



Revue scientifique de la Société Marocaine de Cardiologie

REVUE MAROCAINE DE CARDIOLOGIE

Scientific Magazine of the Moroccan Society of Cardiology

N° 21 - septembre 2012

S O M M A I R E

Vagal response to the Deep Breathing test in young footballers

Impact du diabète de type 2 sur le profil autonome du sujet hypertendu

Manifestations neurologiques des endocardites infectieuses

Blood pressure and heart rate measurement during muslim prayer in primary hypertensive patients

Particularités de la maladie coronaire chez les patients avec syndrome métabolique

L'anticoagulation dans le syndrome coronaire aigu

Les explorations cardiologiques après un accident vasculaire cérébral: le point de vue du cardiologue

Accidents thromboemboliques et voyages aériens

Le postconditionnement: la cardioprotection par excellence

Société
Marocaine
de Cardiologie

M 7ème

congrès national de cardiologie

de la Société Marocaine de Cardiologie

LES THÈMES

- Dysrégulation autonome et maladies cardio-vasculaires
- Projet de lancement des registres des MCV
- HTA : Les formes particulières
- Problématique des T4F opérées, l'insuffisance pulmonaire
- Arythmies ventriculaires
- Imagerie de la cardiopathie ischémique
- Séances communes ESC/SFC/SMC :
 - Insuffisance cardiaque
 - Rétrécissement aortique
 - Infarctus du myocarde
- Angioplastie coronaire
- Ateliers pratiques :
 - Cardiopathies congénitales
 - Rythmologie
 - Echocardiographie
 - Cardiologie interventionnelle
- Session pour les médecins généralistes
- Session paramédicale
- Communications orales et affichées

Contact et Inscription

Hôpital Ibn Sina - Service de Cardiologie A - Rabat
Tél. / Fax : 05 37 67 03 82
Email : marocsmc@gmail.com

Les 8, 9 et 10 novembre 2012
Hôtel Sofitel Jardin des Roses, Rabat

Comité scientifique

Pr ABDELALI Salima
Pr ARHARBI Mohamed
Pr BENJELLOUN Halima
Pr BENYASS Aâtif
Pr BOUCHARA Leïla
Pr DOGHMI Nawal
Dr LOUALI Abdou
Pr NAZZI M'barek
Dr ZNIBER Leïla

Comité d'organisation

Pr BENJELLOUN Halima
Pr BENYASS Aâtif
Pr RAISSOUNI Maha
Dr LOUAH L'timade
Dr ZAKI Mohamed
Dr IRAQI M'Fadel
Dr CHAMI Loubna
Dr KABBADJ Hanane
Mlle SANDI Rehab

Rédacteurs en chef

H. Benjelloun
A. Benyass

Comité scientifique

S. Abdelali, C. Abdelkhirane, S. Abir-Khalil, M. Alami, R. Amri, A. Aouad, M. Arharbi, M. Belhaj, S. Belhaj, E.G. Benmimoun, R. Bennani, A. Bennis, M. Benomar, Mh. Benomar, Y. Bensaïd, A. Bensouda, M.A. Berrada, R. Bouhouch, M.A. Boukili, A. Boulahya, A. Bouzoubaâ, A. Chaâra, M. Cherti, N. Chraïbi, A. Drissi Kacemi, N. El Haïtem, S. Fedouach, N. Fellat, R. Fellat, A. Fsihi, R. Ghannam, R. Habbal, A. Hamani, A. Hda, M. Kendoussi, A. Khatouri, M. Laâroussi, B. Lekehal, A. Louali, W. Maâzouzi, A. Makhlof, B. Margad, A. Mehadji, R. Mesbahi, A. Mesnaoui, S. Moughil, A. Moustaghfir, M. Nazzi, M. Saâdaoui, Y. Sefiani, A. Slaoui, M. Soulami, A. Sraïri, J.E. Srairi, M. Taberkant, A. Tahiri, J. Zarzur, E. Zbir, L. Zniber, S. Ztot

Comité de lecture

M. Aït Houssa, H. Akoudad, L. Azzouzi, K. Bellouchi, D. Boumzebra, A. Chaïb, Z. Chefchaoui, Y. Cheikhaoui, G. Cherradi, S. Chraïbi, H. Chtata, A. Darif, N. Doghmi, S. Drighil, M. El Hattouï, D. Ezzeyadi, N. El Ouafi, I. Fellat, L. Haddour, I. Lahlou, Z. Lakhali, N. Malki Berrada, L. Marmade, M. Noureddine, L. Oukkeraj, M. Raïssouni, M. Sabry, A. Salhi, Z. Touati, B. Younassi, M. Zahraoui, Z. Zoubidi

Contact

H. Benjelloun
Service de Cardiologie A, CHU Ibn Sina, Rabat
E-mail: benjellounhalima2009@hotmail.com

A. Benyass
Service de Cardiologie, Hôpital militaire
d'instruction Mohammed V, Rabat
E-mail: benyassaatif@yahoo.fr

Maquette et mise en pages

Babel com
24, avenue de France, n° 2, Agdal, 10090 Rabat
Tél.: 05 37 77 92 74
Fax: 05 37 77 03 31
E-mail: babel.come@gmail.com

Dépôt légal

N° 6C/02



Editorial	3
O. Cherkaoui	

● Articles originaux

Vagal response to the Deep Breathing test in young footballers	4
S. Aboudrar	
Impact du diabète de type 2 sur le profil autonome du sujet hypertendu	9
N. Azzouzi	
Manifestations neurologiques des endocardites infectieuses : à propos de 24 cas	14
I. Gueroui	
Blood pressure and heart rate measurement during muslim prayer in primary hypertensive patients	19
Y. Radjab	
Particularités de la maladie coronaire chez les patients avec syndrome métabolique : présentation d'une série de 234 patients avec syndrome métabolique comparée à 369 patients sans syndrome métabolique	25
M. Sabry	

● Mises au point

L'anticoagulation dans le syndrome coronaire aigu	30
L. Bendriss	
Les explorations cardiologiques après un accident vasculaire cérébral : le point de vue du cardiologue	34
D. Benzarouel	
Accidents thromboemboliques et voyages aériens	40
F. Miftah	
Le postconditionnement : la cardioprotection par excellence	44
K. Sahib	

Membres du bureau 2011-2013

Membres du bureau

Présidente	P ^r Halima BENJELLOUN
Vice-président	P ^r Aatif BENYASS
Secrétaire général	D ^r Maha RAISSOUNI
Secrétaire général adjoint	D ^r M'Fadel IRAQI
Trésorière	D ^r L'itimade LOUAH
Trésorier adjoint	D ^r Mohamed ZAKI
Asseseurs	D ^r Hanane KABBADJ, D ^r Loubna CHAMI

Représentants régionaux

Fès	P ^r Hafid AKOUDAD
Marrakech	P ^r Ali KHATOURI
Casablanca	P ^r Ahmed BENNIS
Agadir	D ^r Driss EZZEYADI
Rabat	P ^r Mohamed CHERTI
Tanger	D ^r Khalid BELLOUCHI
Oujda	D ^r Ahmed SALHI

Responsables des filiales

Cardiopédiatrie	D ^r Leïla ZNIBER
Cardiologie interventionnelle	D ^r Abdou LOUALI
Recherche et SNA	D ^r Leïla BOUCHARAN
Echocardiographie	P ^r Aatif BENYASS
Prévention cardiaque	D ^r Mohamed ARHARBI
Imagerie	P ^r Nawal DOGHMI
HTA	P ^r M'barek NAZZI
Rythmologie	P ^r Salima ABDELALI
Chirurgie cardiovasculaire	P ^r Saïd MOUGHIL

Adresse : Service de Cardiologie A, Hôpital Ibn Sina – Rabat
e-mail : marocsmc@gmail.com
Tél. 05 37 67 03 82 • Fax : 05 37 67 03 82

Editorial

Lorsque Madame la Présidente de la Société Marocaine de Cardiologie (SMC) m'a sollicité pour la rédaction de l'éditorial de ce numéro de la revue, le thème du Registre des maladies cardiovasculaires s'est imposé de lui-même à mon esprit, car ce thème figurait au programme d'un des ateliers du dernier congrès de la SMC à Tanger.

Le projet de création d'un Registre des maladies cardiovasculaires est un projet éminemment structurant qui, une fois mis en place, contribuera fortement au développement de notre système de santé.

Généralement, on définit le registre de morbidité comme « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées ».

L'intérêt de ce registre pour la gestion du système de santé et pour l'amélioration de la médecine curative et préventive est évident. En effet, l'étude de l'incidence, en précisant l'évolution de la fréquence d'une maladie dans une population donnée, met en évidence les facteurs de risque de cette maladie et dont la pathologie cardiovasculaire est riche. La prévalence, en précisant le nombre des cas présents dans une région à un moment donné, donne une information sanitaire qui permet aux gestionnaires d'évaluer les besoins liés aux activités de diagnostic et de soins.

Dans notre pays, quatre registres des cancers sont actuellement en place. Ceux des CHU de Rabat et de Casablanca ont démarré en 2005 après de longues années de tergiversation. Ceux de Fès et de Marrakech ont débuté dernièrement. Mais il n'existe à ce jour aucun registre de maladies non cancéreuses, et les études épidémiologiques restent pauvres et parcellaires.

A l'instar de tout registre de morbidité, celui des maladies cardiovasculaires est certes d'un grand intérêt, mais il est très lourd à mettre en place par une seule institution. Que la SMC en soit l'instigatrice, cela est d'une légitimité indiscutable. Mais le caractère permanent de la collecte

des données dans le temps et dans l'espace, son exhaustivité et la contribution permanente de nombreux acteurs exigent la collaboration sans faille de tous les médecins, cardiologues et non cardiologues, des sociétés savantes, des institutions et des autorités sanitaires dont dépend en grande partie le succès du projet. C'est la raison pour laquelle la majorité des pays ont mis en place des registres uniquement régionaux, relativement plus faciles à gérer. Les sources d'information sont multiples et doivent inclure les médecins généralistes et spécialistes de tous les secteurs de la santé, les établissements de soins, les médecins du travail, etc.

Pour mener à bien ce grand chantier, la région doit se doter d'une structure permanente dédiée à cette tâche. Cette structure aura pour mission d'effectuer des études épidémiologiques visant à améliorer les connaissances dans le domaine cardiovasculaire à partir de la collecte quotidienne des données et leur enregistrement nominatif.

Les médecins responsables du registre devront réaliser le tri et le traitement des informations. Leur objectif majeur est de ne laisser échapper aucun cas et de ne pas compter un même cas deux ou trois fois.

Cependant, avant de créer cette structure régionale, une commission de préparation dont l'initiative pourrait émaner de la SMC devra être mise en place et comprendre, entre autres, des représentants du ministère de la Santé, des CHU, des sociétés savantes...

En conclusion, je dirai que la mise en place d'un Registre des maladies cardiovasculaires dans une région donnée exige la collaboration de nombreux partenaires convaincus de son intérêt. La commission de préparation devra réfléchir à la nécessité d'une approche globale du projet, aux moyens humains et matériels nécessaires à son succès et aux moyens appropriés d'en assurer la communication.

P^r O. Cherkaoui
*Président de la Ligue Nationale de Lutte contre les
Maladies Cardiovasculaires*

Vagal response to the Deep Breathing test in young footballers

S. Abouddrar¹, H. Rkain¹, L. Errguig¹, Y. Radjab¹, L. Oukerraj², M. Azzaoui³, L. Coghlan⁴, M. Cherti², H. Benjelloun⁵, T. Dakka¹

¹ Université Mohammed V-Souissi, Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Maroc

² Université Mohammed V-Souissi, Service de Cardiologie B, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Maroc

³ Institut National des Sports My Rachid, Salé, Maroc

⁴ Al Akhawayn University, School of Science and Engineering, Ifrane, Morocco

⁵ Unité d'exploration du Système Nerveux Autonome, Service Cardiologie A, CHU Ibn Sina de Rabat, Maroc

Abstract

Deep Breathing test is a simple and reproducible cardiovascular reflex test to assess parasympathetic function. The aim of this study was to compare the vagal response of a group of young footballers with that of a group of age-matched untrained normal subjects, using this test. Deep breathing test was performed in 2 groups: one group of 20 adult young footballers (average 19.3 ± 0.6 years), and a second age-matched group of 20 untrained subjects (average 19.6 ± 0.6 years). Subjects underwent the test after 30 min resting in supine position, and responses were expressed as a percentage of variation of the heart rate during the stimulation. Student's t-test was used for each of the parameters, in order to evaluate statistical differences among the two groups. $p < 0.05$ was considered as significant. Vagal response to deep breathing test was significantly higher in the young footballers when compared to the untrained controls ($72.6 \pm 16.2\%$ vs $55.0 \pm 12.8\%$, respectively, $p = 0.03$). The basal heart rate was significantly lower in footballers than in the Controls group (52.1 ± 7.4 bat/min vs 69.8 ± 14.3 bat/min, $p < 0.01$). Our data point to a significant increase in basal parasympathetic response and a significant decrease of basal heart rate in adult young footballers compared to controls.

Key-words: Deep breathing test, parasympathetic response, autonomic nervous system, sudden death, young footballers.

Résumé

Le test de la respiration est un test d'étude des réflexes cardiovasculaires. C'est une manœuvre simple et reproductible d'évaluation de la réponse parasympathique. Le but de cette étude était de comparer la réponse vagale d'un groupe de jeunes footballeurs à celle d'un groupe-contrôle de jeunes appariés pour l'âge. Les 2 groupes testés comprenaient un groupe de 20 jeunes adultes footballeurs (moyenne d'âge: $19,3 \pm 0,6$ ans) et un groupe de 20 sujets non entraînés appariés pour l'âge (moyenne d'âge: $19,6 \pm 0,6$ ans). Le test a été entrepris chez tous les participants après 30 mn de repos en position couchée, les résultats ont été exprimés en pourcentage de variation de la fréquence cardiaque pendant la stimulation. Pour chacun des paramètres mesurés, un test T de Student a été utilisé pour évaluer les différences statistiques entre les deux groupes, et un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

La réponse vagale obtenue au test de la respiration profonde était significativement plus élevée chez les jeunes footballeurs que chez les sujets-contrôles non entraînés ($72,6 \pm 16,2\%$ vs $55,0 \pm 12,8\%$, $p = 0,03$). La fréquence cardiaque de base était significativement plus basse dans le groupe de footballeurs que dans le groupe-contrôle ($52,1 \pm 7,4$ bat/mn vs $69,8 \pm 14,3$ bat/mn, $p < 0,01$).

Ces résultats montrent une augmentation significative de la réponse parasympathique et une diminution significative de la fréquence cardiaque de base chez les jeunes footballeurs comparés aux témoins.

Mots-clés: test de la respiration profonde, réponse parasympathique, système nerveux autonome, mort subite, jeunes footballeurs.

Introduction

The benefit of physical exercise in controlling cardiovascular risk factors is well established [1,2] and therefore cardiologists widely recommend regular exercise to improve cardiovascular health. Clearly it is important to understand the effects of physical exercise on human physiology. Such a study may, among many other things, help elucidate the fascinating but poorly understood phenomenon of sudden cardiac death in some forms of sport.

In the conscious animal model for sudden cardiac death [3], electrical vagal stimulation markedly reduced the incidence of ventricular fibrillation in a high risk subgroup, whereas muscarinic blockade increased malignant arrhythmias in low risk animals. Furthermore, depressed parasympathetic tone is associated with an increased risk of sudden cardiac death since alterations in the neural control of cardiac function contribute to the risk of sudden death.

Aerobic training has been suggested to protect the heart against harmful cardiac events by increasing cardiac vagal modulation of HR and also by decreasing sympathetic outflow [4]. It appears that chronic aerobic training alters the autonomic cardiac profile towards parasympathetic predominance, by increased vagal modulation of heart rate (HR) and perhaps also by decreased sympathetic activity.

These changes in autonomic cardiac profile can be studied non-invasively using a HR variability technique [5,6] or by invasively measuring sympathetic activity from the peroneal nerve with a microneurography technique [7]. Time and frequency domain indices of heart rate variability (HRV) are currently used as noninvasive assessment of autonomic changes associated with short-term and long-term endurance exercise training in both leisure sports activity and high-performance training. The aim of this study was to compare the cardiac vagal autonomic response of a group of young footballers with that of a group of age-matched untrained normal subjects, using the deep breathing test (DB).

Materials and methods

1. Subjects and methods

We included 20 male footballers (mean age 19.3 ± 0.6 years) who had practiced sport activity for a more than one year (average 3 years and extreme from 3 year to 6 years), and 20 untrained male controls, matched for age.

This human study was approved by the appropriate ethics committee, and all the participants gave their written informed consent prior to their inclusion in the study. Also we have conducted our research ethically according to international standards and as required by the journal as described in Harriss DJ and Atkinson DJ [8].

After having their medical history (family, personal and cardiological) carefully recorded, each participant underwent measurement of body mass and height, blood pressure, heart rate and maximal oxygen uptake (VO_{2max}). VO_{2max} was obtained from a maximal treadmill test for most of the subjects using ergometer cosmed K4.

Specialist examination (sports medicine and cardiologist) with recording of 12-lead ECG, and echocardiography were performed and when normal then the Deep Breathing test was done.

2. Deep breathing test practice

Deep breathing test was conducted in the service of Cardiology A of the CHU Ibn Sina of Rabat and performed on subject under no medication.

The subject was initially placed in a calm environment in resting conditions. The monitoring of the heart rate (HR) was carried out using a screen (LCD CS503 E; HELIGE, EK 512 E).

The DB test evaluates the autonomic function by measuring the modifications of HR in response to a controlled breathing [9]. During the test of DB, the subject was asked to breathe at the frequency of 6 breathings per minute. The HR was measured by the determination of the interval RR between two adjacent complexes QRS, while taking care to exclude from the analysis any aberrant answer like the extra systoles (figure 1). The vagal response to the DB is measured as following : $DB = [(RR \text{ maximal} - RR \text{ minimal}) / RR \text{ minimal}] \times 100$ [10] (figure 1).

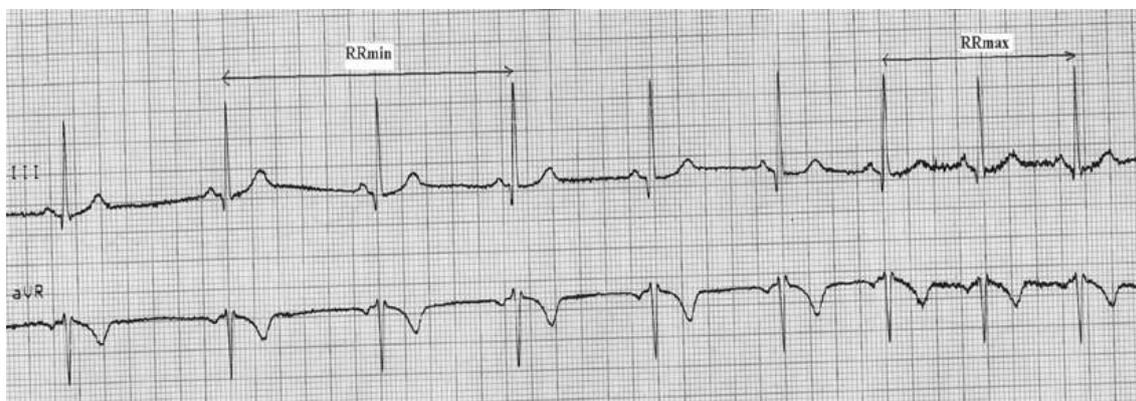
3. Statistical analysis

The quantitative variables were expressed as mean \pm SE, the qualitative variables as manpower and percentages. For each of the parameters, Student's "t" test for independent observations was used in order to evaluate statistical differences among the two groups a $p < 0.05$ as an expression of significance.



Figure 1

EKG recording showing change in RR interval during deep breathing test : RRmin was obtained at the end of expiration and RRmax was obtained at the end of inspiration



$$\text{Vagal response} = (RR_{\max} - RR_{\min}) / RR_{\min} \times 100$$

Results

1. Descriptive parameters

The parameters age, weight and height showed no significant differences between the two study groups (table 1). The maximal oxygen uptake ($VO_2\max$) was equal to 62.6 ± 7.3 ml/min/kg and 41.3 ± 7.4 ml/min/Kg in the footballers group (F) and in control group (C) group respectively ($p < 0,001$).

Table 1

Age (years), weight (Kg), height (cm) and maximal oxygen uptake ($VO_2\max$) (ml/kg) values at Control (C) and Footballers (F)

Groups	Age (Years)	Weight (kg)	Height (cm)	$VO_2\max$ (ml/min/kg)
Cont	19.6 ± 0.6	66.4 ± 8.9	175.0 ± 6.4	41.3 ± 7.4
Foot	19.3 ± 0.6	67.5 ± 6.6	178.2 ± 4.9	62.6 ± 7.3
P	0.14	0.65	0.07	0.001

2. Basal heart rate and blood pressure

Basal heart rate was significantly lower in footballers group when compared to control group ($p < 0.01$). However, there was no significant difference in blood pressure between control and footballers (table 2, figure 2).

Table 2

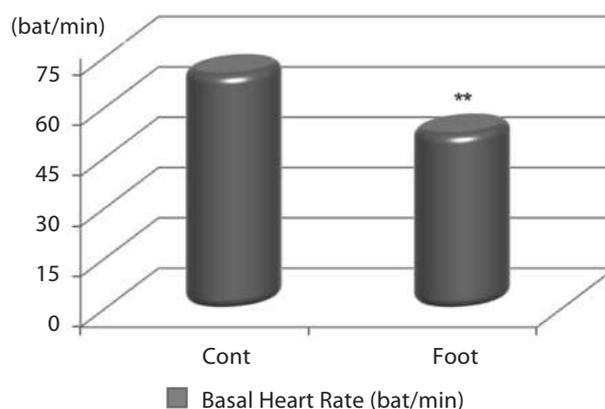
Comparison of Basal heart rate (Basal HR, b/mn), basal blood pressure (Basal BP, mmHg), and Vagal response (%) at control group (Cont) and footballers (Foot)

Groups	Basal HR (b/mn)	Basal BP (mmHg)	Vagal Response (%)
Cont	69.8 ± 14.3	$124,25 \pm 9,8$	55.0 ± 12.8
Foot	52.1 ± 7.4	122.27 ± 8.9	72.6 ± 16.2
p	0.00	0.53	0.03

$p < 0.05$ considered as significant

Figure 2

Basal heart rate (bat/min) at control group (Cont) and footballers (Foot)



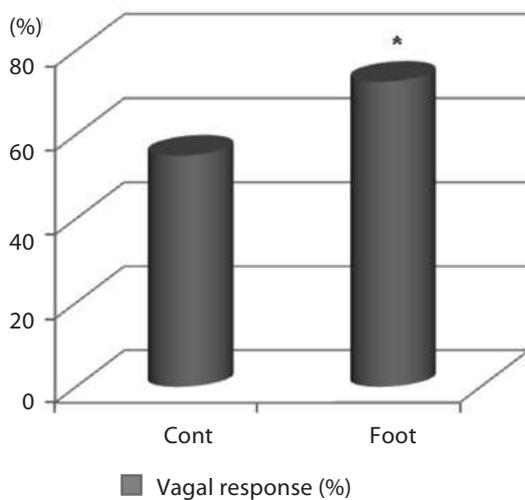
*: $p < 0.01$

3. Vagal response

Vagal activity assessed by deep breathing test exhibited significantly a higher value ($p = 0.03$) in footballers group when compared to control (table 2, figure 3).

Figure 3

Vagal response assessed by deep breathing test at control group (Cont) and footballers (Foot)



*: $p < 0.05$

Discussion

Deep breathing test exhibited significantly higher vagal response in footballers subjects when compared to untrained subject. It seems that regular aerobic training is accompanied by significant reductions in heart rates both at rest and during submaximal exercise, reflect an increase in autonomic efferent activity and a shift in favor of enhanced vagal modulation of the cardiac rhythm [11].

Changes in heart rate during exercise and recovery from exercise are mediated by the balance between sympathetic and vagal activity. Sympathetic hyperactivity favors the genesis of life-threatening ventricular tachyarrhythmias whereas vagal activation usually exerts relatively protective and antifibrillatory effects [12].

Endurance exercise training in healthy human subjects also leads to an increase heart rate variability (HRV), suggesting increases in vagal tone [13]. It may have beneficial effects on cardiac autonomic activity. In fact, it has been demonstrated that both endurance and team playing athletic activity induce a high parasympathetic tone, suggesting that this type of sports discipline may

have a more substantially favorable effect on the cardiac autonomic profile [14]. Furthermore, in the study of the impact of vigorous physical activity on the vagal modulation in young adults, Soares-Miranda L and coll. 2009 showed that vagal modulation is enhanced with high levels of physical activity and that it is the number of bouts of vigorous physical activity that is most closely associated with cardiac autonomic nervous system function [15].

In the other hand, our result showed a decrease in basal heart rate of footballers compared to control group. Increased parasympathetic stimulation lead to decrease heart rate by decreasing sino-atrial node discharge rate and atrioventricular node conduction velocity. Ventricular contractility is not affected by parasympathetic activity when background sympathetic discharge is low but is enhanced in the presence of sympathetic activation [16]. At rest, parasympathetic effects on cardiac electrophysiology have been described in animal [17] and human subjects [18]. The potential mechanism for the protective effect of parasympathetic tone is related to its direct effects on cardiac electrophysiology [19].

Whether these changes translate into lower mortality rate and decreased risk of ventricular arrhythmias remains unclear. Many factors might predispose young athletes to sudden death during sports play as atrial fibrillation which is the most common arrhythmia and has a great impact in morbidity and mortality [20].

Could severe vagal activation in sports practice lead to bradycardia, syncope, and sudden cardiac death?

As the vagal response increases with sports training, it should probably be dangerous for healthy asymptomatic subjects with spontaneous sinus bradycardia, due to an increase in vagal drive, to practice vigorous training which will enhance their bradycardia and their vagal response to a fatal threshold. And since there are already a justifiable cardiovascular screening with electrocardiography to prevent the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes [21-23], we propose the use of deep breathing test, easy tool, to investigate vagal function integrity in future elite athlete, or before enrolling in a program of intense training.

Conclusion

The vagal response was significantly higher in footballers than in controls. This demands to study extended group including a much older subjects and with a much higher duration of sport to see how high the vagal response would be. Then at wich extend this can be beneficial or

hamful, since a very high vagal response spontaneously or after a very long training could become harmful and may lead to a sudden cardiac death. Is vagal hyperactivity a risk factor for sudden cardiac death? This question requires very careful study, involving the DB test in combination with other tests for assessment of vagal activity.

Knowledgements

We thank Ministry of teens and Sports, Mr. Brahim Alaoui Belghiti, director of the IRFC, allowing us the access to the institute of sport and the development of the VO₂max test. Mr. Chefchaoui, director of CHU Ibn Sina for management of eco-cardiographic examinations.

Bibliographie

1. Morris JN, Everitt MG, Pollard R, Chave SP, Semmence AM. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. *Lancet* 1980; 2:1207-1210.
2. Thompson PD, Buchner D, Pina IL *et al.* Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107: 3109-3116.
3. De Ferrari GM, Vanoli E, Curcuruto P, Tommasini G, Schwartz PJ. Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J* 1992;124:883-890.
4. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol* 2002; 92: 446-454.
5. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB *et al.* Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-875.
6. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, *et al.* Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
7. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1972;84:65-81.
8. Harriss DJ, Atkinson G. International Journal of Sports Medicine - ethical standards in sport and exercise science research. *Int J Sports Med* 2009;30:701-702.
9. Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Wildsmith JA, Clarke BF. Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. *Clin Sci Mol Med* 1974;46: 295-306.
10. Aboudrar S, Benjelloun H, Benazzouz A, *et al.* [Evaluation of the vagal activity by the Deep-Breathing test]. *Neurophysiol Clin* 2007; 37: 41-46.
11. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. *Herz* 2006;31: 544-552.
12. Airaksinen KE. Autonomic mechanisms and sudden death after abrupt coronary occlusion. *Ann Med* 1999; 31: 240-245.
13. Hull SS, Jr., Vanoli E, Adamson PB *et al.* Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89: 548-552.
14. Sztajzel J, Jung M, Sievert K, Bayes De Luna A. Cardiac autonomic profile in different sports disciplines during all-day activity. *J Sports Med Phys Fitness* 2008;48: 495-501.
15. Soares-Miranda L, Sandercock G, Valente H *et al.* Vigorous physical activity and vagal modulation in young adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16: 705-711.
16. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 404-419.
17. Pickoff AS, Stolfi A. Modulation of electrophysiological properties of neonatal canine heart by tonic parasympathetic stimulation. *Am J Physiol* 1990; 258:H38-44.
18. Prystowsky EN, Jackman WM, Rinkenberger RL, Heger JJ, Zipes DP. Effect of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. Evidence supporting a direct cholinergic action on ventricular muscle refractoriness. *Circ Res* 1981; 49: 511-518.
19. Rardon DP, Bailey JC. Parasympathetic effects on electrophysiologic properties of cardiac ventricular tissue. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1200-1209.
20. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, *et al.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
21. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH *et al.* Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516-524.
22. Glover DW, Maron BJ. Evolution in the process of screening United States high school student-athletes for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1709-1712.
23. Pelliccia A, Corrado D. Can electrocardiographic screening prevent sudden death in athletes? *Yes. BMJ*; 341: c4923.

Impact du diabète de type 2 sur le profil autonome du sujet hypertendu

N. Azzouzi *, M. El Bekkali **, Y. Radjab **, L. Bouchara, L. Coghlan ***, S. Abouddrar*, H. Benjelloun *

* Université

Mohammed V-Souissi, CHU Ibn Sina, Service Cardiologie A, Ligue cardiovasculaire

** Université

Mohammed V-Souissi, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Laboratoire de Physiologie

*** Al Akhawayn University of Ifrane, School of Science and Engineering

Résumé

Introduction : l'hypertension artérielle (HTA) constitue un motif très fréquent de consultation médicale. L'objectif de ce travail est de montrer l'implication du système nerveux autonome (SNA) dans l'HTA essentielle chez le sujet diabétique.

Patients et méthode : les groupes suivants ont été sélectionnés : un groupe contrôle C (n = 102) fait de sujets sains et un groupe de patients hypertendus H (n = 100) constitué de patients ayant une HTA jugée essentielle et non compliquée, ce groupe H étant divisé en deux sous-groupes, l'un fait de patients hypertendus non diabétiques HND et l'autre de patients hypertendus diabétiques HD. Les deux groupes C et H sont appariés pour le sexe et l'âge. Chaque patient, après la prise de pression artérielle (PA) de base à 10 minutes, a subi les tests d'exploration du SNA suivants : le test du deep breathing (DB), le test du hand grip (HG) et le stress mental (SM). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écarts types, les variables qualitatives en effectifs et en pourcentages. La comparaison entre les variables qualitatives a été mesurée par le test Khi-deux de Pearson. La comparaison des variations quantitatives a été réalisée au moyen du test t de Student pour séries indépendantes. La corrélation de Pearson a été utilisée pour l'étude de l'association entre variables quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats : le groupe C est composé de 66,7 % de femmes avec une moyenne d'âge de $46,36 \pm 10,13$ ans et des extrêmes allant de 18 à 78 ans. Le groupe H est constitué de 63 % de femmes, avec une moyenne d'âge de $51,92 \pm 11,39$ ans et des extrêmes allant de 18 à 69 ans. L'activité vagale dans le groupe H est de $32,23\% \pm 17,21$ et dans le groupe C de $41,97\% \pm 18,56$ ($p < 0,001$). Dans le sous-

groupe d'hypertendus diabétiques (HD), cette réponse est de $23,09\% \pm 11,06$ et chez le sous-groupe HND de $34,15\% \pm 17,7$ ($p < 0,001$). En ce qui concerne l'activité sympathique, il s'est avéré que les patients hypertendus présentent une réponse sympathique centrale au SM de $20,81\% \pm 9,66$, tandis que le groupe C a une réponse à $15,75\% \pm 9,82$ ($p < 0,001$), sans différence significative entre les deux sous-groupes HND et HD.

Conclusion : chez le patient hypertendu, l'exploration du SNA met en évidence un dysfonctionnement mixte de ce système, à savoir une hyperactivité sympathique et une déficience vagale, cette dernière étant accentuée par la présence du diabète.

Mots-clés : hypertension artérielle essentielle, diabète de type 2, tests cardiovasculaires, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque.

Summary

Introduction : High blood pressure is a very frequent medical condition. Autonomic nervous system implication is of interest. The objective of this study was to assess cardiovascular autonomic reflexes in primary hypertension in diabetic patient.

Patients and method : The following groups were selected: a control group C (n = 102) including healthy subjects and a group of primary hypertensive patients H (n = 100). This group H is divided into two subgroups, hypertensive diabetics patients (HD) (n = 17) and non diabetics hypertensive patient (HND) (n = 83). Both C and H groups were matched for sex and age. Each patient, after 10 minutes rest blood pressure (BP) measurement underwent cardiovascular autonomic reflexes tests as deep breathing (DB), hand grip (HG) and mental stress (SM) tests. Quantitative variables were expressed as means

and standard deviations, qualitative variables as numbers and percentages. The comparison between qualitative variables was measured by the Chi-square test of Pearson. Comparison of quantitative changes was performed using the Student t test for independent series. The Pearson correlation was used to study the association between quantitative variables. A p value <0.05 was considered significant.

Results: Group C, (women 66,7%), with a mean age of $46,36 \pm 10,13$ years and extremes ranging from 18 to 78 years was compared to group H, 63% of women, with a mean age of $51,92 \pm 11,39$ years and extremes ranging from 18 to 69 years. Results showed that vagal response is of $32,23\% \pm 17,21$ in group H and $41,97\% \pm 18,56$ in group C ($p < 0,001$). The subgroup HD has a vagal response of $23,09\% \pm 11,06$ and the subgroup HND was $34,15\% \pm 17,7$ ($p < 0,001$). Regarding sympathetic response, results showed that hypertensive patients have a response of $20,81\% \pm 9,66$ meanwhile in the control group this response was of $15,75\% \pm 9,82$ ($p < 0,001$), without significant difference between the two subgroups HND and HD ($p = 0,243$).

Conclusion: Hypertensive patients have a significantly higher response when compared to controls and vagal response is significantly lower in group H when compared to group C, the latter is accentuated by the association of diabetes.

Key-words: hypertension, diabetes melitus, autonomic nervous system, high sympathetic response, vagal deficiency.

Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un motif de consultation médicale très fréquent. Par son risque cardiaque et vasculaire, l'HTA constitue une préoccupation importante car sa morbidité est démontrée par de nombreuses études [1, 2].

Le système nerveux autonome (SNA) joue un rôle important dans l'HTA [3], d'où l'intérêt de mieux cibler la thérapeutique antihypertensive chez les patients hypertendus, ainsi guidée par l'étude du profil autonome, comme déjà soulevé par certains auteurs [4, 5]. L'exploration des composantes sympathique et vagale du système nerveux autonome (SNA) est alors d'une grande importance dans l'évaluation de l'HTA essentielle.

Par ailleurs, le diabète de type 2 est fréquemment associé à l'HTA, et il constitue un facteur de risque de morbidité et de mortalité supplémentaire [6-11].

L'objectif de ce travail est de montrer l'implication du SNA dans l'HTA essentielle chez le diabétique et de la comparer au sujet hypertendu non diabétique.

Matériel et méthode

Critères d'inclusion des patients

L'étude a porté sur un groupe de sujets jugés hypertendus HT ($n=100$) selon les recommandations de la société européenne de l'hypertension (ESH), la société européenne de cardiologie (ESC) et le VIIth USA Joint National Committee (JNC7). Les patients sont retenus pour l'étude après que l'HTA ait été jugée essentielle et non compliquée.

Afin de connaître l'impact du diabète de type 2 sur le profil autonome du sujet hypertendu, nous avons scindé ce groupe en deux sous-groupes :

- un sous-groupe fait de patients hypertendus non diabétiques HT : 83% du groupe HTA, moyenne d'âge $51,98 \pm 11,43$, 63,85% de femmes, ayant une tension artérielle supérieure ou égale à 140/90.
- un sous-groupe composé de patients hypertendus diabétiques HT-D : 17% du groupe HTA, moyenne d'âge $51,92 \pm 11,39$ ans avec des extrêmes allant de 18 à 69 ans, 63% de femmes, ayant une pression artérielle (PA) supérieure ou égale à 130/80.

Critères d'exclusion des patients

Nous avons exclu de l'étude les patients présentant une HTA secondaire, une HTA compliquée ou sous traitement antihypertenseur et une HTA par effet «blouse blanche».

Déroulement des tests d'exploration du SNA

Tous les tests d'exploration du SNA ont été réalisés dans le service de cardiologie A du CHU Ibn SINA de Rabat. Ils ont été pratiqués chez les patients à jeûn, après arrêt de tout traitement pendant au moins 48heures. Un consentement éclairé a été obtenu de chacun d'eux.

Les patients étaient d'abord placés dans une ambiance calme en décubitus dorsal sur une table d'inclinaison.

Les paramètres, PA et FC de base ont été mesurés au repos, toutes les cinq minutes pendant au moins 30 minutes. Nous avons procédé ensuite aux différents tests, entrecoupés de périodes de repos.

Chaque test autonome a donné lieu à une mesure de la stimulation par rapport à l'état de base. Les résultats sont exprimés en pourcentage, cela pour toutes les stimulations tant sympathiques que vagales. Pour les

stimulations sympathiques relatives à la mesure de la variation de la PA, seules les valeurs de la PA systolique ont été analysées.

Tous les calculs prenaient en compte la pression artérielle systolique.

Analyse des différents tests selon leur ordre de déroulement

Test de deep breathing (DB) [12, 13, 14, 15]

Le DB présente un intérêt majeur dans la détermination de la réponse vagale (RV), il évalue la fonction autonome en mesurant les modifications de FC en réponse à une respiration profonde. La mesure de la RV au DB tient compte de l'intervalle RR le plus long et du plus court selon la formule suivante : $[(RR \text{ max} - RR \text{ min}) / RR \text{ min}] \times 100$. Le résultat est exprimé en pourcentage.

Hand grip (HG) de 15 secondes [12, 14, 16-18]

Ce test consiste à faire pratiquer par le patient une pression maximale de la main à l'aide d'un dynamomètre (contraction isométrique). On recherche le retrait du frein vagal par la réponse de la FC à 15 secondes : plus le système vagal est puissant plus forte est l'accélération de la FC entraînée par la levée du frein vagal.

Hand grip (HG) de 3 minutes

Le patient effectue, toujours à l'aide d'un dynamomètre, une pression moyenne de la main à 50% de la pression maximale, pendant trois minutes. Le HG de trois minutes traduit la réponse sympathique alpha-périphérique par la variation de la PA.

Stress mental (SM) [14, 16, 19]

Le patient effectue un calcul mental à voix haute, et on mesure les variations de la PA et de la FC. Il se produit lors du déroulement de ce test une augmentation de la PA et de la FC, et on peut donc ainsi mesurer les réponses sympathiques alpha-et bêta-centrales. Les variations de PA sont mesurées selon la formule suivante :

$$\frac{[(PA \text{ après stimulation} - PA \text{ avant stimulation}) / PA \text{ avant stimulation}] \times 100$$

Le résultat est exprimé en pourcentage. Le même calcul est effectué pour l'évaluation des variations de la FC.

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et en écarts-types, les variables qualitatives en effectifs et en pourcentages. La comparaison entre les variables qualitatives a été mesurée par le test Khi-2 de Pearson. La comparaison des variations quantitatives a été réalisée au moyen du test T de Student pour séries indépendantes. La corrélation de Pearson a été utilisée pour l'étude de l'association entre variables quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Il n'y a pas de différence significative entre la pression artérielle systolique (PAS) et la fréquence cardiaque (FC) chez les groupes d'hypertendus non diabétiques (HT) et chez les groupes d'hypertendus diabétiques (HT-D) (tableau1).

Tableau 1
Valeurs de PAS et FC de base chez les groupes HT et HT-D

Paramètres	HT	HT-D	p
PAS	148,72 ± 12,67	145,71 ± 17,11	0,450
FC	67,15 ± 10,63	69,44 ± 11,11	0,443

Les résultats sont exprimés en moyennes ± écarts-types, un $p \leq 0,05$ est considéré comme significatif.

Etude de la réponse vagale

Par le test DB

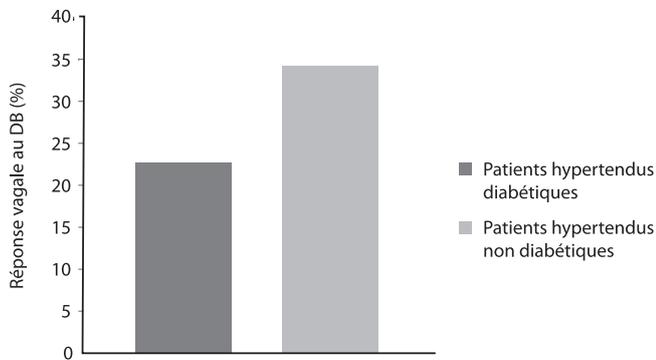
La réponse vagale était de $23,09 \pm 11,06$ dans le groupe HT-D contre $34,15 \pm 17,70$ dans le groupe HT ($p < 0,001$) (figure 1).

Par le test du HG de 15 secondes (HG 15'')

Il n'y a pas de différence significative dans la réponse vagale mesurée par le HG de 15 secondes entre les groupes testés.

Figure 1

Réponse vagale au DB (en pourcentage) chez les sujets hypertendus non diabétiques et chez les sujets hypertendus diabétiques, $p < 0,001$



Etude de la réponse sympathique

Par le test du HG de 3 minutes (HG 3 min)

Il n'y a pas de différence significative pour la réponse sympathique α périphérique mesurée par le HG de 3 minutes entre tous les groupes testés.

Par le test du SM

Il n'y a pas de différence significative pour la réponse sympathique α centrale entre les groupes comparés.

Il n'y a pas de différence significative pour la réponse β centrale mesurée par le SM entre les groupes comparés.

Discussion

Dans notre série, le groupe HTD a révélé une activité parasympathique au DB diminuée par rapport au groupe HT. On peut aisément en déduire que le diabète accentue la déficience vagale présente chez les hypertendus [13, 20]. Et quoiqu'aucun travail n'ait pu être réalisé sur la différence entre le profil autonome des hypertendus diabétiques et non diabétiques, on retrouve dans la littérature plusieurs études qui concluent à une activité vagale diminuée chez le sujet diabétique par rapport à un groupe témoin [21, 22, 23].

L'activité sympathique est quant à elle sans différence significative entre les deux sous-groupes HT-D et HT. D'autres études, par contre, retrouvent une hyperactivité sympathique α périphérique, qui serait impliquée dans le développement des altérations métaboliques du syndrome d'insulino-résistance et dans la genèse de l'hypertension artérielle essentielle chez le diabétique [22, 24].

Une question se pose ici qui, quoique récurrente dans la littérature, n'a toujours pas de réponse unanime : le diabète de type 2 est-il responsable de la dysautonomie ? Ou est-ce le contraire ? Selon certains auteurs, le déséquilibre autonome serait héréditaire et constituerait par conséquent l'étiologie initiale conduisant aussi bien à l'hypertension qu'au diabète ; pour d'autres, par contre, l'insulino-résistance serait à l'origine d'une hyperactivité sympathique et d'une déficience vagale relative [25, 21, 22].

L'élévation de l'activité sympathique augmente la PA, en étant responsable de la stimulation cardiaque, rénale et vasculaire, en augmentant, respectivement, le débit cardiaque, la rétention hydrosodée et la résistance vasculaire avec hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires [12, 26].

De même, différentes études ont pu démontrer que la diminution de la fonction vagale est un élément commun à tous les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires et est également un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité. Ainsi, outre son implication dans l'hypertension, le diabète et l'élévation du cholestérol LDL, la déficience vagale est également associée aux processus inflammatoires et dysfonctionnements immunitaires qui sont incriminés dans un large éventail de maladies comprenant les maladies cardio-vasculaire, le diabète, l'ostéoporose et la maladie d'Alzheimer [21] [22].

Le déséquilibre autonome participe également à la physiopathologie du risque cardio-vasculaire dû à l'HTA, par ses conséquences métaboliques, trophique, hémodynamique et rhéologique [25].

Conclusion

Ce travail permet d'aborder l'hypertension artérielle essentielle sous un nouvel angle, en étudiant l'impact de son association à un diabète de type 2, et il permet ainsi d'envisager de nouvelles suggestions dans la prise en charge de l'HTA. Il serait donc intéressant d'étudier l'évolution du profil autonome chez les patients hypertendus, diabétiques et non diabétiques, sous différentes classes thérapeutiques.

Il serait également intéressant de développer des logiciels permettant de traiter avec plus de précision et de faciliter les données des tests d'exploration du système nerveux autonome.

Il est important à souligner que tous ces points sont en cours d'étude.

Bibliographie

1. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood Pressure, cholesterol and stroke in Eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801-7.
2. Murray CJL, Lopez AD (editors). The Global Burden of Disease. a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Geneva: World Health Organization; 1996.
3. Oparil S, Yiu-Fai Chen, Berecek Kathleen H, Calhoun David A, Michael Wyss J. The role of the central nervous system in hypertension: pathophysiology, diagnostic and management. In: Laragh JH, Brenner BM, editors, Second edn. Lid, New York: Raven Press; 1995.
4. De Champlain J, Karas M, Toal C, Nadeau R, Larochelle P. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15(suppl. A):8A-14A.
5. De Champlain J. Do most antihypertensive agents have a sympatholytic action?. *CurrHypertens Rep* 2001; 3(4):305-13.
6. Task force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2007) 28; p. 1462-1536.
7. U. S. Department of health and human services, National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute and National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC VII) on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* (2003) 289, p. 2560-71.
8. J.M. Krzesinski, P. Xhignesse. Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle - *Revue Médicale de Liège* 2007; 62: 9, p. 566-574.
9. H.G. Monabeka, E. Bouenizabila, Mbadinga-Mupangu, Nsakala-Kibangou, F. Etitiele. Hypertension Artérielle et Diabète Sucré à propos de 152 diabétiques Hypertendus. *Médecine d'Afrique noire*; 1998, 45 (2).
10. G. Mancia. The association of hypertension and diabetes : prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *ActaDiabetol* (2005) 42: S17-S25.
11. M. Berraho, Y. El Achhab, K. El Rhazi, N. Tachfouti, A. Benslimane, C. Nejari. L'hypertension artérielle chez 525 diabétiques de type 2 – étude transversale dans trois régions au Maroc. *Revue d'épidémiologie et de santé Publique*, (mai 2009); volume 57, numéro S1, page 15.
12. El Honsali I, Benjelloun H, Coghlan CL, Benomar M. Symptomatology of cardiovascular function: interest of the study of the autonomic profile. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* 2004; 53:137-43.
13. Abouddrar S, Benjelloun H, Benazzouz A. Evaluation of the vagal activity by the test of the deep respiration. *Neurophysiologie Clinique* 2007; 37; 41-6.
14. H. Benjelloun, S. Abouddrar, I. Jroundi, H. Benjelloun-Bennani, L. Coghlan, M. Benomar. Sympathetic response in primary hypertension. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* 58 (2009) 139-143.
15. Shy M, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinico-pathologic study. *Arch Neurol* 1960; 3:511-27.
16. Coghlan HC. Orthostatic intolerance: mitral valve prolapse. In: Robertson D, Low PA, Polinsky J, editors. *Primer on the autonomic nervous system*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 283-328.
17. Ewing DJ, and al. Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. *Clin Sci Mol Med* 1974; 46:295-306.
18. Low PA, Bannister R. Multiple system atrophy and pure autonomic failure. In: Low PA, editor. *Clinical Autonomic Disorder*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997, p. 179-208.
19. Badian M, Appel E, Palm D, and al. Standardized mental stress in healthy volunteers induced by delayed auditory feedback (DAF). *Eur J ClinPharmacol* 1979; 16:171.
20. Jin-Shang Wu, Feng-Hwa Lu, Yi-Ching Yang, Thy-Sheng Lin, Jia-Jin Chen, Chih-Hsing Wu, Ying-Hsiang Huang, and Chih-Jen Chang: Epidemiological Study on the Effect of Pre-Hypertension and Family History of Hypertension on Cardiac Autonomic Function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; vol. 51, n° 19; 1896-1901.
21. Julian F. Thayer, Richard D. Lane. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology* 74 (2007) 224-242.
22. S.Jbira. La neuropathie autonome chez le diabétique de type 2, mémoire pour l'obtention de diplôme national de spécialité médicale en endocrinologie-diabétologie-nutrition, Faculté de médecine de et de pharmacie de Rabat, 2008.
23. Valensi P, Gautier J.F., Amarenco, Sauvanet JP, Leutenegger M., Attali J.R. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diabetes and metabolism*, vol. 23; n° 1; février 1997, p. 89.
24. Valensi P. Diabetic neuropathy study group of the EASD, le XIV^e symposium de neurodiabétologie. *Le journal faxé de l'endocrinologue*, 2007.
25. Robert D. Brook and Stevo Julius. Autonomic Imbalance, Hypertension, and Cardiovascular Risk. *AJH* 2000; 13:112S-122S.
26. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* 2000; 36(6): 1083-8.

Manifestations neurologiques des endocardites infectieuses

A propos de 24 cas

I. Gueroui, F. Miftah,
M. Charif d'Ouazzane,
K. Betaich, J. Zarzur,
M. Cherti
Service de Cardiologie B,
CHU Ibn Sina, Rabat

Résumé

Les complications neurologiques des endocardites infectieuses (EI) sont fréquentes et graves, car elles mettent souvent en jeu le pronostic vital et peuvent être source de séquelles irréversibles.

Objectif : notre étude décrit les manifestations neurologiques, les différentes procédures diagnostiques et l'influence de ces manifestations sur le pronostic.

Matériels et méthode : il s'agit d'une étude rétrospective concernant 24 cas d'endocardite infectieuse certaine répondant aux critères de Duke modifiés et qui sont associés à des manifestations neurologiques, hospitalisés au service de Cardiologie B du CHU de Rabat entre janvier 2007 et janvier 2011.

Résultats : notre étude concerne 24 patients, dont 20 hommes et 4 femmes, âgés de 8 à 50 ans avec une moyenne d'âge de 34,3 ans. Les manifestations neurologiques sont largement dominées par les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (59%) et les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (25%). La mortalité intra-hospitalière dépasse les 30%.

Conclusion : cette étude vérifie la gravité des endocardites infectieuses compliquées d'atteinte neurologique et souligne l'importance d'une recherche systématique par la réalisation d'examen radiologiques spécialisés dès que le diagnostic d'endocardite est posé et ceci même en absence de signes cliniques neurologiques évocateurs.

Mots-clés : endocardite infectieuse, accident vasculaire cérébral, anévrisme mycotique, abcès.

Summary

The neurologic complications of infective endocarditis occur frequently and are a major factor associated with increased morbidity and mortality.

Aims of the study : *To describe the clinical characteristics, the various diagnostic procedures and prognosis of the Infective endocarditis associated with neurologic complications.*

Patients and methods : *We retrospectively studied 24 patients presenting with definite infective endocarditis according to the modified Duke criteria, hospitalized between January 2007 and January 2011 at Cardiology B department . We selected in our study population, patients with neurologic complications.*

Results : *our study includes 24 patients. There were 20 males and 4 females, overall median age was 34 years (8-50 years). The most frequent complications include cerebral infarction (59%) and intracerebral hemorrhage (25%). The intra-hospital-mortality exceeds 30%.*

Conclusion : *This study confirms the gravity of infective endocardites with neurologic complications, they may be the first or the predominant manifestation of the disease and should be systematically sought even in absence of focal neurologic deficit or encephalopathy .*

Key-words : *infective Endocarditis , Stroke, Mycotic aneurysm, Brain abscess.*

Introduction

Les manifestations neurologiques des endocardites infectieuses EI sont fréquentes et graves. Elles sont dominées par les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Ces

complications doivent être recherchées systématiquement, car elles mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel, et modifient la prise en charge thérapeutique.

Matériels et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective de 24 cas d'endocardite infectieuse, certaines répondant aux critères de Duke modifiés [1] et associés à des manifestations neurologiques de type accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, anévrysmes mycotiques, méningites et abcès cérébraux, hospitalisés au service de Cardiologie B du CHU de Rabat entre janvier 2007 et janvier 2011.

Les différents items sont : l'âge, le sexe, les cardiopathies préexistantes, les caractéristiques cliniques, biologiques et écho-cardiographiques, le germe responsable, les complications neurologiques, les modalités thérapeutiques ainsi que la mortalité intra-hospitalière.

L'échocardiographie transthoracique ETT a été systématiquement réalisée chez tous les patients dès que le diagnostic d'EI a été suspecté. L'échocardiographie transœsophagienne ETO a été pratiquée chez les patients porteurs de prothèse valvulaire, en cas de forte suspicion d'EI non confirmée par l'ETT et finalement à la recherche de complications.

3 hémocultures au minimum à une heure d'intervalle ont été pratiquées chez tous nos patients.

Les scanners cérébral et thoraco-abdominal ont été systématiquement réalisés.

L'imagerie par résonance magnétique et l'angiographie cérébrale ont été réalisées en fonction des situations.

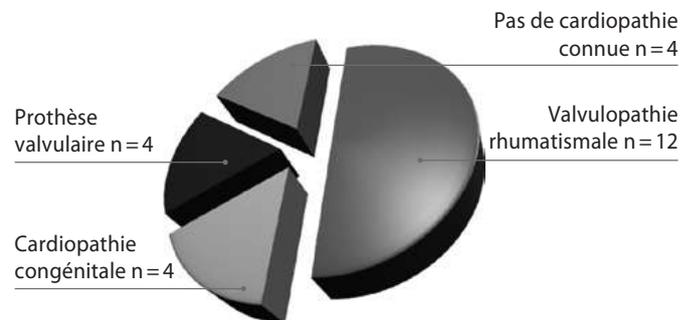
Résultats

90 cas d'endocardite infectieuse certaine ont été retenus pour cette étude épidémiologique, parmi lesquels 24 patients (27%) dont 20 hommes et 4 femmes ont présenté des manifestations neurologiques, ils étaient âgés de 8 à 50 ans, avec une moyenne d'âge de 34,3 ans.

Une cardiopathie préexistante était présente chez 20 patients soit 83%. L'étiologie rhumatismale était prédominante (fig. 1).

Cliniquement, 2 patients présentaient une instabilité hémodynamique à leur admission, 18 étaient fébriles, 13 ont été admis dans un tableau d'insuffisance cardiaque. La porte d'entrée présumée était d'origine dentaire chez 8 patients, cutanée chez 2 patients et urinaire chez 1 seul patient.

Figure 1
Répartition des cardiopathies sous-jacentes
chez nos 24 patients



Les complications neurologiques étaient inaugurales chez la moitié de nos patients, constituant leur motif d'hospitalisation, chez la deuxième moitié ces manifestations sont survenues au cours de l'hospitalisation.

Il existait un déficit neurologique à type d'hémiplégie droite chez 10 patients, d'aphasie chez 5 patients ou encore un déficit neurologique focal chez 4 patients, 2 malades présentaient des troubles de la conscience et 8 autres n'avaient aucun signe d'appel neurologique.

L'ECG inscrivait une ACFA chez 6 patients, un BAV 2^e degré mobitz I chez un patient et un bloc bi-fasciculaire chez 2 patients.

Biologiquement, il existait un syndrome inflammatoire chez 20 patients, 62% des hémocultures étaient négatives. Le tableau I résume l'ensemble des germes isolés.

Tableau I
Micro-organismes isolés à partir d'hémocultures
chez 24 patients

Germe	Nombre des patients
Staphylocoque doré	3 (12%)
Pneumocoque	2 (8,3%)
Enterobacter pneumoniae	2 (8,3%)
Streptococcus bovis	1 (4,2%)
Serratia	1 (4,2%)
Hémocultures négatives	15 (62%)

Tous les patients ont fait l'objet d'une échocardiographie transthoracique, 19 ont fait l'objet d'une échocardiographie transœsophagienne. Le tableau II résume les principales données recueillies.

Tableau II

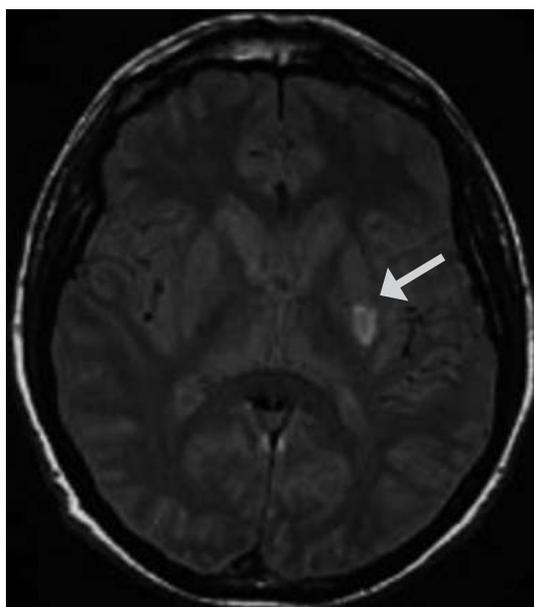
Principales données échocardiographiques recueillies

Constatations écho-cardiographiques	Nombre de patients
Insuffisance mitrale massive	8 (33 %)
Insuffisance aortique massive	6 (25 %)
Maladie mitro-aortique modérée à massive	4 (16 %)
VEGETATIONS	10 (41 %)
Végétations > 10 mm	7
Végétations multiples < 10 mm	3
Déchirure d'une sigmoïde	2 (8,3 %)
Rupture de cordage	2 (8,3 %)
Abcès aortique para-prothétique	2 (8,3 %)
Désinsertion de prothèse	2 (8,3 %)
FE VG < 40 %	8 (33 %)

La TDM cérébrale a été réalisée chez tous nos patients, 2 malades présentant un déficit focal et chez qui la TDM cérébrale été normale à deux reprises ont fait l'objet d'une imagerie par résonance magnétique qui a permis de détecter des infarctus de petite taille (fig. 2) ; et 2 patients chez qui un anévrisme mycotique été suspecté ont fait l'objet d'une angiographie cérébrale qui a permis de confirmer le diagnostic.

Figure 2

IRM cérébrale : coupe axiale montrant un hyper-signal dans le territoire profond de l'artère cérébrale moyenne gauche évoquant un AVC ischémique



Les manifestations neurologiques étaient largement dominées par les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (59%), suivis par les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (25%). Aucun cas de méningite ou d'encéphalite n'a été observé (voir tableau III).

Tableau III

Répartition des différents types de complication neurologique

Complications neurologiques	Nombre de patients
AVC ischémique	14 (59)
AVC hémorragique	6 (25)
Anévrisme mycotique	2 (8)
Abcès cérébral	2 (8)

Dans notre série, 8 décès ont été observés : 5 par état de choc cardiogénique et septique intriqués avec défaillance multiviscérale, 1 en post opératoire précoce et 2 par choc hémorragique.

Discussion

Les complications des EI intéressant le système nerveux central sont les accidents vasculaires ischémiques emboliques, les hémorragies cérébrales, les méningites, les abcès et les encéphalites diffuses. Ces complications résultent principalement de l'embolie d'une végétation dans la circulation cérébrale : suivant la nature de l'embolie, septique ou non, la lésion sera suppurée, inflammatoire ou purement ischémique [2].

A côté de ces lésions organiques, d'autres facteurs peuvent contribuer aux manifestations neurologiques des EI, tels les effets immunologiques induits par les bactéries, le sepsis et la neurotoxicité de certains antibiotiques. Une encéphalopathie de gravité variable, allant du syndrome confusionnel au coma, est ainsi fréquemment notée à la phase initiale des endocardites infectieuses [3].

L'incidence des complications neurologiques à expression clinique varie selon les séries entre 10 et 35%, elle est de 26% dans notre série. Concernant la survenue de ces manifestations, nos résultats rejoignent ceux de la littérature ; en effet, elles sont cliniquement inaugurales dans plus de 40% des cas. Elles surviennent avant toute antibiothérapie chez plus de 70% des

patients, dans un contexte d'endocardite infectieuse gauche [4].

L'âge moyen de nos patients est de 34 ans, il est beaucoup plus élevé en Occident [5], cette différence est attribuée, d'une part, à la réduction de l'incidence des valvulopathies rhumatismales et, d'autre part, au vieillissement de la population dans les pays développés [6].

Dans notre étude, les complications neurologiques sont largement dominées par les accidents vasculaires cérébraux ischémiques AVCI qui représentent 59% de l'ensemble des complications neurologiques. Des résultats similaires sont rapportés dans la série de 550 malades atteints d'EI de Corral, dont 20% présentent des complications neurologiques avec 60% d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques [7]. Les principaux facteurs de risques échographiques établis sont les végétations volumineuses et mobiles, surtout au niveau mitral. Tous les micro-organismes sont concernés, particulièrement le staphylocoque doré [8]; bien que ce dernier soit le germe le plus fréquemment isolé dans notre étude, la majorité de nos patients ont des hémocultures négatives décapitées par un traitement antibiotique préalable, situation qui demeure fréquente sous notre climat. Le diagnostic d'AVCI récent repose actuellement sur l'imagerie par résonance magnétique IRM cérébrale de diffusion qui permet de détecter des infarctus asymptomatiques de petite taille, mal visualisés au scanner [9]. En effet, des études récentes ont démontré que les lésions neurologiques silencieuses détectées par IRM étaient présentes chez 30% des patients versus 4% détectées par scanner [10]. La prise en charge des AVCI symptomatiques au cours des EI rejoint celle des AVCI à la phase aiguë, en évitant tout facteur d'agression cérébrale secondaire [11].

Les hémorragies intracrâniennes représentent 12 à 30% des complications neurologiques selon les séries [7]; elles peuvent être dues à la transformation hémorragique d'un AVCI, qui peut survenir même en absence d'anticoagulation efficace [12], et ou à la rupture d'un vaisseau intracrânien par artérite nécrosante; le tableau clinique est celui d'un déficit neurologique aigu fébrile d'apparition brutale, leur pronostic est plus sombre [13]. Enfin, ces hémorragies peuvent être dues à la rupture d'un anévrisme mycotique résultant de l'embolisation septique de végétations dans le vasa vasorum ou dans la lumière artérielle; elles peuvent être totalement asymptomatiques ou se révéler d'une

manière aiguë à l'occasion de leur rupture qui peut être gravissime, avec une mortalité très élevée, de l'ordre de 60% [14]. L'angiographie cérébrale reste la méthode de référence pour le diagnostic. Une étude récente montre que 57% des patients présentent des microhémorragies intracrâniennes à la phase active de l'EI. Ces anomalies détectées uniquement en IRM sont le plus souvent asymptomatiques et sont révélatrices de phénomènes de micro-angiopathie pouvant conduire à la formation d'anévrismes mycotiques [15]. La découverte d'une complication hémorragique cérébrale impose d'interrompre l'anticoagulation; les anévrismes mycotiques doivent faire l'objet d'une prise en charge neurochirurgicale ou endovasculaire spécifique [16].

Les abcès cérébraux sont rares au cours des EI 5% [3], retrouvés chez deux patients dans notre série. Ils résultent de la bactériémie ou d'une embolie septique collectée. Aucun cas de méningite n'a été noté dans notre série. La présence d'un abcès fera associer au traitement classique de l'EI une molécule à bonne diffusion méningée.

Le risque de complications neurologiques diminue rapidement après le début de l'antibiothérapie, d'où l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces de l'EI. De plus, après le début de l'antibiothérapie, la récurrence d'accidents neurologiques est rare. En l'absence d'hémorragie intracrânienne et si le pronostic neurologique du patient n'est pas trop engagé, la chirurgie cardiaque n'est pas contre-indiquée. Cependant, il est souhaitable, en présence d'une hémorragie intracrânienne, de différer cette chirurgie [9; 17].

Le pronostic reste sombre, aussi bien vital que fonctionnel: dans notre étude, la mortalité intrahospitalière dépasse les 33%; d'où la nécessité d'une prise en charge spécifique adaptée et précoce faisant intervenir cardiologues, chirurgiens cardiaques, neurologues et neurochirurgiens.

Conclusion

Les complications neurologiques des endocardites infectieuses doivent être recherchées systématiquement, même en l'absence de signe d'appel neurologique. Hormis le pronostic engagé, leur survenue peut avoir de nombreuses conséquences, notamment sur l'indication et le délai de l'intervention de remplacement valvulaire.

Bibliographie

1. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-8.
2. Lepur D, Barsic B. Incidence of neurological complications in patients with native valve infectious endocarditis and cerebral microembolism: an open cohort study. *Scand J Inf Dis* 2009; 41 : 708-13.
3. R. Sonnevile, I. Klein, L. Bouadama *et al.* Neurologic complications of infective endocarditis. *Réanimation* 2009; 18, 547-555.
4. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978; 57: 329-43.
5. B. Santoshkumar a, K. Radhakrishnan av, KG. Baltishnan b *et al.* Neurologic complications of infective endocarditis observed in a South Indian referral hospital. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 137 : 139-144.
6. Hoen B. Endocardites infectieuses : épidémiologie et approche diagnostique. *Rev Med Interne* 2007; 28(Suppl. 1): 22-6.
7. Corral I, Martin-Davila P, Fortun J *et al.* Trends in neurological complications of endocarditis. *J Neurol* 2007; 254: 1253-9.
8. Bent L. Royder, MD, Dorte A. Neurologic Manifestations in Staphylococcus aureus Endocarditis: A Review of 260 Bacteremic Cases in Nondrug Addicts. *Am J Med* 1997; 102: 379- 86.
9. Snygg-Martin U, gustafsson L, rosengren L *et al.* Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47 :23-30.
10. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C *et al.* Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007; 28(9):1155-61.
11. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ *et al.* The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115: e478-534.
12. Cerebral embolism study group cardioembolic stroke early anticoagulation and brain hemorrhage. *Arch intern med* 1987; 147: 636-40.
13. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-7.
14. peters pj , harisson t , lennox jL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet infect dis* 2006; 6: 742-8.
15. Klein I, lung B, Labreuche J *et al.* IMAGE Study Group. Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis: a casecontrol study. *Stroke* 2009; 40: 3461-5.
16. Chun JY, Smith W, Halbach VV *et al.* Current multimodality management of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2001; 48: 1203-13.
17. P. Parize J.-L. Mainardi. Les actualités dans l'endocardite infectieuse. *La Revue de médecine interne* 2011; 32: 612-621.

Blood pressure and heart rate measurement during muslim prayer in primary hypertensive patients

Y. Radjab¹, H. Benjelloun²,
H. Rkain¹, O. Benjelloun¹,
L. Coghlan³, M. El Bakkali¹,
T. Dakka¹, S. Abouddrar¹

¹ Université
Mohammed V-Souissi (UM5S),
Faculté de Médecine et de
Pharmacie, Rabat

² Université
Mohammed V-Souissi Service
de Cardiologie A, CHU Ibn Sina,
Rabat

³ University Al Akhawayn,
School of Science and
Engineering, Ifrane

Abstract

Muslim prayer involves several body. The purpose of this study was to evaluate the magnitude of changes in heart rate (HR) and blood pressure (BP) during the different steps in Muslim prayer (standing, bowing and prostrating) in hypertensives (HT) compared to a control group (C), consisting of normotensives.

Patients and methods: A total of 62 subjects were divided into two groups: HT (N = 30) and C (N = 32) matched for sex and age. Hypertensive patients were not yet under medication. All subjects were monitored for HR and BP. Basal BP and HR were recorded in the supine position and then when subjects were in the standing, bowing (90°) and prostrating position. The comparison of results was performed using Student's t test, and a $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: There were no significant changes in HR between HT and C groups in various positions of prayer. Basal BP was 162.1 ± 16.8 vs. 111.7 ± 8.4 mmHg respectively, $p < 0.01$. The HT group showed a significant decrease of BP ($p < 0.01$) when moving from standing to P90° (167.4 ± 10.4 mmHg vs 147.6 ± 12.4 mmHg) and from bowing (90°) to prostrating (147.6 ± 12.4 mmHg vs. 130.6 ± 10.6 mmHg).

Conclusion: The prayer, as performed in the standard positions, seems to be beneficial for hypertensive as BP is reduced during prayer.

Key-words: Autonomic Nervous System (ANS), Heart Rate (HR), Blood Pressure (BP), Arterial Hypertension (HTA), Sympathetic response, prayer.

Résumé

Introduction: La prière musulmane implique plusieurs organes du corps. Le but de cette étude était d'évaluer l'ampleur des changements de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle (PA) au cours des différentes positions de la prière musulmane (debout, incliné en avant à 90° et en prosternation) chez un groupe d'hypertendus (HTA) comparé à un groupe de sujets contrôles normotendus (C).

Patients et méthodes: 62 sujets ont été répartis en deux groupes: un groupe d'hypertendus non encore traités (N = 30 patients) et un groupe de contrôles normotendus (N = 32). Ces deux groupes étaient appariés pour le sexe et l'âge. Tous les sujets ont été monitorisés pour la FC et pour la PA. La FC et la PA ont été enregistrés au repos en décubitus dorsal, puis durant la prière: en position debout, position 90° et la position tête basse. La comparaison des résultats a été réalisée en utilisant le test t-Student, et un $p < 0,05$ était considéré significatif.

Résultats: Il n'y avait pas de variations significatives de la FC entre le groupe HTA et le groupe C quelle que soit la position de la prière considérée. La PA basale des HTA comparée à celle du groupe C était de $162,1 \pm 16,8$ mmHg vs $111,7 \pm 8,4$ mmHg respectivement, $p < 0,01$. Par ailleurs, le groupe HTA a montré une diminution significative de la PA lors du passage de la position debout à la position inclinée en avant (90°): $167,4 \pm 10,4$ mmHg vs $147,6 \pm 12,4$ mmHg, $p < 0,01$, et de la position (90°) à la position tête basse (prosternation): $147,6 \pm 12,4$ mmHg vs. $130,6 \pm 10,6$ mmHg, $p < 0,01$.

Conclusion: la prière, telle qu'elle est pratiquée dans les positions standard, semble être bénéfique pour les hypertendus étant donné que la PA semble diminuer.

Mots-clés: système nerveux autonome, fréquence cardiaque, pression artérielle, hypertension artérielle, réponse sympathique, prière musulmane.

Introduction

Salat, the muslim prayer, involves performing four physical postures : standing, bowing, prostration and sitting [1].

The autonomic nervous system (ANS) controls vital parameters as BP and HR during the different positions of the prayer. These changes of individual postures involves ANS mainly through aortic and carotid baroreceptor [2].

Baroreflex sensitivity (BRS) can be evaluated by spontaneous variations in RR interval and systolic blood pressure [3-5]. It decreases when autonomic balance shifts toward a sympathetic dominance. Conversely, BRS increases when the autonomic balance shifts toward a parasympathetic dominance [6]. Parasympathetic deficiency or a change of sympatho-vagal balance caused by an increased sympathetic tone may play a major role in disorders of arterial baroreceptors that are known for their important role in maintaining blood pressure in a normal range by actions on cardiac output and peripheral resistance [7-9]. The cause of this abnormality is currently not known, but the early alteration of baroreceptor control suggests that the autonomic nervous system is deeply involved in the process [10]. These abnormalities may play an important role in essential hypertension, where cardiovascular homeostasis is partially lost or at least is maintained at a level of blood pressure different from that of normotensives subjects [11,12].

The purpose of this study was to evaluate the magnitude of changes in HR and BP during the three main positions of muslim prayer : standing, bowing, and prostration in hypertensives (HT) compared to control group of normotensives (C).

Patients and methods

Patients

A total of 62 subjects were examined in this study, divided in two groups:

1. A Hypertensive group (HT) consisting of 30 patients, with systolic BP equal or higher than 140 mmHg and diastolic BP equal or higher than 90 mmHg. Their hypertension was moderate, not complicated and without any prior medication.

2. Control group (C) consisting of 32 healthy subjects, with a systolic BP lower than 140 mmHg and diastolic lower than 90 mmHg

The two groups were age and sex matched and were asked if they practiced regularly prayer. Each subject provided written informed consent before participating in the present study.

Hypertensive patients were excluded from the study if there was evidence of a secondary or complicated hypertension, or if they were under hypertensive treatment, or had a cardiac arrhythmia.

This human study was approved by the appropriate ethics committee.

Methods

This study was performed in a quiet room with a comfortable temperature of 20 to 23 °C. At rest, each subject was first placed on supine position for at least 30 minutes. A monitoring of BP and HR was performed using a Dynamap (Critikon, 1846 SXP) display screen (LCD CS 503 E; Hellige EK 512 E).

Basal BP and HR were recording at supine position, and then these parameters were also measured on standing, bowing (90°) and prostrating (head-down) as described below. Standing position was maintained for 60 s while bowing and prostrating were maintained for 15 second each (table 1).

Statistical analysis

Descriptive statistics of controls, patients and disease characteristics (in hypertensive patients) were completed.

Heart rate (HR) and Blood pressure (BP) were calculated at baseline and at the different steps of prayer. Values were compared between control and hypertensive group using Student t test.

Comparison of Blood pressure and of heart rate variations between different steps of prayer test: standing, bowing and prostrating in hypertensive group were completed using Paired Samples t-test. p values are 2 sided and were considered statistically significant if less than 0.05. All analyses were performed using the SPSS program (version 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

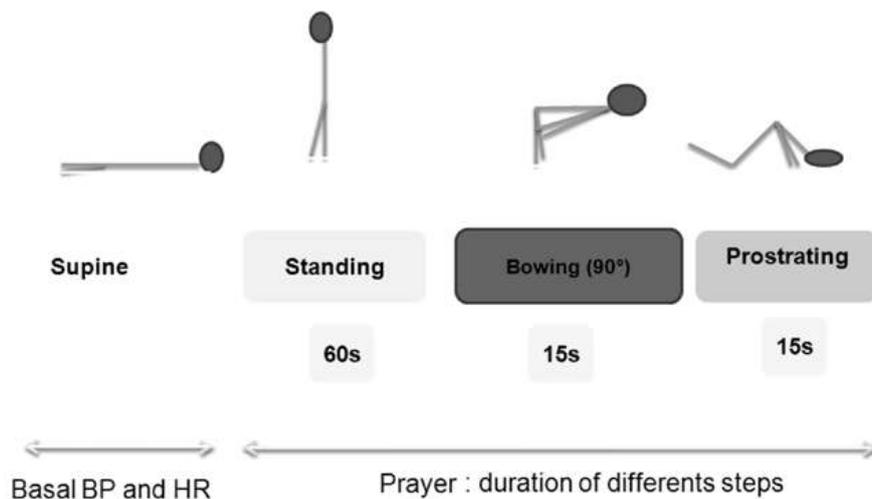
Table 1

Body positions at different steps of the prayer. Standing lasts 60s, bowing and prostrating lasts 15s each one

Body's positions	Description	Average Duration
 1. Standing	The subject stands erect with the hands placed midway between the chest and abdomen. The right hand is placed on top of the left hand.	60 seconds
 2. Bowing	The trunk is bent 90° degrees horizontally at the hip, and kept erect. Both hands grip the hyper extended knees	15 seconds
 3. Prostrating	The forehead touches the ground with the palms parallel to the ears. The upper limb is slightly abducted. The toes are kept erect during the position	15 seconds

Figure 1

The different stage and duration (second) of study protocol



Results

Basal HR and BP

There was no significant difference in basal heart rate between control and hypertensive group, while BP was significantly higher in hypertensives, compared to normotensives (table 2).

Table 2

Basal heart rate (HR, bpm) and blood pressure (BP, mmHg) at control and hypertensive (HTA) group

Groups	HR (bpm)	BP (mmHg)
Control	63.4 ± 6.7	117.8 ± 8.4
HT	65.2 ± 10.3	162.1 ± 16.8**

** : $p < 0.01$

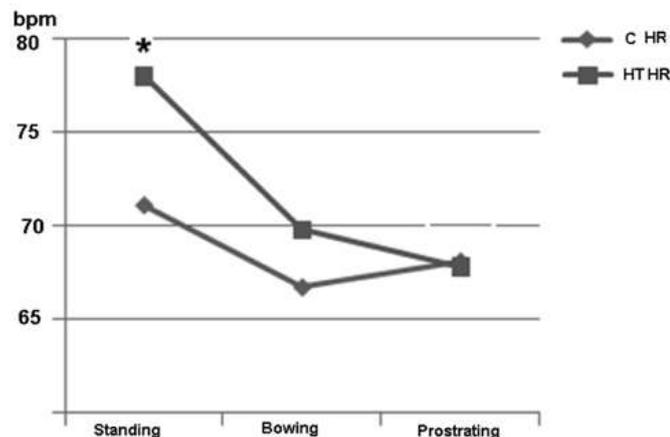
HR and BP variations at prayer

Heart rate

Heart rate of HTA group, compared to control group, was only significantly increased in the standing step of prayer (figure 2).

Figure 2

Heart rate (HR, bpm) variations at different steps of prayer test: standing, bowing and prostrating in hypertensive (HT) group compared to control group (C)



* : $p < 0.01$

Blood pressure

HT vs C group

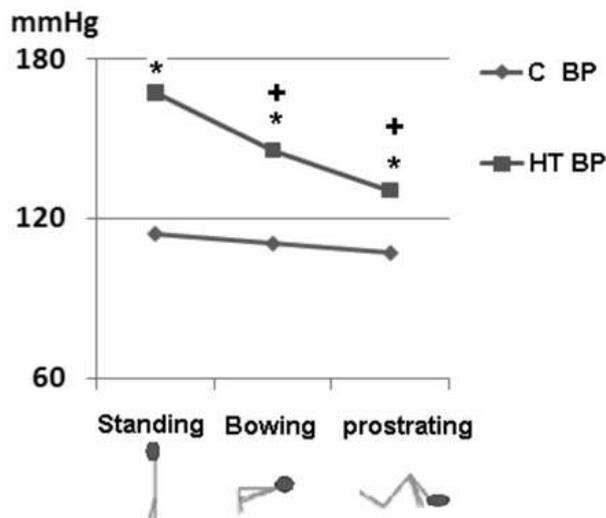
BP was significantly higher in HTA group when compared to control group at different steps of prayer test (figure 3).

BP evolution during steps of prayer in HT group

In HTA group, in bowing and prostrating steps of prayer, BP showed a significant decrease when compared to standing step (figure 3).

Figure 3

Blood pressure (mmHg) variations at different steps of prayer test: standing, bowing and prostrating



* : HT BP compared to C PB, $p < 0.01$

+ : HT BP at bowing and prostrating compared to standing position, $p < 0.01$

Discussion

The aim of this study was to study the behavior of the HR and BP throughout the different positions during the salta prayer in hypertensives versus normotensives.

HR, in a supine position, is mediated by the interaction between cardiovascular sympathetic nerve function and parasympathetic nerve function associated with the baroreceptor reflex [13].

HR in standing position

Immediately after standing, the HR started to increase abruptly. This HR increase is temporarily available to

maintain cardiovascular output, and it results from abrupt inhibition of cardiovascular vagal tone [14-16].

HR in Bowing position

In the bowing position, the HR lowered to 66.7 ± 7.5 bpm in the C group and to 69.8 ± 11.2 bpm in the HT group. This result was previously obtained by other studies [17]. In this position, the HR is lowered because the head is at the same level with the heart. Heart provides less work in this position to supply the brain with blood. In addition, the level of the heart is nearer to the ground in this position compared to the standing position [17].

HR in Prostrating position

In this position, HR reached 68.1 ± 7.2 bpm in the C group and 67.7 ± 10.7 bpm in the HT group. It seems that the heart does not need to work harder in order to supply sufficient blood to the brain because it is a direct pumping to the head [17].

The factors which have influenced HR namely are the distance between ground and heart and the position of our heart relative to the head [17].

When compared to control group, BP of hypertensive patients was significantly increased in the different steps of the prayer. Previous data suggest that cardiopulmonary baroreflexes are primary activators of the sympathetic nervous system during postural adaptation. And because plasma NE tends to be elevated in hypertension, cardiopulmonary baroreflexes may also be abnormal in this condition [18].

In the control group, BP measurements show only minor variations with changes in position (standing, bowing and prostrating). However, in hypertensive group, changes in blood pressure during position change at prayer test,

showed lower BP in the bowing (146.2 ± 12.4 mmHg) and prostrating steps (130.6 ± 10.6 mmHg) compared to standing position (167.4 ± 10.4 mmHg). This drop in blood pressure was also observed when this group was compared to controls.

Available evidence suggests that in hypertensive patients, the baroreceptor-heart rate reflex is both reset to a higher level of pressure and has decreased sensitivity [19]. In addition it has been suggested that in hypertension, aortic baroreflexes are impaired to a greater extent than carotid baroreflexes [20].

As the heart rate is influenced by the distance between the ground and the heart and the position of the heart relative to the head, the blood pressure must then be directly proportional to the HR : BP increases as HR increases and vice versa [21]. However this is not the case in the HT group. Baroreceptors would dampen or even eliminate any pressure change due to change of posture. Any abnormal function of the baroreceptors may be a cause of autonomic dysfunction and an parasympathetic and sympathetic imbalance. Moreover, in the HT group, baroreceptor dysfunction appears to reduce the ability of patients to adapt to transient changes in blood pressure in the standing position, which may be associated to a reduced orthostatic tolerance [22]. Previous studies have observed and confirmed this change by using other techniques [23].

Conclusion

The decrease in BP obtained in hypertensives when compared to normotensives is supposed to be beneficial. Further studies are indicated to support the results of present work.



Bibliographie

1. Reza MF, Urakami Y, Mano Y. Evaluation of a new physical exercise taken from salat (prayer) as a short-duration and frequent physical activity in the rehabilitation of geriatric and disabled patients. *Ann Saudi Med* 2002; 22:177-180.
2. Ko JH, Kuo TB, Lee GS. Effect of postural change on nasal airway and autonomic nervous system established by rhinomanometry and heart rate variability analysis. *Am J Rhinol* 2008; 22:159-165.
3. Pagani M, Somers V, Furlan R *et al.* Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12:600-610.
4. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G *et al.* Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12:214-222.
5. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddle H *et al.* Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10:538-543.
6. Iida R, Hirayanagi K, Iwasaki K *et al.* Non-invasive assessment of human baroreflex during different body positions. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75:164-170.
7. Bannister R, Mathias C. Autonomic failure A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. *Oxford: Oxford Medical Publications* 1992.
8. Mancia G, AL. M. Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System* Bethesda, Md: *American Physiological Society* 1983; 3:755-793.
9. Karemaker J. Neurophysiology of the baroreceptor reflex. In: Kitney RI, Rompelman O, eds *The Beat to Beat Investigation of Cardiovascular Function* 1st ed New York, NY: *Oxford University Press* 1987.
10. Radaelli A, Bernardi L, Valle F *et al.* Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24:556-563.
11. Zanchetti A, Mancia G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension* 1991; 18:III13-21.
12. Sleight P. Role of the baroreceptor reflexes in circulatory control, with particular reference to hypertension. *Hypertension* 1991; 18: III13-13.
13. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res* 1966; 19:400-411.
14. Freyschuss U. Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. The elicitation of increments in heart rate, aortic pressure and venomotor tone with the initiation of muscle contraction. *Acta Physiol Scand Suppl* 1970; 342: 1-63.
15. Maciel BC, Gallo L, Jr., Marin Neto JA *et al.* The role of the autonomic nervous system in the resting tachycardia of human hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 239-244.
16. Maciel BC, Gallo Junior L, Marin Neto JA, Martins LE. Autonomic nervous control of the heart rate during isometric exercise in normal man. *Pflugers Arch* 1987; 408: 173-177.
17. Ibrahim F WAW. Study of Heart Rate Changes in Different Salat's Positions. Ting (Eds): *Biomed; Proceedings 2008*; 21:687-690.
18. Izzo JL, Jr., Sander E, Larrabee PS. Effect of postural stimulation on systemic hemodynamics and sympathetic nervous activity in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 339-342.
19. Bristow JD, Gribbin B, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure and ageing man. *J Physiol* 1969; 202: 45P-46P.
20. Mancia G, Ludbrook J, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Baroreceptor reflexes in human hypertension. *Circ Res* 1978; 43: 170-177.
21. Raman A. RH, Muhamad A. M. *Fisiologi Manusia, Penerbitan Fajar Bakti Sdn Bhd* 1995.
22. Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL, Fritsch JM, Vernikos-Danellis J. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1458-1464.
23. Sigaud D, Fortrat JO, Allevard AM *et al.* Changes in the sympathetic nervous system induced by 42 days of head-down bed rest. *Am J Physiol* 1998; 274: H1875-1884.

Particularités de la maladie coronaire chez les patients avec syndrome métabolique

Présentation d'une série de 234 patients avec syndrome métabolique comparée à 369 patients sans syndrome métabolique

M. Sabry, A. Bouzerda, N. Mouine, M. Raissouni, M. Chatoui, A. Benyass, E. Zbir, A. Hamani

Service de Cardiologie clinique, HMI Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat

Résumé

Objectifs : le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques cliniques, coronarographiques, thérapeutiques et évolutives de la cardiopathie ischémique chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique.

Méthodes : entre mai 2003 et janvier 2006, 603 patients admis pour cardiopathie ischémique dans le service de cardiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat au Maroc sont répartis en deux groupes : le groupe (G1) comportant 234 patients avec syndrome métabolique et le groupe II (GII) comportant 369 sans syndrome métabolique.

Résultats : la comparaison a montré qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients en ce qui concerne l'âge moyen. Le sexe féminin prédomine dans le groupe I, le sexe masculin dans le groupe II. L'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'intolérance aux hydrates de carbone et le diabète sont fréquents dans le G1. En revanche, le tabagisme chronique actif est plus fréquent dans le GII. Les syndromes coronariens aigus, la dysfonction systolique du ventricule gauche et l'atteinte coronaire diffuse sont plus fréquents dans le G1, alors que l'atteinte monotronculaire est plus fréquente dans le GII. Le recours à la revascularisation chirurgicale est plus fréquent dans le G1 que dans le GII. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux d'angioplastie. Sur un suivi de 12 ± 5 mois, le taux de mortalité globale, les récurrences ischémiques et la resténose intra-stent sont plus fréquents dans le G1 que dans le GII.

Conclusion : la cardiopathie ischémique chez les patients avec syndrome métabolique est caractérisée par la fréquence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire, la sévérité de l'atteinte coronarienne avec un recours fréquent à la revascularisation chirurgicale et la fréquence élevée des complications évolutives.

Mots-clés : syndrome métabolique, maladie coronaire.

Summary

Objectives : The aim of our study is to determine the clinical characteristics, coronary angiography, therapeutic and evolutionary ischemic heart disease in patients with metabolic syndrome.

Methods : Between May 2003 and January 2006, 603 patients admitted for ischemic heart disease in the Cardiology Department, Military Hospital Instruction Mohammed V in Rabat, Morocco has been divided into two groups: Group (IM) comprising 234 patients with syndrome metabolic and Group II (GII) comprising 369 without metabolic syndrome.

Results : The comparison between the two patient groups showed that there was no significant difference between the two patient groups regarding mean age. The dominant female in group I, while the male is predominant in group II. Abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, carbohydrate intolerance and diabetes are frequent in G1 compared to GII. In contrast chronic active smoking is more common in group II. Acute coronary syndromes are more frequent in group I compared to group II. The left ventricular systolic dysfunction is more common in group I compared to group II. Triple vessel disease, the extension to collateral arteries were higher in group I while achieving single vessel disease is more frequent in group II. The use of surgical revascularization was more frequent in Group I to Group II in aorta. There is no significant difference between the two groups regarding the rate of angioplasty. On a follow-up of 12 ± 5 months, the overall mortality, ischemic recurrences, and stent restenosis is more frequent in group I compared to group II.

Conclusion : The ischemic heart disease in patients with metabolic syndrome is characterized by the high prevalence of cardiovascular risk factors, severity of coronary artery disease with frequent use of surgical revascularization and the high frequency of complications during follow-up.

Key-words : metabolic syndrome, coronary artery disease.

Introduction

Le terme syndrome métabolique (SM) désigne un ensemble d'anomalies métaboliques et de facteurs de risques cardiovasculaires agrégés les uns aux autres. Ces anomalies ont la particularité d'être interconnectées, c'est-à-dire que la présence de l'une d'entre elles, a fortiori de plusieurs, est plutôt prédictive de la présence des autres. La définition du syndrome métabolique n'est pas univoque, ce qui rend l'estimation de sa prévalence difficile à préciser [1]. Le syndrome métabolique est associé à un taux élevé d'atteintes cardiovasculaires, de mortalité et de diabète [2-4].

L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques de l'atteinte coronarienne chez les malades admis pour cardiopathie ischémique et ayant un syndrome métabolique par rapport à un groupe de patients coronariens sans syndrome métabolique.

Matériels et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective, menée dans le service de Cardiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat au Maroc, entre mai 2003 et janvier 2006. 603 patients admis pour cardiopathie ischémique sont scindés en deux groupes selon la présence ou non du syndrome métabolique. Le groupe I (GI) comporte 234 coronariens avec syndrome métabolique et le groupe II (GII) comporte 369 coronariens sans syndrome métabolique. Tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique complet, d'un enregistrement électrocardiographique de repos, d'une échocardiographie trans-thoracique et d'un bilan biologique (glycémie à jeûn et bilan lipidique complet).

Le diagnostic de syndrome métabolique est retenu selon les critères du National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III).

L'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche est effectuée par l'étude de la fraction d'éjection (FE) appréciée par la méthode bidimensionnelle de calcul des volumes ventriculaires. Une dysfonction systolique du ventricule gauche est retenue lorsque la FE est inférieure à 45 %.

196 patients de GI et 289 patients de GII ont fait l'objet d'une coronarographie. L'évaluation des lésions coronariennes est réalisée par la méthode visuelle. La sténose est considérée comme significative lorsqu'elle réduit le diamètre du tronc coronaire gauche (TCG) de

plus de 50 % ou lorsqu'elle réduit le diamètre des autres troncs épicaux de plus de 70 %.

L'analyse comparative des données cliniques, coronarographiques, thérapeutiques et évolutives est réalisée en utilisant le test «T» Student pour la comparaison des moyennes et le Chi 2 pour la comparaison des pourcentages. Le degré de signification est retenu pour des valeurs de $P < 0.05$.

Résultats

La fréquence du syndrome métabolique chez nos patients coronariens est de 38,8%. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients quant à leur âge moyen (58,7 ans \pm 9,1 vs 57,63 ans \pm 8,7). Le sexe féminin prédomine dans le GI (24,35% vs 7,31%), tandis que le sexe masculin est prédominant dans le GII (75,2% vs 92,68%). L'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'intolérance aux hydrates de carbone et le diabète sont plus fréquents dans le GI que dans le GII, avec respectivement 76,92% vs 10,02%, 70,51% vs 25,20%, 57,69% vs 11,38%, 31,19% vs 13,82%, 56,41% vs 41,46%. En revanche, le tabagisme chronique est plus fréquent dans le GII (71,54% vs 48,71%). Le tableau n° 1 résume les données anthropologiques et les facteurs de risque cardiovasculaire des deux groupes de patients.

Tableau n° 1
Données épidémiologiques dans les deux groupes de patients

	GI (n=234)	GII (n=369)	P
Age	58,76 \pm 9,1	57,63 \pm 8,7	0,12
Hommes	75,20%	92,68%	< 10 ⁻⁵
Femmes	24,35%	7,31%	< 10 ⁻⁵
Obésité	76,92%	10,02%	< 10 ⁻⁵
HTA	70,51%	25,20%	< 10 ⁻⁵
Dyslipidémies	57,69%	11,38%	< 10 ⁻⁵
Intolérance HC	31,19%	13,82%	< 10 ⁻⁵
Diabète	56,41%	41,46%	0,0003
Tabac	48,71%	71,54%	< 10 ⁻⁵

Concernant la présentation clinique, les syndromes coronariens aigus sont plus fréquents dans le groupe I que dans le groupe II (68,37% vs 50,13%, $p < 0,03$).

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients quant à leur taux d'angor stable. La dysfonction systolique du ventricule gauche est plus fréquente dans le groupe I que dans le groupe II. L'atteinte tri-tronculaire et l'extension aux artères collatérales sont plus importantes dans le groupe I (33,1 % vs 24,91 %, 79,08 % vs 53,97 %), l'atteinte mono-tronculaire est plus fréquente dans le groupe II. Il n'y a pas de différence significative concernant le taux de coronarographies normales (tableau n° 2).

Tableau n° 2
Résultats de la coronarographie
dans les deux groupes de patients

	G I (n=196)	G II (n=289)	P
Monotronculaire	30,10 %	39,44 %	0,02
Bitronculaire	16,32 %	18,68 %	0,39
Tritronculaire	33,16 %	24,91 %	0,04
TCG	10,71 %	9,68 %	0,63
Atteinte des collatérales	79,08 %	53,97 %	< 10 ⁻⁵
Coro-normale	9,6 %	7,26 %	0,81
Intolérance HC	31,19 %	13,82 %	< 10 ⁻⁵
Diabète	56,41 %	41,46 %	0,0003
Tabac	48,71 %	71,54 %	< 10 ⁻⁵

44,89 % de l'ensemble des patients du groupe I qui ont fait l'objet d'une coronarographie ont bénéficié d'une revascularisation myocardique chirurgicale vs 17,9 % des patients du groupe II (P < 0,001). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux d'angioplastie (22 % vs 34 %).

Sur un suivi de 12 ± 5 mois, le taux de mortalité globale, les récurrences ischémiques et la resténose intrastent sont plus fréquentes dans le groupe I que dans le groupe II, avec respectivement 6,41 % vs 1,6 %, 23,07 % vs 6,23 % et 9,3 % vs 2 %.

Discussion

La définition du syndrome métabolique n'est pas univoque. Après la définition de l'OMS proposée en 1998 [5] et celle du National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) en 2001 [6], deux définitions ont vu le jour en 2005. Il

s'agit de la définition de l'American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute scientifique (AHA / NHLBI) [7] et la définition de la Fédération internationale du diabète (IDF) [8]. La prévalence du syndrome métabolique varie en raison de la prédisposition probablement génétique des populations étudiées et des critères diagnostiques retenus. De nombreux travaux se sont intéressés aux variations de la prévalence du syndrome métabolique en fonction de la définition. Dans une cohorte [9-11] incluant 39 998 hommes (âge moyen 52.6 ± 8.3) et 20 756 femmes (âge moyen 54,7 ± 9,2) volontaires sans antécédent cardiovasculaire, les nouvelles définitions sont associées à une prévalence élevée du syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique est fréquent chez la femme jeune présentant une cardiopathie ischémique [12]. Dans notre série où la moyenne d'âge ne dépasse pas 60 ans, le sexe féminin prédomine dans le groupe I, tandis que le sexe masculin prédomine dans le groupe II. Le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypertriglycémie sont fréquents chez les malades avec syndrome métabolique, alors que le tabac constitue le principal facteur de risque cardiovasculaire chez les patients ayant un syndrome métabolique [14].

Sur un suivi moyen de 5,8 ans d'une population asiatique, les patients avec syndrome métabolique ont des risques d'atteinte cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique et de diabète respectivement plus importants de 48 %, 39 % 64 %, et 27 % par rapport aux patients sans syndrome métabolique [15].

Les patients avec obésité abdominale et présentant un syndrome métabolique sont caractérisés par un profil athérogène, pro-thrombotique et inflammatoire qui contribue à augmenter de façon marquée leur risque de présenter un syndrome coronarien aigu [16]. L'IL-6 module la production de la CRP et peut refléter un état inflammatoire chronique prédisposant au syndrome coronarien aigu [18,19]. L'altération de la fonction du ventricule gauche est plus prononcée chez les sujets non diabétiques et porteurs de syndrome métabolique comparés aux patients sans syndrome métabolique [20]. Dans le syndrome métabolique les lésions coronariennes sont extensives et sévères indépendamment du sexe [4]. Il existe une relation positive entre le score du syndrome métabolique comme il a été défini par Solymos et al, et la sévérité de l'atteinte coronarienne [21]. Dans notre série, la sévérité de l'atteinte coronaire et l'altération de la fonction systolique pourraient expliquer le taux important de la revascularisation myocardique chirurgicale dans le groupe I. Chez les patients victimes

d'IDM, le syndrome métabolique est associé à un risque élevé de décès et de morbidité cardiovasculaire et constitue un facteur prédictif de survenue de l'insuffisance cardiaque [22]. Le syndrome métabolique est un puissant facteur déterminant de la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire à long terme chez les patients admis pour syndrome coronarien aigu [23]. La mortalité hospitalière des coronariens ayant fait l'objet d'une revascularisation myocardique chirurgicale est plus élevée chez les femmes avec syndrome métabolique [24]. Le syndrome métabolique augmente le risque de survenue des événements cardiovasculaires chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire [25]. Par contre, l'angioplastie coronaire apporte le même bénéfice chez les coronariens avec ou sans syndrome métabolique [26].

Conclusion

L'atteinte coronarienne chez les patients avec syndrome métabolique est caractérisée par l'importance des facteurs de risque cardiovasculaire, la fréquence élevée des syndromes coronariens aigus, la sévérité et le risque élevé de survenue des événements cardiovasculaires. Nos résultats sont à interpréter avec prudence vu les limites de notre étude : étude rétrospective monocentrique et population hétérogène (angor stable, syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST, Infarctus du myocarde). D'autres études prospectives multicentriques sont encore nécessaires pour répondre à toutes les questions concernant la particularité de l'atteinte coronarienne chez les patients avec syndrome métabolique.

Bibliographie

1. Delarue Jacques, Gwénola Allain, Sophie Guillerm. Vle Symposium nutrition, « Intervention nutritionnelle: de la prévention à la thérapeutique », *Nutrition clinique et métabolisme* 2006; 20: 114-7.
2. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
3. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
4. Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
6. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
9. Guize L, Thomas F, Pannier B, et al. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care* 2007; 30: 2381-7.
10. Pannier B, Thomas F, Eschwege E et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the "SYMFONIE" study. *Diabetes Metab* 2006; 32: 467-74.
11. Guize L, Thomas F, Pannier B et al. Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62,000 subjects. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190: 685-97.
12. Turhan H, Yetkin E. Poor in hospital outcome in young women with acute myocardial infarction. Does metabolic syndrome play a role? *International Journal of Cardiology*. 2006; 112(2): 257-8.
13. Regitez, Zagrosek V, Lehmkuhl E. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*. 2006 Mar; 95(3): 147.
14. Jose R, Alexander C and al. Metabolic syndrome and coronary artery disease: is there a gender specific effect. *International Journal of Cardiology* 2006; 107: 317-21.
15. Young-Ho Khang, Sung-II Cho, Hye-Ryun Kim. Risks for cardiovascular disease, stroke, ischaemic heart disease, and diabetes mellitus associated with the metabolic syndrome using the new harmonized definition: Findings from nationally representative longitudinal data from an Asian population. *Atherosclerosis* 213 (2010) 579-585.
16. Alexandre C. Pereira, Jose E. Krieger. Metabolic syndrome and extension of coronary atherosclerosis. *International Journal of Cardiology* 118(2007): 265-266.
17. Boulougne A, Vantygbeem M.C. Physiopathologie de l'insulinorésistance. *Presse Med* 2004; 33: 666-72.
18. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000; 45: 391-418.
19. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymos S and al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with long standing stable angina. *Circulation* 2001; 103: 3062-8.
20. Iribarren C, Alans Go, Husson G, Sideney S, Fair JM, Quertermous T and al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its part. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 19: 199-205.
21. Solymos CB, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A and al. Effect of increasing Metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and Coronary Artery Disease Angiographic Severity. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 93: 159-164.
22. Giacomo L, Alejandro M. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular Events after Myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 46: 277-83.
23. Tomotaka Dohi, MD; Katsumi Miyauchi, MD; Takatoshi Kasai, MD; Kan Kajimoto, MD*; Naozumi Kubota, MD; Hiroshi Tamura, MD; Takayuki Yokoyama, MD; Takahiko Kojima, MD; Ken Yokoyama, MD; Takeshi Kurata, MD; Hiroyuki Daida, MD. Impact of Metabolic Syndrome on 10-Year Clinical Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2009; 73: 1454-1458.
24. Marcia L. Brackbill, Christine S. Sytsma and Kristina Sykes. Perioperative Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting: Effects of Metabolic Syndrome and Patient's Sex. *Am J Crit Care* 2009; 18: 468-473.
25. Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, Ohta H, Okazaki S, Miyazaki T, Kajimoto K, Kubota N, Daida H. Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2006 Dec; 70(12): 1531-7.
26. Jamal S, Rana. MD, Pascalle S, Monraats. MSC. Metabolic Syndrome and Risk of Restenosis in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Diabetes Care*. 2005 28: 873-877.

L'anticoagulation dans le syndrome coronaire aigu

L. Bendriss,
A. Khatouri

Service de Cardiologie,
Hôpital militaire
Avicenne, Marrakech

Résumé

Les anticoagulants dans le syndrome coronaire aigu (SCA) conjuguent les effets des antiagrégants plaquettaires et leur procurent une action synergique et complémentaire. L'héparine non fractionnée (HNF) se retire progressivement pour céder la place aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Le fondaparinux est un pentasaccharide qui a un effet antiXa pur. Dans le SCA ST-, l'étude OASIS 5 a montré une efficacité anti-ischémique du fondaparinux comparativement à l'énoxaparine, comparable à 9 jours, supérieure à 30 jours et à 6 mois avec une diminution significative des événements hémorragiques. Dans l'angioplastie, la formation de thrombus dans le cathéter doit lui faire associer une dose standard d'HNF (étude OASIS 8).

La bivalirudine est un antithrombinique direct. Au cours des SCA ST+ traité par angioplastie primaire, la bivalirudine constitue une alternative à l'association HNF+antiglycoprotéines IIb/IIIa (étude HORIZON). Dans le SCA ST- avec stratégie invasive précoce (étude ACUITY), la bivalirudine peut se substituer à l'association HNF ou HBPM+ antiglycoprotéines IIb/IIIa sous couvert d'un traitement par clopidogrel.

Le développement de nouvelles molécules anticoagulantes sera source de modifications thérapeutiques dans le futur proche. Il est indispensable, pour chaque nouveau médicament, d'évaluer le rapport bénéfice /risque.

Mots-clés : SCA, héparine, bivalirudine, fondaparinux.

Summary

Anticoagulants in acute coronary syndrome (ACS) combine the effects of antiplatelet agents and provide a synergistic and complementary action. Unfractionated heparin (UFH), withdrawn gradually, gives way to low molecular weight heparins (LMWH).

Fondaparinux is a pentasaccharide, which has a pure antiXa effect. In NSTEMI (no ST elevation myocardial infarction), the OASIS 5 study showed a similar anti-ischemic efficacy of fondaparinux compared with enoxaparin, at 9 days, but better at 30 days and 6 months with a significant reduction in bleeding events. During angioplasty, thrombus formation in the catheter requires a standard dose of UFH (OASIS 8).

Bivalirudin is a direct antithrombin. In the STEMI treated with primary angioplasty, bivalirudin is an alternative to association UFH + antiglycoproteins IIb/IIIa (HORIZON). In NSTEMI with early invasive strategy (ACUITY), bivalirudin may be substituted for the association UFH or LMWH + antiglycoproteins IIb/IIIa along with prescription of clopidogrel.

The development of new anticoagulant molecules will make changes in treatment in the near future. It is essential, for each new drug, to assess the benefit / risk ratio.

Key-words : acute coronary syndrome, heparin, bivalirudin, fondaparinux.

Introduction

Au cours des syndromes coronaires aigus (SCA), le rôle de l'agrégation plaquettaire et la cascade de coagulation se développant au contact d'une plaque vulnérable rompue justifient l'administration précoce des antithrombotiques. Ils se composent d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants et

visent plus volontiers la prévention secondaire des événements athérotrombotiques.

Les anticoagulants viennent conjuguer les effets des antiplaquettaires et leur procurent une action synergique et complémentaire en matière de prévention secondaire. Les molécules ancestrales sont représentées par les héparines non fractionnée et de bas poids moléculaire.

Les nouveaux agents sont le fondaparinux et la bivalirudine.

Le développement de ces nouvelles molécules anticoagulantes ouvre des perspectives stratégiques et est la source de modifications des guidelines dans le SCA.

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

L'héparine non fractionnée (HNF) se retire progressivement des études pour céder la place aux HBPM qui ont un moindre effet proagrégant plaquettaire et un effet anti-inflammatoire supérieur à celui de l'HNF, ce qui est important eu égard à l'importance du rôle des plaquettes et de l'inflammation dans la genèse des complications aiguës de la maladie athérombotique.

La validation des HBPM à la phase aiguë de l'infarctus de myocarde a été décrochée grâce à la réviparine versus placebo dans l'essai CREATE. L'énoxaparine a été évaluée versus héparine non fractionnée dans le SCA ST+ traité par fibrinolyse dans une grande étude EXTRACT-TIMI25 ; le bénéfice clinique net associant efficacité et sécurité demeurait en faveur de l'énoxaparine qui, au décours de l'étude, a obtenu son AMM en association avec la fibrinolyse [1].

L'étude française ATOLL [2] valide enfin la légitimité de l'énoxaparine dans l'angioplastie primaire en comparaison avec l'héparine non fractionnée. Le critère de jugement primaire évalué à 6 mois associant efficacité et sécurité était en faveur de l'énoxaparine.

Les HBPM ont déjà obtenu leur AMM au cours du SCA ST- suite aux études FRISC, ESSENCE et FRAXIS menées en comparaison avec l'héparine non fractionnée, et ils réitèrent leur position à travers une vaste méta-analyse [3] publiée récemment. La supériorité de l'énoxaparine est surtout marquée en cas d'élévation de la troponine.

Fondaparinux

C'est un pentasaccharide qui inhibe de façon dose-dépendante la génération de thrombine par effet anti Xa pur. L'injection sous-cutanée a une biodisponibilité de 100%, avec une demi-vie de 17 heures autorisant une injection par jour, et une élimination rénale avec une contre-indication en cas de clairance inférieure à 30 ml mn. La dose de 2,5mg est recommandée dans le SCA.

L'étude OASIS 6 [4] a comparé le fondaparinux à l'HNF ou placebo dans les SCA ST+ dont 31% traités par angioplastie primaire et 45% par fibrinolyse. Le fondaparinux a réduit significativement la mortalité et réinfarctus à 30 jours (11,2% vs 9,7%, $p=0,008$). Le

bénéfice conféré par le fondaparinux était enregistré dans le groupe de patients qui avaient reçu le placebo et ceux traités par des agents fibrinolytiques non spécifiques (streptokinase) correspondant finalement aux patients ne recevant pas d'héparine non fractionnée. Par conséquent, le fondaparinux n'est pas recommandé en association avec la tenecteplase (MetalyseR).

Dans l'angioplastie primaire, il existe un taux élevé de thrombose de cathéter nécessitant d'ajouter une dose additionnelle d'HNF dont la dose exacte a été quantifiée tout récemment par l'étude OASIS 8 [5]. L'étude a comparé au cours de l'angioplastie l'adjonction de deux doses, l'une standard et l'autre moindre, et conclu que la dose standard d'HNF associée au fondaparinux met fin au problème de thrombose de cathéter.

Dans SCA ST-, l'étude OASIS 5 [6] a montré une efficacité anti-ischémique du fondaparinux 2,5 mg/j en sous-cutané comparativement à l'énoxaparine 1 mg/kg par 12 heures, comparable à 9 jours, supérieure à 30 jours et à 6 mois avec une diminution significative des événements hémorragiques et un nombre de patients à traiter de 167 pour éviter un décès ou un infarctus et de 53 pour éviter une hémorragie grave à 30 jours. Néanmoins, en cas de procédure interventionnelle, la formation de thrombus dans le cathéter d'angioplastie doit faire associer l'HNF au fondaparinux. Il est donc préféré en cas de traitement conservateur ou de stratégie invasive non urgente chez des patients à haut risque hémorragique (IA), à condition d'administrer un bolus additionnel d'HNF (50-100 UI/kg) en cas d'intervention percutanée (classe IIa C). L'énoxaparine peut être utilisée en cas de faible risque hémorragique (IIa B).

Bivalirudine

C'est un antithrombinique direct qui inhibe la conversion du fibrinogène en fibrine sans se lier aux protéines plasmatiques, et ont un effet anticoagulant prévisible, et estimé de façon fiable par des tests d'agrégation.

L'essai HERO-2 [7] a testé la bivalirudine dans la fibrinolyse versus HNF. La mortalité a été élevée (10%) dans les deux groupes; les récurrences d'infarctus moins nombreuses à j4 dans le groupe bivalirudine 4,5% contre 3,5% avec l'HNF ($p=0,001$) au prix d'un risque hémorragique accru. La bivalirudine n'est donc pas recommandée en association avec la fibrinolyse.

L'étude HORIZONS [8] a comparé la bivalirudine au cours du SCA ST+ traité par angioplastie primaire versus l'HNF+ anti-GP IIb/IIIa. La bivalirudine réduit le

taux d'événements cardiovasculaires (9,2% vs 12,1%, $p=0,005$) ainsi que le taux d'hémorragies majeures (4,9% vs 8,3%, $p < 0,001$). La bivalirudine constitue donc une alternative à l'association HNF+antiGPIIb/IIIa (grade IIa) dans l'angioplastie primaire.

Dans le SCA ST-(ACUITY) [9], en cas de stratégie invasive précoce, son administration intraveineuse chez des patients à haut risque combinée à une bithérapie antiagrégante (aspirine et clopidogrel) s'est révélée aussi efficace que l'association HNF ou HBPM+ antiGPIIb/IIIa en prévention des événements ischémiques (décès, infarctus, revascularisation urgente pour ischémie), tout en réduisant l'incidence des hémorragies graves à 30 jours, mais sans bénéfice en termes de mortalité

totale et d'infarctus à long terme. La bivalirudine est une très bonne alternative à l'association HNF ou HBPM+ antiGPIIb/IIIa sous couvert d'un traitement par clopidogrel (classe I B).

Recommandations de l'anticoagulation selon les sociétés savantes (ESC et AHA/ACC)

Les recommandations de l'anticoagulation [10, 11] diffèrent selon le type du SCA (STEMI ou non STEMI) et la stratégie de prise en charge (stratégie de reperfusion /attitude invasive interventionnelle ou conservatrice). Elles sont récapitulées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1

Résumé des guidelines ESC et ACC/AHA pour l'anticoagulation en cas de NSTEMI [10]

	ESC	ACC/AHA
Stratégie invasive	Bivalirudine : I-B ; héparine : I-C ; énoxaparine : IIa-B	Enoxaparine : I-A ; héparine : I-A ; fondaparinux : I-B (avec héparine en plus en dose standard pendant la PCI, par exemple 50-60 U/kg en bolus i.v.) ; bivalirudine : I-B
Stratégie invasive précoce*	Fondaparinux : I-B (avec héparine en plus pendant la PCI, par exemple 50-100 U/kg en bolus i.v.) ; énoxaparine : IIa-B	Enoxaparine : I-A ; héparine : I-A ; fondaparinux : I-B (avec héparine en plus pendant la PCI, par exemple 50-60 U/kg en bolus i.v.) ; bivalirudine : I-B
Stratégie conservatrice	Fondaparinux : I-A ; énoxaparine : IIa-B	Enoxaparine : I-A ; héparine : I-A ; fondaparinux : I-B ; fondaparinux si risque de saignement : I-B

* : < 48 heures selon l'ESC, < 72 heures selon l'ACC/AHA.

NSTEMI : non-ST elevation myocardial infarction (infarctus du myocarde sans élévation du segment ST) ; ESC : European society of cardiology ; ACC : American college of cardiology ; AHA : American heart association ; PCI : percutaneous coronary intervention (angioplastie).

Tableau 2

Recommandations ESC pour l'anticoagulation dans STEMI [11]

Recommandations selon stratégie de perfusion	Classe	Niveau d'évidence
Angioplastie primaire		
Héparine	I	C
Bivalirudine	IIa	B
Fondaparinux	III	B
Fibrinolyse		
• Avec alteplase, tenecteplase et reteplase		
Enoxaparine i.v. bolus suivi 15 mn plus tard de 1 ^{re} dose s.c., si âge > 75 ans pas de bolus i.v. et commencer avec 1 ^{re} dose réduite s.c.	I	A
si énoxaparine non disponible : HNF en bolus et perfusion ajusté au poids	I	A
• Avec streptokinase		
Fondaparinux i.v. bolus suivi 24 heures plus tard d'une d'une dose s.c. ou	IIa	B
Enoxaparine i.v. bolus suivi 15 mn plus tard de 1 ^{re} dose s.c., si âge > 75 ans pas de bolus i.v. et commencer avec 1 ^{re} dose réduite s.c.	IIa	B
ou HNF en bolus et perfusion ajustée au poids	IIa	C

Recommandations selon stratégie de perfusion	Classe	Niveau d'évidence
Pas de reperfusion		
Fondaparinux i.v. bolus suivi 24 heures plus tard d'une d'une dose s.c	I	B
Si fondaparinux non disponible : énoxaparine i.v. bolus suivi 15 mn plus tard de 1 ^{re} dose s.c., si âge > 75 ans pas de bolus i.v. et commencer avec 1 ^{re} dose réduite s.c	I	B
HNF en bolus et perfusion i.v. ajusté au poids	I	B

Conclusion

Les nouvelles thérapeutiques anticoagulantes ont bouleversé la prise en charge des SCA. Il faut cependant rester vigilant quant au dilemme du traitement, en

s'assurant que le rapport bénéfique / risque reste toujours favorable.

Bibliographie

1. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1477-88.
2. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction : the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 693-703.
3. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : a systematic overview. *JAMA* 2004 ; 292 : 89-96.
4. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction : the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 1519-30.
5. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux : the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 1339-49.
6. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S. Comparaison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes: the OASIS-5 trial. *N England J Med* 2006 ; 354 : 1464-76.
7. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 1855-63.
8. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2218-30.
9. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2203-16.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/ AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American college of emergency physicians, the Society for cardiovascular angiography and interventions, and the Society of thoracic surgeons endorsed by the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation and the Society for academic emergency medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : e1-e15.
11. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945.

Les explorations cardiologiques après un accident vasculaire cérébral

Le point de vue du cardiologue

D. Benzarouel,
L. Chbakou,
M. El Hattouï
Service de Cardiologie,
CHU Mohamed VI, Marrakech

Résumé

Les embolies d'origine cardiaque sont responsables d'environ 20 % des AVC ischémiques. Les AVC cardioemboliques sont généralement plus graves et tendent à récidiver plus précocement et plus fréquemment que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques dus à d'autres causes. Devant la suspicion d'une source cardioembolique, il faut procéder à une investigation approfondie afin d'augmenter la probabilité de la détecter, les explorations cardio-vasculaires se retrouvent ainsi en tête de liste. L'échocardiographie transthoracique et transoesophagienne sont incontournables pour la plupart des diagnostics cardioemboliques.

La fibrillation auriculaire est la cause la plus fréquente de l'AVC cardioembolique, mais elle peut être difficile à mettre en évidence, surtout lorsqu'elle est paroxystique, imposant ainsi un holter rythmique. Son identification est capitale, puisqu'elle conduit souvent à l'instauration du traitement anticoagulant dans un but de prévention secondaire du moment que les récurrences de ces accidents vasculaires peuvent être en grande partie prévenues par la prise d'anticoagulants oraux.

Mots-clés : AVC cardioembolique, explorations cardiovasculaires, fibrillation atriale.

Summary

Cardiogenic embolism is responsible for about 20% of ischemic stroke. Cardioembolic strokes are in general more severe and tend to recur earlier and more frequently than ischemic strokes of other causes.

Once a cardioembolic source is suspected, a thorough investigation must be conducted in order to increase the probability of its detection. Thus, cardiovascular explorations are on the top of the list: trans thoracic and trans esophageal echocardiography are essential for most cardioembolic diagnoses.

Though atrial fibrillation is the most common cause of cardioembolic stroke, its paroxysmal aspect can be difficult, requiring ambulatory ECG-monitoring to establish the diagnosis. Its identification is crucial, since it often leads to prescribe anticoagulant therapy for secondary prevention and avoid widely recurrent strokes.

Key-words : cardioembolic stroke, cardiovascular investigations, atrial fibrillation.

Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un authentique problème de santé publique, ils représentent la troisième cause de mortalité, la deuxième cause de démence et la première cause de handicap acquis de l'adulte. Il est maintenant démontré que la prise en charge de cette pathologie doit être considérée comme une urgence vitale et qu'une prise en charge spécifique doit être prévue en vue d'une diminution de la morbidité, des récurrences et de la mortalité.

Nous allons nous limiter aux AVC ischémiques, car ils sont estimés à 80 % des AVC. Ces derniers sont secondaires, dans 20 % des cas, à une origine cardio-embolique. Ces AVC cardio-emboliques sont généralement plus graves et tendent à récidiver plus précocement et plus fréquemment que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques dus à d'autres causes. Le taux de mortalité associé à ce type d'AVC est également plus élevé. Il est d'autant plus important de reconnaître une origine cardio-embolique que les récurrences de ces accidents vasculaires peuvent être en grande partie prévenues par la prise d'anticoagulants.

Ainsi, après un AVC ischémique, le cardiologue se trouve au cœur de la prise en charge multidisciplinaire : les explorations cardiologiques permettant une approche étiologique, il est juste question de les hiérarchiser pour un meilleur rapport bénéfice/coût.

Classification des AVC

Plusieurs types d'AVC sont individualisables [1] :

- hémorragique : 20 % dont 10 % d'hémorragies sub-arachnoïdes et 10 % d'hémorragies cérébrales ;
- ischémique : 80 % dont
 - cardioembolique : 20 %,
 - thromboembolique : 20 %,
 - lacunaire : 10 %,
 - indéterminé : 25 %,
 - autres : dissection carotidienne, thromboses veineuses... : 5 %.

L'AVC cardio-embolique

Il se définit par la présence d'une source cardio-embolique potentielle en l'absence de maladie cérébro-vasculaire chez un patient atteint d'AVC non lacunaire [2].

1. Les caractéristiques cliniques

La présentation clinique du patient victime d'embolie cérébrale est déterminée par plusieurs facteurs :

- la taille de l'embolie ;
- la localisation de l'artère récipiendaire ;
- la durée de l'interruption du flot sanguin par l'embolie.

Les principales caractéristiques cliniques suggestives d'un AVC cardio-embolique sont :

- un début soudain ;
- un déficit neurologique focal isolé (aphasie, déficit du champ visuel, etc.) ;
- un déficit neurologique maximal ;
- une perte de conscience à la présentation ;
- un épisode convulsif à la présentation ;
- la régression rapide des symptômes secondaire à un recrutement de vaisseaux collatéraux ou encore à la recanalisation rapide de l'artère, un phénomène surnommé *spectacular shrinking deficit* ;

- l'évidence d'atteinte de plus d'un territoire vasculaire ;
- l'évidence d'embolisation systémique ;
- un début lors d'un effort physique ou manœuvre de Valsalva suggérant une embolie paradoxale favorisée par une inversion transitoire des gradients de pressions auriculaires, permettant ainsi le passage d'un thrombus d'origine veineuse des cavités droites vers les cavités gauches par l'entremise d'un foramen ovale perméable (FOP).

2. Les caractéristiques radiologiques

Les patients à risque de cardio-embolie sont plus susceptibles de subir des AVC de taille importante touchant à la fois des structures corticales et souscorticales.

La survenue simultanée ou séquentielle de lésions cérébrales ischémiques dans différents territoires vasculaires doit faire évoquer une origine cardiaque.

Les AVC cardio-emboliques sont plus à risque de transformation hémorragique, une complication qui est détectée chez 20 à 40 % des cas à la tomodensitométrie (TDM) cérébrale de suivi et dans 70 % des cas à l'autopsie. La transformation hémorragique se produit à la suite de la lyse spontanée du thrombus et à la reperfusion du tissu cérébral ischémique.

Enfin, la suspicion d'une cause cardio-embolique augmente si les méthodes d'imagerie vasculaire montrent des lésions ischémiques multiples impliquant plus d'un territoire vasculaire (invasif ou non) et que l'artère dans le territoire de l'AVC est perméable ou qu'une artère intracrânienne préalablement occluse s'est recanalisée précocement [3].

3. Pourquoi donc chercher une source cardiaque à l'embolie (SCE) ?

Les ischémies cérébrales d'origine cardiaque sont sévères et volumineuses, avec une installation brutale vu l'absence de collatéralité, un taux de mortalité précoce et tardive élevé.

Les avancées dans les explorations cardiaques ont permis la découverte de nouvelles sources d'embolie, la diminution des AVC dits « cryptogéniques » ainsi qu'un rôle thérapeutique et pronostique.

Cependant, plusieurs limites y font face :



- l'absence de critères cliniques fiables et validés rendant le diagnostic de l'AVC cardio-embolique assez difficile ;
- l'existence d'associations fréquentes des sources cardiaques : FA + athérome aortique ou FA + calcifications mitrales ;
- l'existence de plusieurs localisations de l'athérosclérose: athérome aorte et carotide.

4. Les étiologies cardio-emboliques (tableau 1/schéma 1)

Elles sont, par ordre décroissant :

- l'athérosclérose des gros vaisseaux : 30% ;
- les embolies cardiaques : 20% ;
- les maladies des petites artères : 20% ;
- autres : la dissection carotidienne, la thrombose veineuse... (5%) ;
- cause indéterminée : 20%.

Tableau 1

Principales sources cardio-emboliques

Auriculaire Fibrillation auriculaire Myxome de l'oreillette gauche	Auriculaire Foramen ovale perméable Anévrisme du septum interauriculaire
Valvulaire Sténose mitrale Valve prothétique Endocardite infectieuse Endocardite non infectieuse	Valvulaire Calcification de l'anneau mitral Prolapsus mitral Sténose aortique calcifiée Fibroélastome
Ventriculaire Thombus du ventricule gauche Myxome du ventricule gauche Infarctus du myocarde antérieur récent Cardiomyopathie dilatée	Ventriculaire Akinésie/dyskinésie d'un segment de la paroi ventriculaire Insuffisance cardiaque congestive

5. Bilan cardiologique de l'accident ischémique cérébral (AIC)

La clinique

- début brutal ;
- aphasie de wernike ;
- autres localisations d'embolie.

L'interrogatoire

- ATCD de cardiopathie ;
- signes fonctionnels : dyspnée, palpitations, douleurs thoraciques.

L'examen physique : un souffle cardiaque, une thrombose veineuse profonde constituent des éléments d'orientation.

Deux sortes d'examens complémentaires [5]

- Examens systématiques :
 - biologie : NFS, hémostase, fonction hépatique, fonction rénale, ionogramme sanguin... ;
 - électrocardiogramme ;
 - échocardiographie trans-thoracique ;
 - échodoppler des vaisseaux du cou.
- Examens optionnels :
 - angio-IRM ou artériographie des vaisseaux du cou ;
 - échocardiographie trans-œsophagienne ;
 - biologie spécialisée.

6. Les explorations cardiologiques

1. L'ECG 12 dériviations

Systématique, il permet le dépistage :

- des troubles du rythme : arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), flutter, troubles de la conduction ;
- de l'hypertrophie auriculaire gauche, de l'hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles de la repolarisation.

Cependant, il a plusieurs limites, notamment : l'ACFA paroxystique responsable dans 30 % des cas des AIC.

2. L'échocardiographie trans-thoracique (ETT)

Outil très rentable pour l'identification des sources d'embolie, il met en évidence une cause cardiaque d'embolie dans 4% des cas en objectivant la cardiopathie sous-jacente avec une sensibilité meilleure en présence d'une histoire clinique cardiologique (19%).

Cependant, faut-il la réaliser devant tout AIC ?

Le consensus des indications de l'ETT chez les patients suspects d'AIC a permis des recommandations [6] :

- classe I : chez tous les patients quel que soit l'âge de survenue, qu'il ait ou non une cardiopathie sous-jacente ;
- pour les Nord Américains (AHA /ACC) (5) :
- l'ETT est recommandée si AIC + ATCD cardiopathie et chez les patients d'âge < 45 ans ;
- l'ETT est non recommandée en routine chez les patients d'âge > 45 ans sans ATCD cardiaque.

Tableau 2
ETT et classification des sources cardiaques d'embolie [7]

Risque élevé	Risque modéré	Risque indéterminé ou intermédiaire
Fibrillation auriculaire Maladie de l'oreillette	Calcifications annulaires mitrales	Prolapsus valvulaire mitral
Prothèse valvulaire	Rétrécissement aortique calcifié	Cardiomyopathie hypertrophique
Rétrécissement mitral IDM récent Thrombus VG Tumeur cavités gauches Végétations Cardiomyopathie dilatée Athérome aortique	Contraste spontané auricule gauche Anévrisme du septum interauriculaire Foramen ovale perméable	Réseau de chiari? Filaments valvulaires (strands) Vulnérabilité auriculaire

Les limites de l'ETT

- La mauvaise échogénicité de certains patients
- Les anomalies structurales de petites tailles
- L'accessibilité insuffisante de certaines régions anatomiques du cœur à savoir l'auricule gauche, la cloison inter-auriculaire, région de la fosse ovale et l'aorte thoracique.

3. L'échocardiographie trans-œsophagienne (ETO)

Le consensus sur les indications de l'ETO en cas de suspicion d'AIC [6] :

Classe 1 :

- AIC de cause indéterminée ;
- doute sur une endocardite infectieuse ;

- prothèse valvulaire ;
- valvulopathie mitrale ou aortique ;
- anévrisme du septum interauriculaire ;
- devant une thrombose veineuse périphérique, rechercher une thrombose cardiaque ou un foramen oval perméable (FOP) ;
- chirurgie cardiaque ;
- si forte suspicion de FOP (embolie paradoxale) et ETT douteuse.

ETT et/ou ETO ?

La sensibilité de l'ETO est meilleure, elle sera recommandée si l'ETT est pathologique, non contributive ou douteuse :

- Patients jeunes en cas d'AVC inexplicé
- Patients > 65 ans avec un AVC inexplicé : pas d'indication à l'ETO car l'étiologie la plus fréquente est l'athérome aortique).

En pratique, l'ETT est systématique avec un complément ETO pour les indications ci-dessus.

4. La radiographie du thorax

Elle fait partie du bilan de 2^e intention permettant de montrer la silhouette cardiaque et la crosse de l'aorte.

5. L'enregistrement ambulatoire continu de l'ECG de 24 h (HOLTER ECG)

- Pendant 24 à 48 heures.
- Permet la détection de trouble de rythme paroxystique
- ACFA chez 4,6 % des patients ayant présenté un AIC
- 2^e intention si ECG normal ou en cas d'absence d'autres étiologies de l'AIC
- R-test : 7 jours, fait partie des « enregistreurs d'événements » qui ne font qu'enregistrer quelques passages dysrythmiques, soit à la demande, soit de manière automatique par la détection d'événement rythmologiques. Il est indiqué en cas de négativité du holter ECG avec absence d'autres étiologies de l'AVC.

7. Implications thérapeutiques

a. En cas de la fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) est la cause la plus fréquente des arythmies cardiaques soutenues, la prévalence de

la maladie augmente avec l'âge, atteignant un pic de 5% chez les plus de 65 ans. Elle constitue 10% des étiologies des AIC et 50% des étiologies des AIC d'origine cardio-embolique.

La perte de la contraction auriculaire dans la FA entraîne une stase d'autant plus marquée dans l'auricule gauche. Cette stase est associée à des concentrations accrues de fibrinogène, de D-dimères et de facteurs de von Willbrand qui sont les principaux marqueurs d'un état prothrombotique [8].

Le traitement de la fibrillation auriculaire vise à restaurer un rythme sinusal, le contrôle de la fréquence ventriculaire et la prévention des accidents thrombo-emboliques [11]. Il n'a pas été démontré qu'une restauration du rythme sinusal serait plus bénéfique qu'un ralentissement de la fréquence ventriculaire [9].

L'anti-coagulation sera entreprise en fonction du score de risque thrombo-embolique CHADSVASC2.

CHA2DS2 – VASC RISK CRITERIA	SCORE
Insuffisance cardiaque congestive ou FEVG < 40%	1
HTA	1
AVC, AIT, événement thrombo-embolique	1
Âge entre 65 et 74 ans	1
Âge > 75	2
Diabète	1
Sexe féminin	1
Score maximal	9

b. En cas de foramen oval perméable (FOP) associé ou non à l'anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA)

Le FOP est un chenal inter-auriculaire qui se ferme normalement après la naissance lorsque la pression

de l'oreillette gauche dépasse celle de la droite ; chez 30% de la population il reste ouvert, créant un potentiel shunt droite-gauche ; dans 20% des cas il est associé à un ASIA [10].

Le risque d'AVC est augmenté lorsque ces 2 anomalies coexistent, le mécanisme étant une embolie paradoxale [10]. Les options thérapeutiques tendent vers les antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires et anticoagulants) ; la fermeture du FOP par voie chirurgicale ou endovasculaire fait couler beaucoup d'encre car elle ne dispense pas du traitement antithrombotique, astreignant chez le sujet jeune. En pratique, chez les patients ayant un FOP isolé, un traitement antiagrégant plaquettaire est suffisant, le risque de récurrence étant faible.

Chez les jeunes porteurs des deux anomalies, sans autre cause évidente d'AVC, un traitement anticoagulant oral est proposé. La fermeture du FOP est réservée aux patients ayant un AVC récidivant malgré un traitement antithrombotique bien mené [11].

Conclusion

Au cours des deux dernières décennies, d'énormes progrès ont été réalisés dans le diagnostic non invasif des AIC cardio-emboliques ainsi que dans l'établissement fondé sur des preuves de recommandations pour la prévention des récurrences des AVC cardio-emboliques.

L'échocardiographie peut fournir d'importants renseignements étiologiques, bien que son utilisation ne soit pas systématique chez tous les patients ayant un AIC. La fibrillation auriculaire est de loin la cause la plus fréquente des AVC cardio-emboliques ainsi que des conséquences qui lui sont imputables : mortalité, invalidité et impact socio-économique, d'où le bénéfice de développer des méthodes plus sensibles pour identifier la FA paroxystique, avec des traitements plus sûrs, définitifs et moins invasifs (radiofréquence, stimulation), sans négliger le contrôle optimal de l'anticoagulation.

Bibliographie

1. Classification of Stroke Subtypes; *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:493-501.
2. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et coll: Early Clinical Differentiation of Cerebral Infarction from Severe Atherosclerotic Stenosis and Cardioembolism. *Stroke* 1992; 23: 486-91.
3. Wessels T, Wessels C, et coll: Contribution of Diffusion Weighted Imaging in Determination of Stroke Etiology. *AM J Neuroradiol* 2006; 27:35-39.
4. Ferro JM: Cardioembolic Stroke: An Update. *The Lancet Neurology* 2003; 2(3): 177-88.
5. Adams HP et al. AHA Guidelines: Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
6. Cohen et al. Recommandations de la SFC.arch Mal Cœur et Vaiss. 2003; 96:223-63
7. GUYAT et al. grades of recommandations fo antithrombotic agent. *Chest* 2001; 119: 3-7.
8. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett EL. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 826-29.
9. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002; 359: 593-603.
10. Mas JL. Patent foramen ovale and stroke. *Pract. Neurol.* 2006;3: 4-11.
11. Mess SR, Silverman IE, Kizer JR. et al. Practice parameter : reccurent stroke with patent foramen ovale and atrial septum aneurysm. *Neurology* 2007; 62: 1402-50.



Accidents thromboemboliques et voyages aériens

F. Miftah, I. Gueroui,
M. Raissouni, A. Benyass
Services de Cardiologie,
Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V, Rabat

Résumé

La relation entre voyages aériens et accidents thromboemboliques est maintenant bien établie.

Le risque augmente significativement pour les vols de plus de 5 000 km.

Il semble que les femmes soient plus exposées à ces accidents.

Cependant, de nombreuses inconnues demeurent, en particulier le rôle potentiel d'autres facteurs de risque. Ainsi, le rôle de l'hypoxie et de l'hypobarie, le rôle de la classe du voyage et le rôle des facteurs de risque thromboembolique habituels demeurent incertains.

Il en résulte que la stratégie prophylactique à mettre en œuvre doit reposer sur la combinaison de deux facteurs de risque : le voyage (en particulier sa durée) et le patient (et son risque thromboembolique intrinsèque).

Les mesures prophylactiques comportementales sont d'indication très large. Le port de chaussettes de contention est largement recommandé.

Le recours à une prophylaxie pharmacologique doit être rare et discuté au cas par cas.

Mots clés : voyages aériens, accidents thromboemboliques, syndrome de la classe économique.

Abstract

Relation between air travel and thromboembolic events is clearly demonstrated.

The risk increases for travel of more than 5 000 km.

Women are suspected to have an increased risk.

However, the role of other potential thromboembolic risk factors remains unknown. The role of hypoxia and hypobaria, of the class traveled and of usual thromboembolic risk factors are unclear.

Then, prophylactic strategy has to be decided regarding risk related to both travel and patient.

Compartmental prophylactic therapy is largely indicated.

Elastic stocking is widely recommended.

Pharmacologic prophylactic therapy should be rarely indicated and discussed case by case.

Key-words : Air travel, thromboembolic events, economy class syndrome.

Depuis la création des premières compagnies aériennes en 1920, la croissance du trafic aérien n'a cessé d'augmenter. L'augmentation du nombre de passagers, d'une part, et de la distance parcourue, d'autre part, ont fait émerger la question des accidents thromboemboliques survenant à bord des avions. Dès 1954, Homans évoquait l'hypothèse d'une relation entre la survenue d'accidents vasculaires, événements thromboemboliques et ischémie artérielle et les voyages en avion [1]. En 1977 apparut la notion de « syndrome de la classe économique » [2]. Une centaine d'observations publiées jusqu'à ce jour ont évoqué la relation entre les voyages en avion et la survenue d'accidents thromboemboliques [3].

Accidents thromboemboliques et voyages en avion : mythe ou réalité ?

Arguments physiopathologiques

Se basant sur la triade de Virchow, la physiopathologie de ces événements est rapidement élucidée. La compression prolongée des cuisses sur le bord d'un siège serait à l'origine de lésions endothéliales. La stase veineuse est favorisée par la position assise prolongée. En position assise, les valvules veineuses sont immobiles, flottent librement dans le flux sanguin et demeurent perméables. Les muscles des mollets sont au repos, ce qui contribue à

ralentir le flux sanguin et la vidange. La combinaison de l'absence d'activité et de l'inertie des valvules en position assise contribue à majorer la stase veineuse. Après une heure en position assise, l'hématocrite augmente de 30% et la protidémie de 40%, entraînant hémococoncentration et augmentation de viscosité propices au développement d'un thrombus [4-5].

La déshydratation provoquée par la faible hygrométrie dans la cabine (10% environ), l'insuffisance d'ingestion d'eau et l'effet diurétique de l'alcool, dont la consommation est fréquente au cours des vols de longue durée, contribueraient à majorer ces effets. Une augmentation de l'activation plaquettaire et une augmentation anormale de la coagulation ont aussi été rapportées. Cependant, les effets sur l'hémostase sont plus difficiles à évaluer prospectivement. Les résultats des récentes études réalisées en caisson sont contradictoires [6]. Les spécificités de risque liées à l'hypobarie et l'hypoxie induites par le transport aérien demeurent discutées [7-9]. Finalement, le risque semble essentiellement lié à la position assise prolongée [10]. Il n'est donc pas l'apanage des voyages en avion. Tous les modes de transport, voire toutes les situations à l'origine d'une position assise prolongée, sont concernés. Ainsi, le train, la voiture, mais aussi le théâtre, voire le travail de bureau ont été incriminés [11-12].

Etudes et essais cliniques

En 1999, la fréquence de survenue d'une embolie pulmonaire a été estimée à 0,5 cas par million de passagers arrivant aux aéroports de Paris [13]. Bien que ce travail ait quantifié pour la première fois la relation accidents thromboemboliques/ voyages en avion, il ne suffisait pas pour autant à la démontrer.

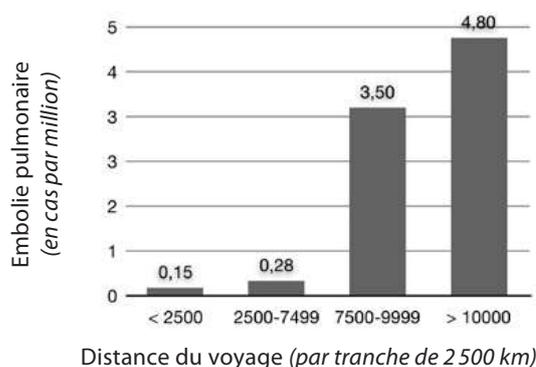
La relation entre la survenue d'une embolie pulmonaire et les voyages aériens est rappelée en 2001 dans le titre d'un éditorial du British Medical Journal : « Pulmonary embolism after air travel may occur by chance alone » [14]. Ainsi, une embolie pulmonaire a d'autant plus de chance de survenir lors d'un voyage que ce voyage est long. Cette hypothèse était soutenue par deux études dont une est cas-témoins et l'autre est échographique [10-15].

L'étude cas-témoins a fait apparaître le voyage (en voiture et en avion) comme un facteur de risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avec un odd ratio de 3,98 [10]. Cependant, elle a fait l'objet de réserves méthodologiques [11]. L'étude échographique a permis de diagnostiquer la présence d'une thrombose

veineuse profonde asymptomatique chez 10% des 231 personnes ayant effectué un vol de huit heures (avec un examen normal au départ). Cette étude a fait aussi l'objet de réserves méthodologiques [15].

En 2001, une équipe d'urgentistes français a testé l'hypothèse d'une relation entre la durée du voyage et la survenue d'une embolie pulmonaire [16]. Plus de 135 millions de passagers provenant de plus de 100 pays ont constitué le groupe témoin. Ils ont été classés en fonction de la durée du vol, ainsi que les 56 patients victimes d'embolie pulmonaire. L'incidence des embolies pulmonaires était de 0,4 cas par million de passagers. Elle atteignait 4,8 cas par million pour les vols de plus de 10 000 km. La cassure dans la courbe pour les voyages de 5 000 à 7 500 km démontre que ce n'est pas l'augmentation de la période d'observation qui explique l'augmentation des embolies pulmonaires lors des voyages les plus longs (figure 1). Ce résultat mérite un commentaire. Il sous-estime l'incidence des événements. En effet, seuls des patients ayant eu une embolie pulmonaire grave ont été inclus. Les patients avec une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire non grave ou victimes d'un arrêt cardiaque n'ont pas été inclus. Dans 86% des cas, les symptômes d'embolie pulmonaire survenaient au lever du patient ou dès ses premiers pas, à la sortie de l'avion, sur la passerelle. Ce qui renforce l'idée que dans ces circonstances, le diagnostic d'embolie pulmonaire doit être considéré en priorité. Ces résultats ont été rapidement confirmés par une étude espagnole de méthodologie similaire [17]. L'incidence de l'embolie pulmonaire trouvée à l'aéroport de Madrid était, au dixième près, la même que celle que les Français avaient rapportée : 0,39 cas par millions de passagers. La courbe de l'incidence des embolies pulmonaires en fonction de la distance était identique à celle précédemment établie.

Figure 1
Incidence des embolies pulmonaires au cours des voyages aériens en fonction de la distance du voyage



S'il est admis que le risque dépend de la durée du voyage, aucun autre facteur de risque spécifique n'a été identifié [19,20]. En effet, la mise en évidence de facteurs de risque se heurte aux problèmes méthodologiques déjà évoqués. Cela est illustré par le fait qu'aucune étude n'ait pu, à ce jour, confirmer ou infirmer le risque lié au voyage en classe économique [2].

De façon similaire, plusieurs auteurs ont observé que les femmes étaient particulièrement concernées par le risque d'accident thromboembolique. Ce chiffre est de l'ordre de 70% dans la plupart des études [18-20]. Il atteint 90% dans une étude japonaise [20]. La confirmation de ce risque reposait sur la constitution d'un groupe témoin adapté [21,22]. Ce groupe témoin était constitué de passagers arrivant à Tahiti. Le plus court des vols permettant de s'y rendre est de 4100 km. Les passagers de ces vols ont constitué un groupe témoin de 540734 personnes. Le sex-ratio dans ce groupe a été comparé, en fonction de la durée du voyage, avec celui de 116 patients victimes d'une embolie pulmonaire après un voyage de longue durée. L'incidence des embolies pulmonaires, pour les voyages de plus de 10 000 km, était de 7,2 (7,7-7,3) cas par million de passagers pour les femmes et de 2,3 (2,3-2,4) pour les hommes. Un tel risque lié au sexe n'est pas observé dans la population générale des patients présentant une embolie pulmonaire [23]. Si certains auteurs ont évoqué des explications hormonales, d'autres ont proposé des explications physiques ou comportementales [23-25]. Les femmes étant de plus petite taille, elles seraient plus exposées à la compression des membres inférieurs sur le bord de leur siège. Cela favoriserait la stase sanguine et les lésions vasculaires et ainsi la survenue d'une thrombose veineuse profonde [24]. Par ailleurs, les femmes oseraient moins que les hommes déranger leur voisin, ce qui favoriserait leur immobilité pendant le voyage.

Dans une étude cas-témoins récente, nous avons observé que la taille des patients victimes d'un accident thromboembolique après un voyage ne différait pas significativement de celle de patients victimes d'un accident thromboembolique sans avoir voyagé. De la même façon, ces patients n'avaient pas plus de troubles de l'hémostase que les patients du groupe contrôle. Plus globalement, il en était de même pour l'ensemble des facteurs de risque thromboembolique. Cela renforce le rôle propre du voyage et est cohérent avec les données de la littérature. Aucun facteur de risque spécifique de survenue d'accident thromboembolique lié aux voyages en avion n'a été identifié à ce jour. Le rôle de la classe du voyage n'est pas connu ainsi que celui de l'hypoxie et de

l'hypobarie. L'effet des anomalies de l'hémostase n'est de même pas connu. Les études réalisées suggèrent que le rôle de ces facteurs est mineur et bien moindre que le risque lié au voyage lui-même. Cela sert de base à l'élaboration d'une stratégie prophylactique [25].

Prophylaxie thromboembolique lors des voyages en avion

La relation entre le voyage en avion et la survenue d'une embolie pulmonaire étant démontrée, la question principale est celle de la prévention. En l'absence d'identification de facteurs de risque spécifique, l'issue est de s'en remettre à ce qui est connu pour le risque de l'embolie pulmonaire dans la population générale. Et de considérer que sont à risque tous les passagers qui effectuent un vol de plus de 5 000 km et tous ceux qui effectuent un vol de moindre distance mais présentant d'autres facteurs de risque thromboembolique. Toutefois, la combinaison de ces critères, longueur du voyage et facteurs de risque personnels, innés ou acquis, pour évaluer un risque individuel et définir une stratégie de prophylaxie demeure incertaine. En 2008, un consensus international a été proposé [26]. La stratégie prophylactique repose sur trois séries de mesures. Toutes n'ont pas été solidement validées.

Mesures comportementales

Les mesures comportementales reposent sur une bonne hydratation, l'abstinence de consommation de sédatif, d'alcool et de tabac, le port de vêtements ne gênant pas la circulation sanguine (chaussettes et pantalon en particulier), les mouvements réguliers des membres inférieurs et la déambulation régulière dans l'avion [22-25]. Le bénéfice réel de ces mesures n'a pas été démontré. Néanmoins, s'agissant de mesures qui ne sont pas dispendieuses et ne présentent aucun risque, elles sont largement recommandées [22]. Leur application se heurte cependant à l'impérieuse nécessité d'obtenir un compromis entre les contraintes liées à leur application et les conditions de confort et de sécurité à respecter dans les avions. Nombre de compagnies aériennes ont entamé une réflexion sur ce sujet et proposent parfois à leurs passagers l'application de tout ou partie de ces recommandations.

Mesures physiques : port de chaussettes de contention

Le port de chaussettes de contention est la seule méthode prophylactique dont l'intérêt soit réellement établi [26]. Cette méthode de prévention étant d'un coût limité et sans risque, elle est largement recommandée.

Mesures pharmacologiques

S'il a été démontré que la prise d'aspirine était sans intérêt [26], la question du recours aux anticoagulants

reste posée. L'étude de la balance bénéfico-risque prend ici tout son sens. Les preuves de l'intérêt du recours à un traitement prophylactique par héparine de bas poids moléculaire semblent insuffisantes pour en recommander un usage autrement qu'au cas par cas [27]. La place déterminante du voyage par lui-même doit inciter à recommander largement les mesures prophylactiques, y compris pour les patients qui ne présentent pas ou peu de facteurs de risques thromboemboliques intrinsèques.

Bibliographie

1. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954; 250: 148-9.
2. Symington IS, Stack BH. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 138-40.
3. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988; 2: 497-8.
4. Mittermayr M, Fries D, Gruber H et al. Leg edema formation and venous blood flow velocity during a simulated long-haul flight. *Thromb Res* 2007; 120: 497-504.
5. Landgraf H, Vanselow B, Schulte-Huermann D, Mulmann MV, Bergau L. Economy class syndrome: rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65: 930-5.
6. Toff WD, Jones CI, Ford I et al. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA* 2006; 295: 2251-61.
7. Stricker H, Colucci G, Godio M, Mossi G, Mombelli G. The influence of a prolonged sitting position on the biochemical markers of coagulation activation in healthy subjects: evidence of reduced thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 380-1.
8. Dalen JE. Economy class syndrome: too much flying or too much sitting? *Arch Intern Med* 2003; 163: 2674-6.
9. Lapostolle F, Boccar A, Lapandry C, Adnet F. Thromboembolic events related to travel, with the train too. *Presse Med* 2004; 33: 453-5.
10. Beasley R, Heuser P, Raymond N. SIT (seated immobility thromboembolism) syndrome: a 21st century lifestyle hazard. *N Z Med J* 2005; 118: U1376.
11. Egermayer P. The "economy class syndrome": problems with the assessment of risk factors for venous thromboembolism. *Chest* 2001; 120: 1047-8.
12. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-9.
13. Clerehugh M, Caillard G. Thromboembolic syndrome from prolonged sitting and flights of long duration: experience of the Emergency Medical Service of the Paris Airports. *Bull Acad Natl Med* 1999; 183: 985-97 (discussion 97-1001).
14. Davis RM. Air travel and risk of venous thromboembolism. Pulmonary embolism after air travel may occur by chance alone. *BMJ* 2001; 322: 1184.
15. Tracy JA, Edlow JA. Ultrasound diagnosis of deep venous thrombosis. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 775-96 (x).
16. Lapostolle F, Surget V, Borron SW et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-83.
17. Perez-Rodriguez E, Jimenez D, Diaz G et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2766-70.
18. Lubetsky A. Prophylaxis for travel-related thrombosis? No. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2092-3.
19. Brenner B. Prophylaxis for travel-related thrombosis? Yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2089-91.
20. Morio H, Fujimori Y, Terasawa K et al. Pulmonary thromboembolism associated with air travel in Japan. *Circ J* 2005; 69: 1297-301.
21. Aryal KR, Al-Khaffaf H. Venous thromboembolic complications following air travel: what's the quantitative risk? A literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 187-99.
22. Lapostolle F, Catineau J, Lapandry C, Adnet F. Venous thromboembolism in long-distance air travellers. *Lancet* 2004; 363: 896 (author reply-7).
23. Lapostolle F, Le Toumelin P, Chassery C et al. Gender as a risk factor for pulmonary embolism after air travel. *Thromb Haemost* 2009; 102: 1165-8.
24. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 37: 311-7.
25. Lapostolle F, Lapandry C, Adnet F. *Presse Med*. 2012; 41: 234-238.
26. Schobersberger W, Toff WD, Eklof B et al. Traveller's thrombosis: international consensus statement. *Vasa* 2008; 37: 311-7.
27. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study—prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 2002; 53: 1-6.

Le postconditionnement : la cardioprotection par excellence

K. Sahib, D. Benzarouel,
M. El Hattouï
Service de cardiologie, CHU
Mohammed VI, Marrakech

Résumé

Le postconditionnement consiste à appliquer des périodes brèves d'ischémie/reperfusion immédiatement après la reperfusion. Il s'agit d'un puissant mécanisme cardioprotecteur contre les lésions myocardiques induites par l'ischémie et la reperfusion au cours de l'infarctus du myocarde.

On distingue le postconditionnement ischémique et le postconditionnement pharmacologique, et pratiquement tous les deux passent par la fermeture du pore de perméabilité mitochondriale.

Le champ d'application du postconditionnement ne demande qu'à être investigué.

Il est essentiel de déterminer par de futures études si cette cardioprotection entraîne une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche, voire une atténuation de la morbi-mortalité et ce, afin de pouvoir étendre l'application à l'ensemble des patients ayant un infarctus du myocarde.

Mots-clés : Postconditionnement ischémique, reperfusion, lésion, pore de perméabilité mitochondriale, infarctus du myocarde, postconditionnement pharmacologique.

Summary

Postconditioning consists in applying short periods of ischemia/reperfusion immediately after reperfusion. In fact, it is a strong cardioprotector mechanism against the injuries caused by ischemia and reperfusion during myocardial infarction.

There are two kinds of postconditioning, the ischemic one and the pharmacological one; and practically, both go through the mitochondrial permeability transition pore closing.

The application field of the postconditioning is awaiting to be investigated.

It is essential to determine, via future studies, if this cardioprotection brings about an improvement of left ventricular ejection fraction and even a decrease in morbidity. The application of all this could then be extended to all the patients with myocardial infarction.

Key-words : Ischemic postconditioning, reperfusion, injury, mitochondrial permeability transition pore, myocardial infarction, pharmacological postconditioning.

I. Introduction

Le postconditionnement ischémique consiste à provoquer de courtes périodes d'ischémie/reperfusion immédiatement après la reperfusion. Il s'agit d'un mécanisme cardio-protecteur contre les conséquences de l'infarctus du myocarde. Le postconditionnement permet une limitation importante (30 à 70 %) de la taille de l'infarctus du myocarde, celle-ci est due aussi bien à la lésion d'ischémie qu'à la lésion de reperfusion et constitue un déterminant pronostique majeur.

Le postconditionnement est un concept relativement récent et original car jusque là aucune thérapeutique ne ciblait les phénomènes délétères se produisant lors des toute premières minutes suivant la reperfusion.

On distingue le postconditionnement ischémique ou mécanique et le post-conditionnement pharmacologique ; la mitochondrie en est le principal acteur.

Il est possible d'appliquer un protocole comparable au postconditionnement lors de l'angioplastie réalisée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

II. Données anatomo-physiologiques

L'unité fonctionnelle du myocarde est le cardiomyocyte, qui a une structure complexe :

- un noyau unique central;
- du matériel contractile: les sarcomères faits de myofilaments d'actine et de myosine;
- des organites cytoplasmiques: les mitochondries (schémas 1 et 2) et le réticulum sarcoplasmique;

- le sarcolemme, qui comporte plusieurs récepteurs membranaires et des canaux ioniques.

Les facteurs métaboliques du cardiomyocyte sont :

1. des substances vasoactives telles que le NO et la prostacycline sécrétés par l'endothélium en réponse à des messages chimiques, hormonaux, métaboliques et mécaniques ;
2. l'adénosine qui entraîne une vasodilatation importante, rapide et transitoire avant d'être réabsorbée pour être réutilisée.

Schéma 1

La structure de la mitochondrie

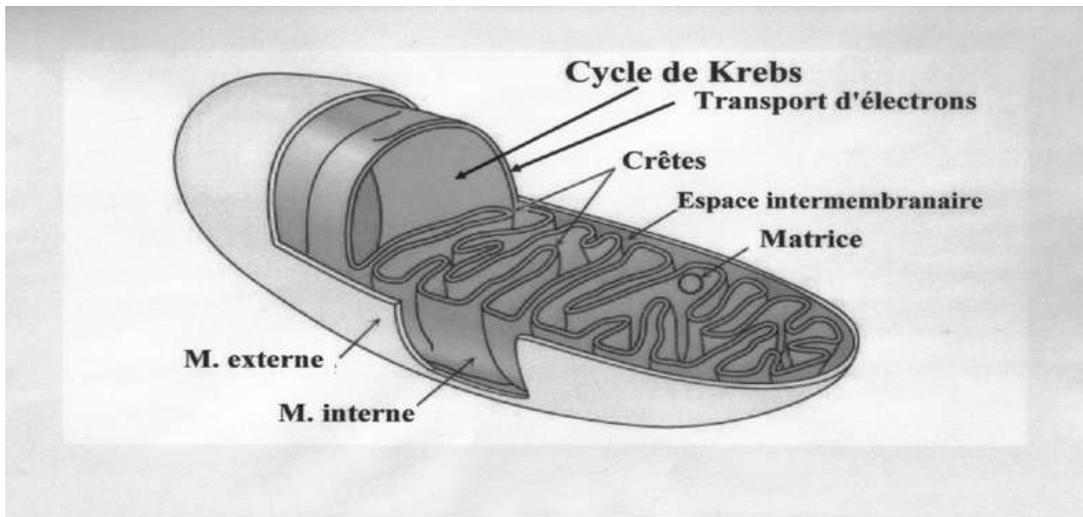
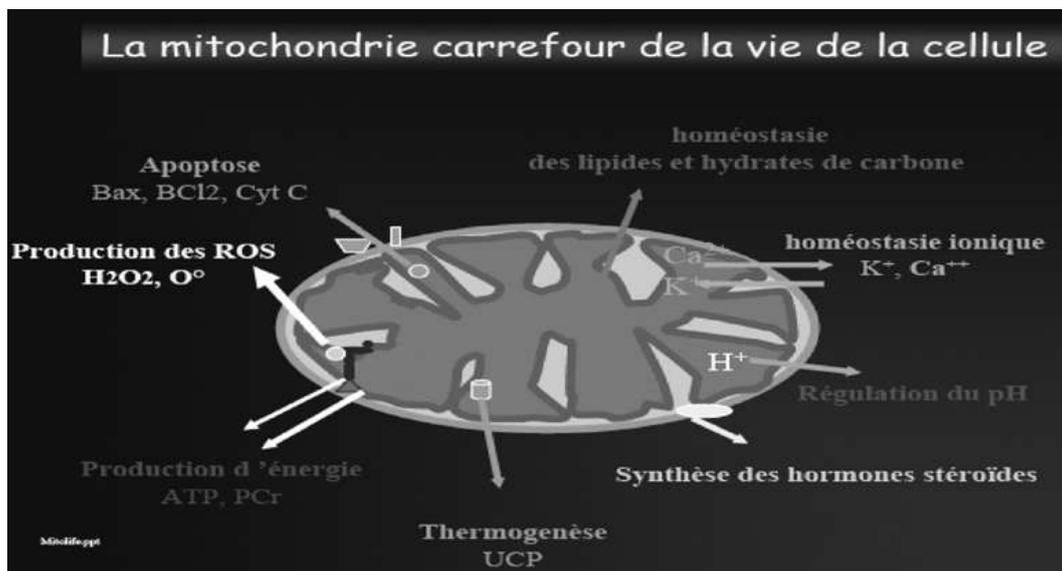


Schéma 2

Les différentes fonctions de la mitochondrie



Le métabolisme cardiaque

Le cœur est un véritable « omnivore » métabolique, puisant son énergie de l'ATP issu de l'oxydation des substrats. Normalement, ce phénomène se produit en aérobose et provient essentiellement des acides gras (70%) mais également du glucose, des lactates, des acides aminés et des corps cétoniques. Le rendement énergétique le plus important est apporté par les acides gras qui produisent 130 molécules d'ATP contre seulement 38 pour le glucose et 18 pour une molécule de lactate. En cas d'ischémie, le métabolisme est orienté vers la voie anaérobie qui utilise essentiellement le glucose et les lactates. Néanmoins, le rendement de cette voie est faible puisqu'une molécule de glucose produira uniquement 2 molécules d'ATP contre 38 en présence d'oxygène [13].

III. Physiopathologie de l'ischémie et de la lésion de reperfusion

A. Au cours de l'ischémie

Les processus cellulaires dépendant de l'O₂ sont perturbés, provoquant une chute des niveaux d'ATP et le changement du métabolisme vers la glycolyse.

L'acide lactique augmente en réponse au processus métabolique anaérobie, et le pH intracellulaire diminue. L'excès de protons dans le cytoplasme active l'échangeur Na⁺/H⁺ et charge la cellule en Na⁺. La pompe Na⁺/K⁺

ATPase qui régule les niveaux de Na⁺ est incapable de fonctionner, aboutissant à un manque d'ATP.

Le résultat est l'accumulation de Na⁺ dans la cellule et l'inversion de l'antipore Na⁺/Ca²⁺ : les niveaux du calcium cytosolique et mitochondrial sont augmentés [1].

La lésion myocardique se manifeste par la combinaison :

- d'une mort cellulaire myocardique ;
- d'une arythmie ;
- d'une dysfonction microvasculaire.

La durée et l'importance de l'ischémie sont des déterminants majeurs de la lésion d'ischémie-reperfusion [4], évaluée par les mesures à la fois de la taille de l'infarctus et des conséquences cliniques.

B. Au cours de la reperfusion

La description du phénomène de postconditionnement a réactivé le débat sur l'existence de la « nécrose de reperfusion ». La preuve de cette « nécrose de reperfusion » qui pourrait compter pour 50% de la taille finale de l'IDM est apportée expérimentalement par le fait que des interventions qui n'ont lieu qu'au moment de la désocclusion coronaire sont capables de réduire considérablement la taille de l'IDM au cours de la reperfusion [3].

La taille totale de l'IDM est donc due non seulement à la lésion d'ischémie mais aussi à la lésion de reperfusion (schéma 4).

Schéma 3

Le découplage métabolique et la surcharge calcique

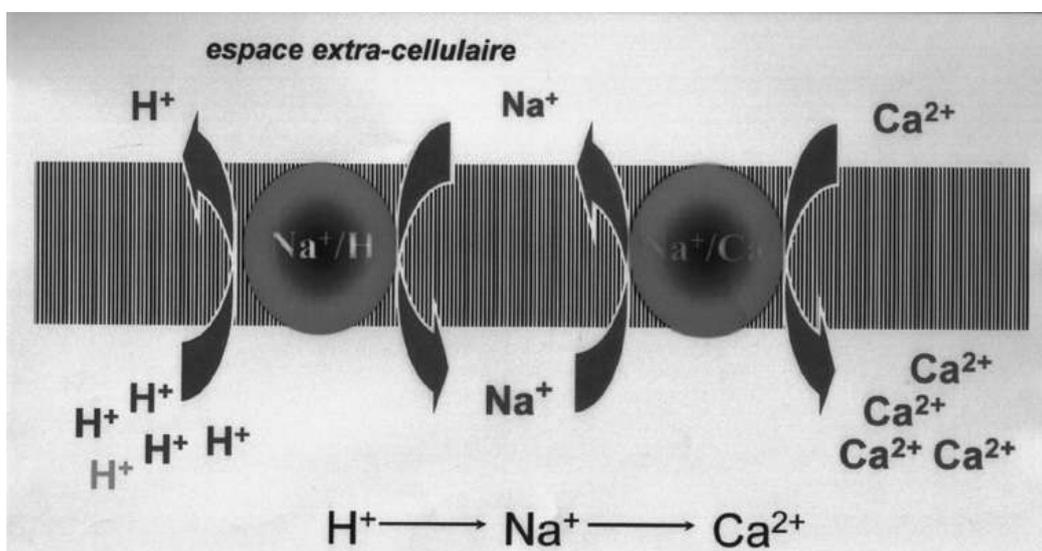
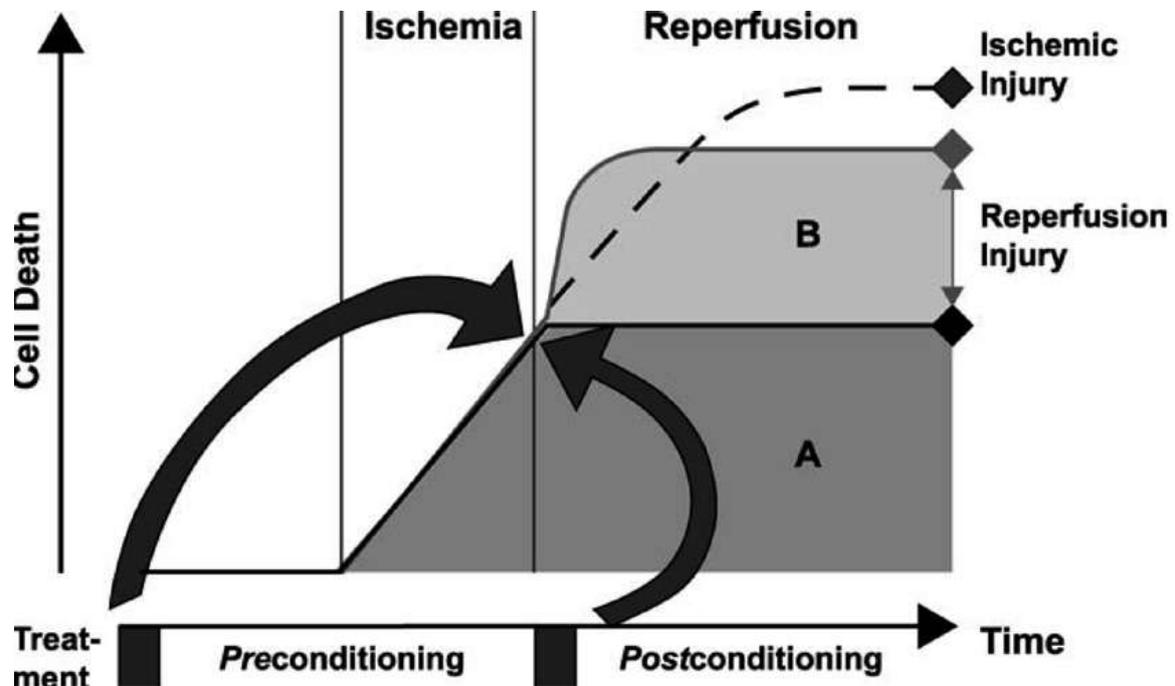


Schéma 4

La démonstration de « la lésion de reperfusion » :

Protocole expérimental : une partie des cellules qui meurent après ischémie-reperfusion est irréversiblement lésée au cours de l'ischémie (A) alors que l'autre partie est lésée pendant la reperfusion (B)
D'après Garcia Dorado and Piper [6]



L'oxygénation est restaurée, mais les complexes de la chaîne respiratoire sont réduits, et les formes réactives d'O₂ (FRO) telles que les anions superoxydes, les peroxydes d'hydrogène et l'hydroxyles sont produits. La combinaison d'un niveau élevé de Ca²⁺, de FRO et l'augmentation du pH résulte de l'ouverture du pore de perméabilité mitochondrial (PPM). Comme une certaine production d'ATP est restaurée, il y a une activation contractile excessive (hypercontracture). L'effet mécanique se propage aux cellules adjacentes à travers les jonctions communicantes et peut entraîner la rupture du sarcolemme. Ces processus aboutissent à la mort cellulaire par nécrose et apoptose et ont un rôle crucial dans les lésions de reperfusion.

IV. Evolution des idées

En 2003, Zhao *et al.* découvrent pour la première fois le concept de postconditionnement. Dans un modèle d'infarctus expérimental chez le chien, ils ont démontré que la réalisation de 3 épisodes d'ischémie

de 30 secondes séparés chacun de 30 secondes juste après une occlusion chronique prolongée de 60 minutes réduisait la taille de l'IDM de 50%.

Plusieurs travaux expérimentaux montrent qu'il existe une « fenêtré de tir » très étroite dans le postconditionnement ischémique, qui se situe dans les toute premières minutes de la reperfusion.

En 2005, Ovize *et al.* démontrent dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez le lapin que le postconditionnement module l'ouverture lors des premières minutes de reperfusion du pore de transition de perméabilité mitochondrial.

En 2005, Staat *et al.* montrent l'effet bénéfique du PCI concernant la réduction de la taille de l'IDM chez l'homme dans une étude multicentrique randomisée et contrôlée.

Mais il sera essentiel de déterminer par de futures études si cette réduction de la taille de l'IDM se traduit à distance par une limitation du remodelage du VG, une amélioration de la fraction d'éjection du VG, voire une atténuation de la morbi-mortalité.

V. Mécanismes moléculaires du postconditionnement

A. Le postconditionnement ischémique (PCI)

Le mécanisme d'action du postconditionnement ischémique est incomplètement élucidé, mais il s'appuie quasiment sur les mêmes voies de signalisation cytoprotectrices ubiquitaires que le préconditionnement. Cependant, l'adénosine, qui est un puissant agent du pré-conditionnement, intervient peu dans le postconditionnement, ce qui suggère que le moment de sa mise en jeu est crucial.

Les voies du postconditionnement ischémique convergent toutes pour empêcher l'ouverture du pore de perméabilité mitochondriale.

Parmi les voies de signalisation du postconditionnement ischémique existe la voie RISKS (Reperfusion Injury Salvage Kinases) mettant en jeu des enzymes dites de pro-survie [1]:

Fixation de ligands

(Adénosine+/-, bradykinine, érythropoïétine, glucagon-like peptid)

Récepteurs couplés à la protéine G



Cascade d'événements



Production d'enzymes de pro-survie (GSK:glycogène synthase kinase, PLC: phospholipase P, IP3: inositol tri-phosphate, MAPK: protéine kinase activée par mitogène)



Activation endothéliale de l'oxyde nitrique synthase



NO limitation de la mort cellulaire →

La voie d'inhibition de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale constitue le point de convergence de toutes les signalisations du post-conditionnement, qu'il soit ischémique ou pharmacologique. Le PPM est un mégacanal situé dans la membrane interne de la mitochondrie. Il comprend un translocateur nucléotide adénine, la cyclophyline D, des hexokinases, un récepteur de benzodiazépine et

une créatine kinase. Ce pore est fermé en conditions normales, et son ouverture constitue un point de non-retour vers la mort cellulaire.

Les conditions favorables à l'ouverture du PPM sont la diminution de l'ATP, l'accumulation du calcium dans la mitochondrie et la surproduction de radicaux libres d'oxygène. Des travaux fondamentaux sont nécessaires pour comprendre comment le postconditionnement ischémique modifie exactement la fonction du PPM.

Un autre mécanisme du postconditionnement ischémique est représenté par la modulation métabolique; ce concept est basé sur le fait que le passage vers le métabolisme des acides gras durant l'ischémie est nuisible et que l'insuline peut conduire le glucose dans les cellules, lui fournissant un substrat pour la glycolyse anaérobie, mais ce mécanisme ne participe pas très significativement au postconditionnement.

Le postconditionnement peut passer aussi par le ciblage des différentes lésions de reperfusion :

- le ciblage de la lésion mécanique d'hypercontracture : il a pour but de contrecarrer le flux calcique et la propagation du flux à travers les jonctions communicantes des cellules ; Inserte et al ont mis en évidence la valeur potentielle des futures recherches dans ces nouvelles cibles ;
- le ciblage des radicaux libres : bien que les FRO soient considérés comme nuisibles, certains d'entre eux semblent avoir des effets bénéfiques cardioprotecteurs au moment de la reperfusion ;
- la voie de l'oxyde nitrique (NO) : le NO est une molécule-clé dans la régulation cardio-vasculaire ; il existe aussi une preuve expérimentale importante qu'il a aussi un rôle cardioprotecteur ;
- le peptide atrial natriurétique induit la cardioprotection comme le confirment plusieurs études expérimentales.

D'autres mécanismes interviennent dans le postconditionnement, à savoir le blocage de l'échange Na^+/Ca^{2+} au moment de la reperfusion, ceci est une méthode efficace pour réduire les lésions d'ischémie-reperfusion dans des modèles expérimentaux, mais il n'existe actuellement aucun agent approprié pour l'usage clinique.

Des inhibiteurs de l'échangeur Na^+/H^+ tels que le cariporide ont prouvé leur efficacité expérimentalement et cliniquement chez des patients qui vont subir une chirurgie cardiaque et non dans l'infarctus du myocarde.

Le canal potassique, sensible à l'ATP, a un rôle confirmé dans le pré-conditionnement, mais pas encore dans le postconditionnement.

B. Le postconditionnement pharmacologique

Il existe des agents pharmacologiques qui induisent une cardioprotection en mimant les mécanismes du post-conditionnement ischémique :

- la cyclosporine est un puissant agent cardioprotecteur qui inhibe l'ouverture du PPM en se fixant sur la cyclophiline [5] ;
- les agonistes opioïdes peuvent induire la cardioprotection (morphine) ;
- certains inhibiteurs calciques (le vérapamil et le diltiazem) ont des effets bénéfiques sur la récupération de la fonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde ;
- la trimétazidine est un agent complexe avec des effets métaboliques et antioxydants, il a été évalué dans l'étude EMPI-FR, mais celle-ci n'a détecté aucun effet sur la mortalité ;
- la perfusion de NO est considérée maintenant comme une méthode permettant de reconstituer la phase de reperfusion et de limiter la lésion.

VI. Les applications du postconditionnement

Il y a plusieurs applications au postconditionnement (PC) :

- le PC ischémique par angioplastie coronaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde limite la taille des lésions ;
- dans l'accident vasculaire cérébral le PC a comme effet la prévention de la mort cellulaire ;

- le PC a des applications directes dans la conservation des greffons ;
- le PC a des applications dans l'état de choc ou l'arrêt cardiaque : un modèle d'arrêt cardiaque chez le lapin a démontré l'intérêt d'administrer au moment de la réanimation un inhibiteur du PPM pour limiter le syndrome post-arrêt cardiaque.

VII. Les limites du postconditionnement

L'une des limites du postconditionnement est le fait qu'il n'est applicable qu'aux patients revascularisés par angioplastie coronaire et non par thrombolyse. De plus, le passage du « bench-to bedside » ne réussit pas toujours, c'est-à-dire que les résultats obtenus expérimentalement ne sont pas toujours superposables à la pratique clinique.

Conclusion

La reperfusion est dans l'infarctus du myocarde « une arme à double tranchant », capable de sauver le myocarde ischémique mais aussi d'induire des lésions au début de la recirculation coronaire.

Le postconditionnement ischémique qui consiste à appliquer des périodes brèves d'ischémie/reperfusion immédiatement après la reperfusion est un puissant mécanisme cardioprotecteur y compris chez l'homme, via l'inhibition du PPM et la limitation importante de la taille de l'IDM qui en est l'application la plus démonstrative.

Il existe aussi le postconditionnement pharmacologique dont l'un des puissants agents est la cyclosporine. Un des challenges sera d'identifier des agents pharmacologiques cardioprotecteurs et d'étendre cette protection à l'ensemble des patients ayant un infarctus du myocarde.



Bibliographie

1. Kharbanda R.K. Conditionnement cardiaque : revue des stratégies évolutives pour réduire la lésion d'ischémie-reperfusion. *Heart*, mars 2011, vol. 2, n° 1 ; 11-21.
2. Staat P, Rioufoul G, Piot C *et al.* Postconditioning the Human Heart. *Circulation* 2005 ; 112:2143-8.
3. Ovize M. Postconditionnement : la nécrose de reperfusion comme cible thérapeutique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 55 (2006) 66-69.
4. Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : S644-S6448.
5. Duchen MR, McGuinness O, Brown LA, Crompton M. On the involvement of a cyclosporin A sensitive mitochondrial pore in myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1993 27: 1790-4.
6. Garcia-Dorado D, Piper HM. Postconditioning: Reperfusion of "reperfusion injury" after hibernation. *Cardiovasc Res* 2006 ; 69: 1-3.
7. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisy O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005 ; 111(2):194-7.
8. Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AI *et al.* Reperfusion syndrome : cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007 ; 41 : 277-93.
9. Valen G, Extracardiac approaches to protecting the heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 ; 35 : 651-7.
10. Halestrap AP, Pasdois P. The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease. *Bioch Biophys Acta* 2009 ; 1787 : 1402-15.
11. Robicsek F, Schaper J. Reperfusion injury : fact or myth ? *J Card Surg* 1997 ; 12 : 133-7.
12. Avkiran M, Cook AR, Cuello F. Targeting Na⁺/H⁺ exchanger regulation for cardiac protection : a RSKy approach, *Curr Opin Pharmacol* 2008 ; 8 : 133-40.
13. Drissi H, Lahlou I, Akoudad H. La circulation coronaire. *Le Journal marocain de cardiologie I* (2010).

Recommandations aux auteurs

La revue marocaine de Cardiologie, organe de presse officiel de la Société marocaine de cardiologie, publie des articles originaux, des mises au point et des faits cliniques concernant le cœur et l'appareil circulatoire, qu'ils aient ou non été présentés à la Société marocaine de cardiologie. Lorsqu'un travail, soumis pour publication dans la revue, fait l'objet d'une demande parallèle de communication, les auteurs doivent le préciser de façon à ce que la publication soit toujours postérieure à la présentation orale. Les articles ne doivent pas être ou avoir été soumis à une autre revue : des exceptions sont toutefois possibles pour des mises au point ou des travaux originaux particulièrement intéressants et didactiques. Les articles sont examinés anonymement par des experts mandatés par le comité de rédaction. Lorsqu'il soumet un article, le premier auteur certifié par écrit avoir obtenu l'accord de tous les cosignataires pour la soumission. Le co-auteur situé en dernier doit rédiger un courrier à l'éditeur de la revue approuvant la soumission de l'article.

Rubriques

Les travaux peuvent être publiés sous la rubrique « fait clinique » quand ils concernent une ou deux observations. A partir de trois observations, il s'agit d'un article original.

Les études cliniques étudiant une ou plusieurs molécules sont publiées dans la rubrique « essais cliniques ». L'obtention de l'aval d'un comité d'éthique est indispensable, ce qui doit être précisé dans le chapitre « méthodes ».

Soumission des articles

La version soumise d'un article est définitive. Il n'est pas possible aux auteurs d'adresser ultérieurement une deuxième version de leur article, sous prétexte d'une population étudiée plus importante, d'un suivi plus grand ou d'une discussion plus étayée.

Les articles soumis peuvent être :

- acceptés sans modifications ;
- acceptés une fois corrigés selon des modifications proposées aux auteurs par le comité de rédaction après avis des experts : les auteurs doivent expliciter par écrit les corrections qu'ils ont apportées ;
- refusés, un avis motivé étant alors adressé aux auteurs.

Ceux-ci sont priés :

- de classer l'article dans l'ordre suivante : 1. page de titre, titre courts et auteurs, 2. résumé et mots-clés, 3. texte, 4. références, 5. figures, avec leur titre et leur légende sur une feuille séparée, 6. tableaux ;
- de dactylographier l'article sur papier format 21 x 29,7 en double interligne au seul recto (25 lignes par page, 65 signes par ligne, en respectant une marge de 1 cm sur le côté droit, de 4 cm sur les trois autres côtés. La saisie sera faite sur un logiciel word et la disquette remise avec le tirage papier ;
- de se soumettre aux règles de fond et de forme rappelées ci-après afin d'accélérer le processus de publication.

Les articles soumis pour publication sont à adresser au Pr Halima BENJELLOUN (voir contact).

Titre et auteurs

La page 1 comporte :

- le titre de l'article aussi concis et explicite que possible mais sans abréviation ;
- les auteurs : initiale du prénom, nom (correctement accentué), leur nombre est limité à 10 ;
- le titre court : appelé à apparaître en haut de chaque page en alternance avec le nom du premier auteur, il résume le titre de l'article en 3 à 5 mots ; des abréviations usuelles comme HTA, ECG, IDM... peuvent être utilisées.

Résumé

Sa longueur est strictement limitée à 250 mots pour les articles originaux et environ 150 mots pour les faits cliniques.

Destiné à être traduit, il doit être aussi précis que possible et indiquer le but de l'article, la méthodologie suivie, les principaux résultats, en particulier numériques : il se termine par une conclusion de portée pratique. L'utilisation d'abréviations et de tableaux est interdite. Le résumé est suivi d'une liste de mots-clés (2 à 6 pour les articles originaux, 2 à 5 pour les faits cliniques).

Texte

Sa longueur est limitée à 8 pages dactylographiées double interligne, résumé, références et figures non compris (5 pages pour les faits cliniques).

Dans la mesure du possible il est subdivisé en : introduction, méthodes, résultats, discussion, conclusion.

L'introduction définit succinctement la nature, le but de l'étude et résume brièvement la littérature dans le domaine. Les méthodes doivent être concises mais suffisamment détaillées pour permettre d'être reproduites par d'autres groupes (les méthodes précédemment publiées doivent être citées en référence). Les résultats doivent être présentés clairement en se limitant aux seules données de l'étude ; ils peuvent être allégés sans être dénudés par des tableaux ou des figures qui ne doivent pas faire double emploi avec le texte.

La discussion interprète les résultats sans les répéter en insistant sur les relations existantes avec les travaux antérieurs dans le même domaine : elle souligne les conséquences cliniques qui en découlent.

Les valeurs mesurées sont exprimées en unités internationales : l'utilisation d'unités classiques consacrées par l'usage est admise.

Les abréviations non courantes doivent être évitées, cependant un petit nombre d'abréviations facilement compréhensibles peuvent être utilisées. Elles doivent être définies lors de leur première utilisation.

Références

Leur nombre est limité à 30 (à 10 pour les faits cliniques).

Elles sont classées par ordre chronologique d'arrivée dans le texte. Les références bibliographiques doivent comporter (normes de Vancouver).

En dehors d'éditoriaux, aucune référence ne pourra être faite à des communications personnelles, des dossiers d'expertises, des travaux non publiés, des manuscrits soumis ou en préparation. La référence aux thèses est strictement limitée aux travaux n'ayant pas fait l'objet d'une publication dans une revue ou dans un ouvrage, elle apparaît uniquement dans le texte entre parenthèses avec le nom de l'auteur, la ville de faculté et l'année.

Figures

Leur qualité doit être excellente. Les figures sont à adresser en triple exemplaire. Le nombre total des figures et des tableaux est limité à 8 et pour les faits cliniques à 5.

Chaque illustration équivaut à une figure.

Il est impératif de d'identifier chaque figure au dos, au crayon, par le nom du premier auteur, le titre de l'article, le numéro de la figure. Spécifier l'orientation (haut bas, droite, gauche). Les lettres ou symboles utilisés ne doivent pas être manuscrits. Utiliser des caractères à transférer de dimension suffisante de façon à ce que la figure reste lisible après réduction ; utiliser des flèches pour préciser les détails.

La légende doit être intelligible sans le secours du texte et être précédée du titre de la figure, (elle sera tapée en double interligne sur une feuille séparée qui sera clairement identifiée par le nom du premier auteur). Les abréviations utilisées sur la figure y seront définies dans l'ordre alphabétique.

Tableaux

Taper chaque tableau avec son titre et sa légende sur une page. Le titre sera bref et descriptif. La légende située en bas du tableau comprendra, en outre, toutes les abréviations utilisées définies par ordre alphabétique. Le numéroter en chiffres romains.

Corrections

Les corrections des épreuves doivent porter exclusivement sur les erreurs typographiques, à l'exclusion de tout autre correction ou remaniement (3 exemplaires seront adressés gratuitement au 1^{er} auteur.)

Lettre aux auteurs

Commentaire ou critique d'un article publié, la lettre aux auteurs ne doit pas constituer une publication parallèle. Sa longueur est limitée à 300 mots. La lettre est soumise à l'auteur de l'article concerné dont la réponse est publiée à la suite.

