

Revue scientifique de la Société Marocaine de Cardiologie

REVUE MAROCAINE DE CARDIOLOGIE

Scientific Magazine of the Moroccan Society of Cardiology

N° 20 - décembre 2011

S O M M A I R E

Chirurgie carotidienne et coronaire combinée ou séquentielle ?

Particularités de la cardiopathie ischémique chez le sujet jeune

L'anticoagulation précoce en chirurgie valvulaire, un protocole inédit

La pression artérielle orthostatique chez le diabétique

Le point sur les antiagrégants plaquettaires et le syndrome coronaire aigu

Conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées du sommeil

Peptides natriurétiques, troponine et D-dimère : comment les utiliser en pratique ?

Place de l'IRM cardiaque dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD)

Hypertension artérielle pulmonaire et hyperthyroïdie

Les aspects échographiques des myxomes cardiaques



SOCIÉTÉ MAROCAINE DE CARDIOLOGIE

الجمعية المغربية لأمراض القلب

16^{ème} Congrès National

15, 16, 17 décembre 2011
Hôtel SOFITEL Rabat
Jardin des Roses

THEMES

-  **Dyslipidémies**
-  **Cardiopathies congénitales opérées**
-  **Syncopes**
-  **Cardiomyopathie hypertrophique**
-  **Nouveautés dans la PEC de l'ACFA**
-  **Endocardites**
-  **Angioplastie coronaire**
-  **Session paramédicale**

Contact :

email : contact@smc-maroc.org ; smc_maroc@yahoo.fr
Service de Cardiologie A, CHU Ibn Sina, RABAT
tél. 05 37 67 20 46

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. Mehadj, 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. Lakkhal, 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

Sommaire

Editorial 2

Aâtif Benyass

● Articles originaux

Chirurgie carotidienne et coronaire combinée ou séquentielle? (à propos de 18 cas) 3

A. Amine

Particularités de la cardiopathie ischémique chez le sujet jeune 10

M. Raïssouni

L'anticoagulation précoce en chirurgie valvulaire, un protocole inédit 15

Y. Moutakiallah

La pression artérielle orthostatique chez le diabétique 24

M. El Bakkali

● Mises au point

Le point sur les antiagrégants plaquettaires et le syndrome coronaire aigu 33

L. Bendriss

Conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées du sommeil 40

A. Bouzerda

● Cas cliniques

Peptides natriurétiques, troponine et D-dimère : comment les utiliser en pratique ? 46

S. El Karimi

Place de l'IRM cardiaque dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) (à propos de 4 cas) 53

L. Belhaj

Hypertension artérielle pulmonaire et hyperthyroïdie (à propos d'un cas) 63

F. Oussibla

Les aspects échographiques des myxomes cardiaques (à propos de trois cas) 67

S. El Karimi

Programme du 16^e Congrès national de la Société marocaine de cardiologie 71

Editorial

Nous consacrerons une grande part de cet éditorial du 20^e numéro de la *Revue marocaine de cardiologie* au principal événement scientifique de la SMC qu'est le 16^e Congrès national de cardiologie qui se tient à Rabat du 15 au 17 décembre. Nous aborderons secondairement les grandes lignes du bilan des activités de la SMC lors de ces deux dernières années. Résultat des efforts louables du comité d'organisation, ce 16^e congrès de la SMC marquera la fin du mandat du bureau actuel dirigé, ces deux dernières années, par le Pr Halima Benjelloun. Le programme scientifique s'articulera autour de thèmes rarement abordés lors des précédents congrès – les dyslipidémies, les syncopes, les cardiomyopathies hypertrophiques – ainsi que de thèmes classiques comme l'ACFA, les endocardites et l'angioplastie coronaire. Des séances de lecture seront programmées pour enrichir les sessions. Une initiative, qui mérite d'être encouragée, est la programmation d'une session dédiée au personnel paramédical, dont nul ne peut dénier le rôle dans le développement de la cardiologie, notamment interventionnelle. Afin de donner plus d'intérêt aux jeunes auteurs, les communications libres orales seront présentées cette année en séance plénière, ce qui représente un grand geste envers les nouvelles générations de cardiologues marocains. Parmi les posters affichés, une partie sera aussi présentée sous forme de communication brève lors des séances « posters commentés ». Des orateurs étrangers et marocains animeront les sessions plénières présidées par des modérateurs expérimentés auxquels nous exprimons notre profond respect. Nous souhaitons donc la bienvenue à la famille cardiologique marocaine pour cette grande rencontre.

Le congrès marque aussi la fin du mandat du bureau actuel et sera clôturé par une assemblée générale où seront organisées les élections du nouveau bureau et des filiales de la SMC. Nous comptons sur la présence de l'ensemble des membres de notre Société pour donner à ces élections une importance capitale et une forte légitimité.

L'appartenance au bureau actuel a été, pour beaucoup d'entre nous, une expérience enrichissante. Durant ce mandat, nous n'avons ménagé aucun effort pour accomplir les tâches que nous nous sommes fixées, malgré certaines difficultés rencontrées que nous avons surmontées. Animés d'une grande foi et de bonne volonté, nous avons réussi à organiser les congrès annuels de la Société à côté d'autres manifestations comme la journée avec les médecins généralistes de Larache et les ateliers pratiques de la SMC. Des efforts ont été aussi consentis dans l'élaboration de référentiels, de même que la mise en place de registres dans le domaine des maladies cardiovasculaires. Nous souhaitons que ce travail entamé continue avec les équipes qui se succéderont à la tête de la SMC.

La création du groupe de réflexion de la SMC nous a permis de mettre en œuvre une dynamique de concertation, dont le but est d'aider et d'accompagner les membres du bureau dans les diverses actions de la Société. Un effort supplémentaire a été fait dans la communication avec la mise en place d'une adresse de messagerie électronique : « smcardiologie@googlegroups.com » permettant de communiquer en groupe avec l'ensemble des membres de la SMC.

Toutes ces actions n'auraient pu être accomplies sans l'engagement inépuisable et la forte volonté qui ont animé notre chère présidente, M^{me} le Professeur Halima Benjelloun. Un grand remerciement à toute l'équipe et particulièrement à M^{me} le Docteur Louah Itimad pour sa gestion financière des affaires de la Société et dont seul le bilan largement positif peut en témoigner. Nous saluons aussi les efforts de M. le Docteur Iraqi M'fadel qui a apporté une assistance précieuse.

Nous vous souhaitons une bonne lecture de ce 20^e numéro de la RMC et nous vous donnons rendez-vous le jeudi 15 décembre à 14 h 30 pour le coup d'envoi de la 16^e édition du Congrès national de cardiologie.

Pr Aâtif Benyass

Secrétaire général de la SMC

Chirurgie carotidienne et coronaire combinée ou séquentielle ?

A propos de 18 cas

A. Amine^{***},
Y. Moutakiallah*,
M. Tabarkante^{***},
Y. Bekkali*,
A. Boulahya*

* Service de chirurgie
cardiaque

** Service de chirurgie
vasculaire

*** Service de cardiologie,
HMIMV, Rabat

Résumé

La chirurgie coronaire et carotide est une éventualité de plus en plus fréquente chez les patients proposés au pontage aorto-coronaire. En effet, 25 % des coronariens ont une atteinte polyartérielle. Nous rapportons notre expérience initiale comprenant 18 patients aux multiples facteurs de risque cardiovasculaire, d'âge moyen de 71,5 ans (51-87 ans) et opérés dans le service entre mai 2001 et août 2010 pour pontage aorto-coronaire et lésions carotidiennes symptomatiques ou asymptomatiques. Sur le plan chirurgical, 13 patients ont bénéficié d'une chirurgie combinée en raison de leurs lésions menaçantes, et nous avons déploré un décès (5 %). 5 patients ont bénéficié d'une revascularisation séquentielle carotidienne puis 1 mois plus tard, coronarienne. Ce travail met en exergue l'intérêt du bilan d'extension de la maladie athéromateuse et d'une séquence chirurgicale déterminée par la nature de la lésion.

Mots-clés : pontage aorto-coronaire, endartériectomie, séquentielle, combinée, accident vasculaire cérébral.

Summary

Coronary and carotid surgery is a possibility of more and more common in patients offer to coronary artery bypasses grafting ; 1/4 of patients coronary have a polyarterial damage. We report our initial experience with 18 patients with multiple cardiovascular risk factors, middle-age 71.5 years (51-87 years) and operated the service between may 2001 and august 2010 for coronary artery bypass and carotid symptomatic or asymptomatic. 13 patients are benefited of surgery combined because their threatening injuries and we have found one death (5 %). 5 patients are benefited of a carotid revascularization sequential and one month later coronary surgery. This work highlights the interest of the staging of atheromatous disease and surgical sequence determined by the nature of the lesion.

Keywords : coronary artery bypasses grafting, endarterectomy, sequential, combined, stroke.

Introduction

L'athérosclérose, maladie globale et diffuse, est associée à un risque élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire. Elle est la principale cause de décès dans la population occidentale. Les lésions athéroscléreuses affectant simultanément les artères coronaires et carotides sont présentes chez un nombre significatif de malades [1]. Chez les malades ayant un pontage aorto-coronaire (PAC), l'incidence d'une sténose carotidienne serrée (> 70 %) est comprise entre 11 et 12 % [2,3]. Une revascularisation coronaire chirurgicale en présence de lésions carotidiennes serrées est associée à un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) postopératoire pouvant aller jusqu'à 14 % [2] dont les causes exactes

sont multiples : une hypoperfusion cérébrale, des événements emboliques d'origine carotidienne ou aortique ou des embolies gazeuses à partir du circuit de circulation extracorporelle (CEC).

L'objectif principal de ce travail est de déterminer l'expérience initiale et les résultats précoces des patients hospitalisés pour un pontage aorto-coronaire et une chirurgie carotidienne associée dans le service de chirurgie cardiovasculaire, de manière combinée ou séquentielle.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'étend sur 9 ans, de 2001 à 2010, réalisée au service de chirurgie cardiovasculaire de l'Hôpital militaire d'instruction

Mohammed V de Rabat. Elle a porté sur 18 patients ayant bénéficié d'une chirurgie carotidienne et coronaire, de manière combinée ou séquentielle. Le principal critère d'inclusion était : des patients proposés pour un pontage aorto-coronaire ayant des lésions carotidiennes significatives associées symptomatiques ou asymptomatiques.

Les caractéristiques des patients

Les 18 patients recrutés avaient une moyenne d'âge de $71,5 \pm 11$ ans avec des extrêmes allant de 51 à 87 ans avec une nette prédominance masculine : 17 hommes soit 94,4 % et une femme soit 5,6 %. Nous avons noté dans les antécédents de nos patients 2 cas d'angioplastie coronaire et 1 cas d'AVCI. Chaque patient avait en moyenne $4,4 \pm 0,9$ facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) avec des extrêmes allant de 2 à 7 FDRCV notés par ordre décroissant qui sont : le sexe avec une nette prédominance masculine : 17 hommes et une femme), l'âge > 60 ans pour 16 patients soit 83 % et un âge moyen de $71,5 \pm 11$, une HTA retrouvée avec une fréquence de 83 % (soit 16 patients) ; le diabète est retrouvé chez 10 patients soit 56 %, le tabagisme chez 10 patients soit 56 %, l'obésité chez 6 patients soit 33 %, la dyslipidémie chez 6 patients soit 33 %. Sur le plan symptomatologie clinique, la majorité de nos patients ont consulté pour une douleur angineuse, 7 patients étaient en angor stable, 8 patients en angor instable et 3 patients admis dans un tableau d'infarctus du myocarde (IDM). La dyspnée d'effort est présente chez presque la moitié des patients ; 4 patients étaient au stade II de la NYNA et 3 patients au stade III. L'auscultation cardiaque était normale pour tous nos patients. Le statut carotidien de notre échantillon de patients est représenté par 14 patients, soit 78 %, qui étaient asymptomatiques, et la sténose carotidienne a été découverte lors du bilan athéromateux extracardiaque demandé de façon systématique chez tous les patients proposés pour un pontage aorto-coronaire. Alors que 4 patients avaient une symptomatologie neurologique sous forme d'aphasie et d'hémiplégie pour 2 cas, les 2 autres patients avaient une hémiparésie. L'examen vasculaire des axes carotidiens avait noté, à l'auscultation, un souffle vasculaire chez 17 patients soit, 94 %.

Les explorations paracliniques

L'électrocardiogramme montrait que le rythme était régulier et sinusal chez tous les patients. Cependant, on notait chez 12 patients, soit 66,6 %, des signes

d'ischémie dans le territoire antéro-septal et 3 cas de séquelle de nécrose dans le territoire inférieur.

La radiographie thoracique objectivait une cardiomégalie chez 11 patients, soit 61 %, et un rapport cardio-thoracique moyen de $0,56 \pm 0,19$ avec des extrêmes allant de 0,43 à 0,62. L'échocardiographie a permis d'apprécier la fonction ventriculaire en estimant à la fois la fraction d'éjection et la contractilité globale et segmentaire. Pour l'ensemble de nos patients la fraction d'éjection était > 50 % avec une moyenne de $60 \pm 4,6$ % (50-68 %), et il a été noté des troubles de la cinétique segmentaire chez 9 patients.

Les résultats de la coronarographie se résument comme suit : 11 patients, soit 61 %, avaient des lésions tritronculaires, 6 patients, soit 33 %, avaient des lésions bitronculaires. Le tronc coronaire gauche était concerné chez 5 patients, soit 28 %.

L'échographie doppler des troncs supra-aortiques a objectivé une nette prédominance de l'atteinte de l'artère carotidienne interne gauche dans 10 cas, soit 56 %, suivie de celle de la carotide interne droite dans 6 cas, soit 33 % et, enfin, une atteinte bilatérale a été notée dans 2 cas soit 11 %. Notre attitude était de compléter le bilan devant une sténose carotidienne significative supérieure à 70 % à l'écho-doppler vasculaire par une opacification des troncs supra-aortiques (TSA) par angio-scanner, angio-IRM ou artériographie classique selon la disponibilité de l'un des trois examens, et nous avons noté une bonne corrélation avec les données de l'écho-doppler.

Prise en charge thérapeutique

Tous nos patients étaient sous traitement médical comportant obligatoirement un antiagrégant plaquettaire. Sur le plan chirurgical, 13 patients, soit 72 %, ont bénéficié d'une chirurgie combinée en un seul temps en raison de leurs lésions menaçantes. La stabilité des lésions nous a permis de réaliser chez 5 patients, soit 27 %, une chirurgie séquentielle en deux temps. Pour les patients opérés de manière combinée, le temps carotidien vient toujours en premier et sous anesthésie générale. Après abord chirurgical par une cervicotomie, l'endartériectomie carotidienne a été réalisée avant le pontage aorto-coronaire et sans CEC, mais le prélèvement du greffon veineux (VSI) était effectué de manière concomitante à l'endartériectomie. Pour le monitoring cérébral, notre objectif était de maintenir chez le patient la même pression artérielle qu'il avait avant l'induction anesthésique, et cela tout

au long de l'endartériectomie. En effet, les méthodes de monitoring cérébral ne font l'objet d'aucun consensus, mais nous restons fidèle à la méthode de pression résiduelle carotidienne qui se mesure de manière simple après clampage des artères carotides commune et externe par introduction d'un cathéter relié à un capteur de pression en aval du clampage. Pour le temps coronaire, tous nos patients étaient opérés par sternotomie médiane verticale qui reste la voie d'abord royale en chirurgie cardiaque. La veine saphène interne est prélevée pendant la chirurgie carotidienne. L'artère mammaire interne est prélevée après sternotomie médiane en utilisant l'écarteur de Chevalier. Les patients opérés de manière séquentielle, en raison de la stabilité de leurs lésions, ont bénéficié, dans un premier temps, d'une endartériectomie puis, un mois plus tard, du pontage aorto-coronaire.

Résultats

L'endartériectomie est la principale intervention réalisée chez 16 patients, soit 89 %, et de manière unilatérale, avec 10 cas ayant concerné l'artère carotide interne gauche et 6 cas, l'artère carotide interne droite. Deux patients, soit 11 %, avaient bénéficié d'un pontage carotidien en raison de l'étendue des lésions, et le greffon utilisé était la veine saphène interne. Les techniques de protection cérébrale étaient un simple clampage carotidien dans 16 cas et dans 2 cas l'utilisation de shunt.

Sur le plan coronaire, 38 pontages ont été réalisés, ce qui équivaut à une moyenne de 2 pontages par patient [tableau I]. Il n'y a eu aucun geste associé au pontage aorto-coronaire. Deux types de greffon ont été essentiellement utilisés, l'artère mammaire interne gauche (AMIG) et la veine saphène interne (VSI); cependant, nous avons utilisé l'artère mammaire interne droite (AMID) une seule fois. L'artère interventriculaire antérieure (IVA) a été revascularisée chez tous les patients et ce, par AMIG en greffon pédiculé, suivie de l'artère coronaire droite (CD) chez 11 patients par une VSI, sauf une fois où l'AMID a été utilisée en greffon pédiculé, et enfin une artère marginale gauche chez 9 patients dans tous les cas par la VSI.

Le temps de clampage aortique a été en moyenne de 53,7 min \pm 7,5. La durée de la CEC a été de 94,2 min \pm 12,3 (60-120). La sortie de la CEC était simple dans 12 cas soit 67 %, et dans 6 cas soit 33 % on avait recours à l'assistance pharmacologique par les inotropes, associée dans 3 cas soit 17 % à l'assistance par ballon de contre-pulsion. La durée moyenne de la ventilation

artificielle était de 14 h \pm 2,9 (6-42 h). La durée de séjour en réanimation était de 67,1 heures \pm 4,3 (40-135). La durée moyenne d'hospitalisation était de 23,4 jours \pm 1,6. Nous avons eu un décès, soit 5 % à J6 par choc cardiogénique. Durant la période d'hospitalisation postopératoire, nous avons enregistré une thrombose de pontage carotidien chez un patient (5 %) avec accident vasculaire cérébral ischémique transitoire à J1, des troubles de consciences transitoires dans 2 cas. Sur le plan cardiaque, 2 patients ont présenté un bas débit cardiaque, 1 patient a eu une reprise chirurgicale pour saignement, 1 patient un infarctus du myocarde dans le territoire inférieur à J1 et un patient des troubles du rythme transitoire.

Tableau I

Les résultats de pontages aorto-coronaires

		Nombre
Technique	CEC	17
	Cœur battant	1
Nombre de PAC	Mono PAC	3
	Double PAC	11
	Triple PAC	4
Vx pontés	IVA	18
	CD	11
	Marginale	9
Greffons utilisés	AMIG	17
	AMID	1
	VSI	20

Discussion

L'association entre pathologie coronaire et pathologie carotidienne est connue de longue date [4,5]. Ces relations ont été étudiées, en particulier avec le développement de la mesure du complexe intima-média carotidien. Cette mesure échographique a été comparée à l'anatomie et semble être un reflet fiable de l'épaississement artériel attribuable à l'athérosclérose. Il a été démontré que l'épaisseur intima-média (EIM) est fortement et dépendamment associée à l'existence de lésions coronaires. Cette simple mesure semble efficace pour prédire l'existence d'une coronaropathie [5, 6, 7]. Les personnes ayant l'épaisseur intima-media la plus élevée ont un risque dix fois supérieur aux autres d'avoir des lésions multi-tronculaires [8].

Les sténoses de la bifurcation carotidienne, pour la grande majorité d'origine athéroscléreuse, sont à la fois fréquentes (5 à 10 % des sujets de plus de 65 ans ont une sténose > 50 %) et graves, en raison du risque d'infarctus cérébral qu'elles entraînent. Ce risque est supérieur à 10 % par an en cas de sténose symptomatique, et de l'ordre de 2 % par an en cas de sténose asymptomatique. Leur prise en charge repose sur un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque vasculaire ; de plus, un geste de revascularisation peut être indiqué. Les techniques de revascularisation de ces sténoses comprennent la chirurgie (essentiellement l'endartériectomie) et l'angioplastie avec stent. Les techniques de revascularisation de ces sténoses comprennent la chirurgie (essentiellement l'endartériectomie) et l'angioplastie avec stent. La Haute autorité de santé française a évalué ces deux techniques pour en préciser les indications [9] :

Sténoses athéroscléreuses symptomatiques

Lorsqu'une revascularisation est indiquée, la chirurgie reste la technique de référence. L'angioplastie avec stent n'est pas indiquée en première intention. La non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à la chirurgie en termes de mortalité et d'accident vasculaire cérébral à J30 n'a pas été démontrée par les résultats des études randomisées européennes récentes SPACE et EVA-3S.

La revascularisation sera indiquée selon le degré de sténose carotidienne symptomatique :

- entre 70 et 100 %, la chirurgie est indiquée, avec un bénéfice important, équivalent pour les hommes et les femmes ;
- entre 50 et 69 %, la chirurgie peut être indiquée avec un bénéfice moindre, en particulier chez les femmes ;
- entre 30 et 49 %, la chirurgie n'est pas utile ;
- < 30 %, la chirurgie est délétère et ne doit pas être réalisée.

Chez les patients atteints d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus cérébraux modérés ou régressifs, une intervention dans les 2 semaines apporte un bénéfice par rapport à une intervention différée. Les patients âgés de plus de 75 ans, surtout de sexe masculin, tirent un plus grand bénéfice de la chirurgie carotidienne que les patients de moins de 65 ans.

Sténoses athéroscléreuses asymptomatiques

Le risque de présenter un infarctus cérébral ipsilatéral est estimé à 2 % par an chez les patients porteurs de sténoses carotidiennes asymptomatiques \geq 60 %.

Selon le degré de sténose carotidienne asymptomatique, les indications de revascularisation sont les suivantes :

- \geq 60 %, un geste de revascularisation par chirurgie carotidienne peut être proposé, en fonction de différents éléments (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité de la sténose...) par des équipes chirurgicales, dont le taux attendu de morbi-mortalité à J 30 est inférieur à 3 % ;
- < 60 %, la revascularisation n'est pas indiquée.

Selon les études ACAS et ACST, le risque d'AVC à 5 ans après l'intervention est réduit de moitié après chirurgie carotidienne par rapport à l'évolution sous traitement médical seul. Le bénéfice de la chirurgie ne se manifeste qu'à long terme (1 à 2 ans), alors que pour les formes symptomatiques, il apparaît précocement après l'intervention. Ce bénéfice est moindre chez les femmes. Il est indépendant du degré de sténose carotidienne au-delà de 60 % (contrairement au cas de sténoses symptomatiques).

De nouvelles recommandations des sociétés savantes viennent d'être publiées en 2011, concernant la réduction des risques neurologiques chez des patients avec une artériopathie carotidienne subissant un pontage aorto-coronaire [10] :

✓ *Classe IIa*

1. Le dépistage écho-doppler carotidien est raisonnable avant un pontage aorto-coronaire chez les patients âgés de plus de 65 ans ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, ou un souffle carotidien, une HTA et un tabagisme.
2. La revascularisation de la carotide par endartériectomie avec une protection embolique avant ou en même temps que la chirurgie de revascularisation du myocarde est raisonnable chez les patients ayant une sténose carotidienne de plus de 80 % qui ont un antécédent d'accident vasculaire cérébral symptomatique dans les 6 mois.

✓ *Classe IIb*

1. Chez les patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique, même si elle est sévère, la sécurité et l'efficacité de revascularisation de la carotide avant ou

en même temps que la revascularisation myocardique ne sont pas bien établies.

Classe IIa : Bénéfice > risque, des études supplémentaires avec des objectifs ciblés sont nécessaires. Il est raisonnable de pratiquer la procédure et d'administrer un traitement.

Classe IIb : Bénéfice ≥ risque, des études complémentaires avec des objectifs généraux sont nécessaires ; des données de registre seraient utiles. Procédure et traitement peuvent être envisagés.

Depuis le 1^{er} article publié en 1972 par Bernhard évaluant le rôle de la revascularisation carotidienne associée aux pontages coronaires, beaucoup d'articles ont été publiés sur le sujet sans vraiment apporter des arguments scientifiques définitifs validant dans ce contexte la réalisation d'une revascularisation carotidienne associée. Il faudrait, pour valider cette attitude, que le risque d'AVC soit assez élevé pour justifier une revascularisation carotidienne, que la présence d'une sténose carotidienne soit effectivement responsable de ces AVC et que la revascularisation carotidienne diminue de façon significative le risque d'AVC après chirurgie coronaire.

Pour étudier la fréquence des accidents vasculaires cérébraux après pontage aorto-coronaire, nous nous sommes intéressés à une revue de la littérature de 59 études publiées sur le sujet entre 1971 et 2000 [tableau II]. Cette étude a montré un risque d'environ 2 % [11].

Tableau II
La fréquence des AVC après PAC selon plusieurs études

	Etudes	AVC/PAC	Risque	IC 95%
Toutes	59	3259/190 449	1,71 %	1,52-1,91
Prospectives	33	2122/106 211	2,00 %	1,74-2,26
Rétrospectives	26	1137/84 238	1,35 %	1,12-1,58
1971-1985	18	666/45 486	1,46 %	1,21-1,72
1986-2000	41	2593/144 963	1,79 %	1,54-2,04

Mais l'analyse approfondie montre que les arguments en faveur du rôle des sténoses carotidiennes dans la survenue des AVC lors de la chirurgie coronaire dégagent 3 facteurs de risque majeurs : les antécédents d'AVC /AIT, un souffle vasculaire carotidien à l'examen

clinique et une sténose carotidienne entre 50 % et 100 % à l'écho-Doppler des vaisseaux du cou.

Selim a montré, de son côté, dans une analyse en 2007, d'autres facteurs de risque de survenue d'AVC après le PAC : en plus d'une sténose carotidienne et d'un antécédent d'AVC ou d'AIT, l'existence d'une aorte ascendante athéromateuse qui multiplie le risque d'AVC par 4 et d'autres facteurs de risque comme la durée de la CEC et du temps de clampage de l'aorte, le diabète, l'insuffisance rénale, la BPCO, l'HTA, l'angor instable, la défaillance myocardique, les troubles du rythme et l'âge avancé qui multiplient le risque d'AVC post PAC par 2 [12]. Alors qu'auparavant, en 1999, Gold avait déjà confirmé dans une étude que le risque d'AVC après chirurgie coronaire augmentait avec l'importance des lésions de la crosse aortique [13] [tableau III].

Tableau III
La fréquence des AVC post PAC et le degré de lésion de l'aorte

Lésions de l'arche Ao	Grade	AVC
Normale, épaisseur intimale moyenne	I	0,0 %
Épaisseur intimale sévère	II	0,0 %
Athénose < 5 mm	III	5,5 %
Athénose > 5 mm	IV	10,5 %
Athénose mobile	V	45,5 %

D'où l'effet potentiellement délétère des manœuvres réalisées lors de la chirurgie coronarienne sous circulation extracorporelle par la manipulation de l'aorte, la cannulation, le clampage (total, latéral), la décannulation et les anastomoses proximales, d'où l'idée du recours aux pontages à cœur battant sans clampage aortique avec quelques résultats intéressants sur les premières séries cliniques. Mais le bilan global reste en demi-litige comme l'atteste l'étude parue dans *Circulation* en 2005 [14]. Actuellement, il existe toujours dans la littérature une controverse concernant la sécurité des interventions combinées ou séquentielles et le choix d'intervenir, soit sur la carotide, soit sur les coronaires en premier. Pour répondre à cette question, une méta-analyse a été réalisée comprenant 97 études publiées entre 1972 et 2002 et regroupant 8 979 malades opérés des coronaires et des carotides dont 7 863 patients (chirurgie combinée), 814 patients (carotide puis PAC) et 302 patients (PAC puis carotide) [tableau IV]. A 30 jours, la mortalité est plus élevée au cours de la chirurgie combinée [15]. Le taux d'AVC est

moins élevé quand la chirurgie carotidienne précède la chirurgie coronarienne ; le taux d'IDM est plus élevé quand la chirurgie carotidienne précède le PAC.

Tableau IV
Risque de décès, AVC et IDM selon l'intervention choisie

Paramètres à 30 jours	Décès	AVC	IDM
ECA + PAC	4,6 %	4,6 %	3,6 %
ECA puis PAC	3,9 %	2,7 %	6,5 %
PAC puis ECA	2,0 %	6,3 %	0,9 %

Mais les résultats jugés sur des critères combinés (décès + AVC + IDM) montrent que les taux sont comparables, que la chirurgie carotidienne soit réalisée avant, pendant ou après le pontage coronaire ; par contre, les résultats préliminaires de la chirurgie coronaire à cœur battant combinée à la chirurgie carotidienne semblent être prometteurs et sont vraisemblablement dus à une incidence diminuée d'embolies athéromateuses à partir de la crosse aortique avec cette technique [tableau V].

Tableau V
Risque combiné d'IDM, d'AVC et de décès selon l'intervention choisie

	Décès + AVC homolat	Décès + AVC	Décès + IDM + AVC
ECA + PAC (n = 7753)	7,4 %	8,7 %	11,5 %
ECA puis PAC (n = 917)	4,8 %	6,1 %	10,2 %
PAC puis ECA (n = 302)	3,4 %	7,3 %	8,2 %
ECA + PAC sans CEC (n = 275)	2,0 %	2,3 %	3,4 %

En ce qui concerne notre échantillon de patients, sur le plan carotidien, 14 patients étaient asymptomatiques et 4 patients symptomatiques avec une sténose de la carotide supérieure à 70 %, et nous avons retenu l'indication d'une revascularisation carotidienne par endartériectomie pour 16 patients, alors que 2 patients ont bénéficié d'un pontage carotidien en raison de l'étendue des lésions. Pour la revascularisation

myocardique, l'indication de pontage aorto-coronaire de notre série était soit l'existence d'une lésion du tronc coronaire commun, soit une atteinte coronaire ne se prêtant pas à une dilatation percutanée, soit des lésions tritronculaires associées ou non à une dysfonction VG.

Les résultats postopératoires de notre échantillon de patients, soit de manière combinée soit de façon séquentielle, concordent avec ceux de la littérature avec un taux d'AVC, d'IDM et de mortalité postopératoire d'environ 5 %. D'après les taux de complications combinées (décès + AVC + IDM) qui sont comparables, que la chirurgie carotidienne soit réalisée avant, pendant ou après le pontage coronaire, notre attitude devant la prise en charge des patients est de pratiquer une chirurgie séquentielle pour les malades stables avec absence de lésions menaçantes et de commencer par une endartériectomie suivie d'un PAC. Tandis que lorsque la chirurgie combinée est réalisée lors des lésions menaçantes, notre attitude est de commencer par la lésion la plus menaçante soit par le PAC lors de lésion du tronc commun ou d'angor instable, soit l'EC lors d'une subocclusion de la carotide ou d'AIT à répétition.

Conclusion

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire avec atteinte multifocale, et l'association lésionnelle coronaire et carotidienne est fréquente. Le bilan d'extension de la maladie athéromateuse, lors d'un pontage aorto-coronaire, est capital, justifiant un dépistage systématique d'une sténose carotidienne. Dans la littérature, il existe une controverse concernant la sécurité des interventions combinées et séquentielles, et l'analyse globale des études aboutit finalement à des recommandations simples et sans doute pas complètement satisfaisantes. La chirurgie séquentielle avec une endartériectomie puis un pontage aorto-coronaire est réservée aux malades stables et la chirurgie combinée au groupe à haut risque. La place du pontage combiné à cœur battant et l'angioplastie transluminale restent une alternative avec de bons résultats qui pourrait changer l'attitude à l'avenir.

Bibliographie

1. Mackey WC, O'Donnell TF, Jr, Callow AD. Cardiac risk in patients undergoing carotid endarterectomy : impact on perioperative and long-term mortality. *J Vasc Surg* 1990 ; 11 : 226-234.
2. Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1990 ; 12 : 724-731.
3. Schwartz LB, Bridgman AH, Kieffer RW *et al.* Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 1995 ; 21 : 146-153.
4. O. Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ *et al.* Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly ? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996 ; 27 : 224-231.
5. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR 3rd. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation*. 1990 Oct ; 82 (4) : 1230-42.
6. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000 Oct ; 31 (10) : 2426-30.
7. Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people : role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001 Oct 9 ; 104 (15) : 1863-7.
8. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004 Nov ; 90 (11) :1286-90.
9. Haute Autorité de Santé et des recommandations de l'Anaes septembre 2007.
10. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 57, No. 8, 2011 © 2011 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. ISSN 0735-1097/\$36.00 Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.006
11. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002 Jun ; 23(6) : 519-23. Sleight SP, Poloniecki J, Halliday AW ; Asymptomatic Carotid Surgery Trial corrobaborators. St George's Hospital Medical School, London, U.K.
12. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 706-713.
13. Harloff *et al.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1654-1658 doi:10.1136/jnnp.2005.
14. Comparing On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Numerous Studies but Few Conclusions A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in Collaboration With the Inter-Disciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2005 ; 111 : 858-2864.
15. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM *et al.* *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003 ; 25 : 380-9.



Particularités de la cardiopathie ischémique chez le sujet jeune

M. Raissouni,
A. Bouzerda, M. Badidi,
I. Asfalou, M. Sabry,
M. Zbir, A. Benyass,
A. Hamani
Service de Cardiologie,
Hôpital militaire
d'instruction
Mohammed V,
Rabat

Résumé

Objectif : le but de ce travail est d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, angiographiques et évolutives de la maladie coronaire chez le sujet jeune.

Matériel et méthodes : c'est une étude rétrospective portant sur 187 patients hospitalisés de janvier 2006 à décembre 2008 pour cardiopathie ischémique et répartis en deux groupes : groupe I avec des patients de moins de 45 ans (n = 31) ; groupe II avec des patients âgés de plus de 45 ans (n = 156).

Résultats : le tabagisme constitue le facteur de risque prédominant dans le groupe I (87 % vs 55,8 % avec $p = 0,002$). La prévalence du diabète, de la dyslipidémie et de l'obésité est sensiblement similaire dans les deux groupes. Le mode de révélation est dominé par l'infarctus du myocarde (64,5 % groupe I vs 43,6 % groupe II). L'échocardiographie réalisée chez tous nos patients a montré une fonction systolique du VG conservée chez le sujet jeune. A la coronarographie, on note une prévalence de l'atteinte monotronculaire chez le sujet jeune (58,1 % vs 33,3 %) alors que l'atteinte tritronculaire est plus fréquente chez le sujet âgé (21,2 % vs 3,2 %). Après un suivi moyen de $10,34 \pm 3,6$ mois, la mortalité globale est estimée à 2 % chez la population jeune sans différence significative.

Conclusion : la maladie coronaire du sujet de moins de 45 ans est caractérisée par la prévalence du tabagisme, de l'atteinte monotronculaire et des artères angiographiquement normales.

Mots-clés : cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, sujet jeune, fumeur.

Summary

Objective : the study evaluated the epidemiological data, the clinical, angiographic and development characteristics of coronary heart disease in young adults.

Materials and methods : this is a retrospective study of 187 patients hospitalized from January 2006 to December 2008 for ischemic heart disease and divided into two groups : Group I patients under 45 years (n = 31) compared to group II less than 45 years (n = 156).

Results : smoking was the predominant risk factor in group I (87 % vs 55.8 % $p = 0.002$). The prevalence of diabetes, dyslipidemia and obesity was similar in both groups. The mode of revelation is dominated by myocardial infarction (64.5 % group I vs 43.6 %). Echocardiography showed a preserved LV systolic function in young adults. A coronary angiography, there was a prevalence of single-vessel disease in young adults (58.1 % vs 33.3 %) while achieving vessel disease is more common in the elderly (21.2 % vs 3.2 %). After a mean follow up of 10.34 ± 3.6 months, over all mortality is estimated at 2 % in the young population with no significant difference.

Conclusion : coronary artery disease in young adults is characterized by the prevalence of smoking, the single-vessel disease and a favorable immediate prognosis

Key-words : Myocardial infarction, Coronary artery disease, young smokers.

Introduction

La maladie coronaire du sujet jeune est une entité particulière et présente des spécificités qui lui sont propres. Le mode de révélation est dominé par l'infarctus

du myocarde quasi-constamment inaugural [1]. L'atteinte coronaire est souvent limitée à une seule artère avec une incidence élevée des infarctus à coronaires normales [1, 2]. Son pronostic à moyen terme est bon, dû à l'attitude thérapeutique agressive de revascularisation en cas de syndrome coronarien aigu.

L'objectif de ce travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, angiographiques et évolutives de la maladie coronaire du sujet jeune de moins de 45 ans.

Matériel et méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée dans le service de cardiologie de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, du mois de janvier 2006 au mois de décembre 2008. 187 patients ont été hospitalisés pour cardiopathie ischémique et ont été répartis en 2 groupes :

- groupe I : sujets de moins de 45 ans (n = 31),
- groupe II : sujets âgés de 45 ans ou plus (n = 156).

Tous les patients ont fait l'objet systématique d'une enquête épidémiologique sur les facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents personnels et familiaux, l'histoire de la maladie coronaire. Chaque patient a bénéficié d'un examen cardiovasculaire complet, d'un électrocardiogramme (18 dérivations), d'une échocardiographie transthoracique. La fonction systolique du ventricule gauche a été appréciée par le calcul de la fraction d'éjection basée sur la méthode de Simpson. La coronarographie a été réalisée soit d'emblée, soit après mise en évidence d'une ischémie résiduelle. Le suivi évolutif a été apprécié par la recherche de complications hémodynamiques (insuffisance cardiaque, choc cardiogénique), rythmiques ou ischémiques (récidive ou extension).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été étudiées par le test de student. Les variables qualitatives ont été étudiées à l'aide du test de chi 2. Le degré de significativité est retenu pour une valeur de p inférieure à 0,05.

Résultats

Données épidémiologiques

La population jeune représente 16,5 % avec une prédominance masculine (tableau I). L'analyse des facteurs de risque reportée dans le tableau II montre

la grande fréquence du tabagisme ; 87,1 % chez les sujets de moins de 45 ans versus 57,7 % dans G II avec une différence significative (p = 0,002). La prévalence du diabète, de la dyslipidémie et de l'obésité est sensiblement similaire dans les deux groupes. Par contre, l'hypertension artérielle est le facteur de risque fréquemment retrouvé chez les patients de plus de 45 ans soit 38,5 % versus 6,5 % dans le G I avec p = 0,001.

Tableau I
Données épidémiologiques

	Groupe I < 45 ans	Groupe II ≥ 45 ans	Valeur de P
Nombre	31	156	
Sexe	29/2	144/12	
IMC (kg/m ²)	25,8 ± 0,57	26 ± 0,30	NS

Tableau II
Facteurs de risque cardiovasculaire

	Groupe I 31 = n	Groupe II 156 = n	Valeur de p
Tabac	87,1 %	57,7 %	0,002
Diabète	19,4 %	35,9 %	NS
Obésité	19,4 %	17,3 %	NS
Dyslipidémie	16,1 %	20,5 %	NS
HTA	6,5 %	38,5 %	0,001

Caractéristiques cliniques et électriques

L'infarctus du myocarde (IDM) est le mode de révélation le plus fréquent dans la population jeune, soit 67,7 % versus 48,1 % dans G II avec une différence significative (p = 0,045). Il n'a pas été constaté de différence significative entre les deux groupes concernant l'angor instable et la topographie des IDM (tableau III, figure 1). Cependant, on note une prévalence de la topographie antérieure dans la population jeune. Un seul patient a présenté un IDM en relation avec un effort physique dans un contexte sportif.

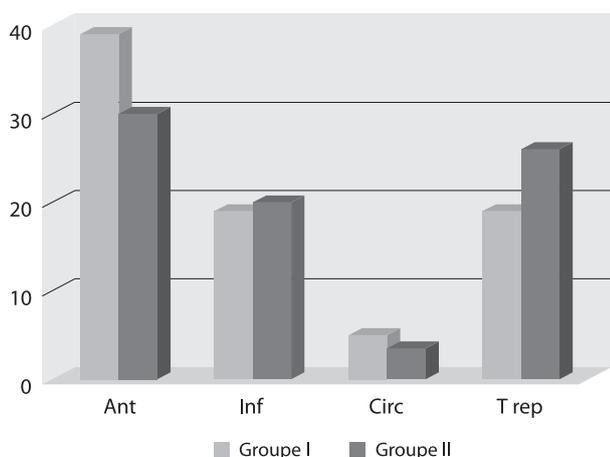
Tableau III

Mode de révélation de la maladie coronaire

Tableau clinique	Groupe I 31 = n	Groupe II 156 = n	Valeur de P
IDM	67,7 %	48,1 %	0,045
Angor instable	25,8 %	27,6 %	NS
Angor stable	3,0 %	22,4 %	0,013

Figure 1

Topographie de l'infarctus du myocarde



Ant: antérieur, Inf: inférieur, Circ: circonférentiel, T rep: trouble de repolarisation.

Données échocardiographiques

L'échocardiographie (tableau IV) réalisée chez nos patients a montré une bonne fonction systolique du VG chez le sujet jeune. La FE globale moyenne est de $57,8 \pm 1,2\%$ chez les patients âgés de moins de 45 ans alors qu'elle est de $47,67 \pm 0,57\%$ dans GII avec $p = 0,001$. L'échocardiographie est redevenue normale dans 17 % des cas dans G I versus 15 % dans G II (p non significative).

Tableau IV
Echocardiographie

	Groupe I 31 = n	Groupe II 156 = n	Valeur de P
Normale	17 %	15 %	NS
DTD VG mm	$53,27 \pm 0,60$	$56,61 \pm 1,27$	0,025
DTS VG mm	$37,1 \pm 0,64$	$42 \pm 1,58$	0,003
FE %	$57,86 \pm 1,21$	$47,67 \pm 0,57$	0,001

Données angiographiques

Elles sont reportées dans le tableau V. On note une prédominance des lésions monotronculaires chez les sujets de moins de 45 ans et qui représentent 64,5 % versus 42,9 % avec une différence significative de $p = 0,028$ alors que l'atteinte tritronculaire reste rare (3,2 % dans G I versus 28,8 % G II, $p = 0,002$). L'atteinte du tronc commun a été constatée dans 3 % des cas dans le G I versus 5,8 % G II. L'incidence des lésions non significatives ou de coronarographies angiographiquement normales est élevée chez le sujet jeune, soit 12 % des cas versus 2,8 % dans G II ($p = 0,034$). La distribution des lésions, en fonction du vaisseau atteint, est similaire dans les deux groupes (figure 2).

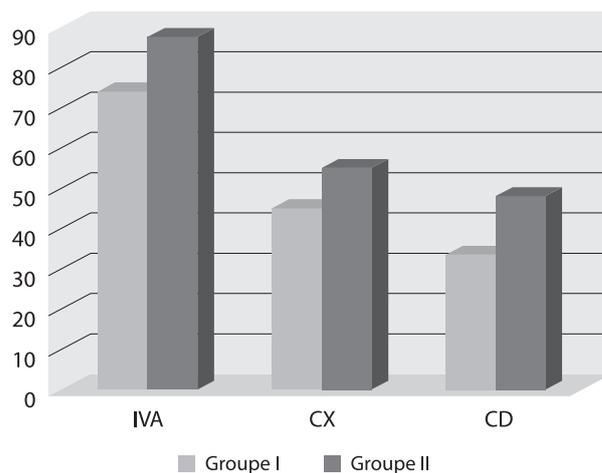
Tableau V

Données de la coronarographie

Lésion coronaire	Groupe I	Groupe II	Valeur de P
Non significative	12,3 %	2,8 %	0,034
Monotronculaire	64,5 %	42,9 %	0,028
Bitronculaire	20,0 %	28,2 %	NS
Tritronculaire	3,2 %	28,8 %	0,002

Figure 2

Distribution des lésions



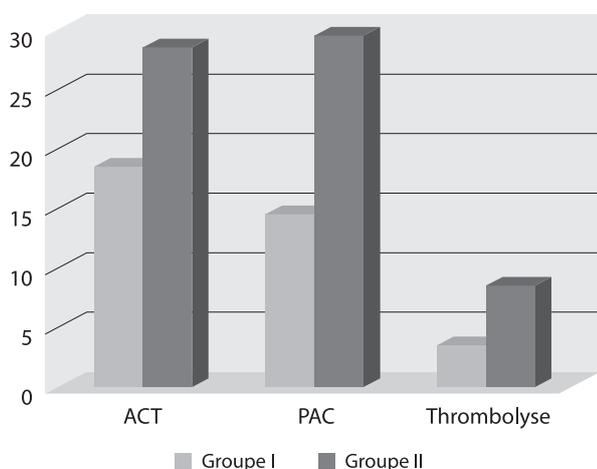
IVA: artère interventriculaire, CX: artère circonflexe, CD: coronaire droite.

Aspects thérapeutiques

Tous les patients ont reçu un traitement médical classique associant un bêtabloquant, une statine et un

inhibiteur de l'enzyme de conversion et de l'aspirine sauf contre-indications. La thrombolyse a été réalisée dans 5 % des cas dans le groupe I. L'angioplastie transluminale avec pose de stent a été effectuée avec succès primaire dans 16 % des cas dans le G I versus 26 % dans le G II. La revascularisation myocardique par pontage aorto-coronaire a été pratiquée dans 12 % des cas chez le sujet jeune dans G I versus 28,2 % dans G II avec une différence significative ($p = 0,075$) (figure 3).

Figure 3
Prise en charge des coronariens



ACT : angioplastie coronaire, PAC : pontage aorto-coronaire.

Profil évolutif

Après un suivi moyen de $10,34 \pm 3,6$ mois, l'analyse des données évolutives de ces deux groupes a permis de constater un taux de complications sans différence significative. La mortalité globale est estimée à 2 % dans G I versus 10 % dans G II ; l'insuffisance cardiaque a été notée dans 15 % des cas, alors que les complications ischémiques et rythmiques ont été retrouvées respectivement dans 38 % et 10 % des cas dans G I versus 54 % et 16 % dans G II (p : NS).

Discussion

La maladie coronaire du sujet jeune présente des caractéristiques spécifiques sur les plans épidémiologique, clinique, angiographique et thérapeutique. L'incidence de la cardiopathie ischémique et plus précisément de l'IDM chez le sujet jeune est variable de 5 et 10 % [2, 3, 4]. Dans notre série, la population jeune représente 16,5 % ; la plupart sont

de sexe masculin en raison du mode de recrutement en milieu militaire. Sa survenue chez les patients de moins de 30 ans est étroitement associée à l'intoxication tabagique massive et à l'existence d'une histoire familiale de maladie coronaire. Comme le montrent de nombreuses enquêtes épidémiologiques, le tabagisme représente le facteur de risque majeur chez le sujet jeune, soit dans 73 % des cas avec une faible prévalence du diabète et de la dyslipidémie. Certaines études incluent également l'hypercholestérolémie [5, 6]. L'hérédité coronaire, non appréciée dans notre série pour cause de manque d'information, est retrouvée dans toutes les études chez 50 % des sujets jeunes présentant un IDM [4, 7]. L'accident coronarien aigu est le mode de révélation de la maladie coronaire chez le sujet jeune dans plus de 60 % des cas comme dans la plupart des séries publiées [7, 8, 9, 10]. L'effort physique est incriminé comme facteur déclenchant des événements coronariens comme le soulignent certains auteurs. Concernant la topographie de l'IDM, la localisation antérieure est plus fréquente dans certaines séries (CARLIOZ) [9] contrairement aux résultats de DESFOSSEZ [11]. La fréquence des lésions angiographiquement normales ou des lésions coronaires non significatives atteint 20% dans les études rétrospectives [1]. Dans notre série, l'incidence est de l'ordre de 12 %. Il s'agit d'une caractéristique singulière de la cardiopathie ischémique du sujet jeune. La prévalence de l'atteinte monotronculaire est de plus de 50 % avec une prédominance de l'atteinte de l'IVA retrouvée dans certaines séries ; elle est corrélée à une bonne fonction systolique du ventricule gauche chez les patients ayant bénéficié de la thrombolyse [1, 7, 12], alors que l'atteinte tritronculaire reste exceptionnelle, moins de 15 % dans les études, et va souvent de paire avec une altération de la fonction systolique et une dilatation ventriculaire [13, 14]. Ceci concorde avec nos résultats.

Sur le plan thérapeutique, la thrombolyse ou l'angioplastie à la phase aiguë de l'IDM n'ont été réalisées que rarement en raison de l'admission tardive des patients. Le geste de revascularisation n'a été justifié qu'après avoir démontré une ischémie ou une viabilité, ce qui explique la faible incidence de l'angioplastie transluminale en cas d'atteinte monotronculaire dans notre série.

Dans les différentes séries, le pronostic hospitalier de l'infarctus du myocarde du sujet jeune est bon avec une mortalité de l'ordre de 2,7 % [15, 16]. L'évolution à long terme reste favorable, due à une prise en charge initiale précoce centrée sur l'angioplastie primaire. Il faut opposer deux types évolutifs de la maladie

coronaire chez le sujet jeune : une évolution lente avec un excellent pronostic chez les sujets monotronculaires ou sans lésions coronaires significatives et une évolution rapide avec un mauvais pronostic chez les patients avec multiples facteurs de risque cardiovasculaire et des lésions diffuses.

Cependant, la mortalité à très long terme est élevée, estimée à 14 % à dix ans et à 25 % à 15 ans [17, 18]. Ceci est majoré par la poursuite d'intoxication tabagique qui représente un puissant facteur prédictif d'événements coronariens [19].

Conclusion

La cardiopathie ischémique chez le sujet jeune est une entité particulière, dont le mode de révélation est dominé par l'infarctus du myocarde. L'incrimination du tabagisme est unanime. L'évolution hospitalière et à long terme est de bon pronostic avec l'amélioration de la prise en charge et de la revascularisation précoce. Le meilleur traitement demeure préventif, à savoir la lutte efficace contre les facteurs de risque cardiovasculaire et essentiellement l'arrêt du tabagisme.

Bibliographie

1. Collet JP, Ripoll L, Choussat R, Lison L. La maladie athéromatose coronaire du sujet jeune : état des lieux. *STV* n° 4 avril 2000 ; vol. 12 : 218-25.
2. Joussein S, Remacle, Delarche N, Bader H, Lasserre R, Estrade G. Facteurs de risque de l'infarctus du myocarde du sujet jeune : registre prospectif sur un an. *Annales de cardiologie et d'angéologie* 2006 ; 55 : 204-209.
3. BD Hoit, EA Gilpin, H Henning. Myocardial infarction in young patients : an analysis by age subsets. *Circulation* 1986 ; 74 : 712-21.
4. Miyamoto S, Goto Y, Yasoudos. Risk factors and physical activity levels at the onset of acute myocardial infarction in young men. *J Cardiol* 2000 Aug ; 36 (2) : 75-83.
5. Morillas PJ, Cabades A, Bertomen V. Acute myocardial infarction in patients under 45 years. *Rev Esp Cardiol* 2002 Nov ; 55 (11) : 1124-31.
6. Barbash GI, White HD, Modan M. Acute myocardial infarction in the young, the role of smoking. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 313-6.
7. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher D. Myocardial in young adults : angiographic characterization risk factors and prognosis (coronary artery surgery registry). *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 654-61.
8. Fournier JA, Sanchez A, Quero J. Myocardial infarction in men aged 40 years or less : a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol* 1996 ; 19 : 631-6.
9. Carlioz R, Droniou J, Debourayne J. Mode de début clinique et devenir de la maladie coronaire avant 40 ans. *Arch Mal Cœur* 1991 ; 84 : 311-8.
10. Fitzgibbon GM, Hamilton MG, Leach AJ. Coronary artery disease and coronary bypass grafting in young men : experience with 138 subjects 39 years of age and younger. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 9 : 977-988.
11. Desfossez L, Panagides D. L'infarctus du myocarde avant 40 ans. *Arch Mal Cœur* 1993 ; 86 : 152.
12. Benacerraf A, Castillo Fenoy A. L'infarctus du myocarde avant 36 ans. A propos du 20 cas. *Arch Mal Cœur* 1978 ; 71 : 756-64.
13. Williams MJA, Restieaux NJ, Low CJS. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998 ; 79 : 191-4.
14. Elvis B, Serena B, Andrea C. Acute myocardial infarction in young adults. Prognostic role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type I receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein III a genetic polymorphisms at medium term follow up. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 979-84.
15. Moccetti T, Malacrida R, Pasotti E. Epidemiologic variables and outcome of 1972 young patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI - 2 database. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 (8) : 865-9.
16. Jacquemin L, Bourrelly N, Roth O, Levy J, Monassier J-P. Infarctus du myocarde chez le sujet fumeur de moins de 50 ans traité par angioplastie coronaire. Evolution hospitalière et sur le long terme d'une série consécutive de 93 patients. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* 2010 ; 59 : 119-124.
17. Fournier JA, Cabezon S, Cayuela A. Long term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age. *Am J Cardiol* 2004 ; 94 : 989-92.
18. Rallidis LS, Lekakis J, Panagiotakos D. Long term prognostic factors of young patients ≤ 35 years having acute myocardial infarction : the determinantal role of continuation of smoking. *Eur J cardiovasc Prev Rehabil* 2008 ; 15 (5) : 567-71.
19. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizumo H, Shimizu M. Impact of smoking status on long term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005 ; 69 (1) : 7-12.

L'anticoagulation précoce en chirurgie valvulaire, un protocole inédit

Y. Moutakiallah*,
R. Henaine**,
M. Bamous*,
F. Lachhab**,
N. Aljerayed**,
J. Robin**, J. Ninet**,
M. Ait Houssa*,
A. Boulahya*

* Service de chirurgie cardiovasculaire, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat

** Service de chirurgie cardiaque C, Hôpital Louis Pradel, Lyon, France

Résumé

Objectifs : le but de l'étude est de vérifier l'efficacité et la sûreté de l'héparine de bas poids moléculaire dans l'anticoagulation précoce après chirurgie valvulaire en tenant compte des événements thrombo-emboliques et hémorragiques.

Patients et méthodes : c'est une étude prospective conduite sur 6 mois et colligeant 200 patients opérés pour valvulopathie. Les patients sont divisés en 3 groupes en fonction de l'intervention chirurgicale pratiquée. Le groupe I (n = 33) regroupe les patients opérés pour remplacement valvulaire par prothèse biologique et intervention de Ross ; il reçoit un protocole d'énoxaparine prophylactique, une injection/jour pendant 15 jours et une aspirine de 100 mg/jour pendant 3 mois. Le groupe II ou groupe énoxaparine curative (n = 123) regroupe les patients opérés pour remplacement valvulaire aortique par valve mécanique ou plastie mitrale ; il reçoit deux injections/jour puis un relais par anti-vitamine K. Le groupe III ou groupe héparine non fractionnée (n = 44) regroupe les patients opérés pour remplacement valvulaire mitral et/ou tricuspide isolé ou associé à un remplacement valvulaire aortique ; il reçoit l'héparine non fractionnée en perfusion continue et un relais par anti-vitamine K.

Résultats : l'âge moyen de la population est de 64,15 ± 15,28 ans (19-89 ans) avec un sex ratio de 124 hommes/76 femmes. La mortalité hospitalière est nulle. Les événements thrombo-emboliques sont de l'ordre de 1 (0,5 %) et les événements hémorragiques de l'ordre de 4 (2 %).

Conclusion : l'héparine bas poids moléculaire apparaît au moins aussi sûre et efficace que l'héparine non fractionnée. Mais ceci doit être confirmé par de larges études randomisées et multicentriques avant de tirer des conclusions hâtives.

Mots-clés : chirurgie valvulaire, anticoagulation précoce, héparine bas poids moléculaire, événements thrombo-emboliques et hémorragiques.

Summary

Objectives : The aim of the study is to verify efficacy and safety of low weight molecular heparin in early anticoagulation after heart valve surgery with thrombo-embolic events and bleeding as a primary end-point.

Patients and methods : It's a prospective study conducted over 6 months and collected 200 consecutive patients who undergoing heart valve surgery. Patients were divided into 3 groups according to the type of performed surgery. Group I (n = 33) included patients undergoing biological aortic valve replacement or Ross procedure, he received a prophylactic enoxaparin protocol by a daily injection for 15 days and aspirin 100mg daily for 3 months. Group II or curative enoxaparin group (n = 123) included patients undergoing mechanical aortic valve replacement or mitral valve repair, they received enoxaparin twice daily and vitamin K antagonist. Group III or unfractionated heparin group (n = 44) included patients undergoing mitral valve replacement and/or isolated tricuspid or with or without mechanical aortic valve replacement, they received unfractionated heparin by continuous infusion and relay by vitamin K antagonists.

Results : the population mean age is 64.15±15.28 years (19-89 ans) with 124 men and 76 women. There was no in-Hospital mortality and there was one thrombo-embolic event (0.5 %) and 4 bleeding events (2 %).

Conclusion : low molecular weight heparin is at least as safe and effective as unfractionated heparin. But this must be confirmed by large multi-centric randomized studies before drawing conclusions.

Key-words : heart valve surgery, early anticoagulation, low weight molecular heparin, thrombo-embolic and bleeding events.

Introduction

Malgré les progrès réalisés et l'évolution technologique, la chirurgie valvulaire actuelle reste grande pourvoyeuse de complications thrombo-emboliques (TE), nécessitant une anticoagulation qui doit être à la fois efficace et sûre pour prévenir tout événement TE ou hémorragique. Cet équilibre est d'autant plus difficile à obtenir à la phase postopératoire précoce où les risques TE et hémorragiques sont à leur maximum. L'approche optimale de l'anticoagulation précoce reste sujette à controverses malgré les recommandations émises par les sociétés savantes [1, 4].

Objectifs

Le but de l'étude est de vérifier l'efficacité et la sûreté de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant la phase précoce après chirurgie valvulaire en prenant comme critère primaire la survenue d'événements TE ou hémorragiques.

Patients et méthodes

Méthodologie : c'est une étude prospective menée sur une période de 6 mois (avril-octobre 2007) dans le service de chirurgie cardiaque C de l'hôpital Louis Pradel et approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital. Elle a concerné l'anticoagulation précoce après chirurgie valvulaire, qu'elle soit de remplacement ou de réparation. Les patients sont exclus de l'étude en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) ou d'antécédent de thrombopénie à l'héparine. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.

Population : l'étude a concerné 200 patients consécutifs, d'âge moyen de $64,15 \pm 15,28$ ans (19-89 ans) avec 124 hommes et 76 femmes (sex ratio = 1,63) ayant en moyenne $1,15 \pm 1,04$ facteurs de risque cardiovasculaire (0-5). En préopératoire, 65 patients (32,5 %) étaient sous AVK pour des raisons multiples, la plus commune étant la fibrillation atriale (FA) rencontrée chez 53 patients (tableau I).

Protocole opératoire : les patients sont opérés par la même équipe chirurgicale et selon le même protocole toujours sous circulation extracorporelle (CEC) et clampage aortique avec une cardioplégie antérograde intermittente cristalloïde froide et en hypothermie modérée à 32 °C. L'anticoagulation per-opératoire est assurée par un bolus de 3 mg/kg d'héparine non

fractionnée (HNF) contrôlée par mesure du temps céphaline activée (TCA). L'abord chirurgical est une sternotomie médiane pour 155 malades et une mini-thoracotomie antéro-latérale droite vidéo-assistée pour 45 malades (tableau II). La durée moyenne de la CEC est de $115,3 \pm 26,7$ min et le clampage aortique de $93,1 \pm 15,9$ min.

Tableau I
Paramètres cliniques de toute la population

Paramètres	Nombre	Pourcentage
Age (années)	$64,15 \pm 15,28$	
Sexe :		
• Homme	124	62,0 %
• Femme	76	38,0 %
Facteurs de risque cardiovasculaire :	$1,15 \pm 1,04$ (0-5)	
• Hypertension artérielle	65	32,5 %
• Diabète	24	12,0 %
• Tabagisme	42	21,0 %
• Dyslipidémie	45	22,5 %
• Surcharge pondérale	49	24,5 %
Traitement anti-vitamine K pré-opératoire :	65	32,5 %
• Fibrillation atriale	53	26,5 %
• Remplacement valvulaire aortique	6	3,0 %
• Remplacement valvulaire mitral	2	1,0 %
• Double remplacement valvulaire	2	1,0 %
• Embolie pulmonaire	1	0,5 %
• Phlébite	1	0,5 %

Protocole d'étude : en postopératoire immédiat, les patients sont admis en réanimation chirurgicale où l'HNF est administrée à la 6^e heure postopératoire à la dose de 100 UI/kg et ajustée selon le résultat du TCA. Après transfert vers le service hospitalier, les patients sont répartis en 3 groupes selon la pathologie et le type d'intervention chirurgicale pratiquée (tableaux III et IV).

Tableau II
Paramètres opératoires

Paramètres	Nombre	Pourcentage
Type de chirurgie		
• Plastie mitrale :	63	31,5 %
– PM sternotomie :	22	11,0 %
– PM vidéo :	41	20,5 %
• RVA :	94	47,0 %
– RVA mécanique :	23	11,5 %
– RVA biologique :	48	24,0 %
• Bentall :	21	10,5 %
– Mécanique :	17	8,5 %
– Biologique :	4	2,0 %
• Ross	2	1,0 %
• RVM :	26	13,0 %
– RVM mécanique :	7	3,5 %
– RVM biologique :	19	9,5 %
• DRV :	15	7,5 %
– DRV mécanique :	12	6,0 %
– DRV biologique :	3	1,5 %
• RVT biologique :	1	0,5 %
• TRV biologique :	1	0,5 %
Gestes associés		
• Epicor :	34	17,0 %
• Plastie tricuspide :	14	7,0 %
• Pontage coronaire :	28	14,0 %
• Cure de sténose sous-aortique	1	0,5 %

PM : plastie mitrale ; RVA : remplacement valvulaire aortique ; RVM : remplacement valvulaire mitral ; DRV : double remplacement valvulaire ; RVT : remplacement valvulaire tricuspide ; TRV : triple remplacement valvulaire.

Le groupe I (HBPM prophylactique) inclut les patients opérés pour remplacement valvulaire aortique (RVA) par bioprothèse ou intervention de Ross. Dès l'admission des patients dans le service hospitalier, l'HNF est remplacée par l'énoxaparine à la dose de 2 000 ou 4 000 UI/jour respectivement si le poids est inférieur ou supérieur à 50 kg pendant 15 jours en plus de l'Aspirine : 100 mg/jour pendant 3 mois.

Le groupe II (HBPM curatif) inclut les patients opérés pour RVA par prothèse mécanique, plastie mitrale (PM) ou plastie tricuspide (PT) ou les patients du groupe I en FA. Au service hospitalier, l'HNF est remplacée par l'énoxaparine à la dose respective de 2 000, 4 000 ou 6 000 UI/12 h si le poids est \leq 50 kg, entre 51 et 80 kg ou $>$ 80 Kg. L'activité anti Xa est mesurée 4 h après la 1^{re} et la 3^e injection d'énoxaparine (valeur thérapeutique = 0,10-0,5 UI/ml). L'AVK est donné après ablation des drains thoraciques et l'énoxaparine est continuée jusqu'à ce que l'INR dépasse 2 (l'INR cible = 2-3).

Le groupe III (HNF) inclut les patients opérés pour remplacement valvulaire mitral (RVM), double remplacement valvulaire (DRV), remplacement valvulaire tricuspide (RVT) ou triple remplacement valvulaire (TRV) que la prothèse soit mécanique ou biologique. L'HNF est perfusée en continu avec ajustement de la dose selon le TCA (TCA cible = 2-3 fois le témoin) et chevauchée avec l'antivitamine K (AVK) jusqu'à ce que l'INR dépasse 2,5 (l'INR cible = 2,5-3,5).

L'aspirine est réservée uniquement aux patients du groupe I ou en cas d'athérosclérose.

Le nombre des patients des groupes I, II et III était respectivement 33 (16,5 %), 123 (61,5 %) et 44 (22 %) (tableau III). 20 patients (10 %) qui devraient être classés dans le groupe I ont été reclassés dans le groupe II à cause de la FA ; parmi eux, 6 ont présenté une FA postopératoire.

Dans le groupe II, l'activité anti Xa était de l'ordre de $0,31 \pm 0,09$ UI/ml (0,12-0,49 UI/ml) en moyenne et tous les patients ont été dans l'intervalle thérapeutique dans les 24 h suivant le début du protocole. L'AVK utilisée est le fluindione pour 191 patients (95,5 %), l'acenocoumarol pour 5 patients (2,5 %) et la coumadine pour 4 patients (2 %).

Résultats

La morbi-mortalité opératoire : la mortalité hospitalière est définie par tout décès survenant durant les 30 jours suivants la chirurgie. Les complications TE sont définies par tout événement embolique survenu en postopératoire immédiat, en l'absence d'infection, décelé cliniquement, par échocardiographie ou par imagerie (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique). Les complications hémorragiques sont définies par tout épisode de saignement majeur interne ou externe ayant causé décès ou lésion permanente ou ayant nécessité une transfusion [5, 6].

La mortalité hospitalière était nulle.

Tableau III
Paramètres de chaque groupe

	Indications	Protocole	Nombre	Pourcentage
G I	RVA bio Ross	HBPM prophylactique : enoxaparine 2 000 UI/24 h x 15j si P < 50 kg 4 000 UI/24 h x 15j si P > 50 kg Plus Aspirine 250 mg/24 h	33	16,5 %
G II	RVA mec Plastie mitrale Plastie tricuspide Patients du G I en FA	HBPM curative : enoxaparine 2 000 UI/12 h si P < 51 kg 4 000 UI/12 h si P entre 51 et 80 kg 6 000 UI/12 h si P > 80 kg Puis relais AVK INR cible 2 et 3	123	61,5 %
G III	RVM mec ou bio DRV mec ou bio RVT ou TRV mec ou bio	HNF IV au PSE puis relais AVK INR cible entre 2,5 et 3,5	44	22,0 %

G : groupe ; RVA : remplacement valvulaire aortique ; HBPM : héparine bas poids moléculaire ; FA : fibrillation atriale ; RVM : remplacement valvulaire mitral ; DRV : double remplacement valvulaire ; mec : mécanique ; bio : biologique ; RVT : remplacement valvulaire tricuspide ; TRV : triple remplacement valvulaire ; HNF : héparine non fractionnée ; AVK : anti-vitamine K ; INR : international ratio.

Tableau IV

Répartition des malades en fonction de la chirurgie pratiquée et du protocole anti-thrombotique suivi

Type d'anti-thrombotique	Nombre	Pourcentage
Groupe I	33	16,5 %
• RVA bio sans FA	32	16,0 %
• Ross	1	0,5 %
Groupe II :	123	61,5 %
• PM	63	31,5 %
• RVA mécanique	39	19,5 %
• RVA bio + FA	20	10,0 %
• Ross + PT	1	0,5 %
Groupe III	44	22 %
• RVM mécanique	19	9,5 %
• RVM biologique	7	3,5 %
• DRV mécanique	12	6,0 %
• DRV biologique	3	1,5 %
• RVT biologique	1	0,5 %
• TRV biologique	1	0,5 %

RVA : remplacement valvulaire aortique ; PM : plastie mitrale ; bio : biologique ; FA : fibrillation atriale ; RVM : remplacement valvulaire mitral ; DRV : double remplacement valvulaire ; PT : plastie tricuspide ; RVT : remplacement valvulaire tricuspide ; TRV : triple remplacement valvulaire.

Les événements TE : durant l'hospitalisation, on a observé un seul événement TE dans le groupe III. Il s'agit d'un patient porteur de deux prothèses valvulaires mécaniques mitro-aortiques depuis 5 ans en FA compliquée d'une thrombose de la prothèse mitrale après arrêt du fluindione et relais par HNF calcique à dose de 0,2 ml 2 fois par jour en sous-cutané (poids = 55 kg) pour une chirurgie d'hernie inguinale. Cette thrombose de prothèse a occasionné un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) avec hémiparésie droite partiellement régressive. Le patient est opéré 10 jours après son AVC pour changement de la prothèse mitrale par une autre valve mécanique. En postopératoire, l'HNF a été arrêtée au J3 avec un INR à 3,5 sous fluindione. Le 4^e jour, le patient présente des crises tonico-cloniques avec monoparésie inférieure droite totalement régressive faisant suspecter un accident ischémique transitoire (AIT), alors que la TDM cérébrale est restée sans changement et que l'échocardiographie n'a pas montré d'anomalies.

Les événements hémorragiques : 3 événements hémorragiques (1,5 %) ont été décrits dans le groupe II : 2 cas de tamponnade qui ont été réopérés à J7 et à J12, et un hémothorax droit drainé avec transfusion de 2 culots globulaires. Les 3 patients avaient une fonction rénale normale. La 1^{re} tamponnade est survenue chez un patient qui était sous aspirine, fluindione et anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). La 2^e tamponnade est survenue chez un patient sous clopidogrel pour stent coronaire et fluindione. L'hémothorax est survenue au J2 après plastie mitrale vidéo-assistée chez un patient porteur de thrombocytopathie constitutionnelle.

Dans le groupe III, on note un événement hémorragique (0,5 %) ; il s'agit d'un hématome de la cicatrice chez une patiente opérée pour double remplacement valvulaire mitro-aortique suite à un surdosage en AVK avec un INR à 10, une surveillance clinique et paraclinique étant suffisante.

L'échocardiographie transthoracique de contrôle a objectivé 6 épanchements péricardiques tous non compressifs et régressifs (3 %) ; ils sont observés respectivement chez 3 (1,5 %), 2 (1 %) et 1 (0,5 %) patients dans le groupe II, III et I (tableaux V et VI).

Tableau V
Paramètres postopératoires

Paramètres	Nombre	Pourcentage
Réadmission dans le service		
• Moyenne	2,17 ± 1,44 j (1 – 14 j)	
• < J3	169	84,5 %
FA postopératoire	43	21,5 %
Changement de groupe	5	2,5 %
Durée relais		
• Moyenne	2,99 ± 1,22 j (2 – 9 j)	
• < 4 jours	131	77,5 %
Complications		
• Tamponnade	2	1 %
• Epanchement péricardique	4	2 %
• Hémithorax	1	0,5 %
• Hématome paroi	1	0,5 %
• Accident ischémique transitoire	1	0,5 %
Décès	0	0 %

Tableau VI
Répartition des événements TE et hémorragiques dans chaque groupe

	Groupe I (n = 33)	Groupe II (n = 123)	Groupe III (n = 44)
Accident TE	0	0	1
Accident hémorragiques	0	3	1

TE : thrombo-embolique.

Dans le sous-groupe de FA qui compte 58 malades au total (29 %) : 37 patients du groupe II et 21 du groupe III, aucun cas de complication hémorragique n'a été observé alors que le seul malade de la série qui a présenté un événement TE (AIT) était en FA. Donc, malgré la FA, on n'a pas remarqué une incidence particulièrement élevée de complications aussi bien TE qu'hémorragique. Au contraire, toutes les complications hémorragiques (4 cas) ont été observées dans le sous-groupe non FA.

Discussion

Dilemme anticoagulant – hémorragie

La chirurgie valvulaire reste toujours grevée d'une lourde morbi-mortalité liée aux complications TE malgré les avancées techniques et les améliorations technologiques du matériel prothétique. Le risque TE varie en fonction du patient, du type de chirurgie et de la qualité du suivi du traitement. L'intensité optimale du traitement anticoagulant oral est définie comme le niveau où l'incidence des complications TE et hémorragiques est au minimum, elle reste un sujet à débat. La nécessité du traitement anticoagulant oral permanent en cas de prothèses valvulaires mécaniques est indiscutable ; et sans lui, l'incidence des complications TE majeures est estimée à 4-8 % patient-année (PA) [1, 2]. Ce risque est réduit à 2,2 % PA avec les antiagrégants plaquettaires (AAP) et à 1 % PA avec les AVK. Dans une large étude, les facteurs de risque TE sont le nombre de prothèses insérées, le type de prothèse, le RVM (vs RVA), la FA, la dilatation atriale gauche, la réduction du débit cardiaque et l'usage des AAP [2, 3]. Hirsh [4] a démontré que l'élévation de l'INR dans les prothèses valvulaires mécaniques au-dessus de 2,5-3 augmente considérablement le risque de saignement sans réduction des événements TE. L'ACC/AHA et l'ACCP ont recommandé que le niveau d'anticoagulation doit viser un INR entre 2 et 3 pour les prothèses mécaniques aortiques et entre 2,5 et 3,5 pour les mitrales [5, 6].

Le risque TE est particulièrement élevé durant le 1^{er} mois de la chirurgie valvulaire et notamment le remplacement valvulaire mécanique [7, 8]. En effet, comme noté par Butchart [9, 10], durant les 6 premiers mois, le risque TE est 7 fois plus important que durant les mois et les années suivants. Après RVA, le risque d'événement TE baisse de 16 % PA dans le postopératoire précoce à 1,4 % PA à 5 ans. De façon similaire, après RVM, le risque baisse de 21 % PA à 2,5 % PA [9, 10]. La propension de la formation

précoce du thrombus peut être reliée aux difficultés dans l'achèvement du traitement anticoagulant dans la période postopératoire initiale [10, 11]. Les recommandations ACC/AHA [6] qui proposent un INR dans la plupart des cas entre 2 et 3 préconisent pour les 3 premiers mois postopératoires une anticoagulation légèrement plus élevée avec un INR entre 2,5 et 3,5 pour lutter contre le risque TE majoré de cette période où l'endothélialisation des zones de suture n'est pas achevée.

Une relation claire existe entre l'intensité de l'anticoagulation et l'incidence des événements TE, d'une part, et le saignement, d'autre part [12]. L'épanchement péricardique et la tamponnade sont des complications graves associées à l'utilisation en postopératoire précoce des anticoagulants et peuvent se présenter des jours voire des mois après la chirurgie. La tamponnade est moins fréquente, survenant chez 0,5-8,5 % des patients [13, 14], avec une mortalité dépassant 16 % [13, 15]. Elle est rencontrée encore plus souvent après remplacement valvulaire (11 %) qu'après pontage coronaire (2 %) et se voit presque exclusivement chez les patients anticoagulés [14, 16]. Dans le postopératoire immédiat, le saignement nécessitant la reprise chirurgicale est plus fréquent après la chirurgie valvulaire que coronaire [17].

HBPM ou HNF

L'HBPM a été utilisée avec succès dans de nombreuses pathologies cardio-vasculaires : thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire, angor instable [18], syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde [19, 20] et fibrillation atriale [21]. L'HBPM a au moins le même rapport risque/bénéfice que l'HNF. Mais seulement 2 études non randomisées ont testé les HBPM dans l'anticoagulation au cours de la chirurgie valvulaire [22, 23]. Les résultats suggèrent que le seuil thérapeutique a été plus rapidement atteint et a été plus prévisible à obtenir avec l'HBPM qu'avec l'HNF [22] et que l'utilisation des HBPM était au moins aussi efficace et sûre que l'HNF [22, 23].

L'HNF est largement utilisée en postopératoire précoce, mais cette pratique soulève deux principaux soucis. Le premier, très peu d'études ont vérifié que l'HNF assure les conditions optimales d'anti-coagulation efficace. Le second : la biodisponibilité et la prévisibilité de l'HNF est faible. En effet, dans l'étude ESSENCE [24] et l'étude TIMI 9B [25], à propos de 50 % des patients recevant HNF en intraveineux, l'anticoagulation efficace n'a été atteinte que le 3^e jour. Hull [26], utilisant l'HNF sous-cutanée, a observé que seul 37 % des patients, avec une thrombose veineuse profonde récente, atteignent un TCA cible au

jour 2, en dépit d'une dose additionnelle de 5 000 UI d'héparine en intraveineux. Enfin, Montalescot [22] rapporte que seulement 9 % et 27 % des patients ont une valeur TCA dans la fourchette thérapeutique (1,5 à 2,5 le témoin) après 2 et 13 jours respectivement sous HNF sous-cutanée.

L'HBPM présente plusieurs avantages chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques : 1. meilleur profil de sécurité, avec moins de thrombopénie et de saignement et moins d'ostéoporose durant le traitement chronique, 2. effet anticoagulant plus prévisible et plus rapide, 3. possibilité d'auto-administration sans monitoring quotidien par un laboratoire.

Récemment, le label du produit d'une HBPM (Lovenox) a modifié son indication en réponse à certaines questions qui ont été posées. Selon le label du produit, l'usage de l'énoxaparine n'est pas recommandé pour la thromboprophylaxie chez les patients avec des prothèses cardiaques valvulaires. Ces modifications ont été basées sur 2 cas de thrombose valvulaire chez des femmes enceintes [27]. Mais la révision de ce labeling est nécessaire vu le nombre élevé de cas de complications similaires, incluant même le décès dans des groupes comparables de femmes enceintes sous HNF [27, 28]. En fait, les données disponibles suggèrent que ni les doses ajustées d'HNF ni les doses fixes d'HBPM ne confèrent une protection adéquate chez la femme enceinte porteuse de prothèse valvulaire cardiaque mécanique, mais elles ont suggéré que l'HBPM peut donner une meilleure protection contre les événements TE si la dose est ajustée durant la grossesse en se basant sur l'activité anti-Xa, les changements du poids des parturientes et le niveau de D-dimère [29, 30]. En plus, cette recommandation ne doit être pratiquée que chez les femmes enceintes.

Chez les autres patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, l'HBPM doit être évaluée dans 2 situations. La première est celle des anciens patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques chez qui le traitement AVK doit être temporairement suspendu pour chirurgie extracardiaque. En dépit de son habituelle utilisation dans cette situation, l'efficacité et la sécurité du relais avec l'HNF ne sont pas bien documentées. Par contraste, 2 larges études prospectives incluant un total de 327 patients avec des prothèses valvulaires mécaniques traités par HBPM dans cette situation ont été publiées [31, 32]. Elles ont conclu qu'une péri-procédure standardisée basée sur les HBPM est associée à un faible risque TE et hémorragique. La seconde situation est la période précoce après remplacement valvulaire où

les patients reçoivent un traitement anticoagulant par héparine et AVK. Seulement 2 études rétrospectives non randomisées avec un total de 131 patients recevant l'HBPM ont été publiées [22, 23]. Montalescot a conduit une étude comparative non randomisée avec des patients candidats à un mono ou double remplacement valvulaire recevant HNF en sous-cutané (n = 106) et HBPM dans la 2^e période (n = 102). 2 événements hémorragiques ont été rencontrés dans les 2 groupes et un AVC dans le groupe HNF. Au 2^e jour du traitement, seuls 9 % des patients sous HNF ont un TCA dans la fourche thérapeutique (1,5-2,5 fois le témoin), tandis que 87 % des patients sous HBPM ont une activité anti-Xa dans la fourche thérapeutique (0,5-1,0 UI/ml). Cependant, le suivi était court (14 jours) et le nombre de valves mitrales réduit (n = 10). Fanikos [23] a comparé 29 patients recevant HBPM à 34 patients témoins sous HNF. Après 90 jours de suivi, les événements (décès, événements TE et hémorragiques) ont été moins fréquents mais non significatif dans le groupe HBPM que dans le groupe contrôle (4 versus 9 cas). De même, le groupe HBPM a un séjour hospitalier plus court et un coût hospitalier postopératoire moindre que le groupe contrôle.

Actuellement, seule l'HNF a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les prothèses valvulaires mécaniques. Elle a pour elle l'ancienneté d'utilisation et de par son haut poids moléculaire l'absence de passage placentaire. De plus, quand elle est utilisée par voie veineuse dans des phases particulièrement critiques, elle assure en principe une anticoagulation efficace, rapidement réversible et correctement adaptée par la détermination du TCA qui doit être entre le double et le triple du témoin. En revanche, sa biodisponibilité médiocre et sa demie-vie courte obligent 3 injections sous-cutanées quotidiennes, peu pratique en ambulatoire. L'HBPM, d'usage moins ancien, a néanmoins déjà fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité dans la plupart des pathologies TE, qu'elles soient veineuses (phlébite, embolie pulmonaire) ou artérielles (insuffisance coronaire aiguë). De plus, sa biodisponibilité est grande, son utilisation est facile, en deux injections sous-cutanées suffisantes pour avoir une activité thérapeutique stable qui permet dans la plupart des cas de se passer d'une surveillance biologique. Seuls les sujets âgés et les insuffisants rénaux chez lesquels l'élimination du produit peut être ralentie justifient un contrôle biologique par détermination de l'anti-Xa qui doit être entre 0,5 et 1 UI/ml. Enfin, malgré son poids moléculaire plus faible, l'HBPM ne traverse pas la barrière placentaire. Néanmoins, faute d'essais randomisés à grande échelle, difficiles à bien mener dans

une population certes importantes mais n'ayant aucune commune mesure avec les cohortes de coronariens ou de patients porteurs de pathologies TTU, les HBPM ne se sont pas encore vu attribuer l'AMM pour les prothèses valvulaires ni pour les femmes enceintes. Cela n'a pas empêché la diffusion progressive de leur usage. Ainsi Montalescot [22] dans la période postopératoire immédiate, après remplacement valvulaire, période où le risque TE est particulièrement élevé, compare l'efficacité thérapeutique de l'HBPM et de l'HNF chez 208 opérés (106 aortiques, 102 mitraux). La zone d'efficacité thérapeutique est atteinte très rapidement au J2 pour 87 % des HBPM contre 9 % des HNF et se maintient à 2 semaines pour 81 % des HBPM contre 21 % des HNF seulement. Cette efficacité biologique s'accompagne d'une sécurité d'emploi et d'une efficacité clinique similaire avec un accident hémorragique dans chaque groupe et un AVC dans le groupe HNF. De tels résultats favorables encouragent la prescription des HBPM en relais d'AVK.

Concernant l'apport que peuvent avoir les HBPM dans la FA, Lucas a étudié leur usage comme pont à l'anticoagulation orale durant la réduction de FA par cardioversion électrique. Il a trouvé que l'énoxaparine apparaît plus efficace et plus sûre que l'HNF avec un seuil thérapeutique plus rapidement atteint et que dans le groupe qui a bénéficié de l'énoxaparine après réussite de la cardioversion aucun cas de thrombose intracardiaque ni événement TE n'a été signalé [33]. Les mêmes constatations ont été publiées par C. Schmidt-Lucke qui a montré que les études pharmacologiques et cliniques ont prouvé que le niveau thérapeutique de l'activité antiXa a été atteint dans les 24 heures suivant la 1^{re} injection chez 90 % des patients ayant reçu l'HBPM avec un effet anticoagulant effectif [34].

Limites de l'étude : c'est une étude prospective mais non randomisée, elle nécessite un groupe contrôle; de plus, les 3 groupes sont hétérogènes. Cette étude doit être complétée par des examens complémentaires neurologiques afin de détecter les éventuelles problèmes TE infra-cliniques.

Conclusion

En attendant l'anticoagulant idéal, les complications TE et hémorragiques continueront à hanter la vie des chirurgiens cardiovasculaires, cardiologues et réanimateurs-anesthésistes. Dans l'état actuel des choses et malgré leur épatante réussite dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires, les HBPM restent très peu utilisées dans le postopératoire immédiat de la chirurgie



valvulaire, ce qui peut représenter vraisemblablement un réel manque à gagner dans ce domaine. Mais ceci doit être confirmé par de grandes études randomisées multicentriques.

Contribution

YM, RH ont élaboré le manuscrit. MB, FL et NA ont participé à collecter les données, JR et JN ont participé à élaborer les protocoles de soins. MA et AB ont participé à la correction du manuscrit.

Bibliographie

1. Mok CK, Boey J, Wang R *et al.* Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985; 72: 1059-63.
2. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-41.
3. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA *et al.* Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *NEJM* 1990; 322: 428-32.
4. Hirsh J, Dalen E, Anderson DR *et al.* Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 445S-469S.
5. Stein D, Alpert S, Turpie G *et al.* Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001; 119 (suppl 1): 220S-7S.
6. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC *et al.* Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
7. Laffort P, Roudaut R, Roques X *et al.* Early and long term (one year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *JACC* 2000; 35: 739-46.
8. Ionescu A, Payne N, Fraser G *et al.* Incidence of embolism and paravalvular leak after St Jude Silzone valve implantation: experience from the Cardiff Embolic Risk Factor Study. *Heart* 2003; 89: 1055-1061.
9. Butchart EG, Lewis PA, Kulatilake EN *et al.* Anticoagulation variability between centres: implications for comparative prosthetic valve assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 72-81.
10. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA *et al.* Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic Hall valve. *Circulation* 1991; 84 (suppl): III61-9.
11. Heras M, Chesebro JH, Fuster V *et al.* High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1111-9.
12. Levine MN, Raskob G, Landefeld S *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119 (suppl 1): 108S-21S.
13. Malouf JF, Alam S, Gharzeddine W *et al.* The role of anticoagulation in the development of pericardial effusion and late tamponade after cardiac surgery. *Eur Heart J* 1993; 14: 1451-7.
14. Pepi M, Muratori M, Barbier P. Pericardial effusion after cardiac surgery: incidence site, size, and haemodynamic consequences. *Br Heart J* 1994; 72: 327-31.
15. Mangi AA, Palacios IF, Torchiana DF. Catheter pericardiocentesis for delayed tamponade after cardiac valve operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1479-83.
16. Meurin P, Weber H, Renaud N *et al.* Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15: the problem of the late tamponade. *Chest* 2004; 125: 2182-7.
17. Unsworth-White J, Herriot A *et al.* Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 664-7.
18. Weitz JL. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337: 688-698.
19. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW *et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low molecular weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)3- plus randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 135-42.
20. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V *et al.* Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin

Conflits d'intérêt

Il n'existe aucun conflit d'intérêt d'aucun genre avec les firmes pharmaceutiques ou associations.

therapy in non ST segment elevation acute coronary syndromes : a systematic overview. *JAMA* 2004 ; 292 : 89-96.

21. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T *et al.* ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of non valvular atrial fibrillation : the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004 ; 109 : 997-1003.

22. Montalescot G, Polle V, Gandjbakhch I *et al.* Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2001 ; 101 : 1083-6.

23. Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N *et al.* Comparison of efficacy, safety, and cost of low molecular weight heparin with continuous infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2004 ; 93 : 247-50.

24. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 447-52.

25. Antman EM. For the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996 ; 94 : 911-21.

26. Hull RD, Raskob E, Hirsh J *et al.* Continuous intravenous heparin compared with subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *NEJM* 1986 ; 315 : 1109-14.

27. Anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and/or pregnancy. An evidence-based review and focused analysis of current controversies and clinical strategies. *Clin Consensus Rep.* 2002 ; 1-18. By

American Health Consultants, 3525 Piedmont Road, NE, Six Piedmont Center Suite 400 Atlanta GA 30305.

28. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J *et al.* Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac prostheses. *JACC* 1996 ; 27 : 1698-703.

29. Salem N, Stein D, Al-Ahmad A *et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 (Suppl 3) : 457S-482S.

30. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J *et al.* Low molecular weight heparin : a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002 ; 62 : 463-77.

31. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M *et al.* Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004 ; 110 : 1658-63.

32. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med.* 2004 ; 164 : 1319-26.

33. DeLuca I, Sorino M, DeLuca L *et al.* Pre and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients : a prospective study with a 1-year follow-up. *Internat J Cardiol* 2005 ; 102, 3 : 447-54.

34. Schmidt-Lucke C, Dieter Paar W, Stellbrink C *et al.* Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Thrombosis Research*, 2007, 119, 1 : 27-34.



La pression artérielle orthostatique chez le diabétique

M. El Bakkali**, T. Dakka**,
Y. Radjab**, F.Z. Milouk*,
L. Coghlan***,
N. Ryada*, S. Abouddrar**,
H. Benjelloun*

* Université Mohammed V
Souissi, CHU Ibn Sina, Service
Cardiologie A

** Université Mohammed V
Souissi, Faculté de Médecine et
de Pharmacie, Laboratoire de
Physiologie

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

Résumé

La neuropathie autonome cardiaque est à rechercher chez le diabétique. Parmi les altérations notées dans cette pathologie figure l'hypotension orthostatique. Celle-ci correspond à une insuffisance autonome secondaire. L'objectif de ce travail est la recherche de l'hypotension artérielle orthostatique chez un groupe de patients diabétiques.

Patients et méthodes : cette étude prospective a été réalisée sur un total de 73 patients (74 % de femmes, âge moyen : $54,6 \pm 10,6$ ans) avec les extrêmes allant de 31 à 75 ans. Les mesures de PA ont été enregistrées en décubitus dorsal (DD) pré-orthostatique après 10 min de repos et en orthostatisme pendant 10 min à raison de 3 mesures/min. L'intérêt a porté sur les chiffres de la PA systolique (PAS). La présence ou non d'une HTA associée au diabète a permis de distinguer deux groupes : un groupe de diabétiques hypertendus (DIAB-HTA) et un groupe de diabétiques non hypertendus (DIAB). La cinétique de la PAS orthostatique a permis d'isoler trois sous-groupes dans chaque groupe de diabétique :

- sous-groupe D1 : l'élévation de la PAS (mPAS) est $\geq +10$ mmHg ;
- sous-groupe D2 : la diminution de la PAS (mPAS) est ≤ -20 mmHg ;
- sous-groupe D3 : les valeurs sont comprises entre : $-20 < \text{mPAS} < +10$ mmHg.

Ainsi la moyenne des valeurs de PAS est calculée pour chaque sous-groupe sélectionné.

Résultats : le groupe DIAB-HTA (N = 56), soit 76,7 % des diabétiques étudiés, avait une PAS de base de $141,4 \pm 13,7$ mmHg vs $109,4 \pm 10,9$ mmHg pour le groupe DIAB (N = 17), soit 23,3 % des diabétiques étudiés.

Chez le groupe DIAB-HTA, 10 patients (groupe D2) soit 17,8 % ont présenté une hypotension orthostatique, dans le sous-groupe D1 (N = 29), 51,8 % présentaient une élévation de la PAS au-delà de 10 mmHg par rapport à la PAS de base. Dans le groupe D3, 17 patients, soit 30 %, ont montré des fluctuations de PAS.

Dans le groupe DIAB, aucun patient n'a présenté d'hypotension artérielle orthostatique, 8 patients (soit 47 %) ont montré une élévation de la PAS et dans le sous-groupe D3, 9 patients ont montré une fluctuation de la PAS.

Conclusion : il est intéressant de noter que l'hypotension artérielle orthostatique existe chez 18 % des patients hypertendus diabétiques, alors qu'elle est absente dans le groupe diabétique non hypertendu. Ainsi, l'HTA vient compliquer sérieusement le pronostic du diabète en étant à l'origine d'une insuffisance autonome secondaire (hypotension artérielle orthostatique) chez le diabétique.

Mots-clés : diabète de type 2, neuropathie autonome cardiaque, HTA, hypotension orthostatique.

Abstract

Since cardiac autonomic neuropathy is common in diabetic patients, it is important to study these patients to determine if they are afflicted by such neuropathy. A frequent consequence of this neuropathy is orthostatic hypotension. This corresponds to a secondary autonomic failure. The objective of this work is to investigate the prevalence of orthostatic hypotension in diabetic patients.

Patients and methods : this prospective study was performed on a total of 73 patients (74 % women, mean age 54.6 ± 10.6 years) with extremes ranging from 31 to 75 years.

Systolic BP measurements were recorded 3 times per minute in the supine position (SD) following 10 min of rest and then after standing for 10. Based on the presence or absence of hypertension associated with diabetes, patients were divided into two groups : one group of hypertensive diabetic (DIAB-HTA) and a group of hypertensive non-diabetic (DIAB). The kinetics of orthostatic further allowed to identify three subgroups within each of the two groups of diabetics :

- Subgroup D1 : the elevation of the PAS (MPAS) is ≥ 10 mmHg.
- Subgroup D2 : the decrease in PAS (MPAS) is ≤ -20 mmHg.
- Subgroup D3 : values ranged from $-20 < MPAS < 10$ mmHg.

Thus the average values of systolic BP is calculated for each subgroup selected.

Results: the DIAB-HTA group (N=56) or 76.7 % of diabetics studied had no basis to 141.4 ± 13.7 mmHg vs 109.4 ± 10.9 mmHg for the group DIAB (N = 17) or 23.3 % of diabetics studied. In the DIAB-HTA group, ten patients (group D2) or 17.8 % had orthostatic hypotension, in the subgroup D1 (N=29), 51.8 % had an elevation of SBP above 10 mmHg compared with the NOT basis. In the D3 group, 17 patients, 30 % showed changes of PAS.

In the group DIAB, No patients with orthostatic hypotension, 8 patients (47 %) showed a rise in SBP. and in the subgroup D3, 9 patients showed a fluctuation in blood pressure

Conclusion : it is interesting to note the presence of orthostatic hypotension in 18 % of diabetic hypertensive patients, whereas it is absent in the non-hypertensive group. Thus, hypertension seriously complicates the prognosis of diabetes because of secondary autonomic failure (orthostatic hypotension).

Key-words : type 2 diabete, cardiac autonomic neuropathy, kinetic, systolic blood pressure, arterial hypertension, orthostatic hypotension.

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est le plus fréquent des troubles endocriniens dans le monde. Il est caractérisé par des anomalies métaboliques et par des complications chroniques macro et microvasculaires [1]. Ces complications peuvent entraîner une morbidité et une mortalité prématurées. Parmi les complications majeures du DT2 figure la neuropathie autonome cardiaque (NAC), liée en premier lieu à l'atteinte du système parasympathique. L'atteinte orthosympathique est plus tardive et correspond à un grade plus sévère associé à l'apparition des symptômes dysautonomiques invalidants [2]. Le déficit parasympathique peut être responsable d'une tachycardie sinusale permanente avec perte de l'adaptation de la fréquence cardiaque (FC) à l'effort et plus rarement un risque de syncope ou de mort subite [3]. Le dysfonctionnement parasympathique coexiste principalement avec la

neuropathie somatique [4]. Le déficit orthostatique induit souvent une hypoTA orthostatique (HO) et une asthénie marquée [5]. La NAC est associée à des facteurs modifiables, à savoir la répartition des graisses centrales, l'HTA, la dyslipidémie, le mauvais contrôle du diabète et le traitement par antidiabétiques [6]. Des études précédentes ont montré que la NAC affecte jusqu'à 50 % des patients diabétiques [7, 8]. L'hyperinsulinémie chronique entraîne une diminution chronique de la sensibilité du nœud sinusal aux influences à la fois sympathique et vagale ainsi que d'une déficience dans la modulation autonome de l'activité sino-auriculaire [9]. L'exploration du système nerveux autonome (SNA) joue également un rôle important dans le diagnostic des dysautonomies primitives ou secondaires [10, 11] comme l'HO et dans des affections cardiovasculaires comme l'HTA [12], l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie ischémique [13], les troubles du rythme et la tachycardie orthostatique. La NAC s'accompagne de la modification du rythme nyctéméral normal de la pression artérielle (PA) avec une augmentation des PA nocturnes. Ces fluctuations de PA sont le plus souvent médiées par des variations de débit cardiaque plutôt que des résistances artérielles périphériques. Le profil de la NAC est le plus souvent associé à une HTA permanente ou à une HO liée à une dysautonomie sévère et aussi à l'augmentation de l'index de la masse ventriculaire gauche à l'électrocardiographie [14]. L'HO chez les patients diabétiques est la caractéristique la plus frappante de la participation cardio-vasculaire et le signe clinique de la neuropathie autonome diabétique [15]. L'HO se définit comme une baisse durable de la PA, d'au moins 20 mmHg de la PAS et/ou de la PAD survenant lors de l'orthostatisme [16]. La prévalence de l'HO est plus élevée chez les personnes diabétiques jeunes (18-34 ans) atteintes de diabète de longue durée [17].

Ce travail se propose d'étudier l'atteinte du système sympathique chez le diabétique en évaluant la PA orthostatique des patients diabétiques. L'intérêt porte sur la PAS.

Patients et méthodes

Cette étude a été réalisée sur un total de 73 patients, 74 % de femmes, l'âge moyen étant de 54 ans, dont la glycémie est égale ou supérieure à 1,26 g/l selon la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Tous les patients diabétiques étaient adressés par un endocrinologue. Ces patients avaient un examen clinique et un bilan paraclinique conventionnel suivant l'état clinique.

Déroulement et analyse du test orthostatique

Les tests d'exploration orthostatique ont été réalisés chez les patients dans le Centre de diagnostic et de traitement des dysrégulations autonomiques au département de Cardiologie A du CHU Ibn Sina de Rabat. Les tests ont été pratiqués, sans autre traitement que celui du diabète, pendant au moins 72 heures. Un consentement verbal éclairé a été obtenu chez tous les patients.

Le patient était d'abord placé dans une ambiance calme en décubitus dorsal sur une table d'examen. Le monitoring de la pression artérielle (PA) a été réalisé à l'aide d'un Dynamap (CRITIKON, 1846SXP) et celui de la fréquence cardiaque (FC) à l'aide d'un écran d'affichage (LCD CS 503 E ; HELIGE, EK 512 E). La PA et la FC de base ont été mesurées au repos au niveau des deux bras, toutes les 5 minutes pendant au moins 30 minutes. Nous avons procédé ensuite au test orthostatique [18, 19]. Les mesures de la PAS en orthostatisme étaient représentées en moyenne \pm SE à de 3 mesures par minute pendant au moins 10 minutes.

2 groupes ont été individualisé suivant une HTA associée (DIAB HTA) ou non (DIAB).

Trois sous-groupes de diabétiques ont été sélectionnés dans chaque groupe, suivant que la PAS par rapport à la PAS préorthostatique obtenue en DD s'élevait d'au moins 10 mmHg PA (sous-groupe D1), diminuait au moins de 20 mmHg (sous-groupe D2), ou était comprise entre + 10 et - 20 mm Hg (sous-groupe D3). Une baisse de la PA systolique d'au moins 20 mmHg, maintenue pendant au moins sur 3 mesures, était considérée comme une HO (tableau I).

Tableau I

Répartition des sous-groupes de patients en fonction de la valeur de la PAS orthostatique (PAS_{ortho})

Sous-groupes diabétiques	mPAS _{ortho}
D1	$\geq +10$ mmHg
D2	≤ -20 mmHg
D3	$-20 < \text{mPAS} < +10$ mmHg

La stimulation sympathique périphérique consécutive au stress orthostatique conduit généralement à une élévation de la PA. Ainsi, on peut mesurer l'activité sympathique alpha et bêta adrénergique selon la formule suivante : $(\text{PA ortho} - \text{PA DD} / \text{PA DD}) \times 100$, de même pour la FC. Habituellement, une augmentation

comprise entre 10 à 15 % est considérée comme normale, au-dessus de 15 % on parle d'hyperactivité, en-dessous de 10 % on parle de déficience sympathique [18, 20].

Statistiques

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) [21] version 10. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écarts types (SE), les variables qualitatives en effectifs et en pourcentages. La comparaison des variations quantitatives entre les groupes a été réalisée au moyen du test t de Student. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

L'âge moyen des patients de l'étude était de $54,6 \pm 10,6$ ans avec les extrêmes allant de 31 à 75 ans. La PAS preorthostatique en DD (PAS preortho) nous a permis de distinguer deux groupes de diabétiques. Un groupe de 56 diabétiques hypertendus (DIAB-HTA), la PAS preortho était de $141,25 \pm 23,46$ mmHg, avec un âge moyen de $57,0 \pm 9,7$ ans, et un groupe de 17 diabétiques non hypertendus (DIAB), La PAS preortho était de $119,5 \pm 19,7$ mmHg, avec un âge moyen de $47,0 \pm 10,0$ ans. La moyenne de la fréquence cardiaque (FC) était de $77,3 \pm 13,7$ bat/min chez le groupe DIAB-HTA et de $77,9 \pm 15,1$ bat/min chez le groupe DIAB (tableau II).

La cinétique de la PAS orthostatique chez les patients diabétiques a permis d'isoler trois sous-groupes D1, D2, D3 : le sous-groupe D1 qui a montré une élévation de la PAS supérieure ou égale à 10 mm Hg, le sous-groupe D2 qui a montré une diminution de la PAS de plus de 20 mm Hg, le sous-groupe D3 dont les valeurs étaient comprises entre -20 mmHg et +10 mmHg. Dans le groupe DIAB-HTA, les trois sous-groupes ont été isolés, alors que dans le groupe DIAB 2 sous-groupes ont été isolés (tableau IIIa).

Chez le groupe DIAB-HTA, l'âge moyen était de $60,1 \pm 9,6$ ans dans le sous-groupe D1 (N = 29), de $55,6 \pm 10,8$ ans dans le sous-groupe D2 (N = 10) et de $52,5 \pm 7,6$ ans dans le sous-groupe D3 (N = 17). La moyenne de la FC était de $75,7 \pm 13,4$ bat/min dans le sous-groupe D1, de $87,6 \pm 9,33$ bat/min dans le sous-groupe D2 et de $74,0 \pm 14,0$ bat/min dans le sous-groupe D3.

Dans le groupe DIAB, l'âge moyen était de $44,9 \pm 7,8$ ans dans le sous-groupe D1 (N = 8), et de $48,9 \pm 11,7$ ans dans le sous-groupe (N = 9). La moyenne de la FC était de $78,7 \pm 17,4$ bat/min dans le sous-groupe D1 et de $77,2 \pm 13,8$ bat/min dans le sous-groupe D3 (tableau IIIb).

Tableau II

Comparaison de la pression artérielle préorthostatique (PAS) en mmHg et de la fréquence cardiaque (FC) en b/min chez un groupe de diabétiques (DIAB) vs un groupe de diabétiques souffrant d'une HTA (DIAB-HTA), $\leq 0,05$: significatif

Groupe	N	Proportion (%)	Age (ans)	p	PAS _{presortho} (mmHg)	p	FC (b/min)	p
DIAB	17	23,3	47,0 ± 10,0		119,6 ± 19,7		77,9 ± 15,1	
				$\leq 0,05$		$\leq 0,05$		$\leq 0,05$
DIAB-HTA	56	76,7	57,0 ± 9,7		141,2 ± 23,5		77,3 ± 13,1	

Tableau IIIa

Répartition des trois sous-groupes de patients en fonction de la PAS préorthostatique (PAS_{préortho}) en mmHg et de la FC en b/min du groupe DIAB-HTA, $\leq 0,05$: significatif

DIAB-HTA	N	Age moyen (ans)	p	PAS _{préortho} (mmHg)	p	FC moyenne (b/min)	p
D1	29	60,1 ± 9,6		139,7 ± 13,4		75,7 ± 13,4	
			$\leq 0,05$		$\leq 0,05$		$\leq 0,05$
D2	10	55,6 ± 10,8		157,4 ± 30,2		87,6 ± 9,33	
			$\leq 0,05$		$\leq 0,05$		$\leq 0,05$
D3	17	52,5 ± 7,6		140,4 ± 14,9		74,0 ± 14,0	

Tableau IIIb

Répartition des trois sous-groupes de patients en fonction de la PAS préorthostatique (PAS_{préortho}) en mmHg et de la FC en b/min du groupe DIAB-HTA, $\leq 0,05$: significatif

Diab	N	Age moyen (ans)	p	PAS _{préortho} (mmHg)	p	FC moyenne (bat/min)	p
D1	8	44,9 ± 7,8		111,4 ± 13,8		78,7 ± 17,4	
			$\leq 0,05$		$\leq 0,05$		$\leq 0,05$
D3	9	48,9 ± 11,7		106,2 ± 10,0		77,2 ± 13,8	

Chez le groupe DIAB-HTA, dans le sous-groupe D1 en comparaison avec la PAS de DD preortho (139,7 ± 13,4 mmHg), la moyenne de la PAS orthostatique s'élève de 17,1 mmHg dès la 15^e seconde de l'orthostatisme et atteint un maximum à la 1^{re} minute de l'orthostatisme (+ 20,05 mmHg), puis + 12,7 mmHg à la 5^e minute, et + 8,83 mmHg 10^e minute marquant ainsi une HTA orthostatique (figure 1a). Dans le groupe D2, en comparaison avec la PAS de DD preorthostatique (157,4 ± 30,2 mmHg), la moyenne des PAS diminue de 16,9 mmHg dès la 15^e seconde de l'orthostatisme,

puis de 20,7 mmHg à la 1^{re} minute, de 27,2 mmHg à la 5^e minute, et de 30,4 mmHg à la 10^e minute, marquant ainsi une HO systolique (figure 1b). Dans le sous-groupe D3, la PAS orthostatique ne présente pas de modifications significative pendant l'orthostatisme et en comparaison avec la PAS de DD préorthostatique (140,4 ± 14,9 mmHg), la moyenne des PAS s'élève légèrement de 3,9 mmHg et atteint un maximum dès la 30^e seconde de l'orthostatisme (+ 4,3 mmHg), puis de 3,3 mmHg à la 1^{re} minute, puis diminue de 2,16 mmHg à la 5^e minute et de 2,35 mmHg à la 10^e minute (figure 1c).

Figure 1a

Courbe représentative de l'évolution de la PAS orthostatique dans le sous-groupe D1 (N = 29) du groupe DIAB-HTA durant 10 minutes de l'orthostatisme (** : p ≤ 0,05)

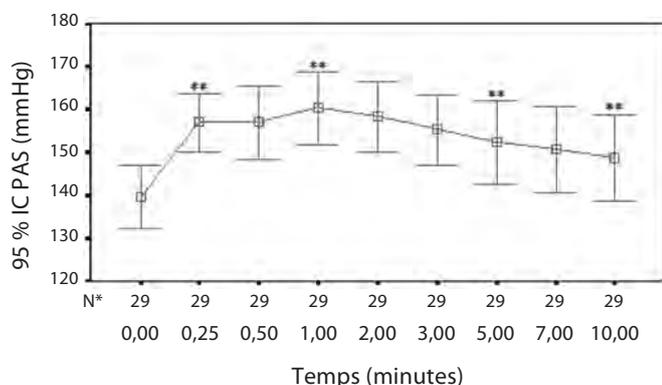


Figure 1b

Courbe représentative de l'évolution de la PAS orthostatique dans le sous-groupe D2 (N = 10) du groupe DIAB-HTA durant 10 minutes de l'orthostatisme (** : p ≤ 0,05)

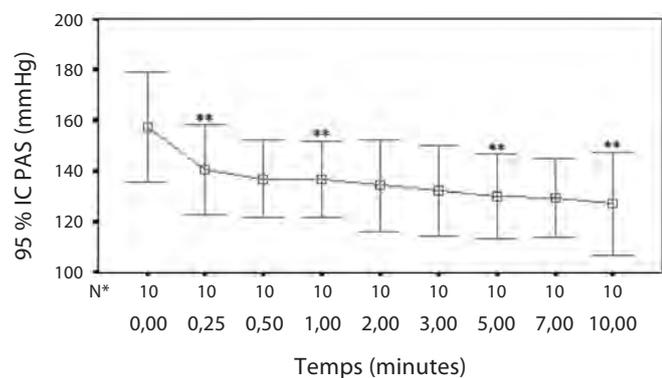


Figure 1c

Courbe représentative de l'évolution de la PAS orthostatique dans le sous-groupe D3 (N = 17) du groupe DIAB-HTA durant 10 minutes de l'orthostatisme (** : p ≤ 0,05)

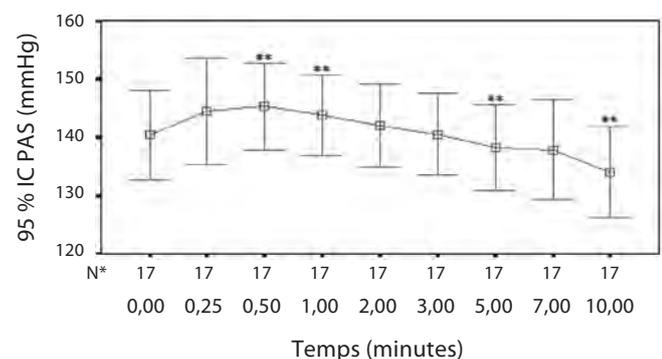


Figure 2a

Courbe représentative de l'évolution de la PAS orthostatique dans le sous-groupe D1 (N = 8) du groupe DIAB durant 10 minutes de l'orthostatisme (** : p ≤ 0,05)

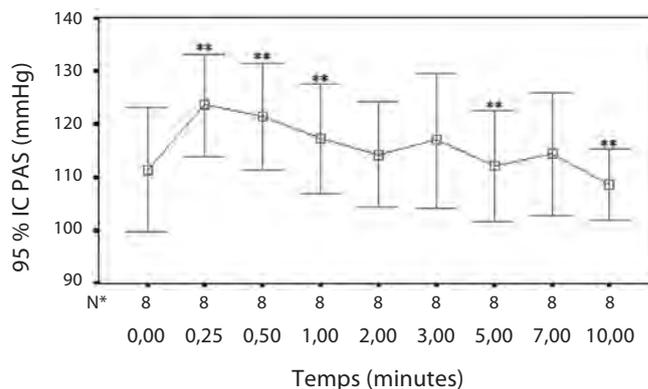
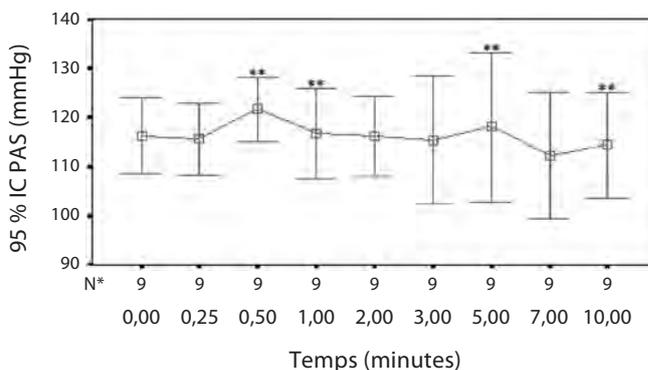


Figure 2b

Courbe représentative de l'évolution de la PAS orthostatique dans le sous groupe D3 (N = 9) du groupe DIAB durant 10 minutes de l'orthostatisme (** : p ≤ 0,05)



Chez le groupe DIAB, dans le sous-groupe D1 en comparaison de la PAS de DD preortho (111,4 ± 13,8 mmHg), la moyenne de la PAS orthostatique s'élève et atteint un maximum dès la 15^e seconde de l'orthostatisme (12,1 mmHg), puis de 10 mmHg à la 30^e seconde, de 5,85 mmHg à la 1^{re} minute, de 0,7 mmHg à la 5^e minute, et diminue de + 2,8 mmHg à la 10^e minute, marquant ainsi une HTA orthostatique en primoorthostatique (figure 2a). Dans le sous-groupe D3, en comparaison avec la moyenne de la PAS preorthostatique (106,2 ± 10,0 mmHg), la PAS orthostatique ne présente pas de modifications significatives pendant l'orthostatisme, et la moyenne des PAS s'élève légèrement de 0,7 mmHg et atteint un maximum dès la 30^e seconde de l'orthostatisme (+ 5,3 mmHg), puis de 0,4 mmHg à la 1^{re} minute, de 1,8 mmHg à la 5^e minute, et diminue de 1,9 mmHg à la 10^e minute (figure 2b).

La réponse sympathique périphérique (RSP) α a été mesurée ainsi : $(RSP) = [PA \text{ ortho} - PA \text{ en DD} / PA \text{ en DD}] \times 100$.

La réponse sympathique alpha adrénergique périphérique dans le sous-groupe des diabétiques qui ont présenté une HTA en orthostatisme (D1 et D3), n'incluant pas les patients ayant une hypoTA orthostatique, était de 18,1 %, la réponse normale étant aux alentours de 10 %.

L'hyperactivité sympathique alpha adrénergique périphérique reste une des caractéristiques les plus parlantes de la NAC chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans notre étude, plus de la moitié des patients étudiés (63 %) ayant une HTA avaient une HTA orthostatique remarquable durant 10 minutes de l'orthostatisme. Ceci témoigne que le facteur HTA est un mauvais pronostic de la NAC.

Discussion

La PA orthostatique est rarement prise en milieu médical. Le test orthostatique chez le diabétique a fait l'objet d'une étude dans l'unité du système nerveux autonome (SNA) du service de cardiologie A réalisée entre 2010 et 2011.

Dans ce travail, l'hypoTA orthostatique est retrouvée dans un 18 % des cas uniquement dans le groupe DIAB-HTA. L'HO est définie comme une chute de la pression artérielle d'au moins de 20 mmHg lors du passage de la position couchée à la position debout. Les principaux symptômes de l'OH sont des vertiges et une syncope résultant de la diminution du débit sanguin cérébral [38]. L'hypoTA orthostatique apparaît de façon précoce et s'aggrave tout au long du test. Dans cette étude, la moyenne des PAS diminue de 16,9 mmHg dès la 15^e seconde de l'orthostatisme, puis de 20,7 mmHg à la 1^{re} minute, de 27,2 mmHg à la 5^e minute, et de 30,4 mmHg à la 10^e minute. L'HO est à rechercher de façon systématique car ce chiffre de près de 18 est loin d'être négligeable. Ainsi, lorsque l'hypoTA orthostatique survient chez le diabétique ayant une HTA en position couchée, l'attitude antidiabétique/antihypertensive devient difficile, car le traitement de l'une aggrave l'autre. Suivant la gravité de l'HO, les mesures thérapeutiques dépendent de la gravité de l'HO en plus de l'importance des chiffres élevés de PA. Une étude a montré que la prévalence de l'OH est étroitement liée aux niveaux de l'HbA1c, ainsi qu'à la durée et au traitement du diabète [15]. Heureusement, le débit sanguin cérébral est maintenu constant en dépit

d'une baisse modérée de la pression de perfusion [39, 40]. La plupart des personnes sans maladie vasculaire cérébrale cliniquement significative peuvent tolérer une PAS aussi basse que 70 mm Hg sans développer de signes d'ischémie cérébrale [38]. Toutefois, dans le diabète, la neuropathie autonome, telle que OH, est signalée comme associée à une mortalité accrue [41, 42]. Par conséquent, tous les diabétiques de type 2 avec un mauvais contrôle de leur pathologie évolutive doivent être régulièrement examinés pour les changements de la pression sanguine orthostatique afin d'identifier les patients à haut risque de décès précoce [15]. L'HbA1c est une mesure fiable de contrôle de la glycémie [43]. Les patients diabétiques de type 2 ont un contrôle glycémique stable [44], il existe des données suggérant un effet de fort suivi de l'HbA1c [45]. Une étude a montré que l'HO était significativement liée au niveau d'HbA1c, indépendamment de l'âge, du traitement et de la durée du diabète, de l'IMC et du sexe [15], en comparant les niveaux de HbA1c du groupe HO avec ceux du groupe sans HO. Une analyse de régression linéaire multiple permettant d'évaluer l'association entre les chutes de la PAS orthostatique et les niveaux d'HbA1c a montré que le taux d'HbA1c était un facteur déterminant indépendant de la réponse de la PAS à la position debout, même après la prise en considération de l'âge, du traitement et de la durée du diabète, de l'IMC et du [15]. Cette étude a montré que la présence de l'OH est liée à un contrôle glycémique, mais la glycémie post-prandiale a été utilisée comme indice de contrôle de la glycémie. Des observations suggèrent que le déterminant majeur de l'OH diabétique de type 2 est le contrôle glycémique, évalué par la mesure de l'HbA1c [15]. Nous pouvons considérer l'hyperglycémie comme un facteur de risque potentiel dans le développement de l'OH [15].

Cette étude a permis de montrer aussi que 63 % des patients diabétiques présentaient une HTA orthostatique ($mPAS_{ortho} \geq + 10$ mmHg), dont 28 % de ces diabétiques avaient une élévation de leur PAS orthostatique d'au moins 10 mmHg et parfois de façon sévère, les chiffres pouvant dépasser 190 mmHg de systolique comme ce fut le cas chez 4 patients.

Chez le groupe DIAB-HTA, dans le sous-groupe D3 (23,3 %), la PAS subit de faible variation, elle est comprise entre $146,6 \pm 15,4$ mmHg et $134,1 \pm 15,1$ mmHg, mais se maintient élevée (HTA orthostatique). Ainsi, la PAS est élevée aussi bien dans le sous-groupe D1 que dans le sous-groupe D3, soit sur un total de 46 patients (63 %).

L'élévation de la PAS orthostatique témoignerait d'une hyperactivité sympathique incriminée dans le diabète de type 2. Dans notre étude, la réponse alpha-sympathique

périphérique orthostatique chez les diabétiques D1 et D3 du groupe DIAB-HTA était élevée et atteignait 18,1 %, la réponse normale étant aux alentours de 10 %.

Ces résultats ont montré qu'il y a une association entre l'hyperactivité sympathique et l'HTA artérielle chez les patients atteints de diabète de type 2. Une étude menée par Yoshimasa *et al.* a montré qu'il y a une association entre l'hyperactivité sympathique et le diabète de type 2 et que les diabétiques ayant le syndrome métabolique (concentration élevée de la protéine réactive C) avaient une activité plus élevée que chez les diabétiques ayant une faible concentration de cette protéine inflammatoire [22].

Il apparaît, à travers des études antérieures utilisant différentes techniques de mesure de l'activité du système sympathique, qu'il y a une augmentation de l'activité sympathique chez les patients diabétiques de type 2. Ceci suggère qu'une modification de l'équilibre sympathovagale vers l'activation du système sympathique est associée à la présence de MS chez ces patients [22]. Ainsi, le MS peut modifier l'équilibre autonome cardiaque vers la prédominance sympathique [23-25].

L'étude de risque de l'athérosclérose dans les communautés a aussi démontré l'association du SM avec augmentation de l'activité sympathique ou diminution de l'activité parasympathique à l'examen de référence, suggérant que le déséquilibre cardiaque autonome favorisant la prédominance sympathique peut contribuer au développement de syndromes de métabolisme [23]. Dans l'obésité, l'activité nerveuse sympathique du muscle est élevée chez les sujets à l'obésité viscérale et les corrélats plus étroitement avec le niveau de graisse viscérale abdominale que le total de la masse grasse [26].

Une étude précédente a montré une augmentation de l'activité sympathique chez les sujets obèses par rapport aux sujets maigres [27]. Ainsi, l'obésité viscérale peut être associée à une prédominance sympathique cardiaque relative et propose un lien entre la prédominance sympathique et le syndrome métabolique [22].

Les causes exactes de l'hyperactivité sympathique restent inconnues. Le facteur héréditaire est en cours d'étude. Ainsi, des similitudes retrouvées uniquement chez les jumeaux monozygotes en comparaison avec

des paires de sujets indépendants permettent de postuler que ce facteur a bel et bien un rôle dans la genèse de cette hyperactivité [28, 29]. La revue de la littérature a montré que si la composante héréditaire, quoiqu'en cours d'étude, a un rôle évident, d'autres facteurs pourraient intervenir dans la genèse de l'HTA. Des recherches dans ce sens ont démontré l'impact du déséquilibre autonome sur les complications et les conséquences de l'HTA, en tant que facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires [28, 29].

Sur le plan biochimique, les mesures de radiotraceurs du passage de noradrénaline dans le plasma sont bien adaptées pour étudier la physiopathologie de l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique dans l'HTA artérielle [30]. 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 [31]. Le pronostic de l'HTA dépendrait de la réduction de cette hyperactivité sympathique.

Il est souhaitable de développer la thérapeutique antihypertensive en agissant aussi bien sur l'hyperactivité sympathique, comme déjà mentionné par certains auteurs [32-36]. Le traitement habituel incluant les diurétiques, les bêta-bloquants ainsi que les anti-calciques pourraient, en effet, être à l'origine de l'hypotension artérielle orthostatique surtout chez le sujet âgé [32, 37]. Par ce travail, nous voulons pousser la recherche à développer des médications anti-hypertensives permettant un réajustement de la balance sympatho-vagale.

Conclusion

Il est intéressant de noter que l'hypotension artérielle orthostatique existe chez 18 % des patients hypertendus diabétiques alors qu'elle est absente dans le groupe diabétique non hypertendu. Ainsi, l'HTA vient compliquer sérieusement le pronostic du diabète en étant à l'origine d'une insuffisance autonome secondaire (hypotension artérielle orthostatique) chez le diabétique.

Bibliographie

1. Powers AC, Dm, 15th ed, in : E. Braunwald, S.L. Hauser, A.S. Fauci, D.L. Longo, D.L. Kasper, J.L. Jameson (Eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. *Mc Graw Hill Book Company 1997*. Vol 2. New York, NY. 2109-2137.
2. Valensi P, GJE, Amarenco G, Sauvanet JP, Leutenegger M, Attali JR. La neuropathie autonome chez le diabétique. *Diabète et métabolisme 1997* ; 23 : 1-8.
3. Ewing DJ, Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Research and Clinical Practice 1996* ; 30 (Supplement 1) S31-S36.
4. Subbalakshmi NK, APMR, Rajeev A, Asha K, Jeganathan PS. Independent predictors of cardiac parasympathetic dysfunction in type 2 Diabetes mellitus. *Singapore Med J 2008* ; 49 (2) : 121-128.
5. Luukinen H, and Airaksinen KEJ. Orthostatic hypotension predicts vascular death in older Diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice 2005* ; 67 (2) : 163-166.
6. Voulgari C *et al.* The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* ; 25 (3) : 159-167.
7. Gottsater A, Ahmed M, Fennlund P, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in Type 2 Diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabetic Medicine 1999* ; 16 : 49-54.
8. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation 2007* ; 115 : 387-397.
9. Tentolouris N, Grapsas E, Stambulis E, Papageorgiou K, Katsilambros N. Impact of body mass on autonomic function in persons with type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract 1999* ; 46 : 29-33.
10. Low PA. *Laboratory evaluation of autonomic function*. Peripheral neuropathy. in : Dyck PJ *et al.* 1984 ; Vol. 81 Philadelphia : 1139-65.
11. Low PA and Bannister R. Multiple system atrophy and pure autonomic failure. In : *Clinical Autonomic Disorder*. 2nd ed. 1997, Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers. 179-208.
12. Calhoun DA and Oparil S. Primary HTA Sympathetic Nervous Activity. In : Robertson D, Low PA, Plinsky FJ, ed. *Primer on the Autonomic Nervous System 1996* ; San Diego : Academic-Press. 143-9.
13. Katz A LI, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN, Sheva A. Simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *American Heart Journal 1999* ; 138 (1, Part 1) : 32-8.
14. Gambardella S, Frontoni S, and Spalloni V. Increased left ventricular mass in normotensive Diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J HTA 1993* ; 6 : 97-102.
15. NobutakaTsutsu KN, Yoshifumi Yokomizo, Masanori Kikuchi, Masatoshi Fujishima, Relationship between glycemic control and orthostatic hypotension in type 2 Diabetes mellitus – a survey by the Fukuoka Diabetes Clinic Group. *Diabetes Research and Clinical Practice 1990* ; 8 (2) : 115-123.
16. Ahsan ejaz A, Meschia JF, and Wasiluk A. Perspectives on the treatment of orthostatic hypotension associated with HTA. *J Nephrol 2005* ; 7 (1) : 51-53.
17. Andrzej S, Krolewski James H, Warram AC, Gorman CK, Szabo AJ and Christlieb R. HTA, orthostatic hypotension and the microvascular complications of Diabetes. *Journal of Chronic Diseases 1985* ; 38 (4) : 319-326.
18. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol 2006* ; 117 : 716-730.
19. Low PA PM, Standardization of autonomic function. In *Clinical Autonomic Disorders*. 2nd edition, Ed PA Low, Lippincott-Raven 1997 ; p. 287-295.
20. Benjelloun H, Abouddrar S, and Jroundi I *et al.* Sympathetic response in primary HTA. *Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2009* ; 58 : 139-143.
21. Nie NH, Hull CH, Jenkins JG, Steinbrenner K and Bent DH. *SPSS : Statistical Package for Social Science*. 2nd ed. McGraw-Hill. 1975 ; New York, NY.
22. Yoshimasa Aso, SW, Tomoki Nakano, Ruriko Yamamoto, Kohzo Takebayashi, Toshihiko Inukai. High serum high-sensitivity C-reactive protein concentrations are associated with relative cardiac sympathetic overactivity during the early morning period in type 2 Diabetic patients with metabolic syndrome. *Metabolism 2006* ; 55 (8) : 1014-1021.
23. Liao D SR, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, *et al.* Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care 1998* ; 21 : 2116-22.
24. Pikkujamsa SM HH, Airaksine n KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M *et al.* Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens 1998* ; 11 : 523-31.
25. Hemingway H SM, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk ? The Whitehall II study. *Circulation 2005* ; 111 : 3071-7.
26. Alvarez GE BS, Ballard TP, Davy KP, Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation 2002* ; 106 : 2533-6.
27. Muscelli E EM, Natali A, Pratali L, Camastra S, Gastaldelli A *et al.* Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab 1998* ; 83 : 2084-90.
28. Wallin BG and Kunimoto MM *et al.* Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest. *HTA 1993* ; 22 (3) : 282-4.
29. Williams PD and Puddey IB. Genetic influences on plasma catecholamines in human twins. *J Clin Endocrinol Metab 1993* ; 77 (3) : 794-9.
30. Esler M, Ferrier C *et al.* Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human HTA. *HTA 1991* ; 17 (4 Suppl) : III29-35.

31. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *HTA 2000* ; 36 (6) : 1083-8.
32. Fotherby M.D. and Iqbal P. Antihypertensive therapy and orthostatic responses in elderly hospital in-patients. *J Hum Hypertens 1997* ; 11 (5) : 291-4.
33. Noll G, Wenzel RR *et al.* Role of sympathetic nervous system in HTA and effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J 1998* ; 19 Suppl F : 32-8.
34. De Champlain J, Karas M, *et al.* Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol 1999* ; 15 Suppl A : 8A-14A.
35. De Champlain J. Do most antihypertensive agents have a sympatholytic action ? *Curr Hypertens Rep 2001* ; 3 (4) : 305-13.
36. Rabbia F, Martini G *et al.* Antihypertensive drugs and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens 2001* ; 23 (1-2) : 101-11.
37. Lewington S, Clarke R, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet 2002* ; 360 (9349) : 1903-13.
38. Chobanian AV. Orthostatic hypotension, ed. M. Dekker. 1982 ; New York : In : Brunner HR and Gavras H (Eds.), *Clinical HTA and Hypotension*.
39. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev 1959* ; 39 : 183-238.
40. Symon L, Held K and Dorsch NWC. A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. *Stroke 1973* ; 4 : 139-147.
41. Ewing DJ, Campbell IW and Clarke BF. The natural history of Diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med. 1980* ; 49 : 95-108.
42. Watkins PJ and Mackay JD. Cardiac denervation in Diabetic neuropathy. *Ann. Intern. Med 1980* ; 92 : 304-307.
43. Jovanovic L and Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am. J. Med 1981* ; 70 : 331-338.
44. Holman RR and Turner RC. Maintenance of basal plasma glucose and insulin concentrations in maturity-onset Diabetes. *Diabetes 1979* ; 28 : 227-230.
45. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Harrington CH and Perlmutter LC. Retinopathy in older type II Diabetics. Association with glucose control. *Diabetes 1986* ; 35 : 797-801.

Le point sur les antiagrégants plaquettaires et le syndrome coronaire aigu

L. Bendriss,
A. Khatouri,
Service de cardiologie,
Hôpital militaire Avicenne,
Marrakech

Résumé

Le rôle de l'agrégation plaquettaire est le stimulus principal favorisant la formation d'un thrombus occlusif prolongé au cours des syndromes coronaires aigus (SCA) ST+, parfois non occlusif ou labile avec embolisation distale dans SCA ST-. L'acide acétylsalicylique et le clopidogrel sont incontournables à la phase aiguë. Néanmoins, la variabilité de la réponse plaquettaire, notamment au clopidogrel, a permis le développement de nouveaux antiagrégants puissants tels que le prasugrel, avec un meilleur bénéfice clinique comme cela a été vérifié dans l'étude TRITON TIMI 38. Le ticagrelor, selon l'étude PLATO, permet une inhibition rapide et meilleure de l'agrégation plaquettaire qu'avec le clopidogrel ; il a l'avantage d'être plus facile à manier lorsque les patients devront subir une chirurgie à risque de saignement élevé. Les antiglycoprotéines (antiGP) IIb/IIIa sont plus volontiers introduites au cours de l'angioplastie à haut risque thrombotique dans SCA ST-. Le développement de nouvelles molécules antiplaquettaires sera source de modifications thérapeutiques dans le futur proche. Il est indispensable, pour chaque nouveau médicament et chaque nouvelle stratégie, d'évaluer le rapport risque/bénéfice.

Mots-clés : SCA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, antiglycoprotéine IIb/IIIa.

Summary

The role of platelet aggregation is the primary stimulus promoting the formation of an occlusive thrombus during ST elevation myocardial infarction (STEMI), sometimes labile or non-occlusive thrombus with distal embolization in NSTEMI. The acetylsalicylic acid and clopidogrel are essential in the acute phase. However, the variability of platelet response to clopidogrel particular has enabled the development of new potent antiplatelet agents such as prasugrel with a better clinical benefit as has been verified in the study TRITON TIMI 38. The ticagrelor, according to PLATO trial, provides a faster and better inhibition of platelet aggregation compared to clopidogrel; and has the advantage of being easier to handle when patients must undergo a surgery at high risk of bleeding. Anti glycoproteins (antiGP) IIb/IIIa are more likely introduced during angioplasty at high risk of thrombosis in NSTEMI.

The development of new antiplatelet therapy will cause changes in the near future. It is essential for each new drug and each new strategy, assess the risk / benefit ratio.

Key-words : acute coronary syndroms, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, antiglycoprotein IIb/IIIa.

Introduction

Au cours des syndromes coronaires aigus (SCA), le rôle de l'agrégation plaquettaire se développant au contact d'une plaque vulnérable rompue est le stimulus principal favorisant la formation d'un thrombus fibrinocruorique, occlusif ou non.

Les antithrombotiques dans les SCA visent plus volontiers la prévention secondaire des événements athérotrombotiques.

Plusieurs antiplaquettaires sont disponibles, notamment l'acide acétylsalicylique (ASA), le clopidogrel et les antiglycoprotéines IIb/IIIa. Mais la variabilité de la réponse plaquettaire répertoriée essentiellement avec le clopidogrel a permis l'avènement d'une troisième génération de thiénopyridines : le prasugrel et le ticagrelor.

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

Antiagrégants plaquettaires

Acide acétylsalicylique

Bien évidemment, l'ASA, molécule ancestrale, est toujours incontournable dans les SCA. La preuve en est apportée par plusieurs études randomisées. Une récente méta-analyse [1], qui a regroupé 12 études, a objectivé que le traitement par ASA versus placebo ou non traitement a été associé à une réduction de 46 % des événements vasculaires.

Néanmoins, chez certains patients sous traitement antiplaquettaire associant une mono ou bithérapie (ASA et/ou clopidogrel), on a constaté une recrudescence des événements cardiovasculaires. Certains de ces événements peuvent être dus à une variabilité de la réponse plaquettaire à l'ASA et/ou clopidogrel [2]. La prévalence de la diminution de la réponse plaquettaire à l'aspirine est estimée entre 1 et 45 % selon les études et en fonction des tests utilisés [3]. Plusieurs mécanismes sont impliqués, et différentes approches alternatives ont été proposées ; il faut d'abord insister sur la compliance du patient et éviter les interactions médicamenteuses, notamment avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Majorer la dose est une alternative possible quoique controversée par la plupart des études [4]. Enfin, le switching au clopidogrel fait l'objet d'une étude toujours en cours (ASCET).

Les recommandations actuelles dictées par ACC/AHA (American college of Cardiology/American Heart Association) en 2009 [5] préconisent une dose de charge de l'ASA entre 162 et 325 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 à 162 mg/j indéfiniment (classe IA). Après angioplastie coronaire avec stenting, il est recommandé de maintenir cette dose de charge (162 à 325 mg/j) pendant 1 mois après stent nu et 3 à 6 mois après stent actif (classe IA) ; excepté les sujets à haut risque hémorragique chez lesquels les guidelines recommandent une dose moindre après stenting à raison de 75 à 162 mg/j (classe IIa C).

Clopidogrel

L'anti agrégation plaquettaire dans les SCA est double et fait appel au clopidogrel en association avec l'ASA. De nombreux essais cliniques ont été consacrés aux SCA. L'expérience clinique initiale avec le clopidogrel découle de l'étude CAPRIE consacrée à la prévention secondaire et les essais CURE/PCI-CURE aux SCA sans

sus-décalage du segment ST : la dissociation respective des courbes versus placebo ou aspirine plaide en faveur de l'efficacité du clopidogrel. Sa valeur ajoutée en association avec l'ASA dans les SCA avec sus-décalage du segment ST a été validée dans l'étude CLARITY [6] et confirmée à grande échelle dans l'étude COMMIT [7].

Au cours de l'étude CURRENT-OASIS7 [8], on a randomisé les patients avec SCA entre clopidogrel à dose renforcée (600 mg en dose de charge, 150 mg/j pendant cinq jours, puis 75 mg/j) et la dose habituelle (300 mg, puis 75 mg/j), et dans chaque groupe de traitement, deux doses d'aspirine ont été administrées (300-325 mg vs 75-100 mg). A 30 jours, la dose la plus forte de clopidogrel réduit significativement de 15 % le critère composite associant décès-infarctus de myocarde et accident vasculaire cérébral avec une réduction relative du risque de thrombose de stent de 42 % au prix d'un excès d'hémorragies graves mais non fatales. Les deux doses d'ASA n'ont pas influencé les résultats. Le dernier né des essais est l'étude CHARISMA [9], qui s'est étendue à la prévention primaire mais en vain.

A l'instar et comparativement à l'ASA, la variabilité de la réponse plaquettaire au clopidogrel est fréquente et beaucoup plus offensive sur le plan clinique. Une réponse plaquettaire inadéquate au clopidogrel est répertoriée dans 4 à 30 % [10] des cas. Une récente méta-analyse soulève un taux à 21 % de résistance plaquettaire au clopidogrel et à 6 % à la bithérapie associant ASA et clopidogrel (11). Les mécanismes sont nombreux et font intervenir des facteurs génétiques et acquis. On a stipulé qu'une majoration de dose à 600 mg s'accompagnerait moins d'une mauvaise réponse plaquettaire en comparaison avec la dose usuelle à 300 mg [12]. Et enfin, des interactions médicamenteuses ont été incriminées, notamment avec les statines et les inhibiteurs de la pompe à protons ; mais on a démontré qu'elles avaient lieu uniquement in vitro, sans aucune signification clinique patente [13, 14].

La résistance plaquettaire au clopidogrel est le prédicteur le plus puissant de la survenue des événements cardiovasculaires et surtout de thrombose de stent en comparaison avec l'ASA. Elle s'associe également à la majoration du risque de récurrence des événements athérotrombotiques après infarctus du myocarde [15].

Les alternatives ont découlé des observations précédentes à savoir renforcer la dose de charge à 600 mg et entretenir une dose double à 150 mg/j chez les patients à haut risque ; la différence entre les deux régimes de dose de charge à 600 et 900 mg est moins remarquable sur la réponse plaquettaire [16, 17].

Mais une étude récente GRAVITAS [18] a rejeté toutes ces propositions et assume une dérive chez les non-répondeurs. Elle conclut que doubler les doses chez les mauvais répondeurs est inutile.

A la lumière de ces données, les recommandations [5] n'ont pas beaucoup changé dans les SCA, où l'on préconise toujours une dose de charge à 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg/j pendant 12 mois. Par contre, dans l'angioplastie coronaire, une révolution thérapeutique est soulignée à la lumière de l'étude CURRENT-OASIS 7 ; une dose de charge à 600 mg est recommandée (classe IC) sauf chez les patients ayant reçu le traitement thrombolytique dans les 24 dernières heures (dose de charge à 300 mg).

Prasugrel

Proposant un taux d'antiagrégation plaquettaire supérieur à celui du clopidogrel, le prasugrel suscite un grand intérêt en l'occurrence. Il fait partie de la troisième génération des thiéno-pyridines. C'est un antagoniste spécifique et irréversible du récepteur de l'ADP plaquettaire P2Y12. Il est doté d'une plus grande puissance plaquettaire qu'avec le clopidogrel, avec moins de variabilité individuelle à la réponse, et une rapidité d'action biologique en raison d'un nombre plus restreint d'étapes intermédiaires nécessaires à l'obtention du métabolite actif. Par conséquent, il paraît beaucoup plus efficace dans la prévention des événements ischémiques après angioplastie, en dépit d'une majoration non significative du risque hémorragique.

Sur le plan pharmacologique, c'est une prodrogue qui se convertit en métabolite actif par le système cytochrome hépatique. Le pic de concentration du métabolite actif est atteint approximativement au bout de 30 minutes après administration du produit. Le prasugrel génère de plus hautes concentrations de métabolite actif qu'avec le clopidogrel, qui en produit uniquement 15 %.

Plusieurs études ont été consacrées aux SCA, dont l'essai TRITON-TIMI38 [19] qui a recruté 13 608 patients et les a randomisés en 2 bras opposant clopidogrel (dose de charge à 300 mg suivie d'une dose d'entretien à 75 mg) au prasugrel (dose de charge à 60 mg suivie d'une dose d'entretien à 10 mg) sur une durée moyenne de 12 mois. Les résultats sont assez spectaculaires dans le bras prasugrel, avec un risque de thrombose de stent divisé par deux et même par trois en présence d'un stent actif. Cette étude a mis en évidence une réduction de 19 % du risque d'événements cardiovasculaires ischémiques avec

le prasugrel comparativement au clopidogrel au cours des 15 mois suivant un SCA sanctionné par angioplastie. L'incidence des hémorragies est plus importante avec le prasugrel, mais le bilan final observé à 15 mois dans cet essai est de 138 événements cardiovasculaires évités avec le prasugrel en comparaison avec le clopidogrel, pour 35 saignements majeurs, traduisant un bénéfice clinique net en faveur du prasugrel, particulièrement dans certains sous-groupes de patients diabétiques et/ou stentés.

D'autres études sont planifiées dans le futur. Le prasugrel a déjà obtenu en 2009 son AMM (autorisation de mise sur le marché) en France dans le SCA.

Ticagrelor

Il fait partie de la famille des thiéno-pyridines, mais c'est un inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire P2Y12. Contrairement au prasugrel, ce n'est pas une prodrogue et ne nécessite donc pas d'activation. Il permet une inhibition plus rapide et meilleure de l'agrégation plaquettaire qu'avec le clopidogrel.

Il a fait l'objet de l'étude PLATO dédiée au SCA ; c'est un essai [20] qui a recruté 18 624 patients et les a randomisés en 2 bras : ticagrelor et clopidogrel. Dans le groupe ticagrelor, le produit a été administré à la posologie de 180 mg en dose de charge suivie de 90 mg en dose d'entretien (avec une dose additionnelle de 90 mg avant une intervention coronaire percutanée). Dans le bras clopidogrel, les patients naïfs de traitement ont reçu une dose de charge à 300 mg suivie d'une dose d'entretien à 75 mg (une dose additionnelle était autorisée avant une angioplastie). Le résultat principal portant sur le critère primaire d'efficacité a montré une incidence cumulée des événements cardiovasculaires significativement moindre sous ticagrelor que sous clopidogrel. Quant aux hémorragies majeures, les taux étaient similaires dans les deux groupes.

Le ticagrelor semble être une alternative thérapeutique plus efficace que le clopidogrel dans la prévention des accidents ischémiques, des thromboses de stent et des décès, aussi bien en phase aiguë que sur le long terme. Enfin, c'est un antiagrégant plaquettaire paraissant plus facile à manier lorsque les patients devront subir une intervention chirurgicale avec un risque de saignement élevé. Il est recommandé de l'interrompre 2 jours avant la chirurgie, 5 jours avant l'intervention pour le clopidogrel et 7 jours pour le prasugrel.

Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

Les antiglycoprotéines IIb/IIIa (antiGPIIb/IIIa) sont des antiagrégants puissants à effet rapide en utilisation intraveineuse, bloquant la voie finale de l'agrégation plaquettaire. Elles sont plus volontiers introduites au cours de l'angioplastie lorsque celle-ci paraît à haut risque thrombotique. Le risque majeur de ces molécules étant celui des hémorragies, leur utilisation doit être considérée en appréciant les risques thrombotiques et hémorragiques.

Globalement, parmi les trois molécules disponibles, l'abciximab est celle qui a été le plus étudiée dans l'angioplastie primaire en phase aiguë des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) avec plusieurs études randomisées contre placebo. Les résultats des études et méta-analyses [22, 23] avancent que l'abciximab dans cette indication prévient 69 événements (décès/infarctus de myocarde) pour 1 000 patients traités, et 347 événements sont évités pour 1 000 patients diabétiques traités. Quant au délai d'administration du produit avant l'angioplastie, les études sont contradictoires. En pratique, en l'absence de contre-indication, un traitement, par abciximab de préférence, peut être administré le plus tôt possible avant l'angioplastie coronaire pour SCA ST+. L'utilisation systématique de l'abciximab dans le cadre de l'angioplastie primaire en phase aiguë de l'infarctus de myocarde est actuellement recommandée par les experts américains et européens : classe IIa niveau de preuve B pour ACC/AHA et grade IA pour ACCP (American College of Chest Physicians) [24, 25].

L'utilisation d'un antiGPIIb/IIIa dans une stratégie de reperfusion pharmacologique par thrombolytique en phase aiguë de l'infarctus de myocarde est déconseillée. L'angioplastie primaire facilitée par l'association d'un antiGPIIb/IIIa et d'une demi-dose de fibrinolytique dans la même indication est également déconseillée [26].

Dans SCA ST-, elles ont fait l'objet de plusieurs études dont la dernière née est l'essai Acuity [27]. L'utilisation d'un antiGPIIb/IIIa (eptifibatide ou tirofiban) est actuellement recommandée en prétraitement avant angioplastie chez les patients présentant un SCA ST- à haut risque (classe IIa A pour l'ESC). Chez les patients à haut risque non prétraités par un antiGPIIb/IIIa, l'abciximab est recommandé après l'angiographie (classe IA pour l'ESC) lorsque l'indication de l'angioplastie est retenue ; l'eptifibatide ou le tirofiban ont moins d'études dans cette indication (classe IIa B pour l'ESC) [28].

Le bénéfice des antiGPIIb/IIIa dans une stratégie de prise en charge purement médicale n'est pas très clairement démontré. L'utilisation de ces molécules chez les patients à haut risque traités médicalement doit être discutée au cas par cas et en considérant le rapport bénéfice antithrombotique/risque hémorragique.

L'utilisation des antiGPIIb/IIIa dans l'angioplastie élective doit être évaluée au cas par cas dans certaines situations à haut risque angiographique (lésions complexes, thrombus visible, occlusion aiguë ou menace d'occlusion aiguë, *no ou slow flow*), avec une recommandation de classe IIa C pour l'ESC [29].

Guidelines 2010 de L'ESC/EACTS dans la revascularisation myocardique [21]

Ces nouvelles recommandations positionnent les nouveaux traitements antiplaquettaires oraux en première intention chez les patients ayant un SCA ST+ ou un SCA ST- traités par une intervention coronaire percutanée.

Dans le SCA ST+, l'aspirine (150 à 300 mg *per os* ou 250 à 500 mg IV, puis 75 à 100 mg/j) sera associée au prasugrel (60 mg puis 10 mg/j) ou au ticagrelor (180 mg puis 90 mg deux fois par jour) en fonction des disponibilités. Le recours au clopidogrel (600 mg le plus tôt possible suivi de 75 mg/j) devra être essentiellement réservé au cas de non-disponibilité ou de contre-indication aux nouveaux antiagrégants plaquettaires.

Dans le SCA ST-, l'aspirine associée au clopidogrel (avec 600 mg en dose de charge dès que possible), au prasugrel ou au ticagrelor sont les options recommandées.

Chez les patients diabétiques avec SCA, les guidelines stipulent que le prasugrel offre un bénéfice significatif par rapport au clopidogrel sans augmenter les saignements. Les guidelines stipulent enfin que le prasugrel devrait être utilisé chez les patients ayant développé une thrombose de stent sous clopidogrel.

Stenting du patient en fibrillation atriale et la gestion de la triple thérapie antithrombotique : les nouvelles recommandations de l'ESC

Il s'agit d'une situation très pratique et récurrente puisqu'elle concerne 5 % des angioplasties. Il n'y a pas d'étude randomisée d'évidence scientifique solide pour faciliter la pratique. Il y a juste un état des lieux repris par les recommandations.

Les recommandations suggèrent d'évaluer d'abord le risque cardioembolique par le score de CHADS₂Vasc, et ensuite le risque hémorragique par le score de saignement HAS-BLED (figure 1). La valeur seuil pour définir un haut risque hémorragique est de 3, et un haut risque cardioembolique est de 2. Les recommandations se sont également inspirées du risque de thrombose de stent et rappellent que l'interruption prématurée du traitement antithrombotique constitue le facteur majeur [30].

Figure 1
Scores de risque ischémique et hémorragique dans l'ACFA

Score de risque cardio-embolique CHA₂DS₂-VAsc	
Élément	Score
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, vasc. périph. ou plaque de l'aorte)	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Score de risque hémorragique : HAS-BLED		
Lettre	Caractéristique clinique	Points
H	Hypertension*	1
A	Anomalie de la fonction rénale** ou hépatique***	1 pour chacun
S	AVC	1
B	Hémorragie***	1
L	INR instables	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Drogues ou alcool	1 ou 2
	Score maximum	9

Les données de la littérature sur la triple thérapie antithrombotique (ASA+clopidogrel+antivitamines K) et saignement sont extrêmement réduites. Une méta-analyse

publiée récemment [31] estime le risque hémorragique à 2,2 % à 30 jours. Ce risque est globalement rassurant et plaide en faveur de la trithérapie, en tous cas pendant le premier mois.

Les recommandations de l'ESC [32] ont pris également en considération le contexte clinique, le caractère électif ou urgent de l'angioplastie et le type de stent (figure 2).

Figure 2
Recommandations de la triple thérapie antithrombotique en fonction du risque hémorragique

Hem. risk	Clinical setting	Stent type	Recommendations
Low to inter-mediate HAS-BLED (0-2)	Elective	DES	Triple Rx for 3-6 mo (1month BMS) (INR 2,0-2,5+ASA 100+Clopi 75) Dual Rx until 12 mo (INR 2,0-2,5+Clopi or ASA) Lifelong: warfarin (INR 2,0-3,0)
	ACS	BMS/DES	Triple Rx for 6 mo, then Dual Rx until 12 mo, then Lifelong: warfarin (INR 2,0-3,0)
High HAS-BLED ≥ 3	Elective	BMS	Triple Rx for 2-4 weeks (INR 2,0-2,5+ASA 100+Clopi 75) Dual Rx until 12 mo (INR 2,0-2,5+Clopi or ASA) Lifelong: warfarin alone (INR 2,0-3,0)
	ACS	BMS	Triple Rx for 4 weeks, then Dual Rx until 12 mo, then Lifelong: warfarin alone

BMS : stent nu, DES : stent actif, ACS : syndrome coronaire aigu.

Conclusion

Les nouvelles thérapeutiques antiagrégantes ont bouleversé la prise en charge des SCA. Il faut cependant rester vigilant quant au dilemme du traitement antithrombotique en s'assurant que le rapport risque/bénéfice reste toujours favorable.

Bibliographie

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86.
2. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin « resistance » and risk of cardiovascular morbidity : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 ; 336 : 195-198.
3. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol* 2009 ; 104 : 227-233.
4. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J *et al.* Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function : results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007 ; 115 : 3156-3164.
5. Kushner FG *et al.* 2009 Focused Updates : ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention : a report of the ACC Foundation /AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009 ; 120 : 2271-306.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL *et al.* CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1179-89.
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 (9497) : 1607-21.
8. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 930-42.
9. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE *et al.* CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006 ; 354 : 1706-17.
10. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, *et al.* Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting : a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007 ; 154 : 221-231.
11. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G *et al.* Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 734-9.
12. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA *et al.* The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 1392-6.
13. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 256-60.
14. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009 ; 301 : 937-44.
15. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, *et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004 ; 109 : 3171-5.
16. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C *et al.* ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 931-8.
17. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007 ; 115 : 708-716.
18. Horowitz JD, Rosenson RS, McMurray JJ, Marx N, Remme WJ. Clinical Trials Update AHA Congress 2010 : GRAVITAS (Gauging Responsiveness with a VerifyNow assay-Impact on Thrombosis and Safety trial). *Cardiovasc Drugs Ther* 2011 ; 25 : 69-76.
19. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA *et al.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI38) : double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 723-31.
20. The PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1045-57.
21. Wijins W *et al.* Guidelines on myocardial revascularization : the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2501-55.
22. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006 ; 367 : 579-88.
23. De Luca G, Suryapranata H, Stone G, Antoniucci D, Tcheng JE *et al.* Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005 ; 293 : 1759-65.

24. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : E1-E211.
25. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C *et al.* Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 (suppl 3) : 576S-599S.
26. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki WN, Savonitto S *et al.* Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI) : an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 559-68.
27. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM *et al.* Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes : the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 591-602.
28. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 1598-660.
29. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Colombo A *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 804-47.
30. Van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, *et al.* Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 1399-409.
31. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW *et al.* Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation* 2010 ; 121 : 2067-70.
32. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010 ; 103 : 13-28.

Conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées du sommeil

A. Bouzerda,
M. Raissouni,
S. Mouram, M. Sabry,
A. Benyass, E. Zbir,
A. Boukili, A. Hamani
Service de Cardiologie,
Hôpital militaire
d'instruction
Mohammed V, Rabat

Résumé

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente mais sous-estimée dont l'épidémiologie est fortement liée à l'obésité. La présence d'apnées obstructives au cours du sommeil entraîne une stimulation du système sympathique qui se prolonge au cours de la journée avec comme conséquence une insulino-résistance, une dysfonction endothéliale, une augmentation de l'activation et de l'agrégation plaquettaire et une augmentation de la pression artérielle. Ces effets délétères du SAOS sur le système cardiovasculaire expliquent le lien entre le SAOS et l'augmentation du risque cardiovasculaire. Des études d'intervention publiées récemment montrent que le traitement du SAOS diminue de façon significative le taux d'événements cardiovasculaires. Ces différents éléments devraient amener la communauté cardiologique à dépister et traiter le SAOS au même titre que les autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Mots-clés : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, maladies cardiovasculaires, hypertension, stimulation sympathique.

Summary

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common disorder frequently associated with obesity. Obstructive sleep apnea cause sympathetic system activation during night that is prolonged during daytime leading to insulin resistance, endothelial dysfunction, increased platelets activation and aggregation and blood pressure elevation. These deleterious effects on the cardiovascular system explain that many studies have found an increased cardiovascular risk in patients with OSAS. Recent prospective studies have found that OSAS treatment is associated with a significant decrease in cardiovascular events. All this data should lead to consider OSAS as a major cardiovascular risk factor.

Key-words : obstructive sleep apnea syndrome, cardiovascular disorders, Hypertension, Sympathetic activation.

Introduction

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente puisqu'il touche environ 5 % de la population générale, préférentiellement l'homme [1]. Le tableau clinique associe 4 symptômes principaux : hypersomnolence nocturne, éveils nocturnes fréquents avec nycturie, asthénie matinale avec ou sans céphalées et ronflements importants. Les facteurs qui favorisent le SAOS sont non seulement l'obésité (absente dans 25 % des cas), l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool, mais aussi et surtout les anomalies des voies aériennes supérieures (nasopharynx ou hypopharynx), qui sont à l'origine du ronflement des patients.

Le SAOS est aujourd'hui un véritable problème de santé publique, non seulement par sa prévalence élevée mais également par la mortalité cognitive et la morbi-mortalité cardio-vasculaire qui lui sont attribuées [2].

La polysomnographie nocturne est l'examen de référence pour le diagnostic du SAOS. Le nombre d'apnées et d'hypopnées peut être calculé (index apnées-hypopnées : IAH). Le seuil de 15 événements par heure d'enregistrement est retenu pour poser le diagnostic du SAOS.

Un faisceau croissant de preuves confirme l'effet délétère des apnées du sommeil sur le cœur et les vaisseaux. Alors que le pic de mortalité par mort subite de cause cardiovasculaire se situe entre 6 heures du matin et midi dans la population générale, il se situe entre minuit et 6 heures pour les malades apnéiques [3]. Le risque relatif de mortalité cardiovasculaire est élevé dans le SAOS sévère et proportionnel au nombre d'apnées-hypopnées par heure de sommeil [2, 3]. En revanche, il est similaire à celui de la population générale chez les patients dont les apnées sont traitées efficacement [4]. Enfin, le risque relatif de mortalité cardiovasculaire est particulièrement élevé avant 50 ans [2], ce qui doit inciter à diagnostiquer

et à traiter précocement les troubles respiratoires du sommeil.

Le premier traitement du SAOS a été la trachéotomie qui a montré un effet bénéfique sur les chiffres de PA et la morbidité cardiovasculaire. Actuellement, le traitement de référence est la ventilation en pression positive continue nocturne (PPC). D'autres thérapeutiques, préconisées dans des cas spécifiques, sont l'uvulo-pharyngo-palatoplastie, la chirurgie maxillo-faciale et surtout la prothèse d'avancée mandibulaire.

Hypertension artérielle

Le SAOS est admis par de nombreux auteurs comme une cause de l'hypertension artérielle. Les facteurs

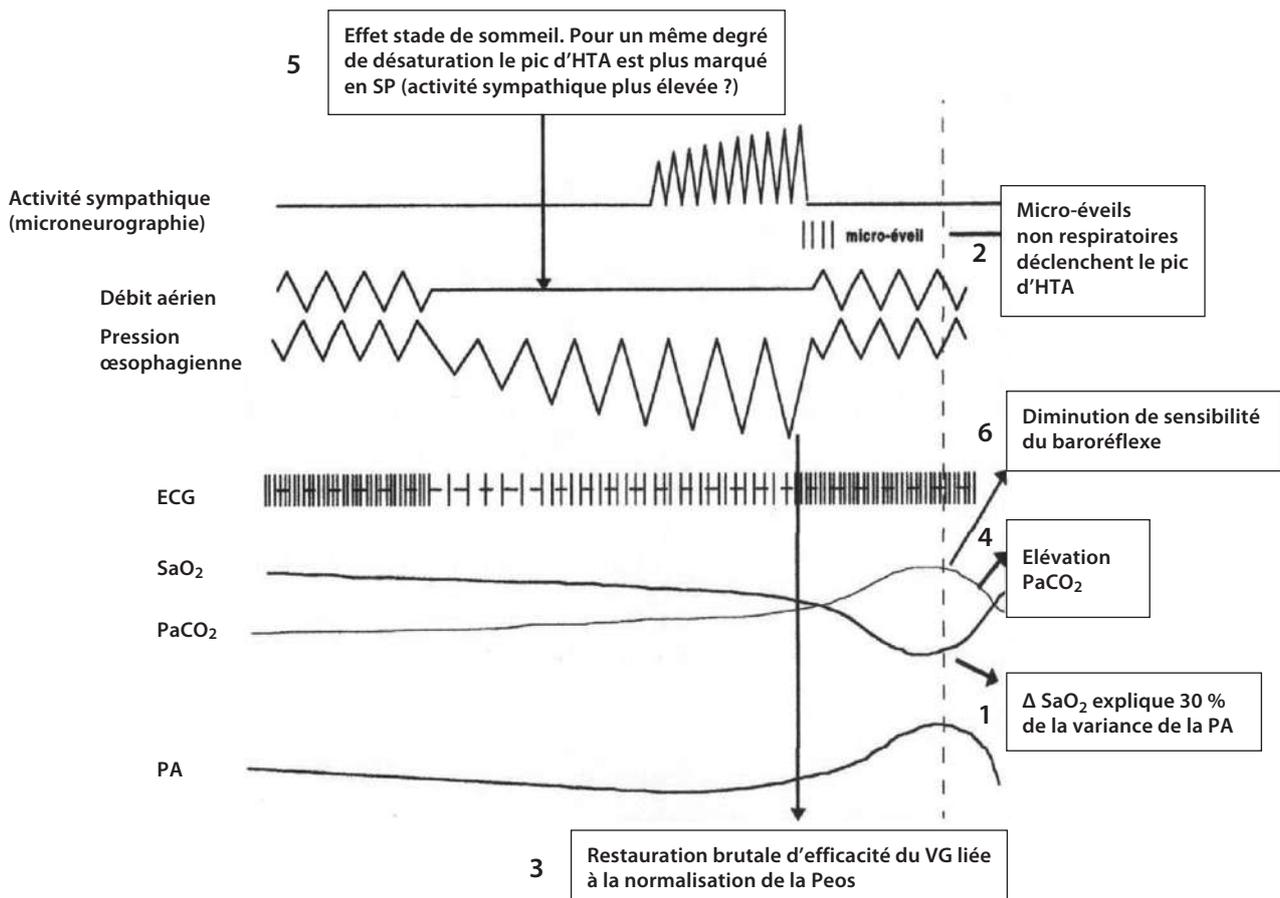
prédisposant aux deux pathologies sont cependant nombreux, en particulier la surcharge pondérale et l'hyperinsulinisme, qui y est associé.

Sur le plan physiopathologique, la pression artérielle (PA) s'abaisse au début de chaque apnée puis augmente progressivement jusqu'à un pic survenant au moment de la reprise ventilatoire. La PA systolique pouvant s'accroître de 15 à 80 mmHg lors d'un micro-éveil cortical. Les variations de PA surviennent sous l'influence de 4 stimuli : la désaturation en O_2 , l'élévation de la $PaCO_2$, l'augmentation de l'effort respiratoire et le micro-éveil de fin d'apnée (figure 1).

Tous ces stimuli, particulièrement la désaturation, sont à l'origine d'une stimulation sympathique [5]. La démonstration de cette hyperactivité sympathique a

Figure 1

Mécanisme expliquant les modifications de la pression artérielle au cours des apnées



1. Les variations de saturation en oxygène expliquent plus de 30 % de la variation de la PA.
2. L'existence d'un micro-éveil suffit à engendrer un pic pressif lors du changement d'état de vigilance.
3. L'existence de pression intrathoracique très négative pourrait altérer les propriétés mécaniques du ventricule gauche. La restauration brutale lors de la normalisation de la Peos, de la fonction du ventricule gauche pourrait favoriser le pic pressif suivant l'apnée.
4. L'hypercapnie survenant au cours des apnées est en elle-même un facteur de stimulation sympathique et donc d'élévation de la PA.
5. Pour un même niveau de désaturation, le pic pressif est plus marqué lorsque les apnées surviennent en sommeil paradoxal (activité sympathique plus élevée).
6. Il existe une diminution de sensibilité du baroréflexe.

été faite par micro-neurographie au niveau des nerfs sympathiques à destinée musculaire et par le dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires.

Une élévation de concentration plasmatique d'aldostérone a également été retrouvée chez les patients ayant un SAOS [4]. Cet hyperaldostéronisme est la conséquence de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone, du fait de l'hyperactivité sympathique et de l'obésité abdominale souvent présente.

La prévalence du SAOS chez les patients hypertendus est au moins trois fois plus importante que celle des sujets normotendus. L'hypertension artérielle est très largement méconnue au cours du SAOS. Plus de la moitié des patients apnéiques sont hypertendus. Outre sa prévalence élevée, l'HTA du SAOS a plusieurs caractéristiques (encadré), il n'est pas surprenant qu'elle soit à prédominance nocturne compte tenu du fait que les apnées surviennent essentiellement et surtout en sommeil de nuit [7].

Encadré

Caractéristiques de l'hypertension artérielle associée au syndrome d'apnée obstructive du sommeil

- Prévalence élevée
- HTA à prédominance nocturne
- Profil non dipper fréquent
- HTA à prédominance diastolique
- HTA plus souvent résistante au traitement

L'une des conséquences de cette HTA nocturne est la présence fréquente d'un profil non dipper (chute de la PA la nuit inférieure à 10 %) ou d'une baisse atténuée chez le sujet apnéique [6, 7]. De ce fait, l'existence d'un profil non dipper sur la MAPA de 24 heures (figure 2) doit faire évoquer la possibilité d'un SAOS.

Une autre caractéristique bien démontrée est l'élévation préférentielle de la PA diastolique au cours du SAOS [6,8]. Ainsi, une HTA à prédominance diastolique, voire diastolique, isolée, est fréquente (environ 75 %) surtout en MAPA chez les patients apnéiques et ce, d'autant plus que le SAOS est sévère [7].

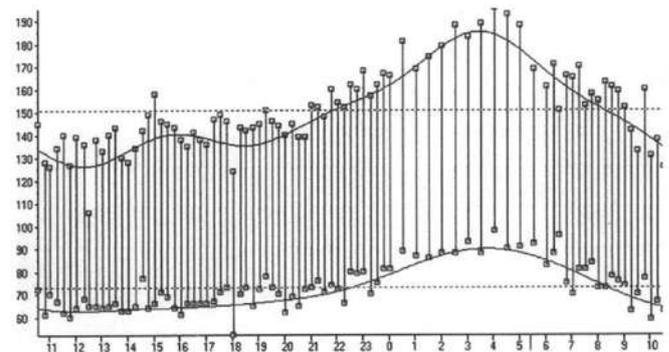
Le mécanisme principal expliquant cette particularité est l'augmentation des résistances vasculaires périphériques du fait de l'hyperactivité sympathique.

La prévalence du SAOS est élevée en cas d'HTA réfractaire de l'ordre de 75 % [10]. L'ensemble des données de la littérature permet désormais de retenir le SAOS comme

une des étiologies à évoquer systématiquement devant une HTA réfractaire. Sur le plan thérapeutique, plusieurs études récentes montrent que la PPC a un effet bénéfique sur les chiffres tensionnels. Ainsi, la PPC, après une période de 9 mois, diminue la PA moyenne sur 24 heures et de nuit d'environ 5 mmHg [6, 9, 10].

Figure 2

Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures chez un patient porteur d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil montrant une élévation de la pression artérielle au cours de la nuit (22 h à 7 h) [28]



Sur le plan médicamenteux, l'HTA du sujet apnéique semble plus sensible aux bêtabloquants qu'aux autres classes d'antihypertenseurs, ce qui confirme la présence d'une hyperactivité sympathique dans cette pathologie [11].

Coronaropathie

L'hyperactivité sympathique et nocturne associée au SAOS, l'alternance hypoxie-réoxygénation et hypercapnie itérative entraîne des perturbations hémodynamiques et une cascade de perturbations neuro-hormonales qui favorisent la formation de la plaque d'athérome et les conditions de sa rupture. Le stress oxydatif est responsable d'une oxydation lipidique anormale et de réactions immunitaires et inflammatoires qui induisent une dysfonction endothéliale et favorisent l'athérogénèse. L'augmentation de la pression artérielle systolique et de la tachycardie qui surviennent en fin d'apnée, à un moment où l'apport d'O₂ diminue, est un facteur d'ischémie myocardique [12].

La première étude sur l'association SAOS et coronaropathie a été réalisée par Koskenvuo *et al* qui retrouvaient un risque relatif d'angor de 2,01 chez les

hommes ronflants indépendamment de l'âge, du niveau de la PA et de l'index de masse corporelle [12, 13]. Par la suite, la prévalence d'accidents coronariens chez les patients avec SAOS a été évaluée par une équipe suédoise à 37 % à l'âge de 70 ans [15].

La Sleep Heart Health Study, quant à elle, a montré un risque relatif d'accidents coronariens de 1,27 lorsque l'IAH est supérieur à 11 [15]. Après ajustement à l'âge, au sexe et à l'index de masse corporelle, le risque relatif de survenue de coronaropathie passe dans la Sleep Cohort Study of Wisconsin de 1,2 pour un IAH compris entre 2 et 15, à 3 pour un IAH supérieur à 30 [16].

La prévalence de l'ischémie silencieuse (sous-décalage du segment ST à l'holter ECG) au cours du SAOS a été retrouvée à près de 30 % chez des patients coronariens [17]. Sous PPC, la prévalence de la maladie coronaire diminue [10].

Les études observationnelles de longue durée publiées ces dernières années confirment l'effet bénéfique du traitement efficace des apnées sur le devenir cardiovasculaire des patients [17]. Notamment, celle de J. Manin qui a comparé l'incidence cumulée d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels durant dix ans dans une large population stratifiée en ronfleurs apnéiques légers, apnéiques sévères non traités ou apnéiques sous PPC par rapport à une population témoin prise dans la population générale et appariée par âge et par poids. Elle a mis en évidence chez les sujets apnéiques sévères non traités une morbidité cardiovasculaire très significativement augmentée par rapport aux témoins, alors qu'elle est similaire à celle de la population générale chez les apnéiques traités.

Accidents vasculaires cérébraux

L'HTA est un facteur de risque connu des accidents vasculaires cérébraux (AVC), outre l'HTA diurne et les variantes nocturnes de la pression artérielle systémique, les apnées engendrent des fluctuations de la pression intra-crânienne et du débit sanguin cérébral [18]. Parmi les perturbations hormonales, l'élévation du fibrinogène plasmatique chez les patients présentant un AVC est corrélée à la gravité du SAS [19].

Ainsi, les AVC surviennent le plus souvent chez les patients apnéiques pendant la nuit, du fait de la succession de chutes et d'élévations de la pression artérielle lors de l'alternance apnée et reprise ventilatoire durant la nuit.

En dehors des importantes variations tensionnelles nocturnes, un trouble paroxystique du rythme auriculaire peut expliquer la constitution d'AVC. L'association SAS-AVC est un facteur de gravité de l'évolution, exprimée en taux d'handicap et en taux de mortalité à 1 an ou à 4 ans [20, 21], alors que le traitement du SAS réduit la morbidité cérébro-vasculaire [17] et améliore le devenir fonctionnel.

Insuffisance cardiaque

Les relations entre SAOS et insuffisance cardiaque sont difficiles à démontrer. Elles peuvent être le fait de la prévalence élevée de l'HTA et des coronaropathies chez les sujets apnéiques. A peu près de la moitié des patients insuffisants cardiaques chroniques présentent des apnées nocturnes qui peuvent être obstructives (20 % des cas) mais qui sont le plus souvent centrales. Des œdèmes aigus du poumon ont été rapportés chez des patients porteurs d'un SAOS sans cardiopathie sous-jacente. L'une des hypothèses est l'existence d'un trouble de la fonction diastolique favorisé par la présence d'une HTA.

De plus, il est possible que le SAOS puisse être associé à une dysfonction systolique du ventricule gauche, anomalie pouvant être réversible par le traitement par la PPC [23].

Les anomalies de contractions du ventricule gauche peuvent s'expliquer par l'augmentation du tonus sympathique et l'élévation des résistances périphériques, les anomalies de pression intra-thoracique ou encore une éventuelle ischémie myocardique. Par ailleurs, il existe au cours de chaque apnée une baisse du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque suivie, lors de la reprise ventilatoire, d'une élévation brusque du débit cardiaque.

Il a été démontré que la présence d'un IHA élevé chez l'insuffisant cardiaque est un facteur de mauvais pronostic (figure 3).

La PPC conduit à une réduction de la pression artérielle de la post-charge du VG et de la fréquence cardiaque. Sur le plan respiratoire, elle a pour conséquence une correction du SAOS avec une amélioration de l'oxygénation durant le sommeil et une décharge des muscles respiratoires.

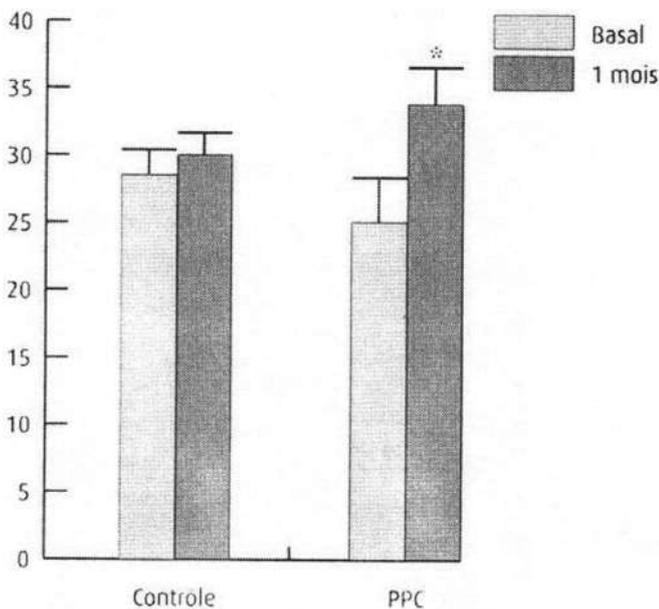
Hypertrophie ventriculaire

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) semble plus fréquente en présence d'un SAOS, même après

avoir pris en compte le niveau de la PA [24]. L'HVG est d'autant plus fréquente que le SAOS est sévère [25]. Cette prévalence accrue serait en rapport avec l'élévation de la post-charge au cours des apnées et avec l'hyperstimulation sympathique.

Figure 3

Evolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) après traitement par ventilation nocturne en pression positive continue (PPC) pour SAOS par rapport au groupe contrôle



Après un mois de traitement, la FEVG est significativement augmentée dans le groupe traité par la PPC, alors qu'elle est inchangée dans le groupe contrôle [29].

Troubles du rythme

Les désaturations nocturnes présentes au cours du SAOS sont responsables d'une augmentation de la fréquence cardiaque et d'une hyperexcitabilité auriculaire et ventriculaire.

Selon les études [1, 3], les bradyrythmies sont observées dans 20 à 100 % des SAOS. Ces constatations doivent être

pondérées par le fait que 10 % des sujets normaux ont des pauses sinusales nocturnes supérieures à 2 secondes, 27 % ont une bradycardie inférieure à 40 bpm, 10 % un BAV 1^{er} degré et 6 à 10 % un BAV 2^e degré type Wenckebach. Cependant, tous les auteurs s'accordent pour affirmer qu'au cours du SAOS les tachyrythmies sont très fréquentes. Les troubles de l'excitabilité semblent plus fréquents dans les formes sévères du SAOS que chez les témoins sans troubles de sommeil significatifs. La fibrillation atriale est le trouble du rythme le plus fréquemment observé (50 % dans 5 ans). Les arythmies ventriculaires sont moins fréquentes (2 %).

Hypertension artérielle pulmonaire

Une hypertension artérielle pulmonaire diurne existe dans environ 20 % des SAOS [26]. Les apnées-hypopnées obstructives s'accompagnent d'une élévation transitoire de la pression artérielle pulmonaire, d'autant plus élevée que la baisse de la SaO₂ est plus importante [27]. Toutefois le SAOS seul n'induit pas une HTAP permanente, celle-ci ne peut se développer que s'il existe une insuffisance respiratoire associée. En pratique, l'HTAP ne se rencontre qu'au cours de l'association SAS-BPCO ou SAOS-obésité-hypoventilation. Elle peut alors conduire à l'insuffisance ventriculaire droite.

Conclusion

Le SAOS est une pathologie fréquente et sous-estimée, son pronostic est étroitement lié à la survenue d'accidents cardiovasculaires. Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer l'association morbide entre SAOS et maladies cardiovasculaires sont nombreux et principalement liés à l'hyperactivité sympathique.

Il semble licite de considérer le SAOS comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dont le dépistage et la prise en charge sont aussi importants que ceux du diabète, de l'HTA, du tabagisme et des dyslipidémies.

Bibliographie

1. Young T, Peppard P, Gottlieb D. The epidemiology of obstructive sleep apnoea : a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1217-39.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-53.
3. Gami AS, Howard DE, Olson EJ *et al.* Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1206-14.
4. Cahlon DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002 ; 40 : 892-6.
5. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight Shift From Obstructive to Central Apneas in Patients With Heart Failure : Role of PCO(2) and Circulatory Delay. *Circulation* 2001 ; 103 : 238-43.
6. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular after load in patients with heart failure. *Circulation* 1998 ; 98 : 2269-75.
7. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S *et al.* Night-time and diastolic hypertension are common and un de restimant conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 521-7.
8. Di Nisi J, Muzet A, Ehrhart J, Libert JP. Comparison of cardiovascular responses to noise during waking and sleeping in humans. *Sleep* 1990 ; 13 : 108-20.
9. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure. A placebo trial. *Hypertension* 2000 ; 35 : 144-7.
10. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 251-7.
11. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1423-8.
12. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, Beguin P, Godin-Ribuot D, Ribuot C *et al.* Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol* 2005 ; 98 : 1691-6.
13. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1217-39.
14. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 179-84.
15. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, JavierNieto F *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 19-25.
16. Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000 ; 23 (Suppl 4) : S1.
17. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-53.
18. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1587-91.
19. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2039-42.
20. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005 ; 353 (19) : 2034-41.
21. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996 ; 27 : 401-7.
22. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy : effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991 ; 338 : 1480-4.
23. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 272-6.
24. Hedner J, Ejjell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990 ; 8 : 941-6.
25. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995 ; 107 : 1538.
26. Nijjima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S *et al.* Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1766-72.
27. Bady E, Achkar A, Pascal Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000 ; 55 : 934-9.
28. Baguet JP *et al.* Conséquences cardiovasculaires du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea synd. *La revue de médecine interne* 24 (2003) ; 530-537.
29. Thierry Badoual *et al.* Syndrome d'apnées du sommeil et insuffisance cardiaque. *Presse Med.* 2007 ; 36 : 990-8.

Peptides natriurétiques, troponine et D-dimère : comment les utiliser en pratique ?

S. El Karimi,
M. El Hattouï
Service de Cardiologie,
CHU Mohammed VI,
Marrakech

Résumé

Introduits depuis plusieurs années, les dosages des marqueurs cardiaques font aujourd'hui partie intégrante des procédures de prise en charge des patients cardiaques. En effet, les progrès analytiques ont permis de proposer des marqueurs de plus en plus performants dans le diagnostic positif, l'évaluation pronostique, la stratification du risque et le suivi thérapeutique des patients cardiaques. Ces progrès ont également été accompagnés par des recommandations d'utilisation de plus en plus précises. Le but de cet article est de mettre en évidence la place de trois biomarqueurs cardiaques : la troponine, les peptides natriurétique et le D-dimère dans trois situations cliniques : l'insuffisance cardiaque, la maladie coronaire et l'embolie pulmonaire.

Mots-clés : BNP, troponine, D-dimère.

Abstract

Introduced for several years, the essay of the cardiac markers is now of major importance in cardiac disease. The analytical progress allowed proposing more and more successful markers in the positive diagnosis, the prognosis evaluation, the stratification of the risk, and the therapeutic follow-up of the cardiac patients. This progress was also accompanied by more and more precise recommendations of use. The purpose of this article is to bring to light the cardiac place of three biomarkers: Troponin, Natriuretic peptide and D-dimer in three clinical situations: cardiac insufficiency, coronary disease and the pulmonary embolism.

Key-words : BNP, Troponin, D-dimer.

Introduction

Les marqueurs biologiques, ou bio-marqueurs, sont des dosages biologiques réalisés dans différents milieux de l'organisme, le plus souvent liquidiens; ils sont faits en routine ou font appel à des technologies plus complexes (ex : génomique) [1]. Dans la pratique

clinique, ces marqueurs sont utilisés en complément des signes cliniques ou pour établir un diagnostic, évaluer la sévérité d'une maladie, quantifier un risque ou guider une thérapeutique [1].

Les peptides natriurétiques (PN), troponines et D-dimères sont des marqueurs largement validés en cardiologie. Nous étudierons à travers cet article la place de ces trois bio-marqueurs dans trois situations cliniques : l'insuffisance cardiaque (IC), la maladie coronaire et l'embolie pulmonaire (EP).

L'insuffisance cardiaque

Observation

Il s'agit de D.R. âgé de 72 ans, sans facteurs de risque cardiovasculaire en dehors de l'âge, admis aux Urgences pour dyspnée d'effort stade II installée il y a un an et évoluant progressivement vers une dyspnée stade III. L'examen général trouve une tension artérielle à 140/80 mmHg, une fréquence cardiaque à 97 batt/min. L'examen cardiovasculaire ne montre pas d'anomalie en dehors d'un souffle systolique de 2/6 au foyer mitral. L'examen pleuro-pulmonaire montre des râles crépitant en basi-thoracique, surtout à droite. L'ECG montre un Sokolow à 39 mm, et la radiographie thoracique objective un rapport cardio-thoracique à 0,49, un syndrome interstitiel diffus et un foyer basal droit. Le bilan biologique montre : urée à 0,67g/l, créatinine à 19 mg/l, clearance à 53 ml/min/sc, BNP à 290 pg/ml, troponine à 0,1 ng/ml. S'agit-il d'une insuffisance cardiaque ? Et quelle est la place des PN et des troponines ?

Discussion

Les PN : la place des PNB et de leur précurseur Pro-BNP dans l'IC est actuellement acquise. Androw *et al.* ont

comparé sur une méta-analyse incluant neuf études l'efficacité du BNP et du Pro-BNP dans le diagnostic de l'IC et ont montré que ces deux molécules ont une performance similaire dans le diagnostic de l'IC chez les patients se présentant pour dyspnée aiguë [2] ; ceci avec une bonne sensibilité et une faible spécificité. Il préconise, de ce fait, d'utiliser les protides natriurétiques de routine pour éliminer l'IC chez les patients admis pour une dyspnée aiguë [2]. Cette étude est supportée par d'autres travaux, mais avec des valeurs seuils différentes [3, 4, 5]. L'intérêt pronostique du BNP est également bien documenté. G.C. Fonarow *et al* ont montré, sur une étude incluant 48 629 patients hospitalisés pour décompensation d'IC et faisant partie du registre américain ADHERE (acute decomopensated heart failure national register), que l'augmentation du taux du BNP, à l'admission, est un facteur prédicteur de mortalité hospitalière chez les patients hospitalisés pour décompensation aiguë d'IC avec ou sans dysfonction VG et indépendamment des autres variables cliniques et biologiques [6]. J. Pimenta a démontré à son tour et à travers une série de 163 patients admis pour IC aiguë que le BNP, à la sortie, reflète la volémie et la sévérité de la maladie [7]. Ainsi, la persistance d'un taux augmenté de BNP durant l'hospitalisation peut traduire la possibilité de récurrence de congestion qui peut influencer le pronostic [7]. D'autres études se sont intéressées à évaluer la place des PN dans le monitoring du traitement. Ainsi, CM. Blion *et al.* ont réalisé une méta-analyse incluant douze études évaluant l'amiodarone [9], l'énalapril [10, 11], le péridopril [12], le valsartan [13, 14], l'aténolol [15], le carvedilol [16, 17, 18], le métoprolol (16, 18), ou des associations [19, 20] et ont montré une réduction du BNP et du Pro-BNP, après traitement et parallèlement à l'amélioration clinique ; exception faite pour le valsartan dans l'étude Val-Efft et le carvedilol [16].

Le « National Academy of Clinical Chemistry 2007 » [21], l'« ESC 2008 » [22] et « UK and Ireland recommandation 2010 » [23] recommandent d'utiliser les PN dans le diagnostic positif de l'IC aiguë ou chronique (figure 1, tableau I), pour éliminer l'IC devant une dyspnée aiguë, dans l'évaluation pronostic par un dosage du PN, à l'admission et à la sortie du patients et pour décider de la sortie du malade de l'hôpital. Cependant, les évidences sur la place du BNP dans le monitoring et l'ajustement du traitement n'est pas encore clairement établi. Le « UK et IRLAND recommandation 2010 » [23], limite l'utilisation des PN pour donner le traitement aux centres spécialisés dans l'IC.

Figure 1
Place des BNP et Pro-BNP dans le diagnostic de l'IC chronique selon l'ESC 2007

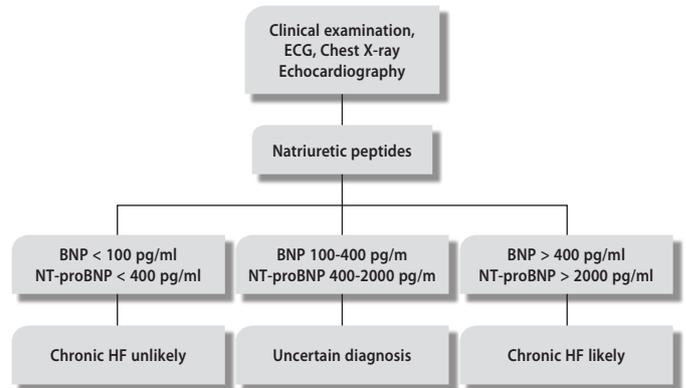


Tableau I
Valeurs seuils de PN dans le diagnostic de l'IC selon les recommandations du Royaume-Uni et de l'Irlande

Setting	BNP	NT-ProBNP	
Acute	100 pg/ml ⁴	300 pg/ml ⁵	
Chronic (GP)	50 pg/ml ⁶	< 60 years	50 pg/ml
		60-75 years	100 pg/ml
		> 75 years	250 pg/ml ⁷

Les troponines : en 1997, Missov *et al.* [24] était le premier à démontrer l'augmentation des troponines (Tn) I circulant dans l'IC non ischémique. Dans une étude récente incluant les patients du registre américain ADHERE, 75 % des patients hospitalisés pour décompensation aiguë d'IC ont des Tn augmentés (Tn I > 0,4 ng/ml ou TnT > 0,01 Ug/ml) (26). De multiples études ont évalué l'association entre l'augmentation des Tn et le pronostic et ont montré une grande corrélation entre les deux paramètres [25]. Chez les patients ayant une IC aiguë, l'étude ADHERE a démontré une corrélation avec le taux Tn et la mortalité hospitalière (8 % vs 2,7 %, p < 0,001) [26]. Domingo A. Pascual-Figal *et al.* a démontré, à travers une série de 80 patients ayant une IC chronique stable, que les TnT ont une valeur pronostique chez ces patients, même si cette augmentation est modérée [27]. L'ESC 2010 [28] souligne qu'une augmentation modérée des Tn est fréquemment notée dans l'IC sévère ou dans les épisodes de décompensation aiguë chez les patients sans ischémie myocardique ou avec un syndrome coronarien aigu ou sepsis. L'augmentation des troponines constitue, de ce

fait, un marqueur pronostic puissant dans l'IC, surtout s'il est associé à une augmentation des BNP.

A la lumière de ces données, nous proposons, chez notre patient, un complément du bilan par une échocardiographie pour confirmer le diagnostic de l'insuffisance cardiaque car la valeur du BNP ne permet ni d'éliminer ni de confirmer le diagnostic de l'IC. Il est demandé, également, un dosage du BNP à la sortie, ainsi qu'un dosage des Tn au cours de la décompensation et après stabilisation, et ceci dans un but pronostic.

Le syndrome coronarien aigu (SCA)

Observation

A.B., âgé de 56 ans, présente comme facteurs de risque cardiovasculaire un tabagisme chronique à raison de 26 paquets/année et une hypertension artérielle systolodiastolique grade II mal suivie. Le patient s'est présenté aux Urgences pour douleur thoracique angineuse typique inaugurale de repos depuis une semaine. L'examen cardiovasculaire ne montre pas d'anomalie. L'ECG objective un sous-décalage en antéro-septal de 2 mm. Les troponines sont < 0,01 pg/ml et les BNP 78 pg/m.

Discussion

Troponines (Tn): le rôle des troponines dans le diagnostic et le pronostic du SCA a été reconnu par une recommandation conjointe européenne et américaine en 2000 [29]. L'infarctus est défini chez un patient ischémique comme toute augmentation des troponines au-delà de 99 percentiles de la valeur observée dans une population de référence [30], et la nouvelle définition de l'infarctus en 2007 [31] confirme le rôle décisionnel du dosage des troponines qui doit être effectué conjointement avec la clinique, l'ECG et l'éventuelle imagerie. Les progrès réalisés dans les dosages des troponines se sont concrétisés par l'apparition en 2007 de dosages dits « ultrasensibles ». Ces dosages se caractérisent d'un point de vue analytique par des valeurs du 99 percentiles très bas et une précision analytique à 10 % pour des valeurs proches voire inférieures au 99^e percentile [32]. M. Bonaca *et al.* a montré, dans une étude randomisée incluant 4 513 patients admis pour SCA sans sus-décalage ST, qu'une faible augmentation des Tn I en utilisant le dosage ultra sensible identifie les patients à haut risque de mortalité ou d'infarctus [33]. Bien que

le recul sur ces dosages soit faible et ne remette pas en cause les recommandations actuelles, l'adoption de ces dosages pourrait modifier l'approche diagnostique du dosage des troponines [29]. L'ESC (2010) recommande de faire un dosage des troponines à 6-9 heures si le premier dosage est négatif, voire à 12-24 heures, mais elle stipule que ceci doit changer avec l'utilisation des troponines ultrasensibles [28].

BNP: K.M. Eggers *et al.* a montré, dans une étude randomisée sur 877 patients hospitalisés pour IC, que le pro-BNP constitue un prédicteur de risque de mortalité et d'IDM durant et après stabilisation du SCA sans sus-décalage ST [34]. Dans une autre étude, L. Rebhi *et al.* a montré, sur une série de 86 patients, que le BNP, après l'IDM, constitue à lui seul un marqueur pronostic [36]. Le « National Academy of Clinical Biochemistry 2007 » recommande le dosage des BNP dans le SCA, mais le timing reste non clair.

Chez notre patient, nous proposons un deuxième dosage des Tn à 6 heures ou, mieux, un dosage des Tn ultrasensibles. Nous demandons également un dosage du BNP au cours de l'hospitalisation et après stabilisation.

Embolie pulmonaire

Observation

B.K., âgée de 32 ans, sans antécédents particuliers, a présenté au troisième jour d'une césarienne des douleurs basi-thoraciques droites, brutales, en coup de poignard associées à des douleurs spontanées au membre inférieur droit. L'examen général trouve une tension artérielle à 120/60 mmHg et une fréquence cardiaque à 124 batt/min. L'examen cardiovasculaire et pleuro-pulmonaire est sans anomalies. L'ECG est normal, et la radiologie montre un émoussement du cul-de-sac droit. S'agit-il d'une embolie pulmonaire (EP) ? Quelle est la place des bio-marqueurs ?

Discussion

D-dimère: selon le score de Genève révisé (tableau II), la probabilité d'une (EP) chez cette patiente est intermédiaire avec un score calculé à 8. Selon les recommandations de l'ESC 2008 [36], les D-dimères ont une bonne valeur prédictive négative quand la probabilité de l'EP est intermédiaire (figure 2).

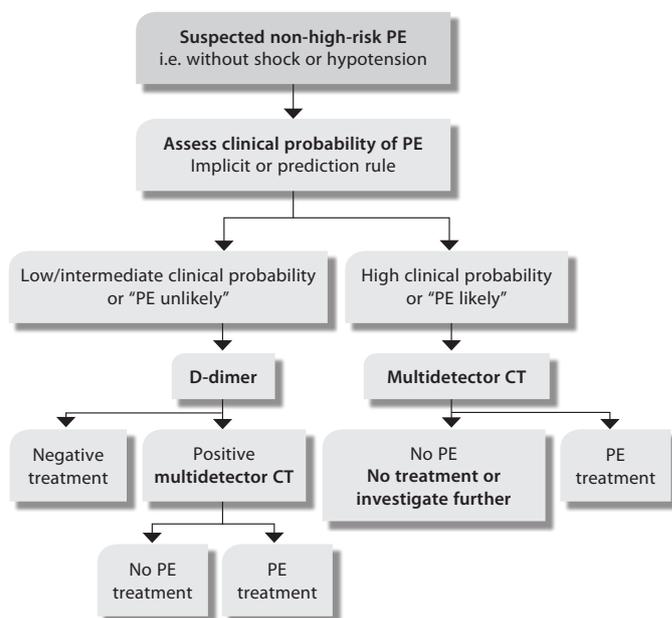
Tableau II

Probabilité clinique dans le diagnostic de l'EP selon le score de Genève révisé

Variabes	Points
• Age > 65 ans	1
• Antécédents personnels de thrombose veineuse profonde ou d'EP	3
• Antécédents de chirurgie avec anesthésie générale ou de fracture datant de moins d'un mois	2
• Cancer en évolution ou rémission de moins d'un an	2
• Douleur spontanée d'un membre inférieur	3
• Hémoptysie	2
• Fréquence cardiaque Entre 75 et 94 bpm	3
≥ 95 bpm	5
• Douleur d'un membre et œdème unilatéral d'un membre	4
• Calcul de la probabilité clinique	
Faible	< 4
Intermédiaire	entre 4 et 10
Forte	≥ 11

bpm : battement par minute [20]

Figure 2
Diagnostic de l'EP



PN : l'intérêt pronostic des PN est validé par plusieurs études (tableau III) avec une bonne sensibilité [36]. Selon l'ESC [36], les BNP et les Pro-BNP reflètent le degré de dysfonction VD et peuvent être utilisés pour identifier les patients ayant un bon pronostic de mortalité à court terme et des complications cliniques.

Tableau III

Majorité des études évaluant la valeur pronostic des BNP et Pro-BNP dans l'EP

Author	n	Biomarker and test used	Threshold	Positive (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
Ten Wolde <i>et al.</i>	110	BNP	21,7 pmol/L	33	86	73	99	18
Kucher <i>et al.</i>	73	NT proBNP	500 pg/mL	58	NA	NA	100	12
Kucher <i>et al.</i>	73	BNPd Triage	50 pg/mL	58	NA	NA	100	12
Pruszczyk <i>et al.</i>	79	NT proBNP	600 pg/mL	27	100	33	100	26
Binder <i>et al.</i>	124	NT proBNP	1000 pg/mL	54	100	49	100	10
Kostrubiec <i>et al.</i>	113	NT proBNP	NT proBNP > 7500 pg/mL	16	65	93	94	61

Tableau IV
Majorité des études évaluant la valeur pronostique des troponines dans l'EP

Author	n	Biomarker and test used	Threshold	Positive (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV* (%)
Troponins								
Giannitsis <i>et al.</i>	56	cTnT	0.10 pg/mL	32	89	79	97	44
Korestantinides <i>et al.</i>	106	cTnT	0.07 pg/mL	41	86	63	98	14
Konstantinides <i>et al.</i>	106	cTnT	0.04 pg/mL	37	71	66	97	12
Janata <i>et al.</i>	106	cTnT	0.09 pg/mL	11	80	92	99	34
Prurczyk <i>et al.</i>	64	cTnT	0.01 pg/mL	50	100	57	100	25
Doukedis <i>et al.</i>	458	cTnT	0.5 pg/mL	135	For all cause 90 day mortality, odds ratio 3.5, 95 % CI 1,0-11,9			

Troponines : la place des troponines dans l'EP est également bien documentée (tableau IV) [36]. En effet, l'EP peut être classée au niveau de risque sévère selon le risque de mortalité précoce (hospitalière et à 30 jours) [36]. En pratique, les marqueurs de risque peuvent être classés en trois groupes (tableaux V et VI) selon l'état clinique, échographique et biologique du patient. La présence des marqueurs cliniques (hypotension ou choc) classe le patient d'emblée dans un risque élevé, et le patient est proposé pour thrombolyse ou embolectomie. La présence de signes de dysfonction ventriculaire droite ou de lésion myocardique, sans signes de gravité clinique, classe le patient dans un risque intermédiaire, ce qui indique une prolongation de la durée d'hospitalisation. En dehors des situations pré-citées, le risque est jugé faible, et le traitement peut être proposé en hospitalier avec une durée limitée ou en ambulatoire [36].

PE-related early MORTALITY RISK	RISK MARKERS			Potential treatment implications
	CLINICAL (shock or hypotension)	RV dysfunction	Myocardial injury	
HIGH > 15 %	+	(+)	(+)	Thrombolysis or embolectomy
Non high	Inter mediate 3-15 %	-	+	Hospital admission
		-	+	
Low < 1 %	-	-	-	Early discharge or home treatment

Tableaux V et VI

Principaux marqueurs utiles dans la stratification du risque dans l'EP

Clinical markers	Shock Hypotension
Markers of RV dysfunction	RV dilatation, hypokinesis or pressure overload on echocardiography RV dilatation on spiral computed tomography BNP or NT-proBNP elevation Elevated right heart pressure at RHC
Markers of myocardial injury	Cardiac troponin T or I positive

Tableau VII
Place des BNP, Tn et D-dimère dans les SCA, IC et EP

	Troponine	BNP	D-dimère
Dc SCA	++++ Clinique, ECG, cinétique		
Pc SCA	++++ Tnl = TnT	Quand ? Seuil ?	
IC	+ Pronostic	Diagnostic Pronostic Suivi thérapeutique ?	
EP	+++ Risque, traitement	+++ Pronostic	+++ Diagnostic

Conclusion

Si la place diagnostique et pronostique des PN, troponines et D-dimère est actuellement indiscutable,

des recommandations plus précises concernant le moment et la fréquence de leurs réalisations sont nécessaires, notamment dans le suivi des patients cardiaques.

Bibliographie

1. Malinovsky JM. Evaluation statistique d'un biomarqueur. *Ann Française d'Anesth et de réa*, 29 (2010) 748-750.
2. Worster A *et al.* Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea : A systematic review. *Clinical biochemistry* 2008 ; 41 : 250-259.
3. Januzzi JL *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart : an international pooled analysis of 1 256 patients. The international collaborative of NT-pro-BNP Study 2005. *Eur heart J* 2006 ; 27 (3) : 330-7.
4. Battaglia M, Pewsner D, Juni P *et al.* Accuracy of B-type natriuretic peptide tests to exclude congestive heart failure: systematic review of test accuracy studies. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1073-80.
5. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 1978-84.
6. Gregg C, Fonarow, Admission B. Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC* 2007 ; vol. 49 ; 19 May 15 : 1943-50.
7. Joana Pimenta. BNP at discharge in Acute heart failure patients. It is all about volemia ? A study using impedance cardiography to assesse fluid and hemodynamyc status. *Intern journal of cardio* 2010 ; 45 : 209-214.
8. Cynthia M Balion. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure : Is BNP or NT-proBNP a useful assessment tool ? *Clinical Biochemistry* 2008 ; 41 : 266-276.
9. Shiga T, Hosaka F, Wakaumi M *et al.* Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003 ; 17 : 325-33.
10. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakayama M *et al.* B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med* 2002 ; 112 : 716-20.
11. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Kiowski W *et al.* Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999 ; 138 : 654-62.
12. Sliwa K, Norton GR, Kone N *et al.* Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 1825-30.
13. Latini R, Masson S, Anand I *et al.* Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002 ; 106 : 2454-8.
14. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO *et al.* Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1414-21.
15. Stanek B, Frey B, Hulsmann M *et al.* Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 436-42.
16. Fung JW, Yu CM, Yip G *et al.* Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the rennin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003 ; 92 : 406-10.
17. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy : a potential of hormoneguided treatment. *Am Heart J* 2001 ; 141 : 925-32.
18. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I *et al.* Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2004 ; 10 : 310-5.
19. Konishi H, Nishio S, Tsutomoto T, Minouchi T, Yamaji A. Serum carvedilol concentration and its relation to change in plasma brain natriuretic peptide level in the treatment of heart failure: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 41 : 578-86.
20. Murdoch DR, Mc Donagh TA, Byrne J *et al.* Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration : randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999 ; 138 : 1126-32.
21. Recommandations sur l'utilisation des marqueurs cardiaques. *National Academy of chimestry* 2007 ; OptionBio, juillet 2008, n° 404.
22. Roman Pfister. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: application of natriuretic peptides. *European Heart Journal* ; Vol. 30, Issue 3 ; 382-383.

23. Martin R Cowie *et al.* Recommendations on the clinical use of B-type natriuretic peptide testing (BNP or NTproBNP) in the UK and Ireland. 2010 ; Vol. 17, Issue 2, *Br J Cardiol* 2010 ; 17 : 76-80.
24. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997 ; 96 : 2953-8.
25. Robb D Kociol, MD. Troponin Elevation in Heart Failure : Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *JACC* Vol. 56, No. 14, 2010 September 28, 2010 : 1071-8.
26. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC *et al.* Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2117-26.
27. Domingo A. Pascual-Figal. NTTroponin-T Monitoring in Outpatients With Non ischemic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2008 ; 61 (7) : 678-86.
28. Kristian Thygesen *et al.* ESC : Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal* 2010.
29. Guillaume Lefèvre. Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). *Revue francophone des laboratoires*, février 2009, n° 409.
30. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 ; 36 : 959-69.
31. Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: ischaemic heart disease. *Heart* 2008 ; 94 : 1335-41.
32. Tate JR. Troponin revisited 2008 : assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008 ; 46 : 1489-500.
33. Bonaca M. Prognosis Evaluation of prongnostic : Implication of Improved Assay performance with a sensitive Assay for cardiac troponin. *JACC* 2010 ; vol. 55 ; n° 19.
34. Eggers K. Prognostic Value of Biomarkers During and after Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JAAC* 2009 ; 54 : 357-364.
35. Rebhi L. BNP is prognostic marker after myocardial infarction. *Immuno-analyse et spécialisée* 2010 ; 25 : 266-71.
36. ESC : Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008 ; 29 : 2276-2315.

Place de l'IRM cardiaque dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD)

A propos de 4 cas

L. Belhaj, F. Boutirame,
G. Cherradi,
N. Doghmi, M. Cherti
CHU Ibn Sina, Hôpital
Maternité du Souissi,
Service de Cardiologie B

Résumé

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DAVD) est une cardiomyopathie du ventricule droit caractérisée par une infiltration adipeuse du myocarde, avec persistance de fibres myocardiques survivantes, entourées d'une fine fibrose. L'IRM cardiaque est une nouvelle technique pour la mise en évidence des anomalies morphologiques et fonctionnelles du ventricule droit, observées en cas de DAVD ; son intégration aux critères diagnostiques semble indispensable pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Nous rapportons les données d'IRM cardiaque de 4 patients qui répondaient aux critères établis par Mc Kenna et la Task Force pour le diagnostic de DAVD, afin d'étudier la valeur diagnostique de cette modalité d'imagerie.

Mots-clés : IRM cardiaque, dysplasie arythmogène, ventricule droit, infiltration adipeuse, fibrose.

Abstract

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (DVDA) is a cardiomyopathy characterized by right ventricular fatty infiltration of the myocardium with persistent surviving myocardial fibers surrounded by a thin fibrosis. Cardiac MRI is probably the best current technique for the detection of morphological and functional right ventricle abnormalities observed in cases of DVDA. Its input integration seems essential in diagnostic criteria to confirm or reject the diagnosis.

We report results of cardiac MRI in 4 patients who met the criteria established by McKenna and the Task Force for the diagnosis of DVDA, to study the diagnostic value of this imaging modality.

Key-words : MRI cardiac, arrhythmogenic dysplasia, right ventricular, fatty infiltration, fibrosis.

Introduction

La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) est une forme de cardiomyopathie génétiquement transmise dans une majorité de cas, concernant des

mutations impliquant le gène du récepteur cardiaque de la ryanodine (RYR2/ARVC2), responsables d'une transformation fibreuse ou adipeuse des parois du ventricule droit.

Il en résulte une dysfonction contractile pouvant conduire à une défaillance cardiaque droite et surtout à l'apparition de troubles du rythme ventriculaire graves, dominés par les tachycardies ventriculaires et le risque de mort subite.

Matériel et méthodes

Critères diagnostiques

4 patients, qui répondaient aux critères établis par Mc Kenna et la Task Force pour le diagnostic de DAVD, ont subi un examen par IRM, afin d'étudier la valeur diagnostique de cette modalité d'imagerie. Ils avaient présenté des anomalies cliniques (lipothymie, palpitations) et rythmologiques (extrasystoles ventriculaires droites, trois cas de tachycardies ventriculaires), sans aucune autre cardiomyopathie.

Ces patients (parmi lesquels trois hommes et une femme) âgés de 36, 43, 50, 62 ans ont bénéficié d'une IRM et d'une ciné-IRM entre octobre 2009 et avril 2011, à la recherche d'arguments anatomiques ou cinétiques en faveur d'une DAVD.

Trois patients avaient présenté des épisodes récurrents de palpitations et de lipothymies. Des extrasystoles ventriculaires droites continues sur l'ECG ont été observées dans trois cas ; une tachycardie ventriculaire dans trois cas, réduite par cardioversion électrique dans deux cas et ayant bénéficié d'une ablation par radiofréquence dans un cas.

L'évaluation rétrospective de la contribution de l'IRM à la prise en charge des patients que nous avons explorés constitue l'objectif de ce travail.

Critères d'interprétation IRM

Caractéristiques de l'IRM

Tous les examens ont été réalisés sur un appareil d'IRM 1,5 Tesla de type Siemens, avec synchronisation à l'électrocardiogramme et acquisition rétrospective. Les séquences ont été acquises en apnée. Nous avons utilisé comme chélates de gadolinium : le magnevist® (DTPA-Gd, structure linéaire). On avait étudié les séquences en sang noir, les séquences T1 avec saturation de graisse, les séquences ciné et enfin une étude du rehaussement tardif 10 minutes après injection de gadolinium.

A partir des images statiques et dynamiques, deux catégories d'anomalies sont répertoriées :

- **les anomalies morphologiques** : dilatation du ventricule droit (diamètre télédiastolique), amincissement pariétal jugé anormal, présence sur les séquences en sang noir d'un hypersignal nettement individualisé au sein des parois myocardiques, présence d'une infiltration graisseuse sur les séquences avec saturation de graisse et détection de fibrose par l'étude du rehaussement tardif ;
- **les anomalies cinétiques** : dyskinésie segmentaire qui correspond au mouvement paradoxal (expansion systolique) sur un segment significatif (plus de 1 cm) (figures 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Figure 1

4 cavités objectivant une dyskinésie de la paroi latérale et de la pointe

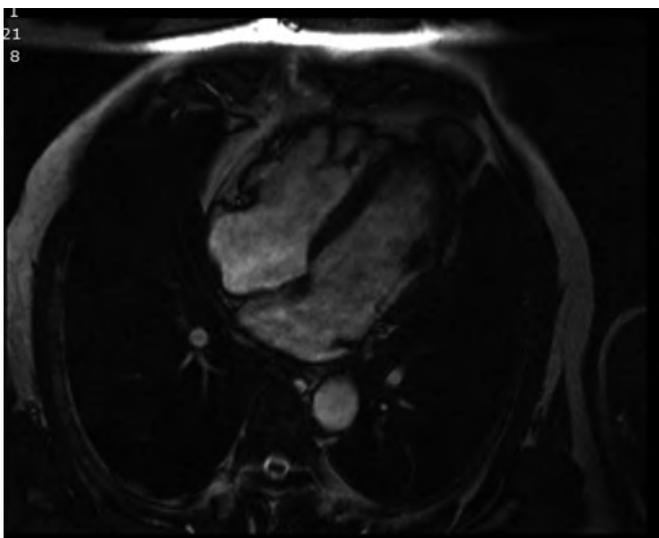


Figure 2

4 cavités objectivant une dyskinésie de la paroi latérale, de la pointe, et de la région sous-tricuspidienne

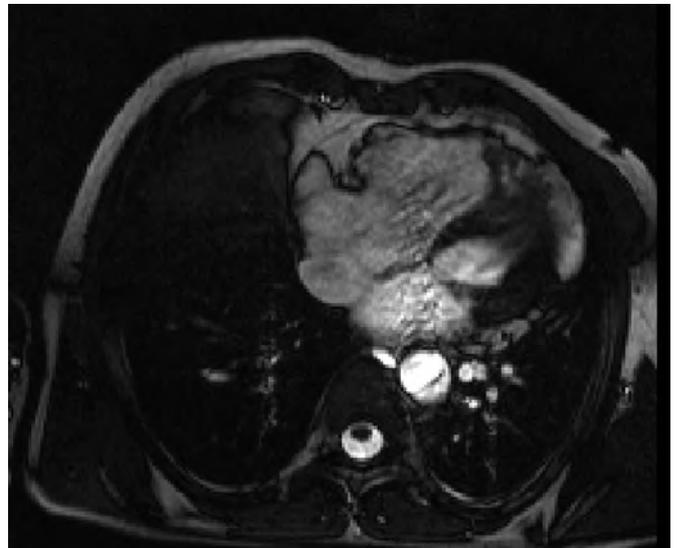


Figure 3

2 cavités VD objectivant une dyskinésie de la paroi latérale, de la pointe et une dilatation importante du VD

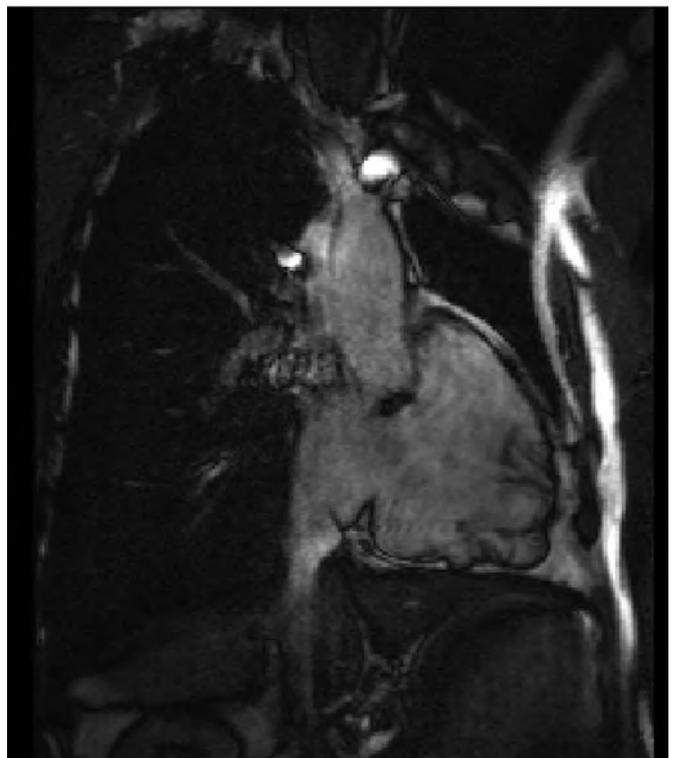


Figure 4

Coupe d'un petit axe montrant un aspect en pile d'assiettes sur la paroi latérale VD

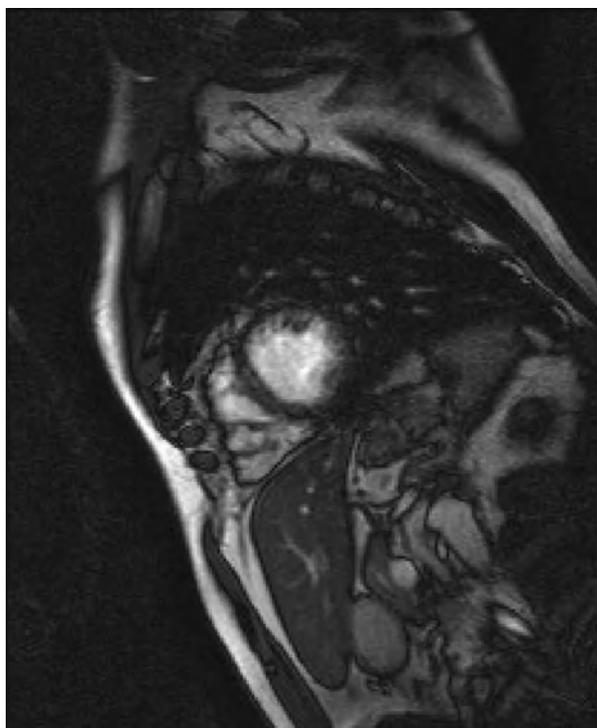


Figure 5

Coupe petit axe médio VG montrant une dilatation VD

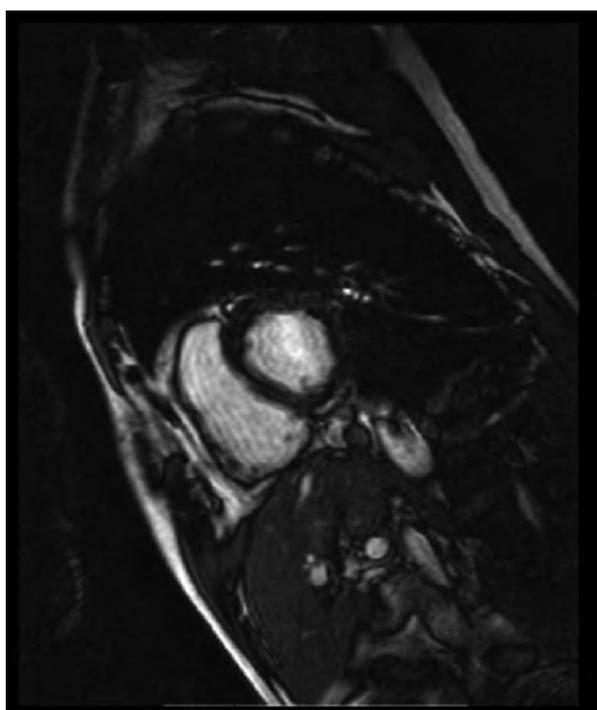
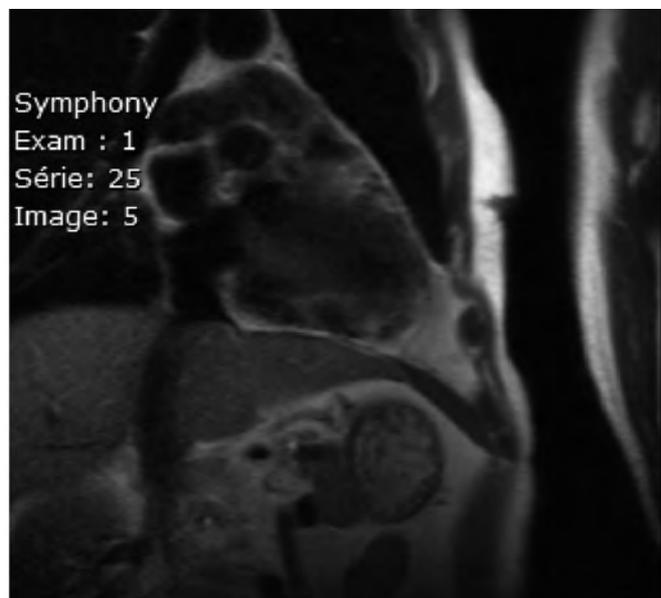


Figure 6

Séquence sang noir :
2 cavités VD objectivant un hyper signal au niveau de la paroi antérieure



Résultats

Le diagnostic de DAVD a été posé chez les 4 patients.

Les quatre cas de DAVD observés dans notre étude ont été caractérisés par une dilatation du ventricule droit dans quatre cas, une dyskinésie dans quatre cas, une infiltration graisseuse dans trois cas, un rehaussement tardif dans trois cas et une dilatation du ventricule gauche dans deux cas (tableaux I, II).

La dyskinésie avait intéressé la paroi latérale dans quatre cas, la pointe dans un cas et la paroi antérieure dans un cas.

La distribution des lésions de fibrose au rehaussement tardif a été la suivante : la pointe du ventricule droit dans deux cas et la paroi latérale dans quatre cas.

La répartition de l'infiltration graisseuse était la paroi latérale dans deux cas, la paroi antérieure dans un cas et la pointe dans un cas.

Les critères et les principaux résultats d'IRM correspondant à chaque cas sont résumés dans le tableau I et les graphiques 1, 2 et 3.

Tableau I

Les principaux résultats d'IRM correspondant à chaque patient

	Dilatation VD	Infiltration graisseuse	Fonction systolique VD	Dyskinésie	Rehaussement tardif
Patient 1	Oui	Oui	Dysfonction légère	Oui	Non
Patient 2	Oui	Oui	Dysfonction sévère	Oui	Oui
Patient 3	Oui	Non	Dysfonction modérée	Oui	Oui
Patient 4	Oui	Oui	Dysfonction modérée	Oui	Oui

Tableau II

Données mesurées par IRM cardiaque

	Moyenne
DTD VD	42 mm
VTD VD	173 ml
VTS VD	109 ml
DTD VG	48 mm

Interprétation des résultats

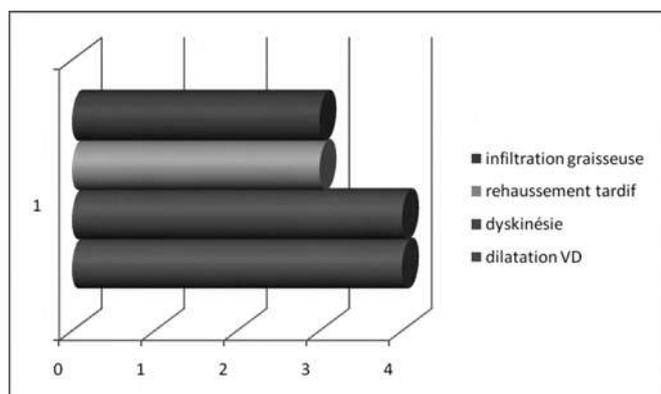
Les quatre patients présentaient un aspect IRM évocateur du diagnostic de DAVD. Les deux anomalies les plus observées étaient la dyskinésie et la dilatation du ventricule droit (VD).

- Les anomalies cinétiques paraissent fréquentes, les 4 patients présentent une dyskinésie : elles concernaient essentiellement la paroi latérale du VD.
- Parmi les anomalies morphologiques : la dilatation du VD a été la signalée.

Les autres anomalies étaient la présence d'un rehaussement tardif, et d'une infiltration graisseuse, moins fréquents, la paroi la plus touchée était également la paroi latérale (graphiques 1, 2, 3 et 4).

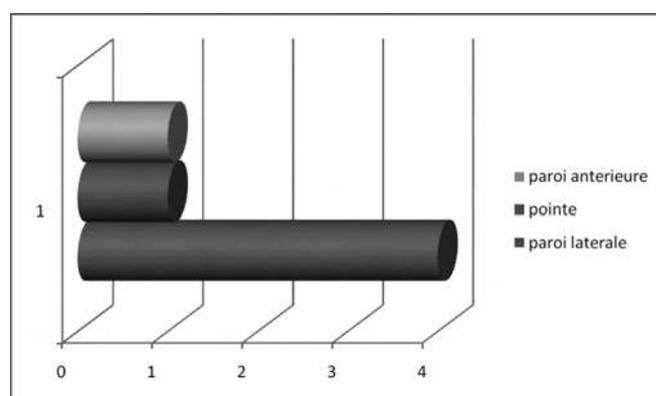
Graphique 1

Répartition des lésions



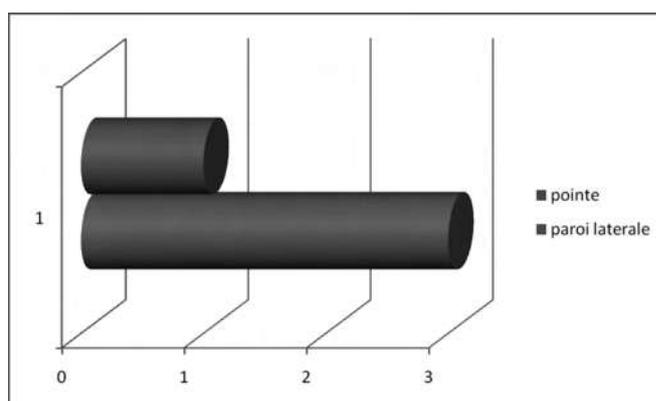
Graphique 2

Répartition de la dyskinésie



Graphique 3

Répartition du rehaussement tardif



Discussion

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DAVD) est une cardiomyopathie du ventricule droit, caractérisée par une infiltration adipeuse du myocarde avec persistance de fibres myocardiques survivantes entourées d'une fine fibrose.

Graphique 4
Répartition de l'infiltration graisseuse

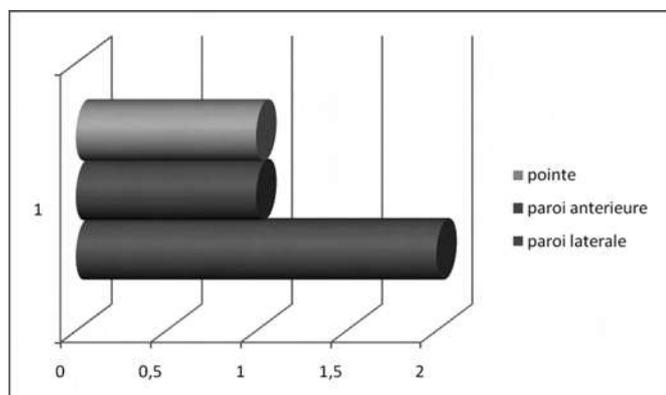


Tableau clinique

En général, la DAVD touche surtout les hommes âgés de moins de 40 ans. Le diagnostic devrait être envisagé chez les jeunes patients présentant une syncope due à une tachycardie ventriculaire (TV), un arrêt cardiaque ou chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque congestive [1].

La DAVD a d'abord pour conséquence des anomalies électriques, à type de troubles de conduction localisés au ventricule droit se manifestant par un élargissement de la fin du QRS, des micro-potentiels terminaux appelés onde epsilon, mieux visibles sur un ECG à haute amplification. Il peut s'agir d'un bloc de branche droit typique, mais avec élargissement de sa partie terminale témoignant d'un bloc pariétal. Les ondes T sont inversées en précordiales droites pour les formes étendues.

La DAVD peut se manifester essentiellement par un spectre d'arythmies ventriculaires qui démasquent la maladie : extrasystoles, tachycardies ventriculaires ou fibrillation ventriculaire qui peut être la première manifestation de la maladie.

Indications

Il convient d'insister sur l'importance d'une sélection adéquate des patients, avant de les adresser en IRM pour suspicion de DAVD. L'anamnèse est notamment très importante (épisode lipothymique ou syncopal d'effort) ainsi que le type des ESV (retard gauche), sans oublier les autres arguments évocateurs (potentiels tardifs, aspect dilaté du VD en échographie).

Plus récemment, Midiri *et al.* retiennent comme indications de l'IRM les situations suivantes [2]:

- tout jeune patient sportif présentant des troubles du rythme, même en l'absence d'anomalies échographiques ;
- les patients présentant une TV type retard gauche ;
- les patients présentant des palpitations, des syncopes ou des anomalies échographiques du VD ;
- les patients aux antécédents familiaux de DAVD.

Diagnostic

Pouvoir affirmer qu'un patient est atteint d'une DAVD, signifiant un risque de mort subite, est difficile. Inversement, porter par excès ce diagnostic chez un sujet sain représente un préjudice social et moral souvent important (contre-indication d'activités sportives, reclassement professionnel, prise d'un traitement antiarythmique, « étiquette » difficile à assumer psychologiquement...).

La preuve formelle du diagnostic est obtenue par l'analyse histologique de prélèvements biopsiques, qui exposent à des faux négatifs et à des complications du fait de la dispersion hétérogène de ces zones dysplasiques et/ou risque de perforation pariétale.

Pour plusieurs auteurs, il apparaît difficile d'exiger une telle preuve chez des sujets jeunes et souvent paucisymptomatiques. Un tel contexte montre tout l'intérêt d'un examen de référence non invasif et suffisamment fiable.

En 1994, des groupes de travail des sociétés européenne et internationale de cardiologie ont proposé des critères majeurs et mineurs pour le diagnostic de la DAVD : la maladie est retenue en présence de 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs, ou 4 critères mineurs :

Critères majeurs

1. DAVD familiale confirmée par une autopsie ou pièce opératoire.
2. Onde epsilon ou élargissement localisé de QRS > 110 msec en V1-V3.
3. Dilatation importante du VD avec diminution de la FE, sans atteinte significative du VG.
4. Akinésie ou dyskinésie segmentaire du VD, anévrisme localisé.
5. Dilatation segmentaire importante du VD.
6. Remplacement fibroadipeux sur la biopsie endomyocardique.

Critères mineurs

1. Histoire familiale de mort subite (< 35 ans) avec suspicion de DAVD.
2. DAVD familiale (diagnostic fait sur ces critères).
3. Ondes T négatives en V2-V3 (sans bloc de branche droit, âge > 12 ans).
4. Présence de potentiels tardifs.
5. TV à retard gauche (soutenue ou non).
6. ESV fréquentes (> 1000/24 h).
7. Dilatation modérée du VD et/ou diminution de la FE, sans atteinte du VG.
8. Hypokinésie segmentaire du VD.
9. Dilatation segmentaire modérée du VD.

Bien que cette classification soit un outil clinique utile, sa validation prospective sur une grande série n'est pas encore disponible. Quelques localisations chromosomiques de gènes responsables de la DAVD ont été identifiés dernièrement, permettant peut-être à l'avenir d'inclure des critères génétiques dans cette grille.

Ces indices classiquement requis pour retenir le diagnostic de DAVD correspondent aux critères établis par Mc Kenna et la Task Force de 1994 [3] et sont listés dans le tableau III.

On notera que la place de l'IRM n'est pas directement citée mais est indirectement représentée par les critères morphologiques et de contraction pariétale. Ceci peut s'expliquer par le fait que cet examen était encore peu utilisé à la date de rédaction de ces recommandations.

On établit un diagnostic de DAVD lorsqu'un patient répond à 2 critères majeurs ou à un critère majeur et à 2 critères mineurs, ou à 4 critères mineurs. Si le clinicien a un indice de suspicion élevé, d'autres examens, incluant un examen cardiaque d'imagerie par résonance magnétique (IRM), une biopsie endomyocardique et un examen électrophysiologique, peuvent être envisagés.

Le diagnostic n'est pas aisé, d'autant que l'examen échocardiographique du ventricule droit est limité, c'est pourquoi les cliniciens ont mis beaucoup d'espoir dans l'IRM pour mieux asseoir ce diagnostic.

La reproductibilité des paramètres fonctionnels du VD en IRM est bonne mais très dépendante de l'expérience de l'opérateur et du choix de la coupe la plus basale.

Aussi, chaque indice séméiologique susceptible d'être apporté par l'IRM est souvent subjectif et aspécifique... Il importe donc d'emblée d'insister sur la prudence nécessaire, avant d'être affirmatif en IRM sur cette délicate question aux corollaires sévères (impact professionnel et restrictions du sport, tout comme pour les CMH).

Technique de l'IRM

Les séquences cinétiques

Ces séquences permettent une analyse de la cinétique cardiaque segmentaire et globale, la mesure de la fraction d'éjection des volumes téléstolique et télédiastolique du ventricule droit, ainsi qu'une analyse anatomique des cavités cardiaques (4, 5, 6, 7).

Tableau III
Critères de Mc Kenna

Critères de Mc Kenna (Task Force 1994 [9])		
	Critères majeurs	Critères mineurs
Morphologie/fonction VD	Dilatation ++ du VD, déformation (bulging) FEVD abaissée et FEVG normale Anévrisme localisé (outpunching)	Dilatation + du VD FEVD un peu abaissée Hypokinésie segmentaire
Myocarde VD	Fibrose, adipeuse à la biopsie	(IRM & scanner non cités)
ECG	Ondes epsilon, QRS > 110 mn (V1-V3) (TV avec retard gauche pour Peters 2006 [10])	T négatif en V2-V3 (sans BBD) TV avec retard gauche (Task-Force) Potentiels tardifs positifs ESV > 1000/24 h
Hérédité	Lésion histologique chez un parent	Mort subite d'un parent avant 35 ans

Les séquences mono-coupe Turbo Spin Echo T1 (TSE T1)

Le TSE T1 possède une excellente résolution en signal des parois ventriculaires et des tissus épi et péricardiques.

Séquence sang noir (*Dark blood*)

La suppression du signal du sang, pour obtenir un contraste « sang noir », consiste en un motif de préparation de l'aimantation comportant une double inversion : la première impulsion d'inversion de 180° est non sélective, appliquée sur l'ensemble du volume exploré, elle est immédiatement suivie d'une deuxième impulsion d'inversion de 180° sélective de la coupe à imager : l'aimantation longitudinale des spins de la coupe d'intérêt est rétablie. Par contre, les spins du sang en dehors du plan de coupe ont toujours une aimantation longitudinale inversée, qui revient à l'équilibre selon le T1 du sang. La séquence d'acquisition est lancée après un temps d'inversion T1 correspondant à l'annulation du signal du sang : le signal du sang entrant dans la coupe est supprimé.

Séquence de rehaussement tardif

L'étude du rehaussement tardif est réalisée environ 10 minutes après l'injection de l'agent de contraste. Le rehaussement tardif traduit un excès relatif de gadolinium dans les tissus pathologiques comparativement aux tissus sains. Elle repose sur des séquences en pondération T1 en écho de gradient ultra-rapide ou en écho de gradient à l'état d'équilibre. Les acquisitions 3D ont pour avantage d'explorer un grand volume en une seule apnée, alors que les acquisitions 2D offrent une meilleure résolution spatiale (moins de flou de mouvement), ce qui permet de mieux visualiser l'extension transmurale du rehaussement.

Résultats de l'IRM

Les indices à rechercher en IRM sont de 3 ordres :

- anatomiques : dilatation du VD, amincissement de paroi du VD, déformation des contours (voussure, anévrysme) ;
- tissulaire : infiltration adipeuse de la paroi VD ou fibreuse (rétention pathologique de gadolinium).
- cinétique : anomalies globales ou segmentaires de la contraction du VD.

Pour décrire les lésions, on considère classiquement le triangle de dysplasie délimité par les parois inférieure, apicale et infundibulaire où siègent préférentiellement les anomalies structurelles ou fonctionnelles.

Des anomalies observées sur l'examen IRM apporteront des arguments en faveur de la maladie puisqu'aucun signe IRM n'est pathognomonique de DAVD, mais, a contrario, un examen IRM normal ne permet pas d'éliminer l'affection qui peut être très localisée et échapper à l'analyse.

A. Anomalies contractiles : ciné-IRM

L'IRM permet une analyse précise de la cinétique ventriculaire droite globale et segmentaire.

Les anomalies contractiles correspondent à l'akinésie (l'absence de mouvement), la dyskinésie segmentaire qui correspond au mouvement paradoxal (expansion systolique) sur un segment significatif (plus de 1 cm) [8]. La fonction ventriculaire droite segmentaire et globale est initialement analysée visuellement.

Les zones d'akinésie ou de dyskinésie localisées doivent être recherchées sur les différentes parois du ventricule droit, avec une attention particulière au niveau des zones plus souvent atteintes : infundibulum pulmonaire, paroi libre, et inférieur du ventricule droit, mais aussi sur l'ensemble des deux ventricules.

L'importance et l'extension de ces zones dyskinétiques peuvent être responsables d'une dilatation ventriculaire droite. Celle-ci peut être globale, mais elle perd alors en spécificité puisque également retrouvée dans les cardiomyopathies dilatées hypokinétiques ou segmentaires et prédomine au niveau de la chambre de chasse, de la paroi inférieure du ventricule droit ou d'une partie du bord libre du ventricule droit.

Ricci *et al.* (9) identifient la présence de territoires akinétiques ou dyskinétiques chez 11 patients sur 15 atteints de DAVD (sans critère électrophysiologique cependant).

Chez 7 de ces patients, les territoires d'asynergie correspondent aux territoires d'hyperbrillance en écho de spin. De plus, ces auteurs rapportent une sensibilité plus grande de l'IRM que l'échocardiographie dans la détection des zones dyskinétiques.

La concordance entre l'IRM et l'angiographie concernant les anomalies segmentaires du VD est excellente pour Aufferman [10] et Molinari [11].

Dans notre série, on avait rapporté la dyskinésie (ou bulging) chez tous les patients étudiés ; la paroi la plus concernée était la paroi latérale avec une fonction systolique du VD variable (altération légère, modérée, sévère).

L'interprétation des troubles de la cinétique et des anomalies morphologiques reste pour une part subjective, comme le suggère la disparité de la prévalence dans les différentes études. L'étude de la cinétique segmentaire du VD en IRM associée aux critères cliniques est un excellent outil pour le diagnostic positif de la DAVD.

La présence d'anomalies majeures de contraction VD a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour le diagnostic de DAVD et leur absence, une forte valeur prédictive négative.

B. Anomalies anatomiques

Les anomalies morphologiques en spin écho T1

• Dilatation cavitaire du VD

Une dilatation importante du VD est considérée comme un signe majeur en faveur d'une DAVD, elle est peu sensible mais très spécifique. Cependant, l'expérience montre que même ces critères exigeants de diamètre VD peuvent être mis en défaut en raison de la morphologie particulière du VD qui est souvent renflé dans sa partie basse (forme en poire), pouvant même partiellement s'enrouler sous le VG sans que cela soit forcément pathologique.

L'IRM offre une solution radicale pour résoudre cette question : la quantification des volumes ventriculaires droit et gauche. La mesure fiable des volumes ventriculaires nécessite l'acquisition de coupes parallèles balayant l'ensemble des deux ventricules. Les contours endocardiques (en diastole et en systole) conduisent alors aux volumes (règle de Simpson).

La mesure du rapport de débit Q_p/Q_s est une étape indispensable de l'examen IRM lorsque des cavités droites sont dilatées.

Face à un VD dilaté, ce n'est que lorsque les autres étiologies auront pu être raisonnablement éliminées que l'on évoquera la question d'une possible dysplasie du VD. Dans notre série, tous les patients présentaient une dilatation du VD, avec un diamètre télédiastolique du VD moyen de 42 mm et un volume télédiastolique de 173 ml.

• Amincissement pariétal

L'amincissement des parois est l'indice le plus discutable. L'épaisseur pariétale du VD est normalement de 3 mm

seulement, ce qui correspond à deux pixels, dans une région où existe un certain flou cinétique lié aux mouvements respiratoires, auquel peut s'ajouter un effet de volume partiel dû à l'épaisseur de la coupe. Il est donc souvent délicat de retenir un amincissement segmentaire pathologique au niveau de la paroi du VD, et ce signe est peu spécifique. Il est retrouvé dans 30 % des cas de la population normale de Furber [12].

La résolution spatiale de l'IRM est donc mal adaptée dans ce domaine (la résolution spatiale du scanner synchronisé à l'ECG est meilleure, de l'ordre du demi-millimètre dans le plan).

• L'hypertrophie des trabéculations du VD

L'hypertrophie des trabéculations prenant un aspect trapu, proéminent (6 à 11 mm d'épaisseur) ou déformé en Y a également été rapporté comme un signe possible de DAVD (Tandri 2004 [13]).

La déformation des contours avec aspect de voussure (boursoufflure, bulging) n'est pas spécifique pour une atteinte dysplasique et peut résulter notamment de déformations thoraciques à type de thorax en entonnoir ou de pectus excavatum. Une akinésie ou une dyskinésie associée seraient plus évocatrices d'une atteinte dysplasique.

C. Anomalies tissulaires : séquence sang noir

Dans la DAVD, des portions du VD sont remplacées par du tissu fibro-graisseux. Des adipocytes et du tissu fibreux s'intercalent entre les myocytes résiduels [15]. En séquence spin écho T1 de l'IRM cardiaque, le myocarde a un signal intermédiaire (gris), bien différencié de la graisse de signal intense, seul un hypersignal présent aux différentes phases du cycle cardiaque est retenu.

Certains auteurs ont divisé la DAVD en groupes graisseux et fibro-graisseux :

- dans la variante graisseuse, une infiltration transmurale graisseuse du myocarde est observée et, dans certains cas, peut entraîner une pseudohypertrophie du VD ;
- dans la variante fibro-graisseuse, les parois du ventricule droit sont généralement amincies et translucides et remplacées en grande partie par du tissu fibreux [15].

La fibrose extensive est associée à une instabilité électrique, alors que l'infiltration graisseuse est associée au développement d'une insuffisance cardiaque. Le groupe graisseux est caractérisé par un hypersignal d'infiltration graisseuse, le groupe fibro-graisseux principalement par une dilatation du ventricule droit et un amincissement du muscle cardiaque [16, 17].

Les régions les plus fréquemment atteintes ont été classiquement décrites sous le nom de « Triangle de la dysplasie », avec, par ordre de fréquence : paroi libre, infundibulum et apex.

Dans le même sens, Giancarlo *et al.* a suggéré que la présence exclusive d'un signal graisseux ne présentait ni spécificité ni corrélation avec le diagnostic, dans la mesure où l'infiltration graisseuse de la DAVD s'accompagne d'une anomalie des mouvements du cœur et d'une dilatation du ventricule droit [18]. Parallèlement, l'existence d'un hypersignal pariétal n'est pas spécifique de la présence de graisse au sein du VD ; il peut s'agir aussi d'un infarctus du myocarde aigu, d'une amylose, d'une myocardite, d'un processus néoplasique, ou d'une lipomatose cardiaque essentielle.

La présence de zones d'hypersignaux sur les images pondérées en T1 ne semble pas être l'anomalie la plus fréquente dans notre étude. La topographie de nos lésions semble intéresser essentiellement la paroi latérale.

L'imagerie à rehaussement retardé : avancée dans le diagnostic de la DAVD

L'avancée peut-être la plus significative de ces dernières années a été l'introduction de l'imagerie à rehaussement retardé (ou tardif) pour l'évaluation par IRM cardiaque de la dysplasie arythmogène. Des travaux récents ont suggéré que l'utilisation d'un agent de contraste à base de gadolinium pourrait permettre la visualisation des zones fibreuses du VD, autre caractéristique pathologique de la DAVD.

L'imagerie retardée constitue désormais un protocole d'imagerie de routine pour la DAVD, facilitant une estimation précise du volume et une évaluation exacte des anomalies de la mobilité de la paroi [19, 20].

Concordance des signes morphologiques et cinétiques

Chaque signe pris isolément n'a aucun caractère spécifique. Midiri *et al.* [15] proposent pour leur part de retenir le diagnostic s'il existe au moins trois critères IRM (remplacement adipeux du myocarde, ectasie infundibulaire, bulges, dilatation du VD, dilatation de l'OD) associés aux caractéristiques électrophysiologiques habituelles de la maladie. Il considère que le diagnostic de DAVD doit être estimé comme hautement probable pour les patients présentant au moins trois signes IRM parmi les suivants : remplacement adipeux du myocarde,

dilatation globale du VD, ectasie infundibulaire, hypokinésie ou akinésie segmentaires, bulges ; comme probable chez les patients présentant deux de ces signes, comme douteux chez les patients présentant seulement un de ces signes. Midiri conclut que l'absence de ces signes IRM ne permet pas d'exclure de façon formelle le diagnostic.

Dans notre travail, nous ne pouvons pas préjuger de la spécificité d'association de ces signes dans la DAVD en raison de l'absence de groupe témoin.

Valeur diagnostique de l'IRM

Bien que le diagnostic définitif soit uniquement basé sur les critères diagnostiques internationaux standardisés (principalement basés sur les manifestations cliniques et les antécédents familiaux), si l'IRM n'est pas utilisée pour le diagnostic, elle permet néanmoins de fournir des données morphologiques et fonctionnelles sur le ventricule droit.

Au total, le diagnostic de DAVD repose sur une association de critères cliniques, électriques, morphologiques et histologiques. L'IRM joue actuellement un rôle important dans ce diagnostic en complément de l'échographie et de l'angiographie.

L'intégration de l'IRM aux critères diagnostiques modifie le diagnostic final chez les patients suspects de DAVD ; une IRM cardiaque normale a une bonne valeur prédictive négative de survenue de mort subite ou de développement de DAVD dans le futur. L'IRM permet également d'établir des diagnostics différentiels. Elle peut aussi aider à mener une enquête familiale dans les formes héréditaires de la maladie. Enfin, cet examen non invasif et aisément reproductible autorise le suivi évolutif des patients.

Conclusion

Les indices classiquement requis pour retenir le diagnostic de DAVD correspondent aux critères établis par Mc Kenna et la Task Force de 1994, où la place de l'IRM n'est pas directement citée mais est indirectement représentée par les critères morphologiques et de contraction pariétale.

L'IRM cardiaque est probablement la meilleure technique actuelle pour évaluer les altérations structurelles et fonctionnelles ainsi que la nature, le degré et l'étendue de la maladie. C'est une technique d'examen spécifique et sensible qui mérite d'être intégrée aux critères diagnostiques de DAVD.

Bibliographie

1. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1773-1781.
2. Midiri M, Finazzo M. MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *The International journal of cardiovascular Imaging* 2001 ; 17 : 297-304.
3. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Department of Cardiological Sciences, St George's Hospital Medical School, London. 1994 Mar ; 71 (3) : 215-8.
4. Kayser H, Van der Wall E, Sivananthan M, Plein S, Bloomer T, de Roos A. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia : A review. *Radiographics* 2002 ; 22 : 639-50.
5. Gobits S, Kreiner G, Frank H *et al*. Significance of morphological abnormalities detected by MRI in patients undergoing successful ablation of right ventricular outflow tract tachycardia. *Circulation* 1997 ; 96 : 2633-40.
6. Carlson M, White R, Trohman R *et al*. Right ventricular outflow tract ventricular tachycardia : detection of previously unrecognised anatomic abnormalities using cine magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 720-27.
7. Blake L, Scheinman M, Higgins C. MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *AJR Am J Roentgenol* 1994 ; 162 : 809-12.
8. Markiewicz W, Sechtem U, Higgins CB. Evaluation of the right ventricle by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1987 ; 113 : 8-15.
9. Fontaliran F, Fontaine G, Fillette F, Aouate P, Chomette G, Grosgeat Y. Frontières nosologiques de la dysplasie arythmogène. Variations quantitatives du tissu adipeux ventriculaire droit normal. *Arch Mal Coeur* 1991 ; 84 : 33-8.
10. Ricci C, Longo R, Pagnan L *et al*. MRI in RVD. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 1589-95.
11. Carlson MD, White RD, Throman RG *et al*. RV outflow tract ventricular tachycardia : detection of previously unrecognised anatomy abnormalities using cine MRI. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 720-27.
12. Furber A, Victor J, Merheb M *et al*. La présence d'hyper signaux ventriculaires droits est-elle suffisante pour le diagnostic de dysplasie ventriculaire droite ? *Arch Mal Coeur* 1996 ; 89 : 1167-75.
13. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. *Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia*. Division of Cardiology, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland 21287, USA. 2004 Jun ; 19 (6) : 848-58.
14. Tandri H, Macedo R, Calkins H, Marcus F, Cannon D, Scheinman M, Daubert J, Estes M 3rd, Wilber D, Talajic M, Duff H, Krahn A, Sweeney M, Garan H, Bluemke DA ; Role of magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: insights from the North American arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD/C) study. *Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators*. 2008 Jan ; 155(1) : 147-53. Epub 2007 Sep.
15. Menghetti L, Basso C, Nava A *et al*. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 1996 ; 76 : 467-70.
16. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. The utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2008 ; 23 : 38-45.
17. Kayser HW, van der Wall EE, Sivananthan MU *et al*. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia : a review. *Radiographics* 2002 ; 22 : 639-48.
18. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1773-81.
19. Molinari G, Sardanelli F, Zandrino F *et al*. Adipose replacement and wall motion abnormalities in right ventricle arrhythmias : evaluation by MR imaging. Retrospective evaluation on 124 patients. *Int J Card Imaging* 2000 ; 16 : 105-15.
20. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P *et al*. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited : comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 2132-40.

Hypertension artérielle pulmonaire et hyperthyroïdie

A propos d'un cas

F. Oussibla, Y. Lididi,
M. Dakkour,
W. El Amrani,
M. Chaib, M. Raissouni,
A. Benyass,
A. Moustaghfir,
A. Hamani
Service de Cardiologie,
Hôpital militaire
d'instruction Mohammed V,
Rabat

Résumé

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite.

Les symptômes étant aspécifiques, le diagnostic d'HTAP primitive est souvent posé à un stade très avancé de la maladie avec une issue rapidement fatale. Son diagnostic passe par l'élimination des autres causes de l'HTAP, son pronostic reste péjoratif, avec une survie moyenne de 2 à 3 ans après le diagnostic et 75 % de mortalité à 5 ans.

Nous présentons le cas d'une patiente de 45 ans souffrant d'une hyperthyroïdie jusque-là méconnue, qui s'est présentée au service dans un tableau de décompensation cardiaque droite. Une hypertension artérielle pulmonaire a été mise en évidence à l'échocardiographie transthoracique.

Une hypothèse auto-immune est souvent évoquée pour expliquer le lien entre l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hyperthyroïdie. Cependant, une association de l'HTAP et de l'hyperthyroïdie non auto-immune est rapportée, cette même hyperthyroïdie pourrait aggraver l'HTAP installée par effet direct sur le lit vasculaire pulmonaire ou par l'effet du haut débit cardiaque.

Mots-clés : HTAP, hyperthyroïdie.

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined by increased pulmonary arterial resistance progressing to right heart failure.

The symptoms are not specific; the diagnosis of primary pulmonary hypertension is often placed at an advanced stage of disease with a rapidly fatal outcome. Its diagnosis requires eliminating other causes of PAH, its prognosis is pejorative mean survival of 2 to 3 years after diagnosis and 75 % mortality at 5 years. We report the case of a patient aged 45 suffering from hyperthyroidism, who came to service in an array of right heart decompensation. Pulmonary hypertension has been demonstrated to transthoracic echocardiography.

An autoimmune hypothesis is often evoked to explain the link between pulmonary hypertension and hyperthyroidism. However, an association of pulmonary hypertension and hyperthyroidism is reported, the same could worsen hyperthyroidism PAH installed by direct effect on the pulmonary vascular bed or by the effect of high cardiac output.

Key-words : PAH, hyperthyroidism.

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite.

Les symptômes étant aspécifiques, le diagnostic d'HTAP primitive est souvent posé à un stade très avancé de la maladie, avec une issue rapidement fatale. Son diagnostic passe par l'élimination des autres causes de

l'HTAP. Son pronostic reste péjoratif, la survie moyenne est de 2 à 3 ans après le diagnostic, et la mortalité à 5 ans est de 75 %.

Les observations d'hypertension artérielle pulmonaire et d'hyperthyroïdie auto-immune ou non sont rares et de mécanisme incertain.

Nous rapportons ici une nouvelle observation qui vient à l'appui de l'hypothèse d'une origine non auto-immune à certaines hypertensions artérielles pulmonaires au cours des hyperthyroïdies [1].

Observation

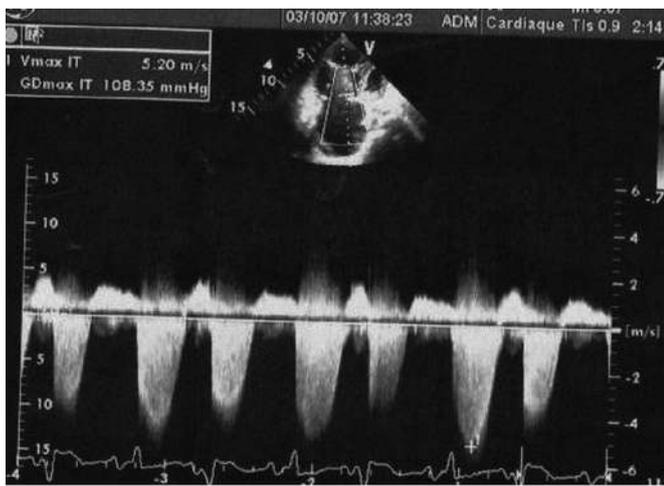
B.F., patiente de 45 ans, était hospitalisée pour dyspnée d'effort et apparition d'œdèmes des membres inférieurs. L'anamnèse relève une notion d'amaigrissement et d'altérations de l'état général. La patiente avait une turgescence et un reflux des veines jugulaires, un soulèvement systolique infundibulo-pulmonaire, un harzer positif, un souffle d'insuffisance tricuspide, un éclat de B2 pulmonaire. Elle ne présentait pas d'arthralgies, et son état cutané était normal.

L'électrocardiogramme inscrivait une tachycardie sinusale, une hypertrophie auriculaire et ventriculaire droite.

L'échocardiographie transthoracique a mis en évidence une HTAP sévère à 118 mmHg (figure 1), une dilatation importante des cavités droites refoulant les cavités gauches avec un ventricule droit à 46 mm (figure 2), un septum interventriculaire paradoxal, une insuffisance tricuspide importante (figure 3), une dilatation de l'artère pulmonaire et de ses branches (figure 4); il n'y avait pas de cardiopathie gauche (figure 5), aucun shunt gauche-droit n'a été visualisé.

Figure 1

Coupe apicale 4 cavités visualisant le flux d'insuffisance tricuspide permettant de calculer une PAPS à 118 mmHg



Le bilan biologique a montré un taux de TSH effondré (< 0,005 UI/ml), T4 à 46,72 pmol/l et T3 à 6,86 pmol/ml. Les anticorps anti-TPO, anti-récepteur de la TSH, anti-nucléaire, anti-DNA native et anti-mitochondries étaient négatifs, le dosage de l'enzyme de conversion était normal.

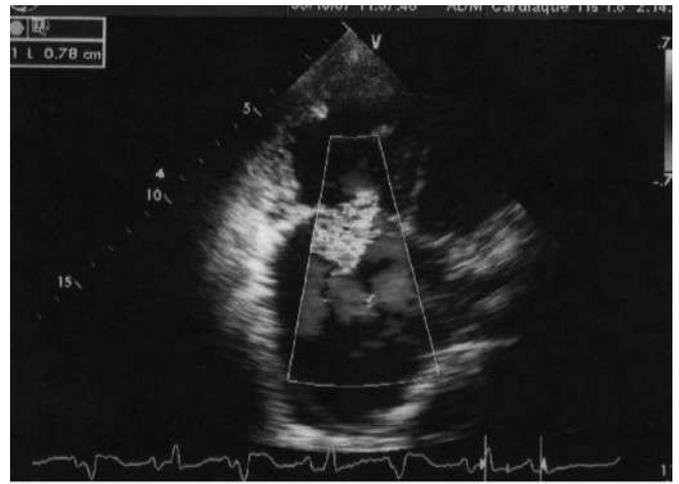
Figure 2

Coupe apicale 4 cavités montrant la dilatation des cavités droites refoulant les cavités gauches



Figure 3

Coupe apicale 4 cavités montrant le flux d'IT en doppler couleur



L'échographie thyroïdienne notait une atrophie discrète du lobe thyroïdien gauche.

Les causes habituelles d'HTAP ont été éliminées: une connectivité notamment une sclérodermie (AC anti-centromérique, AC anti-scl 70 sont négatifs), une pathologie pleuro-pulmonaire (normalité du scanner thoracique en dehors d'une fibrose basale secondaire à l'HTAP) et les causes toxiques.

Un traitement à base de néomercazole (à raison de 45mg/j) a permis une amélioration clinique 15 jours après son introduction, avec une baisse significative de la PAPS.

Figure 4
Coupe para-sternale montrant la dilatation de l'artère pulmonaire et de ses branches

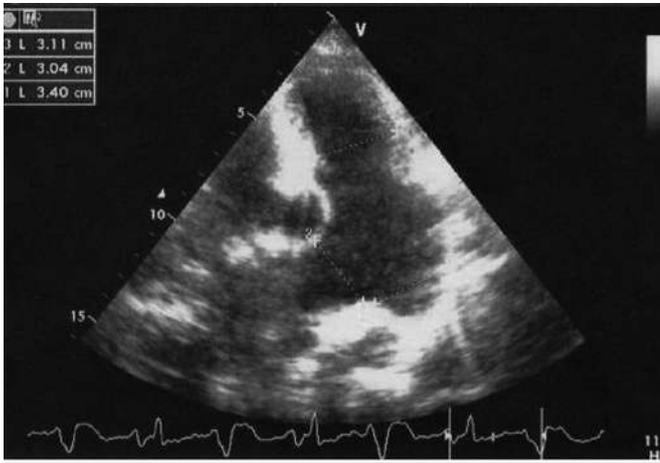
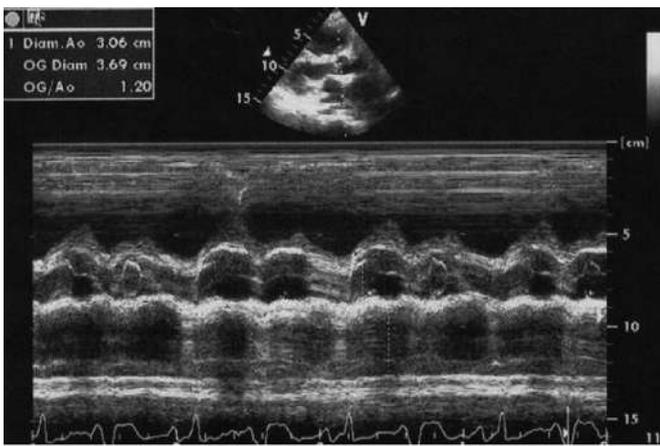


Figure 5
Coupe para-sternale grand axe objectivant des dimensions normales des cavités gauches



Discussion

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite. Les symptômes surviennent surtout à l'effort et incluent une dyspnée, une asthénie, des douleurs thoraciques, des lipothymies et des syncopes.

Une décompensation cardiaque droite caractérise les patients à un stade plus avancé [2].

Les HTAP secondaires sont à différencier des hypertensions artérielles pulmonaires « proliférantes » parmi lesquelles il existe des formes idiopathiques

« primitives » pour lesquelles aucune cause n'est clairement identifiée [3].

L'association d'une hypertension artérielle pulmonaire et de polyendocrinopathies a été rapportée par plusieurs auteurs [4]. Les causes de cette hypertension artérielle pulmonaire sont mal élucidées, mais une origine auto-immune a souvent été évoquée [5].

Les observations d'hypertension artérielle pulmonaire et d'hyperthyroïdie, auto-immune ou non, sont rares et de mécanisme incertain.

La physiopathologie de l'association HTAP et hyperthyroïdie reste discutée, on évoque :

- un mécanisme auto-immune en rapport avec une dysfonction des cellules endothéliales des artérioles pulmonaires ;
- l'hyper-débit cardiaque [1] ;
- l'augmentation du métabolisme des substances vasodilatatrices pulmonaire ou une baisse de la production de l'acétyl choline vasodilatatrice [4].

Notre observation plaide en faveur d'une possible origine non auto-immune à cette association (la cause auto-immune a été vite exclue devant la négativité du bilan auto-immune chez notre patiente). En effet, les hormones thyroïdiennes ont une influence cardiaque directe ou indirecte en diminuant les résistances vasculaires périphériques.

Habituellement, l'HTAP régresse en 2 à 12 mois après le traitement de l'hyperthyroïdie [1].

C'est le cas de notre patiente chez qui l'instauration du traitement par antithyroïdiens de synthèse a permis d'abaisser les chiffres des pressions pulmonaires.

Conclusion

Notre observation HTAP et hyperthyroïdie est une nouvelle observation qui vient à l'appui de l'hypothèse d'une origine non auto-immune à certaines hypertensions artérielles pulmonaires au cours des hyperthyroïdies.

Le traitement par antithyroïdien de synthèse constitue le traitement de choix, il permet de faire régresser l'HTAP en quelques mois.

Bibliographie

1. Thevenot T, Nourry A, Risbourg MA. *HTAP et hyperthyroïdie*.
2. Montani D, Yaïci A, Jais X, Sztrymf B, Cabrol S, Hamid A *et al*. Hypertension artérielle pulmonaire. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Pneumologie*, 6-024-A-90, 2006.
3. *Hypertension artérielle pulmonaire : stratégies de prise en charge*, 2005, échos du CNHIM : Marie-Caroline Husson, éditorial : Marie Benichou.
4. (1) ; Strecker A (2) ; Bresson R (3) ; Leroy F (1) ; Langlois P. (1) ; Lauwerier B. (1) ; Du jardin JJ (1) *Hyperthyroïdie associée à une hypertension artérielle pulmonaire*. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux ISSN 0003-9683.
5. Piquilloud L, Blanc Marc-H, Suva Franca, Periat M. Congrès Société française d'endocrinologie : HTAP et hyperthyroïdie, Congrès, Bordeaux. 2002, vol. 122, n° 11, p. 545-547.

Les aspects échographiques des myxomes cardiaques

A propos de trois cas

S. El Karimi*,
M. El Hattouï*,
A. Ganzeri*,
D. Boumzebra**,
B. Belaabidia***

* Cardiologie, Laboratoire
PCIM, FMPM, UCAM,
Marrakech

** Chirurgie cardiaque,
FMPM, UCAM, Marrakech

*** Anatomopathologie,
FMPM, UCAM, Marrakech

Résumé

Introduction : le myxome est une tumeur cardiaque bénigne rare, caractérisée par un important polymorphisme clinique et échographique. Nous décrivons, à travers trois observations de myxomes, les aspects échographiques de cette tumeur.

Méthodes et résultats

Première observation : femme de 48 ans, admise pour bilan de dyspnée et d'insuffisance cardiaque droite (ICD). L'échocardiographie objective une masse volumineuse, échogène, à contours irréguliers, mesurant 76 mm/30 mm pédiculée, insérée sur la paroi libre de l'oreillette droite (OD) occupant la totalité de cette cavité, s'étendant au ventricule droit (VD) et gênant son remplissage. La patiente subit une exérèse de sa tumeur. Le contrôle post opératoire objective une insuffisance tricuspide résiduelle. L'examen anatomo-pathologique est en faveur d'un myxome.

Deuxième observation : patiente de 52 ans, admise pour bilan de palpitation, de lipothymie et de douleur thoracique atypique. L'échocardiographie montre la présence d'une masse hétérogène aux contours réguliers, mesurant 40/21 mm insérée sur le tiers inférieur du SIA de l'oreillette gauche, l'anneau mitral et s'étendant jusqu'à la valve mitrale antérieure. La masse réalise des mouvements de va-et-vient vers le ventricule gauche. La patiente est opérée, et l'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic de myxome.

Troisième observation : patiente de 26 ans, hospitalisée pour (ICD). Le bilan étiologique montre à l'échocardiographie la présence d'une volumineuse masse intra-OD hétérogène mesurant 60/42 mm prolabant dans le VD, bilobée, insérée sur le SIA et évoquant un myxome. Une exérèse de la tumeur est réalisée et l'étude anatomo-pathologique confirme le diagnostic.

Conclusion : ces observations mettent en évidence la diversité des aspects échographiques des myxomes et soulignent l'apport de l'échocardiographie (transthoracique et/ou transœsophagienne) dans le diagnostic de ces tumeurs.

Mots-clés : myxome, échocardiographie.

Abstract

Introduction : the myxoma is a rare cardiac tumor, characterized by an important clinical and echocardiographic polymorphism. We describe through three observations of myxomas, the echocardiographic aspects of this tumor.

Methods and results :

First observation : 48-year-old woman, admitted for assessment of dyspnea and right heart failure. The echocardiography shows a voluminous echogen mass with irregular outline, measuring 8 cm/4 cm, inserted on the interatrial septum of the right atrium, extending in the right ventricle (RV) and bothering its filling. The patient undergoes a resection of his tumor. The post-operating control objectives a residual tricuspid insufficiency. The anatomo-pathological examination is in favour of a myxoma.

The second observation : 52-year-old patient, admitted for assessment of palpitation, lipothymia and of atypical chest pain. The echocardiography objectivizes a heterogeneous mass inserted on the inferior part of the interatrial septum of the left atrium, the mitral annulus and in the anterior mitral leaflet. It's realizes movements of go and come towards the left ventricle. The patient is operated and the anatomo-pathological examination confirms the diagnosis of myxoma.

The third observation : 26-year-old patient, hospitalized for right heart failure. The echocardiography shows a voluminous heterogeneous mass with irregular outlines, inserted in the right atrium spread towards the VD. A resection of the tumor is realized and the anatomo-pathological study confirms the diagnosis of myxoma.

Conclusion : These observations bring to light the variety of the echocardiographic aspects of myxomas and underline the contribution of the echocardiography in the diagnosis of these tumors.

Key-words : myxoma, echocardiography.

Introduction

Le myxome est une tumeur cardiaque bénigne rare, caractérisée par un important polymorphisme clinique et échographique. Nous décrivons, à travers trois observations de myxomes, les aspects échographiques de cette tumeur.

Observations

Méthodes et résultats

Première observation : M^{me} A.F., âgée de 48 ans, sans antécédents particuliers présente depuis six mois une symptomatologie faite de dyspnée d'effort stade III de NYHA, associée à des œdèmes des membres inférieurs (OMI) d'aggravation progressive.

L'examen général trouve une tension artérielle (TA) à 150/80 mmHg et une fréquence cardiaque (FC) à 96 bat/min. L'examen cardiovasculaire retrouve un tableau d'insuffisance cardiaque droite.

L'ECG objective une hypertrophie auriculaire droite (HAD).

La radiographie thoracique ne montre pas d'anomalie.

L'échocardiographie objective (figures 1 et 2), une masse volumineuse, échogène, aux contours irréguliers, mesurant 76 mm/30 mm, pédiculée, insérée probablement sur la paroi libre de l'OD occupant la totalité de cette cavité, s'étendant au ventricule droit (VD) et gênant son remplissage. La masse s'étend également jusqu'à l'infundibulum pulmonaire et l'abouchement de la veine cave inférieure. La cinétique du septum interventriculaire est paradoxale. La veine cave inférieure est dilatée, mesurant 24 mm non dépressive. Le reste est sans anomalies.

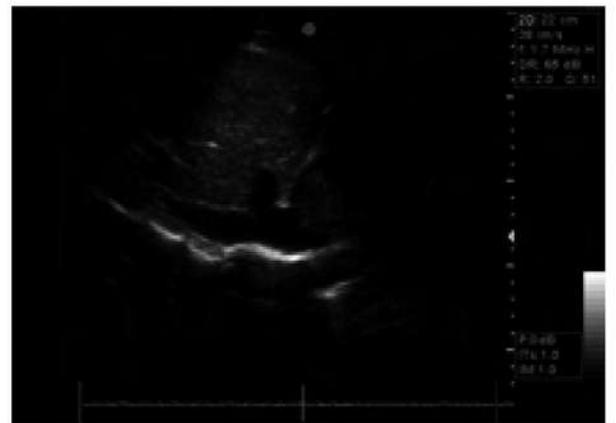
L'échocardiographie trans-œsophagienne confirme les mêmes données. La patiente subit une exérèse de sa tumeur sous circulation extracorporelle (CEC). L'exploration peropératoire confirme la zone d'insertion. Le contrôle postopératoire objective une insuffisance tricuspide résiduelle.

L'examen anatomo-pathologique est en faveur d'un myxome.

Deuxième observation : la patiente de 52 ans, sans antécédents notables, est admise pour un bilan de palpitation, de lipothymie et de douleur thoracique atypique.

Figures 1 et 2

Myxome de l'OD : contours irréguliers, pédiculé, occupant la quasi-totalité de l'OD, s'étendant au VD et gênant son remplissage. La masse s'étend également jusqu'à l'abouchement de la veine cave inférieure



L'examen cardiovasculaire ne montre pas d'anomalies.

L'ECG et la radiographie pulmonaire sont normaux.

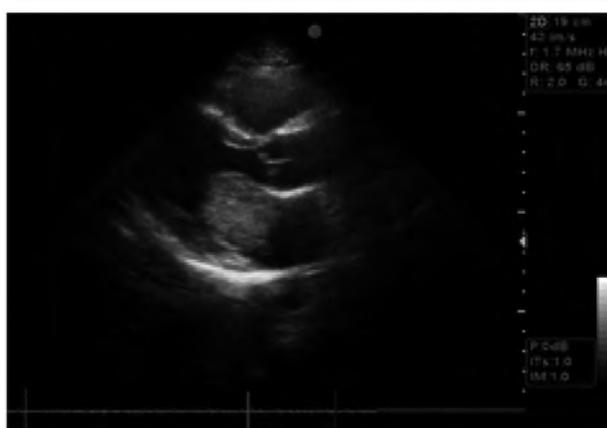
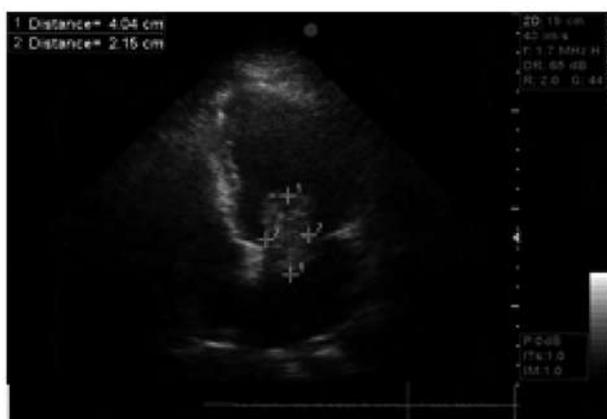
L'échocardiographie montre (figures 3 et 4) la présence d'une masse hétérogène, aux contours réguliers, mesurant 40/21 mm, insérée sur le tiers inférieur du SIA de l'oreillette gauche, l'anneau mitral et s'étendant jusqu'à la valve mitrale antérieure. La masse réalise des mouvements de va-et-vient vers le ventricule gauche. La patiente est opérée sous CEC et l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic de myxome.

Troisième observation : M^{me} K.K., âgée de 46 ans, sans antécédents connus, présente depuis une année une dyspnée d'effort stade III de NYHA et des OMI.

L'examen général est sans anomalies. L'examen cardiovasculaire montre une insuffisance cardiaque droite.

Figures 3 et 4

Myxome de l'OG : masse hétérogène, aux contours réguliers, insérée sur le tiers inférieur du SIA de l'OG, l'anneau mitral et s'étendant jusqu'à la valve mitrale antérieure. Elle réalise des mouvements de va-et-vient vers le ventricule gauche



L'ECG montre une HAD.

La radiographie thoracique est normale.

L'échocardiographie objective (figures 5 et 6) la présence d'une volumineuse masse intra OD hétérogène mesurant 60/42 mm, prolabant dans le VD, bilobée, insérée sur le SIA et évoquant un myxome.

Une exérèse de la tumeur et réalisée sous CEC, et l'étude anatomo-pathologique confirme le diagnostic.

Discussion

Le myxome est une tumeur carcinologiquement bénigne dérivée de reliquats vestigiaux habituellement dans la région limbique de la fosse ovale [1]. L'âge moyen de révélation est de 50 ans [2]. Les deux tiers des patients sont des femmes. La grande majorité des myxomes

sont de localisation unique. Les localisations multiples se voient fréquemment dans les formes familiales et dans le syndrome de Carney [3, 4, 5]. Ils se localisent par ordre de fréquence dans l'oreillette gauche (OG) (75 %), l'oreillette droite (OD) (20 %) et les ventricules (5 %) (6). La zone d'insertion typique est le foramen ovale du SIA, bien que d'autres localisations soient possibles (8, 9, 10). Chez notre première patiente, la zone d'insertion est la paroi libre de l'OD. L'échocardiographie, notamment bidimensionnelle, constitue l'examen-clé du diagnostic pour plusieurs raisons : elle confirme le diagnostic de la masse, précise son siège d'insertion, sa taille, sa zone d'insertion, son pédicule, son mouvement, son retentissement sur l'appareil valvulaire et son retentissement hémodynamique [7]. Elle permet aussi de faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies [7]. L'utilisation de nombreuses incidences permet de dépister les myxomes multiples et d'éliminer les pseudo-tumeurs liées à des réverbérations et n'existant que dans une seule incidence.

Figures 5 et 6

Volumineuse masse intra-OD hétérogène, bilobée, insérée sur le SIA prolabant dans le VD



Sur le plan échographique, on distingue plusieurs formes de myxome :

- **Le myxome prolabant de l'OG** (myxome typique) se présente comme une masse de taille très variable (4 à 8 cm dans les formes habituelles), le plus souvent homogène (mais parfois hétérogène du fait de plages de fibrose, de nécrose intra-tumorale ou de calcification) aux contours réguliers. Il est habituellement implanté par une large base ou par un long pédicule au niveau du septum inter-auriculaire (SIA), près de la fosse ovale. Cette masse est animée de mouvement de va-et-vient avec parfois enclavement diastolique dans l'orifice mitral. Cette description correspond à notre deuxième patiente [8, 9, 10].

- **Le myxome non prolabant dans de l'OG** est habituellement implanté sur le SIA par un pédicule court. Son implantation est parfois inhabituelle au niveau de l'anneau mitral ou de la paroi de l'OG, ce qui rend le diagnostic plus difficile en échocardiographie. L'échocardiographie trans-œsophagienne (ETO) est ici d'un apport diagnostique certain. Cette forme de myxome est celle qui pose le plus de problèmes de

diagnostic différentiel avec les tumeurs malignes de l'OG, voire avec les tumeurs d'origine extra-cardiaque [8, 9, 10]. Les myxomes implantés sur d'autres structures cardiaques : le myxome de l'OD peut lui aussi être volumineux et prolabant, relié au SIA par un pédicule étroit. C'est le cas de notre troisième patiente. Le myxome peut au contraire être de petite taille non prolabant, de diagnostic difficile nécessitant le recours à l'ETO [8, 9, 10].

- **Les myxomes ventriculaires** : leur fréquence est tellement rare que le diagnostic formel ne peut être proposé qu'après examen anatomo-pathologique. Enfin, rappelons les formes multiples des myxomes.

Conclusion

Le myxome est une tumeur rare caractérisée par un grand polymorphisme clinique.

L'échocardiographie transthoracique et/ou trans-œsophagienne reste l'examen anodin clé et le plus fiable dans le diagnostic positif de cette tumeur.

Bibliographie

1. Applegate PM, Tajik AJ *et al.* Two-dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging observations in massive lipomatous hypertrophy of the atrial septum. *Am J of cardiol* 1987 ; 59 : 489-491.
2. Yoon DH, Robert W. Sex distribution in cardiac myxomas. *Am J cardiol* 2002 ; 90 : 563-5.
3. Pernot C, Adamant P. Tumeurs cardio-péricardiques. In : Encyclopédie médicale chirurgie. *Cœur et vaisseaux*, Vol. 11028.A10.3 Paris France : Elsevier ; 1988 (10p).
4. Denguir R, Dhiab M *et al.* Les myxomes cardiaques : Prise en charge chirurgicale, à propos de 20 cas. *Ann de cardiol Angiol* 2006 ; 55:49-54.
5. Mahilmaran A, Sheshadri M, Nayar PG *et al.* Familial cardiac myxoma : case report. *Rev Trop Chir* 2007 ; 1 : 54-6.
6. MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T. Atrial Myxoma : *National incidence, diagnosis and surgical management.* *IJMS* June 1993 : 223-6.
7. Selvaraj A, Kumar R, Rvicumar E. Surgical management of right atrial Myxomas, A 15 year experience with review of literature. *J Cardivas Surg*, (Torino) February 1999 ; 4 (1) : 101-3.
8. Wolf JE, Eicher JC. Tumeurs cardiaques de l'adulte In : *Echocardiographie Clinique de l'adulte* (Volume 2) 2005 ; 1014-15.
9. Furber A, Prunier F, Laporte J, De Brux JL, Geslin P. *EMC Cardiol.* Vol 2, 11-028-A-10.
10. Flachskampf FA. Oreillete gauche, In *Précis de l'échocardiographie.* 149-151.

16^e Congrès national de la Société marocaine de cardiologie

15-17 décembre 2011 • Hôtel Sofitel Rabat, Jardins des Roses

Jeudi 15 décembre		Vendredi 16 décembre		Samedi 17 décembre	
10h00-14h00 Inscriptions	08h30-10h00 Séance 4A Communications libres	08h30-10h00 Séance 4B Présentation de posters	08h30-10h00 Séance 8A L'ACFA	08h30-10h00 Séance 8B Présentation de posters	
		10h00-10h30 Visite de stands	10h00-10h30 Visite des stands		
14h30-16h00 Séance 1A Communications libres	10h30-12h00 Séance 5A Les cardiopathies congénitales opérées	10h30-12h00 Séance 9A Les endocardites	10h30-12h00 Séance 9B Session paramédicale		
		12h00-12h30 Lecture	12h00-12h30 Symposium Servier		
16h00-16h30 Visite des stands	14h30-16h00 Séance 6A Les synscopes	14h30-15h30 Séance 10A L'angioplastie coronaire			
		16h00-16h30 Visite des stands	15h30-16h00 : Lecture		
16h30-18h00 Séance 2A Les dyslipidémies	16h30-18h30 Séance 7A Les cardiomyopathies hypertrophiques	16h00-16h30 : Visite des stands			
		18h30 : Inauguration officielle 19h00-19h30 : Lecture	16h30-18h00 Assemblée générale SMC Elections du bureau et des filiales		

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.