–60.
- 46– Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003; 145(5):862–867.
- 47– Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004; 147(2):253–259.
- 48– 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.
- 49– Gabriel RS, White HD. ExTRACT–TIMI 25 trial: clarifying the role of enoxaparin in patients with ST–elevation myocardial infarction receiving fibrinolysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (5): 851–7.
- 50– White HD, Braunwald E, Murphy SA et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for STelevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT–TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28(9):1066–1071.
- 51– 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.

- 52– Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM 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.
- 53– 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.
- 54– Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y et al. National use and effectiveness of beta–blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA. 1998; 280: 623–629.
- 55– First International Study of Infarct Collaborative Group Randomized Trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–1. Lancet. 1986; 11:57–66.
- 56– COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative group Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction randomized placebo–controlled trial. Lancet. 2005; 366:1607–1621.
- 57– Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y et al. Early beta– blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients. Ann Intern Med. 1999;131:648–654.
- 58– GISSI–3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6–week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet. 1994; 343: 1115–1122.
- 59– Collaborative Group ISIS–4: A Randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet. 1995; 345:669–685.

- 60– ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction systematic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998; 97:2202–2212.
- 61– Krumholz HM, Chen YT, Wang Y et al. Aspirin and angiotensin converting enzyme inhibitors among elderly survivors hospitalization for an acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2001;161:538–544.
- 62– White HD, Barbash GI, Califf RM et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO–I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries trial. *Circulation*. 1996;94:1826–1833
- 63– Brass LM, Lichtman JH, Wang Y et al hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Am Heart Assoc. Stroke*. 2000; 31:1802–1811.
- 64– Lars Wallentin MD, Ph.D. Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. *JAMA. Arch Intern Med*. 2003; 163 (8): 965–971.
- 65– Etienne Puymirat, Nadia Aissaoui, Tabassome Simon et al. Acute myocardial infarction in the elderly. The FAST–MI registry. *La Presse Médicale* Volume 42, Issue 11, November 2013, Pages 1432–1441.