



# REVUE MAROCAINE DE CARDIOLOGIE

Revue scientifique de la Société Marocaine de Cardiologie  
*Scientific Magazine of the Moroccan Society of Cardiology*

## ARTICLES ORIGINAUX

Hypertension artérielle et stress : apport des anxiolytiques dans le traitement des patients hypertendus au Kosovo : expérience d'un Hôpital Militaire de Campagne  
*Chaib A.*

Chirurgie des Lésions cardio-vasculaires de la maladie de Marfan  
*Ait Houssa M.*

## FAITS CLINIQUES

A propos d'une masse de l'oreillette gauche : Quel diagnostic chez un tuberculeux porteur d'un adénocarcinome bronchique ?  
*Charif D'ouazzane M.*

Enfin, une cause réversible de la cardiomyopathie dilatée : l'hypocalcémie  
*Benzerouel D.*

Hypotension orthostatique chez un patient atteint d'un myélome multiple  
*Ferhi S.*

Infarctus aigu entéro-mésentérique veineux révélant un déficit en protéine S chez un sujet jeune : à propos d'un cas  
*Qacif H.*

## MISES AU POINT

Embolie pulmonaire aiguë  
*Bouzerda A.*

Préconditionnement ischémique myocardique : Mécanismes moléculaires, aspects cliniques et thérapeutiques  
*Gacem H.*

Le coronarien diabétique  
*Mouad H.*

Péricardite chronique constrictive  
*Mouine N.*

# Événement



Société  
Marocaine  
de Cardiologie

## LES 3<sup>èmes</sup> JOURNÉES PRATIQUES de la Société Marocaine de Cardiologie

### Thèmes

Biomarqueurs myocardiques  
Cathétérisme interventionnel  
Echocardiographie  
Exploration du SNA  
Rythmologie

26 - 27

AVRIL

2013

Hôtel

Palm

Plaza

#### Comité d'organisation

Pr BENJELLOUN Halima  
Pr BENYASS Aâtif  
Dr RAISSOUNI Maha  
Dr LOUAH L'timade  
Dr ZAKI Mohamed  
Dr IRAQI M'Fadel  
Dr CHAMI Loubna  
Dr KABBADJ Hanane  
M<sup>lle</sup> SANDI Rehab

#### Comité scientifique

Pr ABDELALI Salima  
Pr ARHARBI Mohamed  
Pr BENJELLOUN Halima  
Pr BENYASS Aâtif  
Pr NAZZI M'Barek  
Dr BOUCHARA Leïla  
Dr LOUAH L'timade  
Dr LOUALI Abdou  
Dr ZNIBER Leïla

#### Contact et Inscription

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



# REVUE MAROCAINE DE CARDIOLOGIE

N° 22 - avril 2013

## 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. Makhoulouf,  
B. Margad, A. Mehadjji, R. Mesbahi, A. Mesnaoui,  
S. Moughil, A. Moustaghfir, M. Nazzi,  
M. Saâdaoui, Y. Sefiani, A. Slaoui, M. Soulami,  
A. Sraïri, J.E. Sraïri, 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. Lakhel,  
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

## Impression

3GPRO  
06 61 43 33 67  
3gprosarl@gmail.com

## Dépôt légal

N° 6C/02

# S O M M A I R E

## EDITO

## ARTICLES ORIGINAUX

Hypertension artérielle et stress : apport des  
anxiolytiques dans le traitement des patients  
hypertendus au Kosovo : expérience d'un Hôpital  
Militaire de Campagne  
*Chaïb A.* 8

Chirurgie des Lésions cardio-vasculaires de la  
maladie de Marfan  
*Ait Houssa M.* 12

## FAITS CLINIQUES

A propos d'une masse de l'oreillette gauche : Quel  
diagnostic chez un tuberculeux porteur d'un  
adénocarcinome bronchique ?  
*Charif D'ouazzane M.* 20

Finalement, une cause réversible de la  
cardiomyopathie dilatée : l'hypocalcémie  
*Benzerouel D.* 23

Hypotension orthostatique chez un patient atteint  
d'un myélome multiple  
*Ferhi S.* 27

Infarctus aigu entéro-mésentérique veineux  
révélant un déficit en protéine S chez un sujet  
jeune : à propos d'un cas  
*Qacif H.* 32

## MISES AU POINT

Embolie pulmonaire aiguë  
*Bouzerda A.* 38

Préconditionnement ischémique myocardique :  
Mécanismes moléculaires, aspects cliniques et  
thérapeutiques  
*Gacem H.* 46

Le coronarien diabétique  
*Mouad H.* 54

Péricardite chronique constrictive  
*Mouine N.* 61

# MEMBRES DU BUREAU

## 2011-2013

---

### Membres du bureau

Présidente	<i>Pr Halima BENJELLOUN</i>
Vice-président	<i>Pr Aatif BENYASS</i>
Secrétaire général	<i>Dr Maha RAISSOUNI</i>
Secrétaire général adjoint	<i>Dr M'Fadel IRAQI</i>
Trésorière	<i>Dr L'itimade LOUAH</i>
Trésorier adjoint	<i>Dr Mohamed ZAKI</i>
Assesseurs	<i>Dr Hanane KABBADJ, Dr Loubna CHAMI</i>

### Représentants régionaux

Fès	<i>Pr Hafid AKOUDAD</i>
Marrakech	<i>Pr Ali KHATOURI</i>
Casablanca	<i>Pr Ahmed BENNIS</i>
Agadir	<i>Dr Driss EZZEYADI</i>
Rabat	<i>Pr Mohamed CHERTI</i>
Tanger	<i>Dr Khalid BELLOUCHI</i>
Oujda	<i>Dr Ahmed SALHI</i>

### Responsables des filiales

Cardiopédiatrie	<i>Dr Leïla ZNIBER</i>
Cardiologie interventionnelle	<i>Dr Abdou LOUALI</i>
Recherche et SNA	<i>Dr Leïla BOUCHARAN</i>
Echocardiographie	<i>Pr Aatif BENYASS</i>
Prévention cardiaque	<i>Dr Mohamed ARHARBI</i>
Imagerie	<i>Pr Nawal DOGHMI</i>
HTA	<i>Pr M'barek NAZZI</i>
Rythmologie	<i>Pr Salima ABDELALI</i>
Chirurgie cardiovasculaire	<i>Pr Saïd MOUGHIL</i>

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

# É Edito

## La balance sympatho-vagale

L'équilibre autonome de l'individu est crucial. Ainsi le système vagal et le système sympathique jouent un rôle important dans le contrôle des fonctions automatiques des organes. La prédominance vagale et la déficience sympathique observée à l'enfance évoluent vers une inversion de la balance sympatho-vagale chez le sujet âgé, c'est pourquoi celle-ci connaît un regain d'intérêt ouvrant un nouvel horizon dans la compréhension des mécanismes de contrôle mis en jeu dans un certain nombre d'affections.

L'évaluation du contrôle autonome est rendue possible par la mesure, battement par battement, de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC) grâce à la technique de l'analyse spectrale. Cette dernière est largement documentée dans la littérature et permet d'évaluer la FC au repos ou après un stress. D'autres tests permettent également d'évaluer les systèmes nerveux sympathique et vagal tels que les tests autonomiques cardiovasculaires d'Ewing pouvant être aisément pratiqués par tout cardiologue.

L'étude de la balance sympatho-vagale trouve son intérêt dans le développement récent de nouvelles approches thérapeutiques telle la dénervation rénale, les barostimulations ou encore la stimulation vagale pour le traitement de certaines pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisance cardiaque.

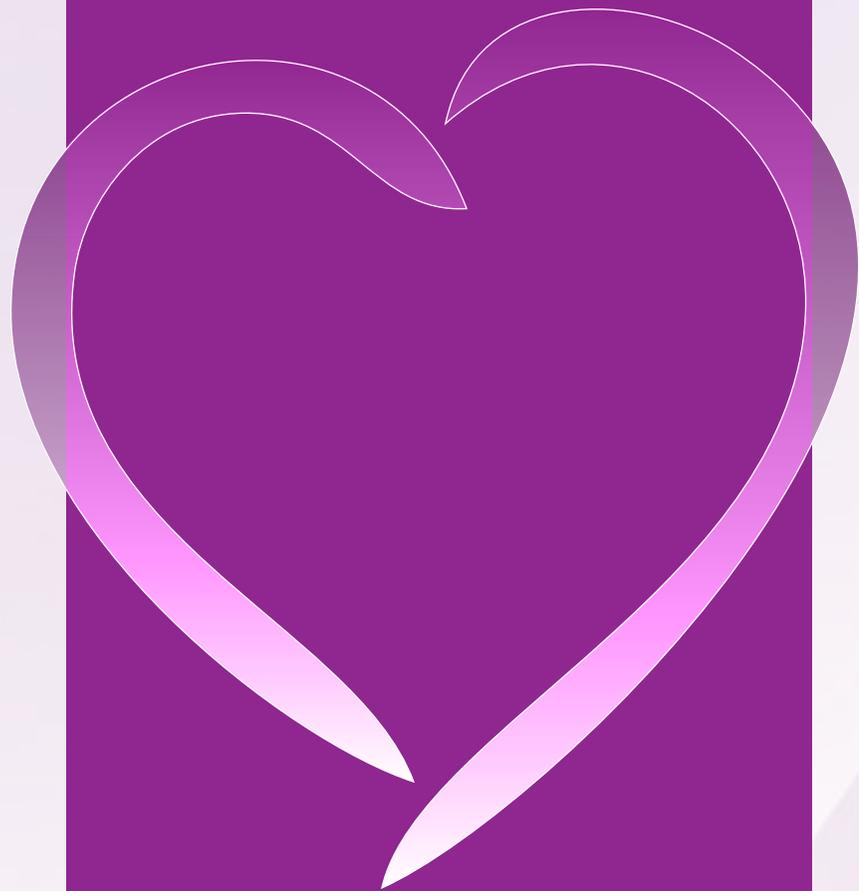
Il est important de noter qu'il existe également une approche médicamenteuse pour corriger le déséquilibre autonome en diminuant la réponse d'un système en faveur de l'autre et vice versa.

L'étude de l'équilibre du SNA mérite d'être mieux développée, malgré sa complexité, par aussi bien les cardiologues que les médecins généralistes ou autres spécialistes.

Dans tous les cas, la communauté cardiologique doit se pencher sur ce domaine riche d'enseignements. En effet, cette étude de l'équilibre autonome permet de renseigner sur la physiologie et la pathologie d'un certain nombre de pathologies très répandues comme l'HTA ou le diabète.

*Pr Halima Benjelloun  
Présidente SMC*





## ARTICLES ORIGINAUX

Hypertension artérielle et stress : apport des  
anxiolytiques dans le traitement des patients  
hypertendus au Kosovo : expérience d'un  
Hôpital Militaire de Campagne

*Chaib A.*

Chirurgie des Lésions cardio-vasculaires de  
la maladie de Marfan

*Ait Houssa M.*

# HYPERTENSION ARTERIELLE ET STRESS APPORT DES ANXIOLYTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS HYPERTENDUS AU KOSOVO : EXPÉRIENCE D'UN HÔPITAL MILITAIRE DE CAMPAGNE.

A. Chaib, H. Bouzelmat, N. Berrada, J. Kheyi, M. Sabry, A. Benyass,  
Service de cardiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Med V

## Résumé

L'exposition permanente et répétée à un stress psychique intense peut influencer l'évolution de l'hypertension artérielle. Le but de notre étude vise à évaluer l'impact du stress sur les chiffres tensionnels des patients hypertendus au sein de la population du Kosovo.

Il s'agit d'un travail prospectif portant sur 100 patients répartis en deux groupes de même effectif. Au groupe A, nous avons administré en plus du traitement antihypertenseur, un traitement anxiolytique pendant 6 à 8 semaines. Les patients du groupe B ont reçu un traitement antihypertenseur uniquement. Nous avons évalué et comparé, à un rythme hebdomadaire, l'évolution des chiffres de la tension artérielle parmi les patients des deux groupes.

Nous avons noté une baisse des chiffres tensionnels dans les deux groupes. La baisse était plus importante chez les patients du groupe A.

**Conclusion :** le stress n'est en aucun cas une étiologie de l'hypertension artérielle mais il peut influencer son évolution et surtout la réponse au traitement antihypertenseur. Un traitement anxiolytique adjuvant pourrait être efficace quand le patient est soumis à un contexte stressant intense.

**Mots clés :** anxiolytiques, les Balkans, guerre, hypertension, stress.

## Abstract

*The permanent and repeated exhibition to an intense psychological stress can influence the development of hypertension. The aim of our study is to assess the impact of stress on the blood pressure of hypertensive patients in the population of Kosovo.*

*This is a prospective study on 100 patients divided into two groups of equal strength. In group A, we administered, in addition to antihypertensive treatment, anxiolytic treatment for 6 to 8 weeks. Group B patients received antihypertensive treatment only. We evaluated and compared on a weekly basis changes in blood pressure among the patients in both groups.*

*We noted a decrease of blood pressure in both groups. The decrease was greater in patients in group A.*

**Conclusion :** *stress is by no means an etiology of hypertension but it can influence its evolution and especially the response to antihypertensive treatment. Anxiolytic adjuvant treatment may be effective when the patient is subjected to an intense stressful context.*

**Keywords:** *anxiolytics, Balkans, war, hypertension, stress.*

## Introduction

Le stress chronique engendre des réponses physiologiques, psychologiques et comportementales qui peuvent avoir des répercussions sur l'organisme et notamment sur le système cardio-vasculaire(1). Les conflits ethniques sont une source de stress continu et imprévisible. La région des Balkans a connu lors de la dernière décennie un intense conflit ethnique ayant nécessité l'intervention de forces internationales pour rétablir la paix. Dans le cadre de la mission de maintien de la paix au Kosovo, le service de santé des Forces Armées Royales du Maroc a procédé à

l'implantation d'un hôpital médicochirurgical de campagne (HMCC) à Mitrovica, ville située à 40 Km de Pristina. Le staff médical est constitué de seize spécialistes dont un cardiologue et un psychiatre.

Durant notre séjour au Kosovo, nous avons essayé d'évaluer l'impact du stress sur l'hypertension artérielle (HTA) par l'appréciation de l'apport des anxiolytiques en association aux antihypertenseurs dans le traitement des patients hypertendus habitant au Kosovo.

## Patients et méthodes

Notre étude est une étude prospective observationnelle qui a concerné 100 patients répartis en deux groupes appariés pour l'âge et le sexe.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés entre 35 et 70 ans, avoir une HTA essentielle, avoir vécu au Kosovo au moment de la guerre ethnique des Balkans et présenter un syndrome d'anxiété diagnostiqué par le psychiatre de l'HMCC. Les patients qui vivaient en dehors du Kosovo durant la guerre et ceux qui avaient une HTA secondaire n'ont pas été retenus.

L'étude s'est déroulée du 15 mars au 30 juillet 2003. Les patients du groupe A ont reçu un traitement antihypertenseur comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique auquel nous avons associé un anxiolytique : Diazepam 10mg/j pendant six à huit semaines. Les patients du groupe B ont reçu le traitement antihypertenseur uniquement (un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique).

Les médicaments étaient gracieusement offerts par l'Hôpital Militaire Marocain au Kosovo et les patients étaient revus régulièrement de façon hebdomadaire pour un contrôle de la tension artérielle (TA) et de façon mensuelle pour une consultation en cardiologie.

L'évolution des chiffres tensionnels de chaque patient a été donc suivie par 16 mesures hebdomadaires. La prise de la TA se faisait par un infirmier qui ne connaissait pas dans quel groupe était inclus le patient. Cette prise est faite le matin, après un repos de quinze minutes, en position assise. Elle est prise à chaque consultation en trois reprises et la valeur retenue est la moyenne des trois valeurs. L'analyse statistique a porté sur la comparaison de l'évolution des chiffres de la TA au sein des deux groupes. Le logiciel utilisé est le SPSS, en utilisant le test t de Student et la valeur de significativité choisie est  $p < 0,05$ .

## Résultats

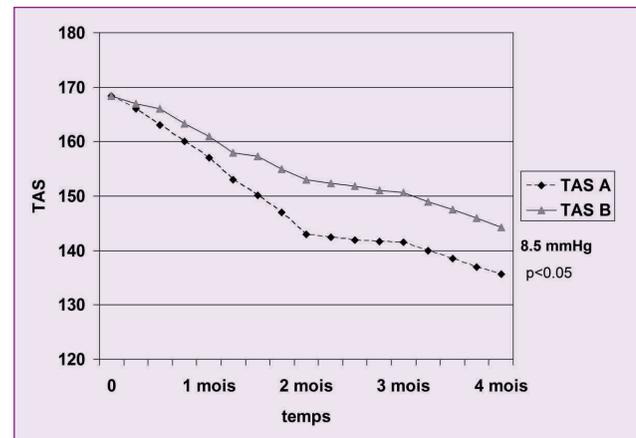
Chaque groupe comportait 50 patients (35 femmes). La moyenne d'âge était de 56 ans (extrême 37-67 ans). La moyenne de la TA systolique au début de l'étude était de 168,4 mmHg +/- 19,8 dans le groupe A et de 167,9 mmHg +/- 19,9 dans le groupe B. La moyenne de la TA diastolique était de 90,6 mmHg +/- 11,1 dans le groupe A et de 90,9 mmHg +/- 10,8 mmHg dans le groupe B.

Dès la première semaine, la baisse des chiffres de TA était plus importante chez les patients de groupe A (anxiolytique + antihypertenseur) par rapport aux patients du groupe B

(anti-hypertenseurs seuls). Cette différence s'est confirmée tout le long du suivi. Au quatrième mois, la moyenne de la TA systolique des patients du groupe A (135,7 mmHg +/- 3,9) était significativement inférieure à celle des patients du groupe B (144,20 mmHg +/- 4,4) ( $p < 0,05$ ) (graphe 1).

Graphe 1

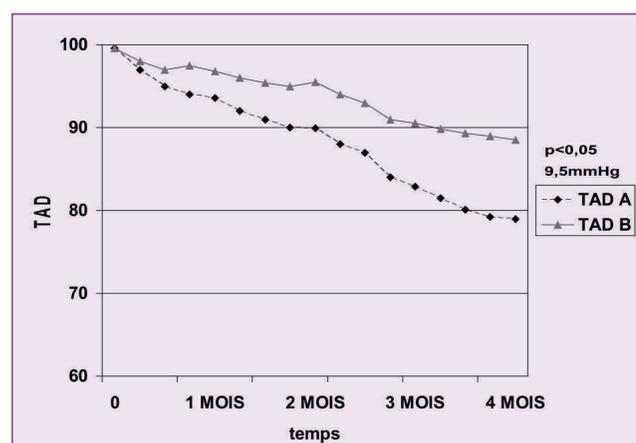
### Evolution de la tension artérielle systolique (TAS) au sein des deux groupes.



Cette constatation est aussi valable pour la moyenne de TA diastolique des 2 groupes (respectivement 78,50 mmHg +/- 6,0 et 88,5 +/- 5,4) ( $p < 0,005$ ) (graphe2).

Graphe 2

### Progression de la tension artérielle diastolique (TAD) au sein des deux groupes.



Aussi, avons-nous constaté que 83 % de nos patients avaient à la fin de l'étude une HTA contrôlée définie par une TA systolique inférieure à 140 mmHg et une TA diastolique inférieure à 90 mmHg. La moyenne des chiffres tensionnels à la fin de l'étude n'était pas significativement différente entre les hommes et les femmes au sein de chaque groupe.

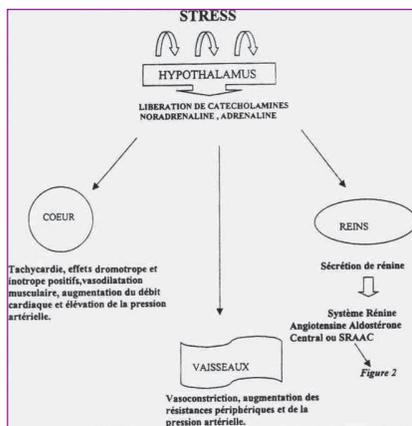
HYPERTENSION ARTERIELLE ET STRESS APPORT  
DES ANXIOLYTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS HYPERTENDUS  
AU KOSOVO : EXPERIENCE D'UN HÔPITAL MILITAIRE DE CAMPAGNE.

## Discussion

L'anxiété se définit comme une émotion humaine correspondant à une tentative d'adaptation de l'organisme aux agressions engendrées par le stress(2).

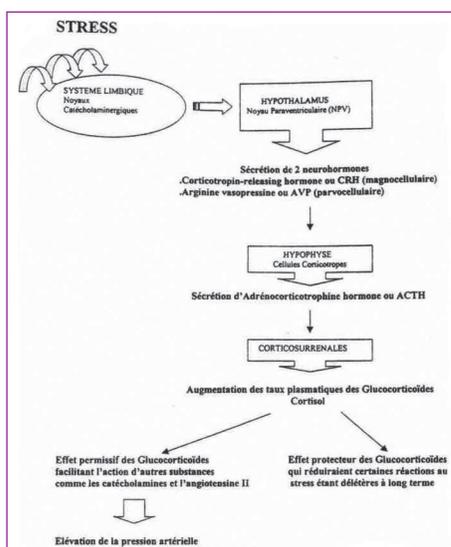
Cette adaptation se fait en 2 phases(3) : la première initiale, brutale et éventuellement sympathique aboutissant à l'activation du système rénine angiotensine central(4, 5) (figure 1).

figure 1  
réactivité au stress à la phase aiguë (3)



La deuxième phase, lente, continue, activant l'axe corticotrope, intervient quand le stress se prolonge (3, 6) (figure 2).

figure 2  
adaptation au stress prolongé (3)



Cliniquement, il en résulte une élévation de la pression artérielle d'abord transitoire (cas d'effet blouse blanche), mais qui peut devenir permanente maintenue par la persistance de l'agent stressant et l'intensité avec laquelle il est perçu par le patient(7, 8). Ainsi, la présence de troubles émotionnels et une perception élevée du stress semblent contribuer au maintien d'une pression artérielle élevée(9). Nos patients, ont été victimes d'une véritable persécution ethnique dont ils continuaient de subir les conséquences. Ils constituaient le profil type du patient stressé en permanence et impuissant devant l'agent stressant. Leur perception de stress était donc plus grande, et leur réaction d'adaptation était amplifiée(2, 6). Le stress était ainsi une composante essentielle dans la persistance de l'élévation de leurs chiffres tensionnels(10).

La non observance est souvent citée comme la cause la plus fréquente du non contrôle tensionnel(9). En proposant des consultations rapprochées à un rythme hebdomadaire, nous avons induit une observance quasi parfaite ce qui peut expliquer la proportion relativement élevée des patients ayant une hypertension artérielle équilibrée (83%) à la fin de l'étude. Cette amélioration était plus significative dans le groupe des patients mis sous anxiolytique. Dans le même contexte, nous n'avons pas remarqué une influence du sexe sur le contrôle de l'HTA contrairement aux résultats de certaines séries(11).

Plusieurs auteurs ont proposé un traitement non médicamenteux de l'HTA passant par une thérapie anti-stress visant à modifier le mode de vie et la réactivité psychologique du patient. Les moyens conseillés sont nombreux et variés : psychanalyse, thérapie cognitive et thérapie comportementales (yoga(12), sophrologie, activité sportive, méditation, technique de respiration(13)). D'autres ont proposés l'homéopathie, la phytothérapie ou encore de la thérapie musicale(10), qui ont l'avantage d'être dénuées de problème d'accoutumance ou d'effet secondaire.

Sur le plan pharmacologique, les anxiolytiques agissent face aux états névrotique générés par le stress. Nous avons utilisés une benzodiazépine (tranquillisant mineur), tout en limitant la durée d'utilisation afin d'éviter les phénomènes de dépendance, dans le but de réduire la perception de stress et d'anxiété chez ces malades et mettre un frein au cercle vicieux de l'entretien de l'HTA par le stress. L'évolution favorable des patients sous anxiolytiques confirme la participation du stress dans l'entretien de leur hypertension artérielle.

Ces résultats sont préliminaires car notre étude est de courte durée. Elle est proportionnelle à notre séjour aux Balkans. Elle laisse persister quelques interrogations sur l'évolution

à long terme des chiffres tensionnels des 2 groupes et sur la durée nécessaire du traitement anxiolytique. Elle permet en revanche de mettre en valeur l'apport à court terme des anxiolytiques chez des patients hypertendus exposés à un effet stressant et continu.

## Conclusion

Le stress n'est en aucun cas une étiologie de l'hypertension artérielle mais il peut influencer son évolution et surtout la réponse au traitement antihypertenseur. Un traitement anxiolytique adjuvant pourrait être efficace quand le patient est soumis à un contexte stressant intense.

## Bibliographie

1. Kondwani KA, Lollis CM. Is there a role for stress management in reducing hypertension in African Americans? *Ethn Dis.* 2001 Fall;11(4):788-92.
2. Pickering TG. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2001 Jun;3(3):249-54.
3. Faye K, Heng LH, Collomp R, Peroux E. [Hypertension and stress]. *J Mal Vasc.* 2003 Feb;28(1):4-8.
4. Dumont EC, Drolet G. [Relationship between the central renin-angiotensin system, stress and hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999 Aug;92(8):1111-3.
5. Soucek M, Kara T. [Stress-induced hypertension and diabetes mellitus]. *Vnitr Lek.* 2001 May;47(5):315-9.
6. al'Absi M, Arnett DK. Adrenocortical responses to psychological stress and risk for hypertension. *Biomed Pharmacother.* 2000 Jun;54(5):234-44.
7. Brod J. [Psychologic factors in arterial hypertension]. *Coeur Med Interne.* 1968 Apr;7(2):247-54.
8. Bedi M, Varshney VP, Babbar R. Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2000 Jan;22(1):1-22.
9. Laurent S, Consoli S, Girerd X, Thomas D, Amouyel P, Levy A, et al. [Causes of uncontrolled hypertension. DUO-HTA survey]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2003 Sep;96(9):823-31.
10. Kulkarni S, O'Farrell I, Erasi M, Kochar MS. Stress and hypertension. *WMJ.* 1998 Dec;97(11):34-8.
11. Safar ME, Myers MG, Leenen F, Asmar R. Gender influence on the dose-ranging of a low-dose perindopril-indapamide combination in hypertension: effect on systolic and pulse pressure. *J Hypertens.* 2002 Aug;20(8):1653-61.
12. Herrmann JM. [Essential hypertension and stress. When do yoga, psychotherapy and autogenic training help?]. *MMW Fortschr Med.* 2002 May 9;144(19):38-41.
13. Paul Manikonda, Stefan Stoerk, Simone Toegel, Fritz Schardt, Christiane Angermann, Isaak Gruenberger, et al. Influence of non-pharmacological treatment (contemplative meditation and breathing technique) on stress induced hypertension- a randomized controlled study *American Journal of Hypertension.* May 2005 may 2005;18(5):89A-90A.

# CHIRURGIE DES LÉSIONS CARDIOVASCULAIRES DE LA MALADIE DE MARFAN

M.Ait Houssa<sup>1</sup>, Y. Moutakiallah<sup>1</sup>, F. Nya<sup>1</sup>, A Seghrouchni<sup>1</sup>, A.Abdou<sup>1</sup>, N.Atmani<sup>1</sup>, A.Hatim<sup>3</sup>, M Drissi<sup>3</sup>  
Y El Bekkali<sup>1</sup>, C. Selkane<sup>1</sup>, B.Amahzoune<sup>1</sup>, A. Benyass<sup>2</sup>, A. Boulahya<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service de Chirurgie Cardiovasculaire.

<sup>2</sup> Service de Cardiologie.

<sup>3</sup> Réanimation de Chirurgie Cardiovasculaire.

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V - Rabat.

## Résumé

**Introduction :** L'atteinte cardio-vasculaire constitue la principale cause de mortalité au cours de la maladie de Marfan. Le but de ce travail est d'en évaluer l'incidence et les modalités thérapeutiques.

**Méthodes :** C'est une étude rétrospective colligeant sur 15 ans 10 cas opérés pour lésions cardio-vasculaires de la maladie de Marfan dans le service de chirurgie cardio-vasculaire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

**Résultats :** Il s'agit de 8 hommes et 2 femmes âgés de  $42,8 \pm 16,9$  ans. Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie complétée par une TDM chez 7 patients. Deux patients (20%) ont été opérés en urgence pour dissection aiguë de l'aorte. Les interventions chirurgicales réalisées sont une intervention de Bentall, une intervention de Yacoub, remplacement de l'aorte thoracique descendante et remplacement valvulaire mitral par prothèse mécanique chez respectivement 6 (60%), 1 (10%), 1 (10%) et 3 patients (30%). La mortalité hospitalière était nulle alors que la mortalité tardive était de 20% et la cause était une rupture de faux anévrisme aortique chez un patient et inconnue chez un autre. Un patient a été perdu de vue. 7 patients (70%) ont été contrôlés avec un contrôle satisfaisant aussi bien clinique que paraclinique.

**Conclusion :** Le cours évolutif de la maladie de Marfan a radicalement changé ces dernières décennies grâce aux progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale et de la chirurgie. Cependant une surveillance rapprochée et une gestion multi-disciplinaire est indispensable.

**Mots clés :** syndrome de Marfan, anévrisme de l'aorte thoracique, intervention de Bentall.

## Abstract

**Introduction:** The cardiovascular injuries are the leading cause of death in Marfan's disease. The aim of this study was to evaluate the incidence and treatment modalities.

**Methods:** This retrospective study was conducted over 15 years and collected 10 cases operated for cardiovascular lesions of Marfan's disease in the department of Cardiovascular Surgery of the Mohamed V Military Hospital.

**Results:** There were 8 men and 2 women aged  $42.8 \pm 16.9$  years. All patients underwent echocardiography and it was supplemented by a CT scan in 7 patients. Two patients (20%) were operated in emergency for acute dissection of the aorta. Surgical procedures performed were Bentall procedure, Yacoub procedure, replacement of the descending thoracic aorta and mechanical mitral valve replacement respectively, in 6 (60%), 1 (10%), 1 (10%) and 3 patients (30%). There was no in-hospital mortality whereas late mortality was 20% and the cause was a rupture of aortic pseudoaneurysm in a patient and unknown in another. One patient was lost to view. 7 patients (70%) were controlled with satisfactory outcome.

**Conclusion:** The current evolution of the disease Marfan's has changed dramatically in recent decades due to advances in medical imaging and surgery. However close monitoring and a multidisciplinary management is essential.

**Keywords:** Marfan syndrome, aneurysm of the thoracic aorta, Bentall procedure.

## Introduction

La maladie de Marfan est une maladie génétique du tissu conjonctif à transmission autosomique dominante en rapport avec une anomalie de la fibrilline. Son polymorphisme clinique est lié à la présence de fibrilline dans des proportions variables dans tous les tissus de l'organisme avec une grande prédilection pour l'aorte et les valves aortique et mitrale d'une part, l'os, l'œil et la

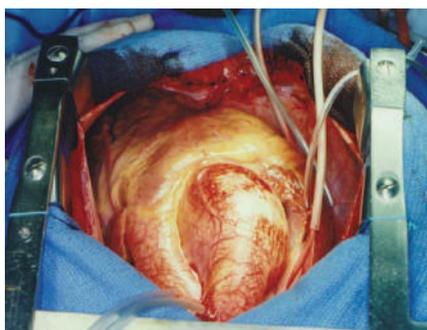
peau d'une autre part. Mais, c'est l'atteinte cardiovasculaire (essentiellement anévrisme de l'aorte ascendante voir photo ci-dessous) qui de loin conditionne le pronostic de cette pathologie et constitue le réel défi dans le traitement des patients et impose souvent une chirurgie de correction dont les protocoles, les stratégies et les techniques sont de plus en plus codifiés. Nous rapportons à travers ce

travail rétrospectif l'expérience du service de Chirurgie Cardiovasculaire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V dans la prise en charge chirurgicale des lésions cardiovasculaires de la maladie de Marfan à propos de 10 cas opérés et une revue de la littérature.

Durant notre séjour au Kosovo, nous avons essayé d'évaluer l'impact du stress sur l'hypertension artérielle (HTA) par l'appréciation de l'apport des anxiolytiques en association aux antihypertenseurs dans le traitement des patients hypertendus habitant au Kosovo.

*Photo*

**vue opératoire d'un anévrysme de l'aorte ascendante chez un patient atteint de syndrome de Marfan.**



## Méthodes

Selon une étude rétrospective étalée sur une période de 15 ans entre Janvier 1994 et Décembre 2008, nous avons colligés 10 patients tous atteints de maladie de Marfan et qui ont été opérés pour des lésions cardiovasculaires liées à cette pathologie. Les informations ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients. Le contrôle a été effectué par des convocations des patients ou par contacts téléphoniques des patients ou de leurs cardiologues traitants.

Critères d'inclusion : ont été inclus dans cette étude tous les patients opérés pour atteinte cardio-vasculaire et qui répondaient au diagnostic de maladie de Marfan selon les critères internationaux de Ghent publiés après la conférence internationale de 1996. Le diagnostic des anomalies cardio-vasculaires a été posé par l'échocardiographie (100%) et l'angioscanner thoracique (70%).

L'âge moyen des patients est de  $43,9 \pm 17,3$ ans (6-61ans), 7 patients sont âgés entre 40 et 60ans avec 8 hommes et 2 femmes. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient le diabète, le tabagisme chronique et l'hypertension artérielle chez respectivement 3, 3 et 2 patients. Sur le plan fonctionnel, 2 patients étaient en classe I de la NYHA, 2 en

classe II, 4 en classe III et 2 en classe IV. Le rapport cardio-thoracique moyen était de  $0,6 \pm 0,07$ . A l'ECG, un seul patient était en fibrillation atriale, les autres en rythme sinusal, 7 patients avaient une hypertrophie ventriculaire gauche. Sur le plan biologique, deux patients présentaient une insuffisance rénale fonctionnelle transitoire (Tableau 1).

**Tableau 1**

**Données démographiques et cliniques des patients :**

Paramètre	Nombre (%)	Moyenne $\pm$ Ecart-type
Age (années)	—	$43,9 \pm 17,3$
Sexe : femme / homme (%)	3 / 7	—
Asymptomatique	3 (30%)	—
NYHA II	3 (30%)	—
NYHA III	4 (40%)	—
Tabac	2 (20%)	—
Diabète	3 (30%)	—
Hypertension artérielle	3 (30%)	—
Poids (Kg)	—	$62,8 \pm 18,4$
Taille (m)	—	$1,66 \pm 0,2$
Rapport cardio-thoracique	—	$0,60 \pm 0,07$
Atteinte aortique	7 (70%)	—
Atteinte mitrale	1 (10%)	—
Atteinte mitro-aortique	2 (20%)	—
Pression artérielle systolique (mmHg)	—	$124,6 \pm 22$
Pression artérielle diastolique (mmHg)	—	$60 \pm 15,5$
Créatinine	—	$9,3 \pm 3$

L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) a été faite chez tous les patients et complétée par une échocardiographie trans-œsophagienne (ETO) chez 5 patients. Elle a montré 8 anévrysmes aortiques, dont 7 intéressaient l'aorte ascendante et un l'aorte descendante, 5 cas d'insuffisance aortique (IA) grade III-IV et 3 cas d'insuffisance mitrale (IM) grade III-IV dont une par rupture de cordages. Le diamètre moyen de l'atrium gauche mesurait  $44,5 \pm 3$ mm et le ventricule gauche (VG) mesurait  $69 \pm 10,7$ mm en diamètre télé-diastolique (DTD) et  $49,3 \pm 9,7$ mm de diamètre télé-systolique (DTS). La fraction de raccourcissement (FR) était de  $28 \pm 5,6\%$  et la fraction d'éjection (FE) de  $55,3 \pm 8,4\%$ . Le diagnostic échocardiographique était une maladie annulo-ectasique (MAA), anévrysme de l'aorte ascendante (AAA), anévrysme de l'aorte descendante et dissection aortique aiguë (DAA) respectivement chez 1, 6, 1 et 2 patients. Un patient avait une insuffisance tricuspide (IT) grade II. L'angioscanner thoracique, réalisé chez 8 patients, a montré 2 cas de DAA une de type I et l'autre de type III de la classification de DeBakey, 5 cas d'AAA et un cas de

MAA. Le diamètre moyen de l'aorte ascendante était de 68,9mm. La coronarographie a été réalisée 4 fois chez des patients âgés de plus de 45 ans et ayant des facteurs de risque cardiovasculaire. Elle est toujours revenue normale (Tableau 2).

**Tableau 2**  
Données échocardiographiques.

Paramètre	Nombre (%)	Moyenne ± Ecart-type
Echocardiographie œsophagienne	5 (50%)	—
Insuffisance aortique grade II	2 (20%)	—
Insuffisance aortique grade III	2 (20%)	—
Insuffisance aortique grade IV	3 (30%)	—
Insuffisance mitrale grade I à II	2 (20%)	—
Insuffisance mitrale grade IV	1 (10%)	—
Anévrisme de l'aorte	8 (80%)	—
Diamètre atrial gauche	—	44,5 ± 3
Diamètre télé-systolique du ventricule gauche	—	49,3 ± 9,7
Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche	—	69 ± 10,7
Fraction de raccourcissement	—	28 ± 5,6
Fraction d'éjection	—	55,3 ± 8,4
Maladie Annulo-ectasiant	1 (10%)	—
Anévrisme de l'aorte ascendante	6 (60%)	—
Anévrisme de l'aorte descendante	1 (10%)	—
Dissection aortique aiguë	2 (20%)	—

Outre les lésions cardiovasculaires, des anomalies ont été relevées à savoir sur le plan ophtalmique une intervention chirurgicale pour cataracte, une subluxation bilatérale du cristallin, décollement rétinien et une diplopie chez respectivement 3, 1, 1 et 1 patient. Sur le plan squelettique, les anomalies relevées sont un pectus excavatum, une arachnodactylie et une scoliose chez respectivement 4, 7 et 2 patients. La taille moyenne des patients était de 1,66±0,2m (1,15-1,86m) et 4 patients avaient une taille supérieure à 1,75m (Tableau 3). Le nombre de critère majeur et / ou mineur par patient est résumé dans le tableau n°4

**Tableau 3**  
tableau résumant les différents signes cliniques du syndrome de Marfan chez les patients :

	Cardio-Vx	Ophtalmologiques	Squelettiques	Pulmonaires	Cutanées	Neuro
P1	IM	Subluxation bilat du cristallin	—	—	—	—
P2	IM IA AAA Prolapsus mitral	Cataracte OG opéré	Chevauchement des dents Pectus excavatum MS / MI > 1,05	—	—	—
P3	Dissection aortique type I	—	Hyperlaxité ligamentaire MS / MI > 1,05 Longiligine	Bulle d'emphysème	—	—
P4	Dissection aortique type I	—	MS / MI > 1,05 Arachnodactylie Hyperlaxité ligamentaire Pied plat	—	—	—

	Cardio-Vx	Ophthalmologiques	Squelettiques	Pulmonaires	Cutanées	Neuro
P5	AAA	Globe oculaire allongé	Chevauchement des dents Arachnodactylie Pied plat Faciès	—	Vergetures	—
P6	AAA	—	Hyperlaxité ligamentaire MS / MI > 10,5 Pied plat	—	Hernie récidivante	—
P7	AAA	Opéré pour cataracte	Pectus excavatum Scoliose	—	Vergetures	—
P8	Anévrisme de l'aorte descendante	—	Chevauchement des dents Pectus excavatum Pied plat	—	Vergetures	—
P9	AAA Prolapsus mitral	Cataracte	Pectus excavatum Arachnodactylie MS / MI > 1,05 Pied plat	Bulle d'emphysème pneumothorax	Vergetures	—
P10	AAA	—	Hyperlaxité ligamentaire Arachnodactylie MS / MI > 1,05 Pied plat	—	—	—

**Tableau 4**  
Le nombre de critère majeur et / ou mineur par patient

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Total
Critères majeurs	1	3	1	1	1	1	3	2	3	2	18
Critères mineurs	2	4	3	3	4	3	3	2	4	3	31
Total	3	7	4	4	5	4	6	4	7	5	49

## Résultats

Les patients ont été opérés par la même équipe chirurgicale selon le protocole habituel du service. La chirurgie était urgente chez 2 malades et élective chez les autres. Le monitoring opératoire était usuel avec scope ECG, saturation artérielle en oxygène, température rectale, une pression artérielle invasive radiale, une pression veineuse centrale par voie jugulaire centrale et deux voies veineuses périphériques pour remplissage. La surveillance biologique était assurée par la gazométrie artérielle et la mesure du temps de cephaline activée (TCA). Tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale associant vancuronium, propofol et fentanyl. Les patients ont été opérés par sternotomie médiane et sous circulation extra-corporelle (CEC) installée entre une canule artérielle et deux canules veineuses caves sauf pour une patiente qui a été opérée pour anévrisme de l'aorte thoracique descendante par clampage aortique simple sans CEC par thoracotomie gauche.

Les interventions chirurgicales pratiquées ont été les suivantes : intervention de Bentall chez 7 patients,

remplacement valvulaire mitral par prothèse mécanique chez 3 patients dont un isolé et deux associés à une intervention de Bentall, une intervention de Yacoub chez 1 patient et un remplacement de l'aorte thoracique descendante chez 1 patient. Comme geste associé, deux patients ont bénéficié de plastie tricuspide de Devega. La CEC et le clampage aortique ont respectivement duré en moyenne  $145,7 \pm 52,8$  et  $105,2 \pm 27,3$  mn. La ventilation artificielle a duré  $20,4 \pm 11,9$  h (7-50h). Le drainage thoracique a ramené en moyen  $658,3 \pm 562$  ml (100-2000ml). Le séjour en réanimation et le séjour postopératoire ont duré respectivement  $63,7 \pm 26,7$  h (48-120h) et  $16,2 \pm 5,3$  jours (12-30jours).

La mortalité hospitalière calculée à un mois de la chirurgie était nulle. L'évolution était sans événement chez la moitié des patients. Les complications observées sont : deux cas de saignement d'origine médicale, un cas de reprise chirurgicale pour tamponnade sur saignement postopératoire avec bonne évolution, une insuffisance ventriculaire gauche et une paraparésie inférieure transitoire.

Suivi : Deux patients sont décédés après intervention de Bentall l'un à 3 mois par rupture de faux anévrisme aortique et l'autre de cause inconnue. Deux patients ont été perdus de vue. Les survivants ont été contrôlés avec un contrôle clinique et échocardiographique satisfaisant.

## Discussion

Après être décrite pour la première fois par Antoine Marfan, la maladie de Marfan a été rapportée par plusieurs auteurs qui ont décrit les différents aspects de la maladie. Parmi elles, l'atteinte cardio-vasculaire reste la plus redoutable et la plus mortelle. L'incidence du syndrome de Marfan est variable d'une série à l'autre. En général, elle est estimée à 2-3%<sup>1,2</sup>. L'atteinte aortique est la lésion la plus fréquente et elle est souvent associée à une IA. D'après Brown et Roman, l'AAA est présent dans 60-90% des cas et peut intéresser les différents segments aortiques<sup>3,4</sup>. L'IA est rapportée dans 15 à 44% des cas d'après Roman<sup>4</sup>. Dans notre série, l'atteinte aortique et l'IA sont présentes respectivement chez 66 et 70% des patients probablement parce qu'ils sont opérés à un stade tardif. A un diamètre de l'aorte ascendante inférieur à 50mm, l'IA est relativement rare, au-delà de 60mm elle est quasi constante. Dans notre série, tous les patients avec une IA significative avaient un diamètre supérieur à 55mm. Les patients porteurs de maladie de Marfan sont exposés à des complications graves en particulier la DAA et la rupture aortique qui restent les principales causes de décès. C'est pourquoi la chirurgie prophylactique est recommandée à un stade précoce<sup>5</sup>. L'indication opératoire est retenue lorsque le diamètre de l'AAA atteint 50mm. Cependant d'autres critères peuvent porter l'indication opératoire plus précocement comme : l'antécédent familial de DAA, l'âge, la progression de la dilatation aortique (augmentation du diamètre aortique de 2mm/an ou de 5%/an), l'IA symptomatique, la douleur thoracique, la dilatation du VG et/ou l'altération de sa fonction systolique et la possibilité de conserver la valve aortique<sup>6</sup>.

La chirurgie a radicalement changé le cours évolutif de cette pathologie puisque la moyenne d'âge est passée de 32±6 ans en 1972 à 45±17 ans en 1998<sup>7,8</sup> et le taux de mortalité de causes cardio-vasculaires est passé de 70% aux années 1970 à 48% en 1995. La chirurgie est devenue de plus en plus codifiée avec des résultats de plus en plus probants. Ainsi, actuellement la mortalité

opératoire avoisine entre des mains expérimentées 1,5% en chirurgie électorale, 2,7% en chirurgie urgente et 11,7% en extrême urgence. La grande question qui se pose est : devons-nous conserver la valve aortique par les techniques dites conservatrices qui remplacent l'aorte ascendante depuis les sinus de Valsalva tout en sauvegardant la valve aortique ou faut-il remplacer toute la racine avec la valve aortique ? Il faut savoir que l'intervention de Bentall qui, depuis sa description par Bentall et De Bono en 1968<sup>9</sup>, a « démystifié » la chirurgie de l'aorte ascendante et continue toujours à garder sa place dans l'arsenal thérapeutique malgré le développement des techniques conservatrices telles que l'intervention de Yacoub ou technique de remodelage et l'intervention de Tirone David ou technique de recouvrement. Ces techniques présentent certes un avantage inestimable en conservant la valve aortique avec un profit hémodynamique anti-infectieux et anti-thromboembolique incontestable. Cependant, elles nécessitent une valve avant tout conservable et une certaine expérience chirurgicale. La tendance semble justement appuyer ces techniques conservatrices d'autant plus que les malades sont opérés à un stade de plus en plus précoce.

L'atteinte de la valve mitrale est moins fréquente et moins bien décrite que celle de la valve aortique. L'incidence de l'IM est peu connue, De Backer l'a estimée à 66% dans une série de 7 cas<sup>10</sup>. Elle est de 30% dans notre série. Le mécanisme de l'IM est variable du prolapsus valvulaire, la rupture de cordage, la dilatation annulaire à la calcification annulaire. Cependant, toutes ces anomalies se prêtent bien à la réparation et le remplacement valvulaire doit être laissé au dernier recours quand les lésions sont avancées et la réparation semble aléatoire. La chirurgie de l'IM au cours du Marfan rejoint celle de l'IM dégénérative et ne présente pas de grandes spécificités.

## Conclusions

La bonne gestion des lésions cardiovasculaires de la maladie de Marfan passe avant tout par un diagnostic précoce, une tendance vers une chirurgie électorale, conservatrice et préventive et une surveillance postopératoire rapprochée.

## Bibliographie

1. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000;51:481-510.
2. Peters K, Apse K, Blackford A, McHugh B, Michalic D, Biesecker B. Living with Marfan syndrome: coping with stigma. *Clin Genet* 2005;68(1):6-14.

3. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: An Echocardiographic study. *Circulation*. 1975;52:651-7.
4. Devereux RB, Roman MJ. Aortic disease in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1358-9.
5. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):S1877-80.
6. Villard J. Anévrysmes athéromateux de l'aorte thoracique. *Arch Mal Cœur et Vaiss*. 1997;90(12 Suppl):1741-9.
7. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972;286:804-8.
8. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75(2):157-60.
9. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23(4):338-9.
10. De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med*. 2006;8(7):401-8.





## FAITS CLINIQUES

A propos d'une masse de l'oreillette gauche :  
Quel diagnostic chez un tuberculeux porteur  
d'un adénocarcinome bronchique ?

*Charif D'ouazzane M.*

Enfin, une cause réversible de la  
cardiomyopathie dilatée : l'hypocalcémie

*Benzerouel D.*

Hypotension orthostatique chez un patient  
atteint d'un myélome multiple

*Ferhi S.*

Infarctus aigu entéro-mésentérique veineux  
révélant un déficit en protéine S chez un  
sujet jeune : à propos d'un cas

*Qacif H.*

## A PROPOS D'UNE MASSE DE L'OREILLETTE GAUCHE : QUEL DIAGNOSTIC CHEZ UN TUBERCULEUX PORTEUR D'UN ADÉNOCARCINOME BRONCHIQUE?

M. Charif D'ouazzane, K. Betaich, F. Oussibla, M. Raissouni, A. Benyass, M.A. Boukili

Service des Explorations Non Invasives, Pôle Cardio-pneumo de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat

### Résumé

Plusieurs diagnostics peuvent être évoqués devant une masse anormale de l'oreillette gauche (OG). L'échocardiographie ne permet pas de préjuger de la nature de la masse. Nous rapportons l'observation d'un patient ayant comme antécédents une tuberculose pulmonaire et un adénocarcinome bronchique chez qui une échocardiographie, demandée dans le cadre du bilan de retentissement de son atteinte pulmonaire, a révélé une masse adhérente de l'OG. Différents diagnostics ont été évoqués vu le contexte, essentiellement une extension tumorale de l'adénocarcinome bronchique, un tuberculome ou une thrombose de l'oreillette gauche. Nous allons passer en revue les arguments pour ou contre ces diagnostics.

**Mots clés :** masse de l'oreillette gauche, adénocarcinome bronchique, tuberculome, thrombus, échocardiographie.

### Abstract

Some diagnosis can be evoked in front of an abnormal left atrial mass. Echocardiography does not prejudge the nature of the mass. We report the case of a patient with a past history of pulmonary tuberculosis and bronchial adenocarcinoma, to whom echocardiography requested as part of the balance sheet impact of his pulmonary involvement, revealed a mass adhering to the left atrium (LA). Different diagnosis were evoked in context, essentially a tumoral extension of the bronchial adenocarcinoma, tuberculoma or thrombosis of the LA. We are going to review the arguments for and against these diagnoses.

**Keywords:** left atrial mass, bronchial adenocarcinoma, tuberculoma, thrombosis, echocardiography.

## Introduction

La découverte échographique d'une masse intra cavitaire de l'oreillette gauche (OG) pose la question de sa nature. Nous rapportons l'observation d'un patient ayant comme antécédents une tuberculose pulmonaire et un adénocarcinome bronchique chez qui une échocardiographie, demandée dans le cadre du bilan de retentissement de son atteinte pulmonaire, a révélé une masse adhérente de l'OG. Différents diagnostics ont été évoqués vu le contexte, essentiellement une extension tumorale de l'adénocarcinome bronchique, un tuberculome ou une thrombose de l'OG.

## Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 57 ans, sans facteurs de risque cardiovasculaire, avec comme antécédents une ostéite septique secondaire à une fracture du fémur droit opérée en 2005 et une tuberculose pulmonaire traitée il y a un an pour une durée de 6 mois.

Il a été hospitalisé pour adénocarcinome bronchique au stade IV, confirmé histologiquement, avec métastases

osseuses (crâne, grill costal) et surrenaliennes, traité par cures de chimiothérapie selon le protocole Taxol- Carboplatine.

Sur le plan fonctionnel, le patient présente une douleur thoracique atypique avec dyspnée stade II de la NYHA et toux peu productive. L'examen clinique trouve un mauvais état général et statut hémodynamique stable. L'auscultation cardiaque est normale et l'examen pleuro-pulmonaire note des râles crépitants diffus.

L'électrocardiogramme inscrit un rythme régulier sinusal à 94cpm, sans hypertrophie cavitaire. La radiographie thoracique montre une cardiomégalie avec un ICT à 0,55 et un aspect en « Lâcher de Ballon » du parenchyme pulmonaire (Fig.1).

Figure 1

Cliché thoracique de face montrant un aspect en «Lâcher de ballon»



Les **marqueurs tumoraux** sont élevés : ACE à 284 ng/ml et NSE à 26ng/ml.

Le bilan **phtysiologique** est revenu négatif.

L'**échocardiographie trans thoracique** objective une masse tissulaire immobile au niveau de l'OG, homogène, dense, sans entrave du jeu valvulaire (Fig.2), des fuites mitrale et tricuspide légères (grade I) avec une pression artérielle pulmonaire systolique à 48mmHg. Par ailleurs, les cavités cardiaques sont de taille normale avec une bonne fonction systolique ventriculaire gauche (FE à 65%). En complément, l'**échocardiographie trans œsophagienne** montre une masse tissulaire de l'OG, mesurant 51x63mm, polylobée, bien adhérente au septum inter auriculaire et au toit de l'OG, étendue aux deux veines pulmonaires droites, sans retentissements sur les structures valvulaires (Fig.3).

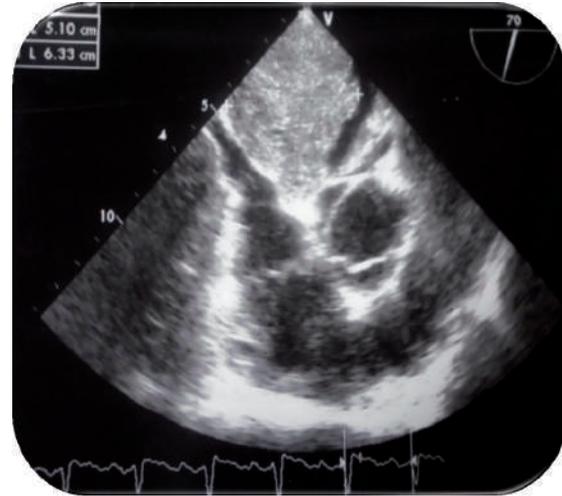
Figure 2

ETT: masse tissulaire dans l'oreillette gauche, immobile, homogène et dense



Figure 3

ETO: masse tissulaire intra OG, polylobée, bien adhérente au septum inter auriculaire et au toit de l'OG



Dans ce contexte, les diagnostics évoqués sont: une extension tumorale de la tumeur pulmonaire, un gros thrombus ou un tuberculome vu le terrain.

Un traitement anticoagulant a été entrepris. Le contrôle échographique, 6 mois plus tard révélait une disparition de la masse intra auriculaire gauche.

## Discussion

Les tumeurs cardiaques primitives sont rares, les tumeurs secondaires sont plus fréquentes, allant jusqu'à 20% dans les séries autopsiques de patients atteints d'une maladie maligne. Que ce soit par extension locale des tumeurs thoraciques, par dissémination hématogène ou lymphatique, la plupart des cancers peut donner des métastases cardiaques. Les cancers broncho-pulmonaires, comme c'est le cas chez notre patient, en sont les principaux pourvoyeurs suivis des mélanomes malins, lymphomes et leucémies [1]. Dans les séries autopsiques, on retrouve environ 25% d'atteintes cardio-péricardiques chez les sujets décédés de carcinome bronchique [2]. L'hypothèse d'une tumeur cardiaque était facilement écartée devant l'argument évolutif de la disparition de la tumeur.

Devant le contexte de tuberculose pulmonaire traitée, de toux expectorante et d'immunodépression par l'atteinte néoplasique, l'étiologie tuberculeuse a été suspectée. Le bilan phtysiologique est revenu pourtant négatif.

L'autre hypothèse à émettre est celle d'un thrombus organisé mural. Il n'existe pas de marqueur échocardiographique de thrombose de l'OG [3]: dilatation de l'OG, dysfonction ventriculaire gauche systolique, cardiopathie sous jacente... Par ailleurs, la relation thrombose et cancer

## FAITS CLINIQUES

A PROPOS D'UNE MASSE DE L'OREILLETTE GAUCHE :  
QUEL DIAGNOSTIC CHEZ UN TUBERCULEUX PORTEUR D'UN  
ADÉNOCARCINOME BRONCHIQUE?

est en fait réciproque. Le cancer est associé à un état d'hypercoagulabilité se manifestant par des épisodes thrombotiques cliniques ou des anomalies biologiques de l'hémostase qui sont responsables de son évolution péjorative et de sa plus grande morbi-mortalité. Cela dépend du site et du type de tumeur. Ainsi, les cancers du pancréas, du côlon, de l'ovaire, du cerveau ou du poumon sont particulièrement pourvoyeurs de manifestations thrombotiques. Ce risque est particulièrement accru par la chimiothérapie et la radiothérapie antitumorale [4].

L'échocardiographie ne permet pas de préjuger de la nature de la masse. Il n'existe aucune spécificité de l'aspect échographique des masses cardiaques anormales [5]. Le scanner thoracique élimine formellement cette éventualité, la distinction thrombus-tumeur étant facilitée [6]. Récemment, l'usage de l'IRM a apporté une aide, avec une meilleure spécificité [7].

Si l'échocardiographie reste l'examen incontournable pour diagnostiquer un thrombus intra cavitaire, un certain nombre de faux positifs ont été rapportés dans la littérature allant jusqu'à 59% dans l'OG [8]. L'IRM peut, dans ces situations, aider au diagnostic principalement au niveau du ventricule gauche. L'évolution sous traitement anticoagulant vient de toute façon confirmer le diagnostic comme c'est le cas de la présente observation.

## Conclusion

La découverte échographique d'une masse intra cavitaire de l'oreillette gauche pose la question de sa nature : tumeur primitive, envahissement par une tumeur extracardiaque, thrombus... ? Parfois, seule l'évolution favorable sous traitement anticoagulant constitue un argument de diagnostic.

## Bibliographique

1. Abraham KP, Reddy V et al. Neoplasms metastatic to heart: review of 3314 consecutive autopsies. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990; 3:195-8.
2. Roberts WC, Glancy DL et al. Heart in malignant lymphoma. A study of 196 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1968; 22:85.
3. Wolf PA, Abbott RD et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham

study. *Stroke* 1991;22:983-8.

4. Elalamy I, Verdy E, Gerotziapas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 (4) : 184-94.
5. Monga A, Arora A et al. A rare site of tuberculosis. *CMAJ* 2002; 167: 1149-50.
6. Salcedo EE, Cohen GI et al. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 137-73.
7. Jagia P, Gulati GS et al. MRI features of tuberculoma of the right atrial myocardium. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 904-7.
8. Green SE, Joynt LF et al. In vivo ultrasonic tissue characterization of human intracardiac masses. *Am J Cardiol* 1983;51: 231-6.

# FINALEMENT, UNE CAUSE RÉVERSIBLE DE LA CARDIOMYOPATHIE DILATÉE: L'HYPOCALCÉMIE

D. Benzarouel, K. Hasni, H. Ashab, M. El Hattouï  
PCIME département de cardiologie, CHU Mohamed VI (Hôpital Ibn Tofail)

## Résumé

**Introduction:** L'hypocalcémie est une cause réversible très rare de la cardiomyopathie dilatée (CMD) pouvant intéresser un ou les deux ventricules. Nous présentons deux cas de CMD provoqués par l'hypocalcémie et qui ont totalement récupéré après traitement oral par le calcium et la vitamine D.

**Cas 1:** Une patiente de 29 ans ayant été hospitalisée dans notre centre hospitalier pendant deux jours pour insuffisance cardiaque congestive. Elle présentait une dyspnée stade IV de la New York Heart Association (NYHA) et un œdème généralisé. Elle avait un antécédent de goitre avec thyroïdectomie totale pour laquelle elle a été mise sous lévothyroxine et supplémentation en calcium et en vitamine D avec mauvaise observance thérapeutique. L'échocardiographie transthoracique (ETT) a montré une dilatation du ventricule gauche (VG) avec une hypokinésie globale, une fraction d'éjection de ventricule gauche à 28% et une insuffisance mitrale modérée. Le bilan biologique a montré une hypocalcémie sévère. Après correction de l'hypocalcémie, nous avons noté une nette amélioration clinique avec une récupération totale 4 mois plus tard.

**Cas 2:** Un patient de 44 ans, sans antécédents notables, nous a été référé pour insuffisance cardiaque congestive réfractaire avec dyspnée stade IV de la NYHA et œdème des membres inférieurs malgré un traitement médical optimal. L'ETT a montré une cardiomyopathie dilatée avec altération sévère de la fonction systolique de ventricule gauche (25%). Le bilan biologique a objectivé une hypocalcémie avec hypoparathyroïdie primaire. Une amélioration clinique a été notée après correction des troubles métaboliques et une récupération de la fonction du VG a été retrouvée progressivement.

**Conclusion:** Le pronostic des patients en insuffisance cardiaque terminale est différent de celui des patients avec hypocalcémie compliquée de maladie cardiaque. La CMD induite par l'hypocalcémie doit être évoquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque dans un contexte d'hypocalcémie ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec un intervalle QT long. Il requiert par conséquent un traitement spécifique.

**Mots clés :** cardiomyopathie, hypocalcémie, insuffisance cardiaque, hypoparathyroïdie

## Abstract

**Background:** Hypocalcemia is very rare reversible cause of dilated cardiomyopathy (DCMP) which can concern one or both ventricles.

We here presented two cases of DCMP that caused by hypocalcemia and recovered totally after oral calcium and vitamin D supplementation

**Case presentation 1:** A 29-year old caucasian female was admitted in our hospital due to congestive heart failure with dyspnea (NYHA class IV) and generalized edema for two days. She had a history of total thyroidectomy one year ago. She had taken synthroid as a daily medication associated to calcium supplementation and vitamin D because of hypoparathyroidism. Patient was not compliant to treatment. Trans thoracic echocardiography (TTE) showed a dilated left ventricle (LV) with global hypokinesia with 28 % of left ventricle ejection and moderate mitral regurgitation. Laboratory test showed a severe hypocalcemia. After correction of hypocalcemia, there was a clear clinical improvement and four months later a total recovery was found.

**Case presentation 2:** A 44-year old caucasian male was referred to the hospital for rebel congestive heart failure with dyspnea and edema of lower limbs despite optimal treatment. Patient had no medical past history. TTE showed dilated cardiomyopathy with severe alteration of left ventricle systolic function (25 %). Biological tests showed an hypocalcemia and primary hypoparathyroidism. An improvement of symptoms after correction of metabolic disorder was found. LV gradually recovered its performance.

**Conclusion:** Patients outcome in end stage heart failure is different from the classical outcomes in patients with hypocalcemia induced heart disease. DCMP induced by hypocalcemia should be considered in patients with heart failure associated with medical conditions leading to hypocalcemia. It requires a specific treatment.

**Keywords:** cardiomyopathy, hypocalcemia, heart failure, hypoparathyroidism

### Introduction

L'hypocalcémie est une cause réversible très rare de la cardiomyopathie dilatée (CMD). Elle peut concerner un ou les deux ventricules [1].

La CMD secondaire à l'hypocalcémie a été décrite en particulier chez les enfants. Chez l'adulte le nombre de patients est limité [2] et aucun cas n'a été publié au Maroc. Le calcium joue un rôle important dans la contractilité cardiaque. Le réticulum sarcoplasmique est incapable de maintenir une quantité suffisante de calcium pour initier la contraction myocardique [3].

Nous décrivons deux cas de CMD provoqués par l'hypocalcémie et qui ont totalement récupéré après traitement par calcium par voie orale et supplémentation en vitamine D.

### Cas clinique 1

Une patiente de 29 ans a été hospitalisée dans notre centre hospitalier pendant deux jours pour insuffisance cardiaque congestive. Elle présentait une dyspnée stade IV de la New York Heart Association (NYHA) et un œdème généralisé. Elle avait un antécédent de goitre avec thyroïdectomie totale pour laquelle elle a été mise sous lévothyroxine et supplémentation en calcium et en vitamine D, avec mauvaise observance thérapeutique.

A l'examen physique, la pression artérielle était à 90/60 mmHg, l'auscultation thoracique a trouvé des râles crépitants au niveau des deux champs pulmonaires, un souffle systolique 3/6 en regard de l'apex et un bruit de galop (B3). La radiographie du thorax a montré une cardiomégalie avec œdème interstitiel bilatéral (Fig 1 A). L'électrocardiogramme (ECG) a montré une tachycardie sinusale, un intervalle QT allongé et des ondes T négatives dans les dérivations antérolatérales. Le bilan biologique a trouvé une calcémie corrigée à 3,2 mg/dl (valeurs de référence : 8,5-10,5 mg/dl), un taux de calcium ionisé à 0,36 mmol/l (0,85- 1,05), une albuminémie à 3,4 g/dl (2,8- 5,7) , une natrémie à 140 mmol/l et une kaliémie à 3,4 mmol/l. Le taux de BNP (brain natriuretic peptid) était à 580 pg/ml (100 pg/ml). Le dosage du thyroid stimulating hormone (TSH) et des hormones thyroïdiennes T4 libres était normal et le dosage de la parathormone intact (PTH-I) était bas à 10,50 pg/ml (16-68 pg/ml). L'échocardiographie transthoracique

(ETT) a montré une dilatation du ventricule gauche (VG) (diamètre télédiastolique (DTD) à 7,5 cm et un diamètre télésystolique (DTS) à 6,4 cm), une hypo kinésie globale avec une fraction d'éjection de ventricule gauche à 28% (Fig 2 A), une insuffisance mitrale modérée secondaire à la dilatation de l'anneau mitral (Fig 4). La surface de l'orifice de régurgitation (SOR) était à 0,32 cm. L'ETT a également montré une insuffisance tricuspide minime avec une pression artérielle pulmonaire (PAPS) à 50 mmHg. L'analyse du flux mitral diastolique a montré un profil restrictif (E/Ea à 2,85) (Fig 3 A). Nous avons retenu le diagnostic de CMD secondaire à l'hypocalcémie. Le traitement initial a été basé sur la dobutamine, le furosémide, le calcium, et la vitamine D3 avec administration de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et des bêtabloquants (carvédilol 6,25 mg) trois jours plus tard. L'évolution après cinq mois de traitement était favorable. La patiente est devenue asymptomatique (pas de dyspnée ni œdème). La radiographie de thorax était normale (pas de cardiomégalie, ni de signes de congestion pulmonaire) (Fig 1 B). L'échocardiographie a montré un VG de taille normale et de fonction d'éjection normale (28% à 63%) (Fig 2B), avec disparition de l'insuffisance mitrale. Le flux mitral est passé d'un profil restrictif à un profil normal (E/Ea est passé de 2,85 à 1,67) (Fig 3 B).

### Cas clinique 2

Un patient de 44 ans, sans antécédents notables nous a été référé pour insuffisance cardiaque congestive réfractaire avec dyspnée stade IV de la NYHA et œdème des membres inférieurs malgré un traitement incluant (furosémide 80 mg, ramipril 5 mg, spironolactone 25 mg, digoxine 0,25 mg). L'examen physique à l'admission a trouvé une pression artérielle à 90/50 mmHg, une tachycardie (Fréquence cardiaque à 118 b/mn), une tachypnée avec orthopnée, des râles crépitants arrivant jusqu'aux sommets pulmonaires et des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux.

L'ECG s'inscrivait en rythme sinusal avec des ondes T négatives dans les dérivations précordiales. La radiographie thoracique a montré une cardiomégalie avec hypervascularisation au niveau des deux champs pulmonaires. Le bilan biologique a montré une calcémie corrigée à 4,5 mg/dl (8,5- 10,5 mg/dl), un taux de calcium ionisé à 0,43 mmol/l (0,85- 1,05) et un taux d'albumine sérique à 4,2 mg/dl (2,8- 5,7 mg/dl). Les troponines I et les CK-MB étaient de valeurs normales. Le dosage hormonal a trouvé un taux de PTH-I bas à 8.50 pg/ml (16-68 pg/ml). L'ETT a objectivé une dilatation du VG (DTD à 6,2 cm, DTS à 5,40 cm), une hypo kinésie globale avec fraction d'éjection du

VG à 25%, une insuffisance mitrale et insuffisance tricuspide minimales. Le diagnostic de CMD induite par hypocalcémie secondaire à une hypoparathyroïdie primaire a été retenu. Le traitement a été basé sur le calcium par voie orale, la vitamine D, les IEC et les bêtabloquants (bisoprolol). Cinq mois plus tard, nous avons noté une récupération totale de la cardiomyopathie. Le patient est devenu asymptomatique (pas d'œdème ni dyspnée). La radiographie thoracique était normale et l'ETT a montré un VG de taille normale, une fraction d'éjection normale (25% à 60%) et une disparition de l'insuffisance mitrale.

## Discussion

Nous avons présenté deux cas de CMD provoqués par hypocalcémie. Dans le premier cas, l'hypocalcémie a compliqué la thyroïdectomie totale et dans le deuxième cas elle était secondaire à l'hypoparathyroïdie primaire.

L'hypocalcémie sévère pourrait se manifester par des troubles neuromusculaires tels la tétanie, les paresthésies et l'irritabilité neuromusculaire. Toutefois l'hypocalcémie peut parfois entraîner des complications cardiaques comme l'hypotension [4], la prolongation de l'intervalle QT, les arythmies comme la torsade de pointe, la dysfonction myocardique et parfois même l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance cardiaque hypocalcémique [3].

L'hypocalcémie compliquée d'insuffisance cardiaque a été associée aux différentes entités pathologiques comme la maladie cœliaque, l'hypoparathyroïdie, en post chirurgie, et en cas de carence en vitamine D [5, 6, 7]. Les symptômes sont souvent trompeurs ou même insidieux si l'hypocalcémie est d'installation chronique et progressive et, par conséquent, les causes endocriniennes de l'insuffisance cardiaque sont parfois négligées [4].

En fait, le calcium est un médiateur central de l'activation électrique et des échanges ioniques. Son rôle a été bien établi il y a cent ans [8]. Il est également connu que le calcium joue un rôle essentiel dans le couplage excitation-contraction (E-C) ; le calcium intracellulaire dans le réticulum sarcoplasmique initie la contraction myocardique quand il se lie au complexe troponine-tropomyosine permettant l'accrochage entre les filaments d'actine et de myosine [3]. Il y a deux façons principales de modifier la contractilité du myocarde. L'une est la modification de la sensibilité des myofilaments au calcium [1, 9]. Le calcium affecte également les fonctions des autres tissus, l'excrétion du sodium est réduite par l'hypocalcémie, contribuant ainsi à une surcharge hydrique [10]. L'hypocalcémie induit la dysfonction cardiaque et devrait être évoquée chez les

patients en insuffisance cardiaque avec un intervalle QT allongé [11]. La dysfonction myocardique peut survenir en cas d'hypocalcémie aiguë ou chronique et elle a été décrite chez les enfants et les adultes [4]. Dans certains cas de la littérature, on a pu avoir des preuves reliant l'insuffisance cardiaque et l'hypocalcémie mais la relation causale n'a pas encore été prouvée [3]. Chez nos deux patients, une hypocalcémie sévère a été retrouvée.

La parathormone (PTH) a été connue pour être un stimulant direct de la réabsorption du calcium au niveau rénal [1]. Il est peu probable que cette hormone joue un rôle direct dans la dysfonction myocardique de ces patients. Dans le premier cas, l'hypocalcémie était secondaire à l'hypoparathyroïdie post chirurgicale et dans le deuxième cas une hypoparathyroïdie primaire a été découverte. La parathormone exerce d'importants effets cardiaques. Des niveaux élevés de cette hormone peuvent activer la protéine kinase C dans les myocytes cardiaques, conduisant à une croissance hypertrophique du myocarde et exerçant un effet inotrope [3]. Des études expérimentales ont démontré qu'en cas de parathyroïdectomie des rats, l'activité d'échanges des ions sodium et calcium a été restaurée par une perfusion de PTH [12, 13].

L'hypocalcémie peut entraîner non seulement une dysfonction cardiaque mais également une élévation des CK-MB et des troponines ainsi que des modifications du segment ST mimant un infarctus du myocarde [1]. Walters [1] a donné une explication à ceci : le potentiel de la membrane cellulaire est plus faible en cas d'hypocalcémie, par conséquent la perméabilité de la membrane cellulaire augmente et les enzymes cardiaques sont libérées des cellules. Toutefois, la CK-MB et les troponines n'étaient pas élevées dans notre second cas.

Dans les antécédents et la présentation clinique de nos patients, nous n'avons pas objectivé de signes typiques d'hypocalcémie tels le signe de Chvostek et de Trousseau. Ce qui suggère que l'hypocalcémie a évolué progressivement sur quelques mois. Après la supplémentation en calcium, le niveau du calcium et les symptômes d'insuffisance cardiaque dans les deux cas ont été corrigés en quelques jours. Cependant, l'amélioration de la performance du VG, comme la taille et la fonction diastolique et systolique, a été achevée quelques mois plus tard (quatre mois pour le premier patient et cinq mois pour le deuxième patient). En effet, la restauration du calcium intracellulaire dans le myocarde prend quelques mois [1]. Le traitement de l'insuffisance cardiaque sur CMD induite par l'hypocalcémie ne pouvait comporter uniquement les médicaments conventionnels. Gurtoo et Al [14] ont

FINALEMENT, UNE CAUSE RÉVERSIBLE  
DE LA CARDIOMYOPATHIE DILATÉE: L'HYPOCALCÉMIE

montré que le traitement discontinu par calcium entraînait une récurrence de l'insuffisance cardiaque. Le calcium et la vitamine D représentent le traitement le plus important de l'hypocalcémie compliquée de cardiomyopathie.

### Conclusion

Le pronostic des patients en insuffisance cardiaque terminale est différent de celui des patients avec hypocalcémie compliquée de maladie cardiaque. La CMD induite par l'hypocalcémie doit être évoquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque dans un contexte d'hypocalcémie ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec un intervalle QT prolongé.

### Légende des figures

**Figure 1:** Radiographie du thorax à l'admission montrant une cardiomégalie et un syndrome interstitiel dans les deux poumons (A). Régression de la cardiomégalie et de la congestion pulmonaire après un suivi de cinq mois (B)

**Figure 2:** Echocardiographie trans thoracique à l'admission objectivant une dilatation du ventricule gauche (VG) avec un diamètre télé diastolique à 7,5 cm et une fraction d'éjection (FE) du VG à 28% (A), les dimensions du VG ainsi que sa fraction d'éjection se sont normalisées après cinq mois (B)

**Figure 3:** Flux mitral de type restrictif avec un ratio E/A à 2.85 (A). Normalisation du flux mitral (E/A: 1.67) (B)

**Figure 4:** Echocardiographie à l'admission objectivant une insuffisance mitrale modérée

### Bibliographie

- Joong kyung sung, Jang-young kim, dong wook ryu et al. a case of hypocalcemia induced dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular ultrasound* 2010 ;18(1) :25-27.
- Hasan Ari, Selma Ari, Vedat Koca, Tahcin Bozat. A rare cause of reversible dilated cardiomyopathy : hypocalcemia *Arch Turk Soc Cardiol* 2009 ; 37(4) :266-268.
- Katrina hurley, doug Baggs. hypocalcemic cardiac failure in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 2005;28 (2):155-159.
- Konstantinos M Mavroudis, Kyriakos Aloumanis Panagiotis Irreversible end stage heart failure in a young patient due to severe chronic hypocalcemia associated with primary hypoparathyroidism and celiac disease. *Clin. Cardiol.* 2010 33, 2, E72- E75.
- Tzimolos K, Kakavas N, Kountana E, Harsoulis F, Basayanis E. Reversible dilated hypocalcemic cardiomyopathy in a patient with primary hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol*, 2006;64: 717 - 718.
- Gulati S, Bajpai A, Juneja R, Kabra M, Bagga A, Kalra V. Hypocalcemic heart failure masquerading as dilated cardiomyopathy. *Indian J padiatr* . 2001; 68(3):287-290.
- Pradi D, Bardella MT, Perrachi M, et al. North Italy Transplant programme working group. High frequency of entiodomyosial reactivity in candidates to heart transplant. *Dig Liver. Dis.* 2002; 34(1): 13 - 15.
- Wingrasd S, Regulation of cardiac contractile proteins: correlations between physiology and biochemistry. *Circ Res* 1984;55:565- 74.
- Bers DM. Cardiac excitation – contraction coupling nature 2002; 415: 198- 205.
- Levine SN, Rheams CN. Hypocalcemic heart failure. *Am J Med* 1985; 8:1033-5.
- Wong CK, Lau CP, Cheng CH, Leung WH , Freedman B Hypocalcemic myocardial dysfunction ; short and long term improvement with calcium replacement. *Am Heart J* . 1990; 120 (2) : 381- 386.
- Jayakuma A, Cheng L, Liang CT, Sacktor B. Sodium gradientdependent calcium uptake in renal basolateral membrane vesicles. Effect of parathyroid hormone. *J Biol Chem* 1984; 259: 10827- 33.
- Giles TD, Iteld J, Rives KL. The cardiomyopathy of hypoparathyroidism another reversible form of heart muscle disease. *Chest* 1981: 79: 225-9.
- Gurtoo A, Goswami R, Singh B, Rehan, Meena HS. Hypocalcemia induced reversible hemodynamic dysfunction. *Int J Cardiol* 1994; 43: 91-3.

# HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'UN MYÉLOME MULTIPLE

S. Ferhi S.Ferhi<sup>1</sup>, I.Rhafour<sup>1</sup>, A.Alayoud<sup>2</sup>, M.Bouaouad<sup>3</sup>, E.M.Mahtat<sup>3</sup>, A.Raissi<sup>3</sup>, M.Rabhi<sup>4</sup>, H.Benjelloun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de cardiologie A, Hôpital Ibn Sina – Rabat

<sup>2</sup> Service de néphrologie

<sup>3</sup> Service d'hématologie clinique

<sup>4</sup> Service de médecine interne, Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V - Rabat

## Résumé

La dysautonomie est une atteinte du système nerveux autonome, sympathique ou parasympathique. Elle est le plus souvent secondaire à une maladie générale mais parfois primitive, associée ou isolée à d'autres atteintes neurologiques. La manifestation clinique la plus fréquente des dysautonomies est l'hypotension orthostatique.

Nous rapportons le cas d'un patient suivi pour un myélome multiple qui a présenté à partir de l'âge de 71 ans une hypotension orthostatique symptomatique devenant invalidante.

L'exploration du système nerveux autonome a mis en évidence essentiellement une déficience sympathique alpha avec une hypotension orthostatique et une hypertension artérielle importante en décubitus dorsal post orthostatique.

La dysautonomie est rarement révélatrice et survient le plus souvent dans l'évolution de certaines maladies dont l'amylose. Les neuropathies amyloïdes peuvent être primaires (génétiques) ou secondaires au dépôt d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang. L'amylose doit être systématiquement suspectée et recherchée en présence d'un myélome avec des signes de dysautonomie.

**Mots clés:** Amylose, dysautonomie, hypotension orthostatique, myélome multiple, système nerveux autonome.

## Abstract

*Dysautonomia is any condition or disorder that affects the autonomic nervous system, and can be either sympathetic or parasympathetic. It most often occurs secondary to a systematic disease, but can sometimes be primitive, associated, or isolated to other neurological symptoms. The most common clinical manifestation of dysautonomia is orthostatic hypotension.*

*We are reporting the case of a patient previously diagnosed with multiple myeloma, who, at the age of 71, presented with increasingly severe symptomatic orthostatic hypotension.*

*Exploration of the autonomic nervous system showed a sympathetic alpha deficiency with orthostatic hypotension and significant supine hypertension post orthostatic.*

*Dysautonomia is rarely revealing, and most often occurs in the evolution of diseases, including amyloidosis. Amyloid neuropathies can be primary (genetic) or secondary to the deposit of monoclonal immunoglobulin in the blood. Amyloidosis must be systematically suspected and sought in myeloma when presented with signs of dysautonomia.*

**Key-words:** Amyloidosis, dysautonomia, orthostatic hypotension, multiple myeloma, autonomic nervous system.

## Introduction

L'hypotension orthostatique (HO) est la manifestation clinique la plus fréquente des dysautonomies. Cette atteinte du système nerveux autonome, sympathique ou parasympathique est le plus souvent secondaire à une maladie générale, mais peut être parfois primitive, associée ou isolée à d'autres atteintes neurologiques. Nous rapportons le cas d'un patient suivi pour un myélome multiple qui a présenté à partir de l'âge 71 ans une hypotension orthostatique symptomatique devenant invalidante.

## Observation

Mr B.W, âgé de 71 ans, ancien sportif de haut niveau (athlétisme de compétition), a dans ses antécédents un glaucome sous traitement local (béta bloquants), une cataracte bilatérale non opérée. Il est suivi pour une gammopathie monoclonale et des troubles digestifs (alternance de diarrhée et constipation, dont les explorations ont conclu à une colopathie fonctionnelle) depuis l'an 2000. L'évolution a été marquée par la découverte d'un myélome multiple stade IIb à IgG (kappa) en 2008, compliqué d'insuffisance rénale. Un an plus tard, le patient était gêné par l'apparition de vertiges surtout à l'orthostatisme, de cervicalgies et de

## FAITS CLINIQUES

### HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'UN MYÉLOME MULTIPLE

céphalées, devenant progressivement invalidants, le tout évoluant dans un tableau d'amaigrissement et d'altération de l'état général, sans douleurs osseuses.

L'examen clinique trouve un patient en assez bon état général, avec un IMC à 21 kg/m<sup>2</sup>, des conjonctives décolorées, une pression artérielle en position couchée et debout respectivement à 160/80 et 90/50 mmHg et une fréquence cardiaque en position couchée et debout respectivement à 55 et 110 bpm. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués aux membres inférieurs. Par ailleurs, le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Le bilan biologique trouve un taux d'urée à 0,5 g/l, une créatinine à 28 mg/l, soit une clairance à 30 ml/mn selon la formule MDRD. La natrémie est à 135 meq/l, la kaliémie à 3,9 meq/l, la calcémie à 96 mg/l, la phosphorémie à 26 mg/l et la parathormone à 30 pg/l.

La numération formule sanguine est en faveur d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 8,6 g/dl et d'une thrombopénie à 94 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Les globules blancs étaient à 3500 éléments/mm<sup>3</sup>. La ferritinémie est à 728 ng/ml et le fer sérique à 70 µg/dl. La vitesse de sédimentation à la première heure est à 40mm. Le dosage du complément a retrouvé une valeur de C3 à 0,88 g/l et de C4 à 0,06 g/l.

Au protidogramme est noté un pic monoclonal à IgG Kappa à 51 g/l et des chaînes légères monoclonales Kappa. L'albuminémie était normale.

Au myélogramme, toutes les lignées sont représentées avec des plasmocytes à 34 %, dystrophiques en majorité. L'analyse des urines met en évidence une protéinurie à 3,3 g/24h avec une albuminurie à 300 mg /24h et la présence d'immunoglobulines monoclonales Kappa et de chaînes légères libres kappa avec une diurèse conservée et une protéinurie de Bence Jones à l'immunofixation.

Le rapport Albumine/Créatinine urinaire est à 11 mg/mmol, la natriurèse à 70 Meq/24 h et la kaliurèse à 20 Meq/24h. L'ECBU est stérile et il n'y a pas d'anomalie du sédiment urinaire.

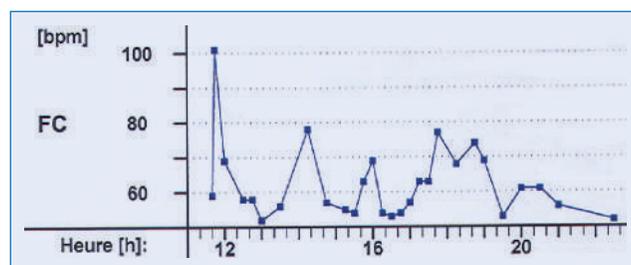
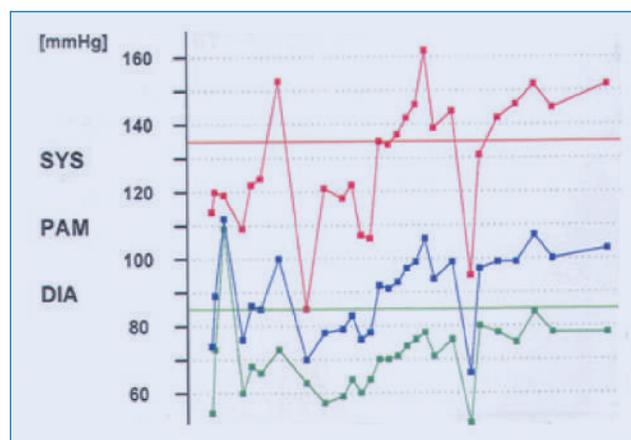
La coloration rouge congo réalisée sur les biopsies des glandes salivaires et de la graisse périombilicale est négative. Un bilan d'extension du myélome comprenant une échographie rénale, une radiographie thoracique de face et une radiographie du crâne était sans particularité. Par ailleurs, l'électro-myogramme a objectivé une polyneuropathie sensitivo-motrice modérée axono-myélinique.

Le bilan cardiovasculaire comprenant un électrocardiogramme, une échocardiographie transthoracique et une tomoscintigraphie cardiaque était sans anomalie. Le holter ECG était sans particularité, en dehors de quelques extrasystoles ventriculaires isolées.

Une MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle/ holter tensionnel) diagnostique effectuée sur 70 mesures en activité (7-23h), a permis de mettre en évidence un profil tensionnel en faveur d'une hypertension artérielle systolique permanente avec la présence de chutes tensionnelles (jusqu'à 85 mmHg de systolique et 51 mmHg de diastolique) et une fréquence cardiaque moyenne à 62 bpm (52-101). (figure)

Figure

Courbes de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à la mesure ambulatoire de la pression artérielle réalisée en période d'activité de 7h à 23 h.



Au terme de ce bilan, une exploration du système nerveux autonome (SNA) s'est avérée nécessaire et a représenté la clé diagnostique.

Le patient est d'abord placé dans une ambiance calme en décubitus dorsal pendant 30 minutes avec un monitoring de la TA et de la FC à l'aide d'un dynamap. Les valeurs mesurées étaient les suivantes :

- » Au Bras droit : TA : 149/65-161/68 mmHg, FC : 55-55 c/mn, PAM : 95-97 mmHg
- » Au Bras gauche: TA : 145/74-152/72 mmHg, FC : 54-54 c/mn, PAM : 104-111 mmHg

» A la 30ème minute : TA : 165/68 mmHg, FC : 52 c/mn, PAM : 113 mmHg.

Ce patient présente en effet une hypertension artérielle et une bradycardie à l'état basal. L'analyse de l'ECG de base a retrouvé un rythme régulier sinusal à 55 cycles /mn, d'aspect normal, avec maintien du même aspect électrique durant les tests.

Cet examen a compris une succession de tests entrecoupés de périodes de repos, dont cinq principaux proposés par Ewing [15] : deep Breathing (ou respiration profonde), test de hand grip (contraction isométrique de 15 secondes), hyperventilation (manœuvre de valsalva : inspiration et expiration forcée), stress mental (« echo stress » par les anglo-saxons) et test orthostatique.

Au terme de cette exploration, nous avons conclu à un profil autonome en faveur d'une déficience sympathique  $\alpha$  périphérique (test orthostatique: hypotension orthostatique sévère), d'une réponse sympathique  $\alpha$  périphérique conservée (Hand Grip), d'une réponse  $\beta$  centrale faible, d'une réponse  $\beta$  périphérique conservée et d'une réponse vagale bien conservée.

Finalement, nous retenons de cette analyse complète du système nerveux autonome un tableau évoquant une insuffisance autonome secondaire.

En résumé, il s'agit d'un patient de 71 ans en insuffisance rénale chronique lentement évolutive et insuffisance autonome sévère secondaire, sur un terrain de myélome stade IIb, très probablement compliqué d'amylose AL, ayant une protéinurie faite d'immunoglobulines monoclonales et de chaînes légères avec sédiment urinaire inactif, une hypocomplémentémie C4 et une thrombopénie. Le diagnostic d'amylose est fortement suspecté du fait de l'hypotension orthostatique qui est en rapport avec l'atteinte secondaire du système nerveux végétatif sans atteinte cardiaque évidente sur les données cliniques, électriques, échocardiographiques et d'imagerie cardiaque. Le traitement proposé à notre patient était à visée étiologique et à visée symptomatique associant cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone, acétylsalicylate de lysine.

Le traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique insiste sur l'éducation du patient en primointention et l'importance des mesures hygiéno-diététiques comportant un régime salé et calorique, des boissons abondantes, une vitaminothérapie (magnésium, complexes multivitaminés), le port de collants de contention à l'orthostatisme, la prise de veino-toniques, étiléfrine et des minéralo-corticoïdes (Fludrocortisone).

En présence d'un pic hypertensif à 180 mmHg de PA Systolique, un traitement antihypertenseur à base de

dérivés nitrés en spray par voie sublinguale en position assise (Trinitrine) est prescrit, associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de courte durée d'action (Captopril \*25mg).

L'évolution clinique sous traitement médical à 6 mois était entièrement satisfaisante, avec disparition complète de l'hypotension orthostatique et de sa symptomatologie fonctionnelle (vertiges, asthénie) (TA=12/7 cmHg), ainsi que la rémission complète du myélome, amélioration de la fonction rénale (Créatinine=16 mg/l, Clairance MDRD à 64 ml/min), amélioration de l'anémie (10 g/dl), VS à 2 mm, disparition du pic monoclonal. Il a alors été décidé d'arrêter tous les médicaments et de maintenir uniquement la fludro-cortisone.

Une localisation cardiaque peut apparaître dans l'évolution de la maladie, elle n'est pas à négliger. Une surveillance cardiaque régulière trimestrielle est réalisée afin de guetter les éventuelles complications de l'amylose, une rechute du myélome et une apparition de l'hypotension orthostatique.

## Discussion

L'hypotension orthostatique (HO) se définit comme une baisse durable de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg et/ou diastolique d'au moins 10 mmHg survenant à l'orthostatisme durant les 5 premières minutes. [1] L'HO affecte plus la femme que l'homme et sa prévalence augmente avec l'âge du fait du vieillissement des fonctions physiologiques

(15 % au-delà de 65 ans et 30 % au-delà de 75 ans)[2,3]. De ce fait, le dépistage de l'HO devrait être systématique dès 70 ans, notamment lorsque la personne se plaint de troubles à type de fatigue, de difficulté à marcher et de chutes répétées.

Par ailleurs, l'HO se rencontre surtout au cours des dysautonomies, maladies primitives ou secondaires du système nerveux autonome, caractérisées par une atteinte fréquente du baroréflexe permettant de maintenir la pression artérielle sanguine lors de la station debout[4]. Ses symptômes sont très variables et sont essentiellement en rapport avec une hypoperfusion cérébrale (sensation de tête vide, confusion mentale, asthénie, vertiges, lipothymies ou flou visuel dans les formes modérées, chutes, syncopes voire des convulsions généralisées dans les formes les plus graves...), musculaire (myalgies occipitales, cervico-scapulaires...), cardiaque(angor...), rénale(oligurie) ou autres organes (vésicale, cutanée, sexuelle, oculaire) [5]. Il n'y a pas de corrélation entre l'intensité de l'hypotension orthostatique et l'intensité des symptômes. Cependant l'effort ou un

repas lourd peuvent les exacerber. D'autres symptômes en rapport avec la maladie sous-jacente peuvent apparaître et sont importants à analyser pour poser un diagnostic étiologique précis.

Le diagnostic d'hypotension orthostatique est évoqué devant l'apparition d'un ou plusieurs de ces signes associés à une chute tensionnelle importante à la position debout et soulagés par la position couchée. Une étiologie sous-jacente basée sur les circonstances de survenue et les signes associés doit être recherchée. Signalons qu'il est également important de mesurer l'évolution de la fréquence cardiaque en parallèle avec la chute tensionnelle car le raisonnement en découle [6]. Elle nous permet de préciser l'intégrité anatomique du système nerveux autonome. Ainsi, nous distinguons deux situations :

- » Atteinte fonctionnelle du SNA (ou HO sympathicotonique) [7]: lorsque la FC augmente de plus de 15 bpm, on considère que le SNA est anatomiquement intact.
- » Atteinte organique ou HO asympathicotonique [8] : quand la fréquence cardiaque augmente de moins de 15 bpm, le SNA est atteint.

Il existe cependant des cas particuliers, comme le diabète et l'alcoolisme, qui entraînent une HO à FC tantôt variable ou invariable.

Nombreux sont les mécanismes compensatoires associés au changement de la pression artérielle, ainsi que les anomalies conduisant à une HO. En général, on distingue deux types d'HO : primaires qui sont directement liées à une défaillance du SNA (dysautonomie neurovégétative) et secondaires liées à un désordre qui influence le SNA [9,10]. La recherche d'hypotension orthostatique ne peut se faire que par la réalisation du test d'orthostatisme, précédé par un examen clinique complet permettant de rechercher des signes orientant vers des pathologies en cause (maladie de Parkinson ou autre atteinte neurologique).

La succession d'examen complémentaires réalisés permet d'explorer l'intégrité du SNA (tests d'Ewing). [15] Le but est de situer les niveaux, la sévérité et l'atteinte de l'arc baroréflexe.

Au terme de cette méthodologie diagnostique rigoureuse, nous avons conclu que le patient est porteur d'une dysautonomie sévère secondaire à une amylose très probable dans le cadre d'un myélome multiple stade IIb, bien que la biopsie rénale n'ait pu être réalisée à cause d'un trouble de la crase sanguine.

L'insuffisance autonome, autrefois invalidante pour notre patient a bien évolué sous traitement médical, aussi bien étiologique que symptomatique. Nous notons aussi, que le traitement symptomatique est important à maintenir au long cours afin d'éviter la récurrence.

Nous retrouvons dans la littérature, le cas d'un patient de 52 ans atteint d'une amylose cardiaque et d'un myélome multiple. Le patient souffrait d'une insuffisance cardiaque congestive diastolique, à fonction systolique préservée pour laquelle il a été hospitalisé, puis il est décédé suite à un trouble du rythme très probable. Le diagnostic d'amylose cardiaque a été confirmé par une biopsie cardiaque post-mortem [11].

De nombreux types d'amyloses ont été identifiés selon la composition chimique des fibres amyloïdes, dont six formes majeures responsables de l'atteinte cardiaque : (1) AL ou amylose primaire, dans laquelle la protéine amyloïde est composée de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales plasmatiques produites en excès par les cellules tumorales, (2) AA ou amylose secondaire au dépôt de la protéine amyloïde sécrétée dans les maladies inflammatoires chroniques (ex : arthrite rhumatoïde), (3) amylose familiale (héréditaire) résultant de la mutation du gène de la transthyrétine (pré albumine), (4) forme sénile (sujets âgés), (5) amylose atriale isolée qui augmente le risque de fibrillation auriculaire, (6) amylose secondaire à l'hémodialyse (accumulation de B2 microglobuline). [12]

Bien que 10% seulement des patients atteints d'un myélome multiple développent les chaînes légères d'amylose, leur pronostic reste réservé surtout en présence d'une atteinte cardiaque.

D'après ce cas clinique, nous retenons qu'un dépistage cardiaque s'avère nécessaire chez les patients atteints d'un myélome multiple et doit comporter au moins un ECG et une échographie cardiaque, [13] voire une IRM ou tomoscintigraphie cardiaque à la recherche de foyers de fibrose orientant vers une localisation cardiaque d'amylose (symptomatique ou non).

En ce qui concerne la neuropathie périphérique (dysautonomie) amyloïde, elle survient chez 20 % des patients atteints d'une forme d'amylose AL, et ses principaux symptômes sont l'hypotension orthostatique, la diarrhée ou constipation et la dysfonction érectile. [14]

## Conclusion

La dysautonomie est rarement révélatrice, elle survient le plus souvent dans l'évolution de certaines maladies, dont l'amylose. Les neuropathies amyloïdes peuvent être

primaires (génétiques) ou secondaires au dépôt d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang. L'amylose doit être systématiquement suspectée et recherchée en présence d'un myélome avec des signes de dysautonomie. Le traitement du myélome et de ses complications fait partie du traitement de l'hypotension orthostatique secondaire.

**Conflit d'intérêt :** Aucun.

Remerciements à tous les auteurs ayant contribué à la réalisation de ce travail

## Bibliographie

1. Ahsan Ejaz A, Meschia JJ, Wasiluk A: perspectives on the treatment of orthostatic hypotension associated with hypertension. *J nephrol* 2005;7(1):51-3.
2. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*. 1997 Apr 2;277(13):1046-51.
3. C Pfeiffer and ML Wagner. Clozapine therapy for Parkinson's disease and other movement disorders. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 51, Issue 24, 3047-3053
4. Heikki Luukinen and K.E. Juhani Airaksinen. Orthostatic hypotension predicts vascular death in older diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* Volume 67, Issue 2, February 2005, Pages 163-166
5. Somogyi A, Blétry O : l'hypotension orthostatique. *Neurologies*, décembre 2001, vol.4, 415-420.
6. Chaix A-F. Etiologies de l'hypotension orthostatique. *Panorama de l'année médicale*, 1990
7. Streeten DHP, Anderson GH et al. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J. Lab Clin Med* 1988;111:326-35.
8. Van Lieshout JJ et al. Pitfalls in the assessment of cardiovascular reflexes in patients with sympathetic failure but intact vagal control. *Clin sci* 1989;76:523-8.
9. Schatzl J. Autonomic failure and orthostatic hypotension. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 1997 May 15;32(5):15-6, 19-20.
10. JL Stumpf and B Mitrzyk. Management of orthostatic hypotension. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 51, Issue 5, 648-660
11. David Sedaghat, MD,1 Ramzan M. Zakir, MD,1 Jin Choe, MD,2 Marc Klapholz, MD,1 Muhamed Saric, MD, PhD. Cardiac Amyloidosis in a Patient with Multiple Myeloma: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Ultrasound* 37:179-184, 2009
12. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2005;12:1.
13. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995;91:1269.
14. Raymond L. Comenzo, MD. Amyloidosis. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:225-236
15. Ewing et al : cardiovascular response to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. *Clin sci mol* 1974;46:295-306.

# INFARCTUS AIGU ENTÉRO-MÉSENTÉRIQUE VEINEUX RÉVÉLANT UN DÉFICIT EN PROTÉINE S CHEZ UN SUJET JEUNE : À PROPOS D'UN CAS

H. Qacif<sup>1</sup>, Y. El Gamrani<sup>1</sup>, Z. Chahbi<sup>1</sup>, S. Kaddouri<sup>1</sup>, A. Ait Badi<sup>1</sup>, M. Zyani<sup>1</sup>, E. Atmane<sup>2</sup>, A. Mouhsine<sup>2</sup>, R. Roukhsi<sup>2</sup>, A. El fikri<sup>2</sup>, A. El khadir<sup>3</sup>, R. Bouchama<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service de Médecine interne - Hôpital Militaire Avicenne - Marrakech - Maroc

<sup>2</sup> Service de radiodiagnostic et imagerie médicale - Hôpital Militaire Avicenne - Marrakech - Maroc.

<sup>3</sup> Service de chirurgie viscérale - Hôpital Militaire Avicenne - Marrakech - Maroc

## Résumé

L'ischémie mésentérique aiguë d'origine veineuse est une urgence diagnostique et thérapeutique. Nous rapportons une observation d'un jeune patient de 24 ans qui était admis aux urgences pour une douleur abdominale aiguë isolée. L'examen clinique était peu contributif hormis une défense diffuse. Le scanner abdominopelvien montrait un infarctus grêlique d'origine veineuse. Une laparotomie mettait en évidence une anse grêle complètement infarcté avec thrombus au niveau de la veine mésentérique supérieure. Une résection de l'anse grêle infarcté était réalisée avec anastomose termino-terminale.

Le patient était admis en postopératoire en réanimation et un traitement par héparine était débuté. L'enquête étiologique de la maladie thromboembolique avait montré un déficit en protéine S.

Le diagnostic de la thrombose veineuse mésentérique qui était souvent une surprise de la laparotomie est actuellement facilité par l'avènement du scanner hélicoïdal avec injection du produit de contraste. Un bilan thrombophilie avec recherche du déficit en protéine S s'impose devant toute thrombose chez un sujet jeune.

**Mots clés :** diagnostic, thrombose veineuse mésentérique, déficit en protéine S.

## Abstract

Acute venous mesenteric ischemia is a diagnostic and therapeutic emergency.

We relate a case of a young patient with mesenteric vein thrombosis revealing a protein S deficiency. A 24 year old young patient was admitted to the emergency for acute abdominal pain. Clinical examination was not contributory except a diffuse defense. The CT scan showed a small bowel infarction. Laparotomy revealed a completely infarcted bowel loop with thrombus at the superior mesenteric vein. Resection of the infarcted bowel loop was carried. A treatment with heparin was started. The etiology of thromboembolic disease showed a protein S deficiency.

The diagnosis of mesenteric venous thrombosis is currently facilitated by the advent of CT scan with injection. A review of thrombophilia research with protein S deficiency is required after any thrombosis in a young patient.

**Keywords:** diagnosis, mesenteric venous thrombosis, protein S deficiency.

## Introduction

L'ischémie mésentérique aiguë d'origine veineuse est une urgence diagnostique et thérapeutique.

L'absence de spécificité des signes cliniques impose le recours à des examens complémentaires paracliniques. La tomodensitométrie est actuellement l'examen de référence. Les étiologies sont multiples. Une thrombophilie, dont le déficit en protéine S, est à rechercher systématiquement devant toute thrombose aiguë.

Nous rapportons une nouvelle observation d'un jeune patient chez qui une thrombose veineuse entéro-

mésentérique (TVEM) était révélatrice d'un déficit en protéine S.

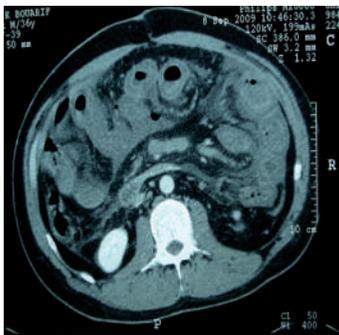
## Observation

Un jeune patient de 24 ans sans antécédents personnels ou familiaux pathologiques particuliers était admis aux urgences pour une douleur abdominale aiguë isolée.

L'examen clinique était peu contributif hormis une défense diffuse associée à une fébricule à 38°C, l'état hémodynamique

était stable avec une fréquence cardiaque à 100 battements par minute, une tension artérielle à 120/70 mmHg. Le bilan biologique avait objectivé une hyperleucocytose à 14000 éléments/mm<sup>3</sup>, à prédominance polynucléaires neutrophiles, un taux d'hémoglobine à 12 g/dl, les plaquettes étaient à 200000 éléments/mm<sup>3</sup>. Une protéine C réactive à 20 mg/l et une vitesse de sédimentation à 50 mm à la première heure. Le bilan hépatique avait montré une cytolysé à 3 fois la normale sans cholestase. L'ionogramme sanguin, la fonction rénale et le bilan phosphocalcique étaient corrects. La lipasémie et l'amylasémie étaient normales. Les sérologies de l'HIV, de l'hépatite B et C, le TPHA et la VDRL étaient négatifs. Il n'y avait pas d'anomalies du temps de céphaline activée et du taux de prothrombine. Le scanner abdominopelvien avec injection du produit de contraste montrait un infarctus grêlique d'origine veineuse (Figure 1) par un thrombus de la veine mésentérique supérieure (Figure 2) étendu au confluent spléno-mésaraïque et à la veine porte (Figure 3), avec hypodensité de type ischémique de la rate et d'une région hépatique (Figure 4).

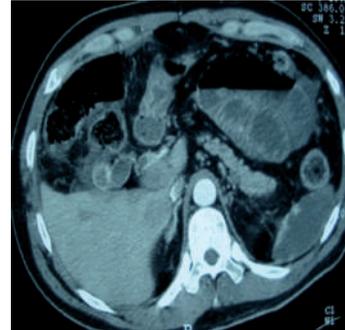
**Figure 1**  
coupe TDM en acquisition axiale après injection de produit de contraste montrant un aspect oedématisé, infiltré et feuilleté des parois gréliques.



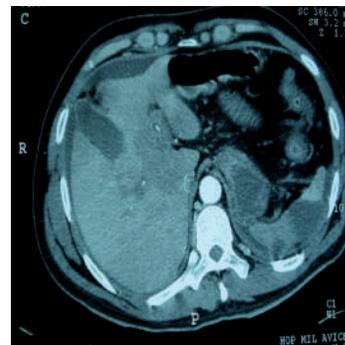
**Figure 2**  
coupe TDM en acquisition axiale après injection de produit de contraste montrant un thrombus de la veine mésentérique supérieure.



**Figure 3**  
coupe TDM en acquisition axiale après injection de produit de contraste montrant un thrombus de la veine porte et de la partie proximale du confluent spléno-mésaraïque.

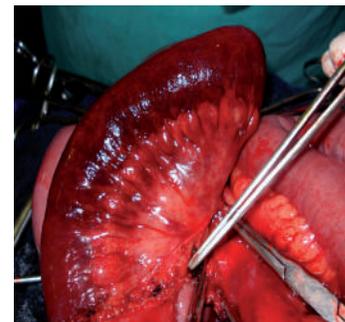


**Figure 4**  
coupe TDM en acquisition axiale après injection de produit de contraste montrant un épanchement liquidien péri-hépatique avec hypodensité de type ischémique de la rate et d'une région hépatique.



Après réanimation hydro-électrolytique une laparotomie était réalisée en urgence. L'intervention mettait en évidence une anse grêle complètement infarctée (Figure 5) avec thrombus au niveau de la veine mésentérique supérieure. Une résection de l'anse grêle infarctée de 40 cm était réalisée sans rétablissement de la continuité.

**Figure 5**  
pièce opératoire montrant une anse grêle complètement infarctée.



INFARCTUS AIGU ENTÉRO-MÉSENTÉRIQUE VEINEUX RÉVÉLANT UN DÉFICIT EN PROTÉINE S CHEZ UN SUJET JEUNE : À PROPOS D'UN CAS

Le patient était admis en postopératoire en réanimation et un traitement par héparine était débuté, de même qu'une alimentation parentérale.

Une enquête étiologique de la maladie thromboembolique était faite : un électrocardiogramme et une échographie cardiaque étaient sans particularités. L'hémogramme et le frottis sanguin n'avaient pas objectivé d'éléments en faveur d'un syndrome myéloprolifératif. Le bilan de thrombophilie avait mis en évidence un déficit en protéine S avec un taux à 20% (valeur normale: 70 - 140 %). Par ailleurs la protéine C, l'antithrombine III, le facteur V étaient sans anomalies et la concentration plasmatique des facteurs VIII, IX, XI était normale. La recherche d'une néoplasie était négative. Une connectivite ou une vascularite ont été également éliminées (anticorps antinucléaires, ANCA étaient négatifs).

Un deuxième contrôle du bilan de thrombophilie a été réalisé à distance du phénomène thrombotique et en dehors de toute prise d'anti vitamine K (AVK) avait confirmé le déficit en protéine S.

L'évolution était favorable sous anticoagulants au long cours avec un recul de 2 ans.

### Discussion

L'infarctus veineux du mésentère (IVM) est une affection rare qui ne représente que 5 à 15% des infarctus du mésentère [1, 2]. Dans 95% des cas il s'agit d'une thrombose de la veine mésentérique supérieure [3].

Le tableau clinique est dominé par la douleur abdominale diffuse qui représente 84% des cas, et contraste souvent avec la pauvreté de l'examen clinique [4], comme c'était le cas chez notre patient. D'autres signes peuvent être présents, notamment une diarrhée est rapportée dans 47% des cas, des nausées ou des vomissements chez environ 32% des malades [4], un méléna ou des rectorragies sont retrouvés chez 15% des malades [5].

Le diagnostic positif d'une thrombose veineuse est difficile et souvent retardé par l'absence de spécificité clinique. Cela explique en partie que dans le passé le diagnostic était fait par laparotomie dans plus de 90% des cas [5]. De nos jours, le scanner abdominopelvien hélicoïdal avec injection est l'examen de référence de la thrombose veineuse mésentérique [1]. Sa sensibilité est

de 90 à 100% pour le diagnostic de thrombose veineuse aiguë et de 93% pour l'ischémie veineuse chronique [6]. Chez notre patient, le scanner abdominopelvien avait permis de mettre en évidence un infarctus grêlique par thrombose de la veine mésentérique supérieure étendue au confluent spléno-mésaraïque et à la veine porte. Cette situation avait nécessité le recours à la chirurgie en plus du traitement anticoagulant. L'anti coagulation seule est réservée aux situations où il n'y a pas d'arguments en faveur d'une souffrance intestinale [6].

Le traitement anticoagulant doit être le plus précoce possible pour limiter l'extension de la thrombose et améliorer le pronostic [7] et le relais aux AVK doit être instauré précocement si possible [8].

L'intervention chirurgicale consiste en la résection des segments intestinaux ischémiques et doit être la plus limitée possible [8] car elle peut poser très rapidement le problème d'un grêle court. Notre patient avait bénéficié d'une résection grêlique de 40 cm avec anastomose termino-terminale.

La découverte d'une thrombose veineuse mésentérique chez un adulte jeune impose la recherche d'une thrombophilie. Chez notre patient les données cliniques et paracliniques n'avaient objectivé aucune anomalie en faveur d'un syndrome paranéoplasique, pancréatite, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, cirrhose ou hypertension portale, splénomégalie, contexte postopératoire ou traumatique [3]. Le siège mésentérique, spléno-portal et mésaraïque de la thrombose veineuse en l'absence de ces facteurs étiologiques est très évocateur d'une hypercoagulabilité [9]. Le déficit en protéine S pourrait donc être le seul facteur en cause chez notre malade, d'autant plus que les autres facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K étaient normaux. Ce déficit serait impliqué dans 3 à 6% des thromboses inexpliquées de l'adulte jeune alors que la prévalence du déficit en protéine S est comprise entre 0,03 et 0,13 % dans la population générale [10].

Le pronostic de l'ischémie veineuse a été amélioré grâce aux progrès diagnostiques et de l'héparinothérapie précoce [11]. Le taux de mortalité est néanmoins compris entre 20 et 50% [1].

Les facteurs de récurrence de la thrombose sont la persistance du facteur étiologique du premier épisode, le jeune âge, la réduction de la durée du traitement anticoagulant et le siège proximal de la première thrombose [12]. Dans notre observation l'évolution à long terme était favorable sous AVK au long cours avec un recul de 2 ans.

## Conclusion

La TVEM est une affection rare. Le diagnostic qui était souvent une surprise de la laparotomie est actuellement facilité par l'avènement du scanner hélicoïdal avec injection du produit de contraste. Un bilan thrombophilie avec recherche du déficit en protéine S s'impose devant toute thrombose chez un sujet jeune.

Une anticoagulation précoce est la clé du traitement permettant de limiter l'extension de la thrombose et d'améliorer le pronostic.

## Bibliographie

1. Kumar S, Sarr, MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1683–8.
2. Becquemin JP, Bigorgne MA, Solvit D, Fagniez PL. Infarctus veineux entéro-mésentérique. *Rev. Prat(Paris)* 1998;38(28):2057–61.
3. Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *Br Med J* 2003; 326:1372-6.
4. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC, Matsumura JS, Pearce WH, Yao JS. Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity. *J Vasc Surg* 2001; 34:680-4.
5. Boley SJ, Kaleya RN, Brandt LT. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1992; 72:183-201.
6. Rhee RY, Gloviczki P, Medonca CT, Peterson TM, Serry RD, Saar MG, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 1994; 20:688-97.
7. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32:466–70.
8. Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997; 77(2):327–38.
9. M. Impératoa, M. Moujahida, D. Mennecierb, D. Béchadec, V. Duvergerd, O. Farretb, et al. Thrombose aiguë de la veine mésentérique supérieure. Étude rétrospective de neuf cas. *Ann Chir* 2006; 131:595–600.
10. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose-und Hamostaseforschung (GTH) study group on natural inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:742—8.
11. Zhang J, Duan ZQ, Song QB, Luo YW, and Xin SJ, Zhang Q. Acute mesenteric venous thrombosis: a better outcome achieved through improved imaging techniques and a changed policy of clinical management. *Euro J Vasc Endovascular Surg* 2004; 28:329-34.
12. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160:769–74.





# M I S E S A U P O I N T

Embolie pulmonaire aiguë

*Bouzerda A.*

Préconditionnement ischémique  
myocardique : Mécanismes moléculaires,  
aspects cliniques et thérapeutiques

*Gacem H.*

Le coronarien diabétique

*Mouad H.*

Péricardite chronique constrictive

*Mouine N.*

## EMBOLIE PULMONAIRE AIGUE

A. Bouzerda, N. Yessfi, M. Raissouni M. Sabry, A. Benyass A. Moustaghfir, E. Zbir, A. Boukili, A. Hamani  
Services de cardiologie Hôpital Militaire Mohammed V - Rabat

### Résumé

L'embolie pulmonaire aiguë est définie par l'existence d'une hypotension artérielle ou de signes périphériques de choc ; sa mortalité est supérieure à 25 %. Une dysfonction ventriculaire droite sur l'échocardiographie et une valeur élevée de troponine ou de brain natriuretic peptide, semblent associées à un accroissement du risque de mortalité, même en l'absence d'état de choc. Leur présence définit l'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire, mais cette définition n'est pas consensuelle. Le diagnostic des formes massives doit privilégier la rapidité et les examens réalisables au lit du malade. Dans ce contexte, les D - dimères sont inutiles. L'association d'une forte probabilité clinique et d'une dilatation des cavités droites sur l'échocardiographie permet d'affirmer le diagnostic. Un angioscanner spiralé des artères pulmonaires doit être réalisé après avoir stabilisé le malade si l'échocardiographie est normale ou ne montre pas de diagnostic alternatif. Le traitement anticoagulant doit être débuté dès que le diagnostic est évoqué. Le traitement symptomatique associe l'oxygénothérapie, une expansion volémique et des inotropes. Sauf contre-indication, le traitement fibrinolytique est indiqué dans les embolies pulmonaires graves. La situation est moins claire dans les formes de gravité intermédiaire pour lesquelles la littérature ne permet ni d'affirmer ni d'éliminer un effet cliniquement important du traitement fibrinolytique.

L'embolectomie chirurgicale ou par cathéter n'est envisagée qu'en présence d'un état de choc réfractaire et d'une contre-indication à la fibrinolyse. Dans l'attente de nouvelles données, les indications des filtres caves n'ont pas de particularité dans les embolies pulmonaires massives.

**Mots clés :** Embolie pulmonaire, Pronostic, Dysfonction ventriculaire droite, biomarqueurs, thrombolyse

### Abstract

Massive pulmonary embolism is defined by systemic hypotension or cardiogenic shock. Clinically stable patients with right ventricular dysfunction on echocardiography, elevated brain natriuretic peptide or troponin are usually considered as having sub-massive pulmonary embolism, but this definition is not universally accepted. The time-lag to confirm massive pulmonary embolism should be kept as short as possible and every effort should be done to rely on bedside tests and to avoid patient transfer to the radiology department. D-dimer tests are useless in this setting and the diagnosis is mainly based on clinical probability and bedside echocardiography. When clinical probability is high, right ventricular dilatation assessed by echocardiography allows confirming the diagnosis without additional testing. On the other hand a normal echocardiography does not allow excluding pulmonary embolism. In this setting, a spiral computed tomography is mandatory after the patient has been stabilized. Anticoagulant treatment should be started as soon as pulmonary embolism has been suspected. Supportive care includes oxygen, fluid loading and inotropes. There is little doubt that thrombolytic treatment is of value in patients with massive pulmonary embolism. Conversely, the use of thrombolytic therapy in patients with so-called sub-massive pulmonary embolism remains controversial. Current data do not confirm that thrombolytic therapy decreases mortality in those patients but cannot exclude a clinically significant benefit. A large randomised comparison of heparin and thrombolysis in patients with sub-massive pulmonary embolism is underway to answer this question. Surgical or catheter embolectomy is nowadays only rarely performed in patients with pulmonary embolism. This method can be undertaken in the few patients with persisting shock despite supportive care and who have an absolute contraindication for thrombolytic therapy. Before new data are available there is no special indication for vena cava interruption in patients with massive pulmonary embolism.

**Keywords:** Pulmonary embolism, Right ventricular dysfunction, Echocardiography, Biomarkers, Prognosis, Thrombolysis

## Introduction

Les récentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie classent les embolies pulmonaires (EP) en trois catégories [1]. Les formes graves, définies par un état de choc ou une hypotension artérielle, dont la mortalité initiale est supérieure à 15 % et qui représentent moins de 5 % des cas. Les formes de gravité intermédiaire, qui n'entraînent

ni état de choc ni hypotension mais s'accompagnent d'une dilatation des cavités cardiaques droites ou d'une élévation des marqueurs de dysfonction ou d'ischémie ventriculaire, dont la mortalité serait de l'ordre de 7-10 % et qui représenteraient jusqu'à 20 % des EP. Enfin, les formes de faible gravité, de loin les plus fréquentes, caractérisées

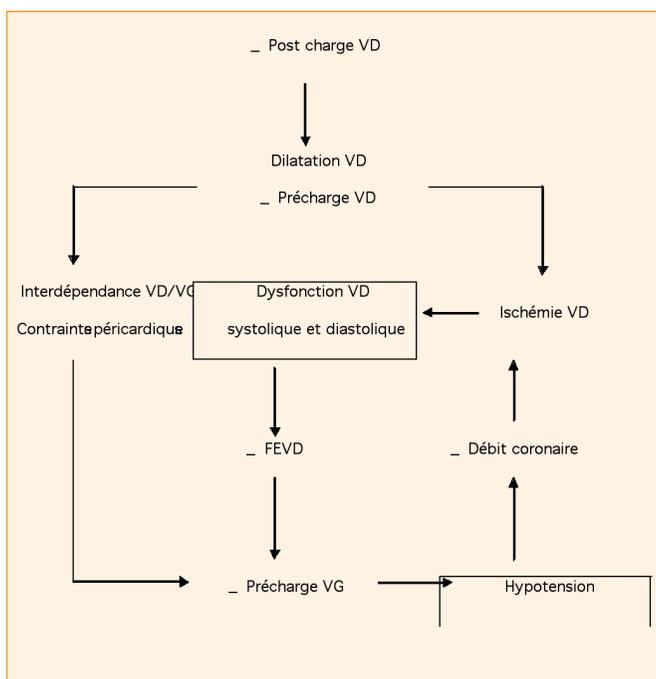
par l'absence de choc, d'hypotension ou de signe de dysfonction ventriculaire droite, dont la mortalité initiale est inférieure à 5 % [1].

## Physiopathologie de l'embolie pulmonaire aiguë

La gravité de l'embolie pulmonaire est directement liée à la survenue d'une défaillance aiguë du ventricule droit secondaire à une augmentation brutale des résistances artérielles pulmonaires induite par l'impaction de caillots fibrinocruoriques dans le lit vasculaire [3]. Cette défaillance ventriculaire droite a pour principales conséquences : une augmentation des pressions télédiastoliques du ventricule droit, une diminution de la précharge du ventricule gauche, une baisse du débit cardiaque gauche et une baisse de la perfusion coronaire (Fig. 1) [4]. Par ailleurs, il existe une relation hyperbolique entre le degré d'obstruction du lit artériel pulmonaire et l'élévation des résistances artérielles pulmonaires chez des patients sans antécédents cardiorespiratoires atteints d'embolie pulmonaire [5]. Lorsque l'obstruction dépasse 50 à 60 % du lit vasculaire pulmonaire, les résistances artérielles pulmonaires augmentent de manière importante et la défaillance cardiaque droite apparaît.

Figure 1

### Physiopathologie de la dysfonction ventriculaire droite au cours d'un embolie pulmonaire



## Evaluation clinique

L'évaluation de la gravité d'une EP s'est longtemps limitée à la recherche de signes cliniques témoignant d'un état de choc cardiogénique associant: hypotension artérielle, signes d'hypoperfusion périphérique et signes d'insuffisance cardiaque droite (tachycardie, turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire.). Dès 1974, Alpert et al. ont identifié sur une série de 144 patients l'état de choc comme étant un important facteur pronostique puisque la mortalité précoce atteignait 32 % chez ces patients alors qu'elle n'était que de 6 % chez ceux ayant une hémodynamique conservée [6]. Ces données ont été confirmées dans deux registres : dans l'étude International Cooperative Pulmonary Embolism Register (ICOPER), la mortalité à trois mois des patients instables hémodynamiquement à l'admission atteignait 58,3 % contre 15,1 % chez les patients stables sur le plan hémodynamique, la constatation d'une hypotension apparaissait par ailleurs comme un facteur de risque indépendant de mortalité [7].

Le registre ICOPER a en effet identifié quatre facteurs de risque indépendants de mortalité liés au terrain sous-jacent: un âge supérieur à 70 ans, l'existence d'un cancer, l'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive [7]. Aujesky et al. [8] ont développé le score Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) dont l'objectif est de prédire la mortalité à un mois après un épisode d'EP. Le score PESI ne tient compte que de critères cliniques et permet de définir cinq « classes » de patients et ainsi de prédire la mortalité à 30 jours : 2,5 % pour les classes I et II, 7 % pour la classe III, 11 % pour la classe IV et 24 % pour la classe V (Tableau 1).

Tableau 1

### Score prédictif de mortalité à 30 jours .....

Facteurs de risque de mortalité	points
- Age	+ 1 par années
- Sexe masculin	+ 10
- Co morbidités	
Cancer	+30
Insuffisance cardiaque	+10
Insuffisance respiratoire chronique	+10
- Données cliniques	
Fréquence cardiaque supérieure à 110b/ mn	+20
Pression artérielle systolique inférieure à 100mmhg	+30
Fréquence respiratoire inférieure à 30 / mn	+20
Désorientation, Obnubilation, Coma	+60
SaO2 inférieure à 90% avec ou sans oxygène	+20
Classe I définie par un score PESI inférieur à 65	
Classe II définie par un score PESI compris entre 65 et 85	
Classe III définie par un score PESI compris entre 86 et 105	
Classe IV définie par un score PESI compris entre 106 et 125	
Classe V définie par un score PESI supérieur à 125	

## Marqueurs de dysfonction ventriculaire droite

En l'absence de signe de gravité clinique et de maladie grave associée, la mortalité hospitalière de l'embolie pulmonaire est généralement inférieure à 5 %. Certaines données suggèrent toutefois que l'obstruction vasculaire pulmonaire appréciée sur l'angiographie ou l'angioscanner spiralé, le retentissement hémodynamique jugé sur l'échocardiographie et certains marqueurs biologiques, pourraient identifier un groupe de malades dont le risque de décès ou de complication est plus élevé malgré l'absence de signe de gravité clinique.

### Obstruction vasculaire pulmonaire comme critère de gravité

Un score d'obstruction a récemment été décrit avec l'angioscanner spiralé [9]. Plusieurs études ont cherché à évaluer sa capacité à prédire le risque de décès mais une seule a concerné exclusivement des malades cliniquement stables. Dans cette étude, parmi les 37 patients dont le score d'obstruction était supérieur à 40 %, 6 étaient décédés par embolie pulmonaire alors qu'un seul des 83 malades dont le score était inférieur à 40 % était décédé [10].

### Appréciation du retentissement hémodynamique Échocardiographie

Ribeiro a montré que la dilatation des cavités droites et l'hypokinésie du ventricule droit à l'échographie semblent associées à une élévation importante de la mortalité [11]. En effet, dans cette étude, la mortalité hospitalière atteignait 14 % chez les patients présentant ces anomalies échographiques alors qu'elle était nulle chez les patients dont l'échographie cardiaque était jugée comme normale. Toutefois, l'état hémodynamique des patients à l'inclusion n'était pas connu précisément, si bien qu'il est difficile de savoir si la dysfonction cardiaque droite était indépendamment associée au pronostic. Ces données préliminaires ont été confortées par de nombreuses études mais l'interprétation des résultats reste difficile compte tenu d'importantes limites méthodologiques: caractère rétrospectif, effectifs réduits, données restreintes sur l'état hémodynamique des patients. Une cohorte prospective de 950 patients ayant bénéficié d'une échographie cardiaque

à l'admission a retrouvé une valeur seuil du rapport VD/VG  $\geq 0,9$  comme un facteur indépendant prédictif de mortalité intra hospitalière [12].

Les progrès constants de l'imagerie et notamment du scanner multibarrette permettent également d'estimer indirectement la dysfonction ventriculaire droite par la mesure du rapport VD/VG. Quelques études ont montré l'intérêt pronostique de cette mesure dans l'embolie pulmonaire mais avec les mêmes limites méthodologiques que les études échocardiographiques [13]. Les résultats de ces études ont été résumés dans une méta-analyse qui a confirmé l'intérêt pronostique de la dysfonction ventriculaire droite chez des patients atteints d'EP sans état de choc [14]. Le risque relatif de mortalité précoce était à 2,5 en présence d'une dysfonction cardiaque droite échographique [15].

### Marqueurs myocardiques:

#### Brain natriuretic peptide et troponine

Plusieurs travaux suggèrent qu'une concentration élevée de brain natriuretic peptide (BNP) pourrait témoigner d'une surcharge ventriculaire droite chez les malades cliniquement stables et permettrait d'identifier ceux qui risquent de développer un état de choc. Dans les 4 études qui ont inclus 244 malades cliniquement stables, le risque relatif de décès hospitaliers était de 9,5 en présence d'une concentration de BNP élevée [17].

Le pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) a été évalué dans 2 études qui ont rassemblé 170 malades cliniquement stables. Le risque relatif de mortalité était de 5,7 en présence d'une concentration élevée de pro-BNP [17]. La troponine, dont l'élévation témoigne d'une ischémie myocardique, a fait l'objet de deux études chez des malades stables, elle est associée à un risque relatif de mortalité hospitalière de 8,3 [17].

### Autres biomarqueurs

Deux nouveaux marqueurs ont récemment été évalués dans l'EP. La protéine heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) est une protéine cytoplasmique fortement exprimée dans le foie et le myocarde, l'élévation du taux plasmatique d'H-FABP, induite par une cytolyse, semble être un marqueur spécifique et sensible de lésion myocardique, justifiant son évaluation dans l'EP. Puls et al. [23] ont ainsi montré sur une série prospective de 107 patients que l'élévation d'H-FABP était un facteur prédictif de mortalité précoce et de complications. Ces données ont été validées chez des patients présentant une EP sans signe de choc cardiogénique où une élévation du taux d'H-FABP  $\geq 6$  ng/mL était un facteur pronostique indépendant de complication

et de mortalité [24]. L'H-FABP n'est toutefois pas un dosage réalisé en routine actuellement et nécessite des études complémentaires.

Enfin, le facteur de croissance Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) a également été évalué dans l'EP [25]. Non exprimé à l'état basal par les myocytes, le GDF-15 est rapidement produit lors de l'élévation des pressions intraventriculaires. Ces résultats préliminaires confirment l'intérêt pronostique éventuel de ce marqueur.

## Diagnostic

La mortalité de l'embolie pulmonaire grave est particulièrement élevée pendant les premières heures qui suivent sa prise en charge. La rapidité du diagnostic est donc un objectif prioritaire. Dans les formes graves, admises en réanimation, la probabilité clinique est souvent forte et la prévalence de l'embolie pulmonaire est généralement supérieure à 70%. Dans ce contexte, il est donc inutile de doser les D-dimères. Positifs, ils n'ont aucune spécificité et un résultat négatif ne permet pas d'éliminer l'embolie pulmonaire avec une sécurité suffisante. Le transport des malades hémodynamiquement instables est associé à un risque important de complications voire même de décès, le diagnostic au lit du malade doit donc être privilégié. L'échographie cardiaque transthoracique dont les performances diagnostiques sont médiocres dans une population non sélectionnée, suspecte d'embolie pulmonaire, peut s'avérer utile chez les malades instables. En effet, la mise en évidence d'une dilatation des cavités droites chez un patient sans antécédent cardiorespiratoire et avec une forte probabilité clinique permet le plus souvent une confirmation diagnostique au lit du malade. En revanche, l'absence de dilatation des cavités droites ne permet pas d'éliminer une embolie pulmonaire mais elle peut faire un diagnostic différentiel notamment un infarctus du ventricule droit, une tamponnade péricardique et une défaillance ventriculaire gauche. La présence de thrombus dans les cavités droites ou l'artère pulmonaire est exceptionnelle et n'est pas nécessaire au diagnostic. Quand il existe des signes de thrombose veineuse, une échographie de compression veines proximales sus-poplitées peut être réalisée au lit et confirme le diagnostic. Chez les patients stables et transportables, il faut réaliser un angioscanner spiralé des artères pulmonaires ou une scintigraphie pulmonaire en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé.

## Comment apprécier la gravité de l'embolie pulmonaire en pratique ?

Les embolies pulmonaires responsables d'un état de choc défini par une hypotension artérielle persistant plus de 15 minutes ou par des signes périphériques de choc nécessitant l'administration de catécholamines sont considérées comme graves. En dehors de cette circonstance, un score de gravité supérieur à 85 est également associé à une mortalité plus élevée. Chez les malades cliniquement stables, les embolies pulmonaires accompagnées d'une dilatation des cavités droites ou d'une concentration de troponine, de BNP ou de pro-BNP élevée, sont possiblement associées à un risque accru de mortalité et nous les qualifierons d'embolies de gravité intermédiaire. S'il est vraisemblablement justifié de les surveiller plus étroitement, il n'est pas certain que leur traitement doit différer de celui des embolies qui ne perturbent pas la fonction ventriculaire droite.

## Prise en charge thérapeutique

### Oxygénothérapie

Quels que soient les mécanismes, l'hypoxémie est en règle générale facilement corrigée par l'oxygénothérapie nasale. Les indications de la ventilation mécanique sont rares. Il s'agit soit de troubles de conscience secondaires au bas débit, soit d'un arrêt cardiorespiratoire. Un faible volume courant et une pression expiratoire nulle sont utilisés afin d'éviter une augmentation trop marquée des pressions intrathoraciques.

### Expansion volémique:

L'utilisation de l'expansion volémique repose sur l'application de la loi de Starling au ventricule droit. Cependant, 2 phénomènes peuvent s'opposer au bénéfice attendu d'un tel traitement sur le débit cardiaque : l'interdépendance ventriculaire qui risque de faire chuter la précharge ventriculaire gauche en raison de la compression des cavités cardiaques gauches par des cavités droites dilatées, et l'ischémie ventriculaire droite secondaire à la diminution du gradient de perfusion coronaire droit liée à l'augmentation des pressions ventriculaires droites. Une amélioration significative de l'index cardiaque après remplissage par 500 ml de macromolécules administrés en 15 minutes a toutefois été rapportée chez 13 patients admis pour embolie pulmonaire associée à une insuffisance circulatoire aiguë [26]. Un remplissage modéré peut donc être recommandé en présence d'une insuffisance circulatoire aiguë liée à une embolie pulmonaire.

**Support inotrope:**

L'indication d'amines vasopressives dans l'EP reste limitée à la persistance de l'état de choc malgré l'expansion volémique. L'utilisation de la dobutamine repose sur ses propriétés pharmacodynamiques et en particulier son effet inotrope positif. Elle augmente l'index cardiaque de plus de 30 % à la posologie de 8 mg/kg / minute chez des patients souffrant d'une EP avec état de choc [27]. Par ailleurs, il existe un rationnel pharmacologique (effet inotrope, amélioration de la perfusion coronaire) et quelques données chez l'animal montrant une amélioration du débit cardiaque [28] en faveur de l'utilisation de la noradrénaline. Son utilisation reste limitée aux patients non améliorés par l'expansion volémique et la dobutamine.

**Traitement anticoagulant**

L'anticoagulation efficace permet de limiter l'extension des caillots et est le traitement de référence de l'EP. Elle doit être débutée dès la suspicion clinique en l'absence de contre-indication [2,29]. Il est maintenant clairement admis que les héparines de bas poids moléculaire et le fondaparinux sont les traitements anticoagulants de première intention des patients atteints d'EP [2,29]. Toutefois, en l'absence de données spécifiques sur l'efficacité et la tolérance de ces molécules, notamment en cas d'association avec la fibrinolyse, il est recommandé de préférer l'héparine non fractionnée chez les patients atteints d'EP grave compliquée d'état de choc [2,29]. La posologie initiale est de 18 UI/KG/H un bolus intraveineux de 50 à 80 UI/KG peut être prescrit avec pour objectif d'atteindre plus rapidement l'effet anticoagulant recherché. Le relais par les anti-vitamine-K est débuté dès que le patient est stabilisé cliniquement [2,29].

**Traitement fibrinolytique :****Effet du traitement fibrinolytique sur l'obstruction artérielle pulmonaire :**

Le traitement fibrinolytique désobstrue l'artère pulmonaire plus rapidement que l'héparine. Dans une étude randomisée, l'obstruction vasculaire pulmonaire, estimée par un score angiographique dont le maximum est de 34 points, diminuait significativement de 28,3 ± 2,9 points à 24,8 ± 5,2 points après deux heures de traitement par l'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA) (ActilyseW)

alors qu'aucune modification n'était observée avec l'héparine [30]. Cette différence persiste 24 heures après le début du traitement mais disparaît au bout de 7 jours [30]. La désobstruction se traduit par une amélioration des paramètres hémodynamiques (baisse des résistances artérielles pulmonaires, de la pression artérielle pulmonaire moyenne et amélioration de l'index cardiaque) avec le rtPA, alors qu'ils ne se modifiaient pas significativement avec l'héparine [30].

**Effet du traitement fibrinolytique sur la mortalité :**

Plusieurs études ont comparé l'héparine et le traitement fibrinolytique dans le traitement de l'EP. Leurs résultats ont été résumés dans plusieurs méta-analyses [31-32]. Celle publiée par Wan et al. regroupe 11 études ayant inclus 758 patients présentant des EP de gravité variable [31]. Les études ayant inclus, non exclusivement, des patients en état de choc (cinq études, 254 patients) montrent une réduction significative de mortalité ou de récurrence d'EP pour les patients thrombolysés (9,4 % contre 19 %).

Plusieurs études ont comparé les traitements thrombolytiques et leurs modalités d'administration [33—34]. Leurs résultats ont été intégrés dans une méta-analyse récente évaluant l'efficacité de trois régimes de thrombolyses: alteplase en perfusion continue (100 mg en 2 heures), alteplase en bolus (0,6 ml/kg en 15 minutes) et streptokinase [35]. Cette méta-analyse ne montre pas de différence d'efficacité entre les trois schémas thérapeutiques mais montre un taux de décès moins important chez les patients traités par l'alteplase en perfusion continue par rapport aux deux autres régimes.

Les recommandations européennes et nord-américaines considèrent la thrombolyse comme le traitement de première ligne des EP avec état de choc ou hypotension persistante en l'absence de contre-indications.

A noter que l'alteplase ne nécessite pas de précaution ni de monitoring du fibrinogène et du TCA avant d'introduire le traitement anticoagulant après la thrombolyse.

**Complications hémorragiques :**

Les complications hémorragiques graves sont plus fréquentes chez les patients fibrinolisés, mais la différence n'apparaît pas significative, sauf dans la méta-analyse de Thabut [36].

La majorité des complications graves et l'excès de saignements chez les malades fibrinolisés sont le fait des essais qui ont fait appel à des explorations invasives et à une surveillance hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit pendant la fibrinolyse. Les facteurs qui augmentent le

risque d'hémorragie sévère sont l'âge plus de 70 ans et les procédures diagnostiques invasives.

#### **Modalités d'administration du traitement fibrinolytique :**

Les posologies des différents fibrinolytiques qui ont été validées dans l'embolie pulmonaire, sont les suivantes :

urokinase : 2 millions d'unités administrées par voie veineuse pendant 2 heures ;

streptokinase : 1,5 millions d'unités administrées en 2 heures par voie veineuse périphérique ;

rtPA : 10 mg administrés par voie intraveineuse directe suivis de 90 mg administrés en 2 heures par voie veineuse périphérique.

Dans tous les cas, la perfusion d'héparine est interrompue pendant la fibrinolyse et reprise dès que le TCA est inférieur à 2 fois le temps du témoin.

Les points de ponction veineuse et artérielle doivent être soigneusement comprimés.

#### **Fibrinolyse et embolie pulmonaire de gravité intermédiaire :**

Une étude multicentrique, prospective, randomisée en double insu européenne PEITHO, est actuellement en cours. Elle doit inclure 1100 patients présentant une embolie pulmonaire sans état de choc avec une dysfonction cardiaque droite définie par la présence d'une dilatation du ventricule droit ( $VD/VG \geq 0,9$ ) associée à une élévation de la troponine. Les patients sont randomisés pour recevoir un bolus de tenecteplase relayé par une HNF, soit de l'HNF et un placebo. En attendant la publication des résultats de cet essai, la thrombolyse n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des EP de gravité intermédiaire [2,29].

#### **Désobstruction artérielle pulmonaire mécanique :**

La désobstruction chirurgicale artérielle pulmonaire n'est indiquée que dans des situations exceptionnelles : contre-indication absolue à la thrombolyse ou échec de thrombolyse.

La technique de référence reste l'embolectomie chirurgicale sous circulation extracorporelle. Sur une petite cohorte prospective de 40 patients, elle semble réduire la mortalité par rapport à la répétition d'une thrombolyse [38]. Le pronostic de ces patients est dramatique et la mortalité hospitalière reste de l'ordre de 30—40 % [39]. L'embolectomie par cathéter est une alternative mais il existe peu de données sur cette technique de sauvetage souvent associée à une fibrinolyse in situ rendant difficile l'interprétation d'un éventuel succès.

#### **Place de l'interruption de la veine cave inférieure :**

Dans l'état actuel des connaissances, les indications de l'interruption cave n'ont aucune particularité dans les embolies pulmonaires graves. Les indications actuellement reconnues sont les embolies pulmonaires (avec ou sans thrombose veineuse détectée) accompagnées d'une contre-indication absolue aux anticoagulants) et les récidives sous traitement bien conduit.

## **Conclusion**

La létalité de l'embolie pulmonaire grave reste particulièrement élevée, surtout dans les premières heures après l'admission à l'hôpital. Le diagnostic doit être rapide et être réalisé au lit du malade dans la majorité des cas. Sauf contre-indication le traitement de ces formes graves associe traitement symptomatique, héparine et traitement fibrinolytique. La situation des embolies de gravité intermédiaire est beaucoup plus confuse.

La puissance des études disponibles ne permet ni d'affirmer ni d'exclure un bénéfice cliniquement significatif de la fibrinolyse dans cette circonstance

## **Bibliographie**

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *EUR HEART J* 2008;29:2276-315.
2. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974 ;65:534-43. 8
3. Sanchez O, Meyer G. Diagnostic and Treatment of Pulmonary embolism related acute pulmonary artery hypertension. *Rev Mal Respir* 2003;20:S18-25. 9
4. Azarian R, Wartski M, Collingnon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980-3. 10
5. Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80. 11
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:91386-9. 3

7. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
8. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1415-20.
9. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, Van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803
10. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479—87.
11. Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008;133:358—62.
12. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276—80.
13. [13]. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569—77.
14. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798—803.
15. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerar P, Dondelinger RF, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60: 956—61.
16. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
17. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649—53.
18. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425—30.
19. Lega JC, Lacasse Y, Lakhali L, et al. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009;64:869—75.
20. Becattini C, Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost* 2008;100:747—51.
21. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:974—82.
22. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224—9.
23. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150—7.
24. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1018—25.
25. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-4.
26. [26]. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, et al. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985;13:1009—12.
27. Hirsch LJ, Rooney MW, Wat SS, et al. Norepinephrine and phenylephrine effects on right ventricular function in experimental canine pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:796—801.
28. [28]. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:454-545.
29. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C,

- Pengo V, Visioli O et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6.
30. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744—9.
  31. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:
  32. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:239—45.
  33. Goldhaber SZ, Loscalzo J. Urokinase versus tissue plasminogen activator in pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:915.
  34. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;26:864—74.
  35. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardio* 2002;40:1660-7 .
  36. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;106:712-7.
  37. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006 ;129 :1043-50.
  38. Meyer G , Tamisier D , Sors H, et al . Pulmonary embolectomy : a 20 - year experience at one center . *Ann Thorac Surg* 1991;51:232-6.

# PRECONDITIONNEMENT ISCHEMIQUE MYOCARDIQUE: MECANISMES MOLECULAIRES ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

H.Gacem, D.Benzaroual, M. el Hattouï  
Service de cardiologie  
Hôpital Ibn Tofail Chu Mohammed VI - Marrakech

## Résumé

L'infarctus du myocarde demeure la principale cause de mortalité dans le monde malgré le développement des unités de soins intensifs cardiologiques et des procédures de revascularisation précoce. Expérimentalement, il est possible de limiter l'étendue des dommages myocardiques par des séquences brèves d'ischémie reperfusion ce qui définit le préconditionnement ischémique, ou par l'utilisation de certaines substances chimiques (soit avant l'ischémie réalisant un préconditionnement pharmacologique ou adjuvantes à la reperfusion, c'est le post conditionnement) qui peuvent aboutir au même effet cardioprotecteur. La mitochondrie joue un rôle incontournable par la mise en jeu des mécanismes et des voies de signalisation intracellulaires. Dans cet article de mise au point, nous allons essayer d'éclaircir les concepts physiopathologiques sous jacents et citer quelques implications cliniques et thérapeutiques.

**Mots-clés :** Ischémie-reperfusion- préconditionnement ischémique-mitochondrie

## Abstract

*Myocardial infarction remains the leading cause of death worldwide despite the development of coronary care units and early revascularization procedures. Experimentally, it is possible to limit the extent of myocardial damage by sustained bursts of ischaemia reperfusion what defines ischemic preconditioning, or by the use of certain chemicals (either before ischemia or pharmacological preconditioning making an adjuvant to reperfusion, the post conditioning) which can lead to the same cardioprotective effect, the mitochondrion plays a vital role by bringing into play mechanisms and intracellular signaling pathways. In this article focus, we will try to clarify the underlying pathophysiological concepts and give some clinical and therapeutic implications.*

**Keywords:** Ischemia-reperfusion, ischemic preconditioning, mitochondria

## Introduction

De nos jours, on remarque de plus en plus une augmentation concrète de la fréquence des maladies cardiovasculaires à cause du changement de mode de vie et des habitudes alimentaires. Une prévention large allant de la lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires jusqu'à la limitation des dégâts d'une éventuelle atteinte myocardique est indispensable.

Au cours du syndrome coronarien aigu avec sous décalage du segment ST, l'occlusion complète d'une artère coronaire peut engendrer en fonction du degré de l'ischémie et de sa durée, une lésion du myocarde suppléé par ce vaisseau, aboutissant à la nécrose cellulaire et à l'infarctus du myocarde. Le traitement essentiel est de parvenir à une reperfusion optimale le plus rapidement possible et de restaurer un flux sanguin qui peut sauver le tissu ischémique avant qu'il ne soit irréversiblement lésé. Cependant, il a été démontré que cette reperfusion en elle-même déclenche

les processus qui causent la mort cellulaire. Ainsi l'étendue du myocarde infarci est le résultat des lésions causées par l'ischémie et la reperfusion.

De nombreuses études et interventions expérimentales ont été pratiquées sur des modèles animaux pour mettre en évidence la lésion d'ischémie-reperfusion et modifier profondément son degré dans le but d'une meilleure protection myocardique.

## Définition du concept d'ischémie-reperfusion

Les travaux dans ce domaine ont été centrés principalement sur le myocarde. Au niveau de cet organe, une ischémie expérimentale de moins de 20 minutes, suivie d'une reperfusion est sans dommages, tandis que plus de 45 minutes d'anoxie entraînent inévitablement les lésions

dites d'ischémie-reperfusion. Bien que la conséquence de l'ischémie ait été examinée de près, l'existence d'une lésion de reperfusion en tant qu'entité distincte n'a été mise en évidence qu'à la fin du siècle dernier. Des recherches ultérieures ont clairement établi que les lésions nécrotiques résultant de la perturbation du métabolisme énergétique de la cellule myocardique se reproduisent même durant la reperfusion qui est considérée comme une condition salvatrice incontournable. Réalisant le phénomène de « no reflow », une des conséquences délétères de la reperfusion, cette non amélioration du flux coronaire après une revascularisation fait intervenir plusieurs troubles au niveau des micro vaisseaux: la vasoconstriction artériolaire, l'œdème des cellules endothéliales restreignant la lumière vasculaire, la participation des plaquettes produisant la thromboxane et la sérotonine et aggravant la stase par agrégation plaquettaire, les embolies distales ainsi que le rôle du complément entre autres mécanismes moléculaires. A partir de toutes ces interprétations, une conception révolutionnaire émergerait : le préconditionnement.

## Qu'est ce que le préconditionnement ?

Le préconditionnement a été décrit depuis plus d'une vingtaine d'années par Murry et al comme étant une réponse adaptative traduisant la capacité d'un organe à développer et à mettre en place des mécanismes de protection vis-à-vis des différentes conséquences de l'ischémie cellulaire. Expérimentalement, la réalisation préalable des périodes d'ischémies brèves de cinq minutes, espacées de périodes de reperfusion de cinq minutes induit une protection endogène et ne produit pas une aggravation de la taille de l'infarctus. Dans ce même travail, les auteurs ont montré que cette protection disparaissait si l'occlusion coronaire était prolongée à plus de trois heures. Ils ont déduit que le PC myocardique peut empêcher la mort cellulaire, comme il peut en retarder la survenue, d'où l'intérêt d'une reperfusion précoce.

Ce concept a depuis lors été confirmé chez de nombreuses espèces et notamment chez l'homme chez qui il a été décrit pour la première fois en 1993.

Cette protection myocardique endogène déclenchée classiquement par une courte ischémie, peut être induite par une grande variété non pharmacologique tels que l'hypoxie, le stress thermique, le pacing rapide ou la distension volumique du myocarde. Plusieurs manipulations de substances médicamenteuses peuvent aussi stimuler le signal protecteur tels que l'administration de l'adénosine,

de bradykinine, de l'endotheline, l'opioïde, et les halogénés; c'est le préconditionnement pharmacologique.

Le préconditionnement (PC) ischémique et le PC pharmacologique partagent des mécanismes biochimiques similaires, agissant sur le cœur dans les conditions normales. Il existe deux fenêtres de protection.

### Le PC précoce et tardif :

Plusieurs auteurs ont montré que la protection induite par une séquence d'ischémie reperfusion brève était biphasique :

Une première phase immédiate correspondant au PC conventionnel survenant dans les deux premières heures après une ischémie de courte durée.

Une seconde phase, tardive, survenant après une période réfractaire d'environ 24 heures.

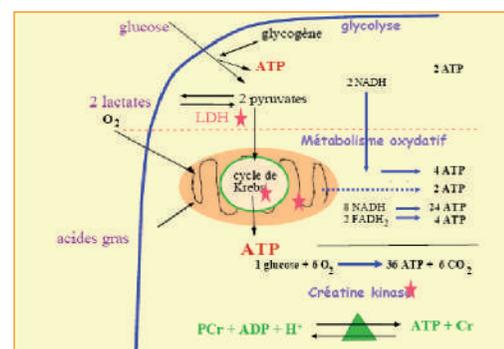
En pratique, si plus de 3 heures s'écoulent entre l'épisode ischémique initial et l'occlusion coronaire prolongée, il n'y a plus de limitation de la taille de l'infarctus. Mais si l'on attend 24 heures pour réaliser une occlusion prolongée, on voit réapparaître un effet protecteur de l'ischémie inductrice : c'est le PC tardif ou seconde fenêtre de protection.

## Voies de production d'énergie de la cellule myocardique

Le myocarde est le tissu le plus oxydatif de l'organisme. Pour soutenir la demande de l'organisme, il doit en permanence ajuster ses synthèses d'énergie. Des altérations du métabolisme du myocarde sont intriquement associées à toutes les pathologies cardiaques.

L'adénosine triphosphate (ATP) est le donneur d'énergie ubiquitaire de la cellule. Il contrôle aussi bien les mécanismes cellulaires vitaux tels que la synthèse protéique, le flux ionique, les cascades de signalisation, la croissance et la prolifération cellulaire que l'activité contractile des cardiomyocytes qui sera suivie d'une relaxation.

Figure 1  
voies métaboliques de la cellule myocardique



PRECONDITIONNEMENT ISCHEMIQUE MYOCARDIQUE:  
MECANISMES MOLECULAIRES  
ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

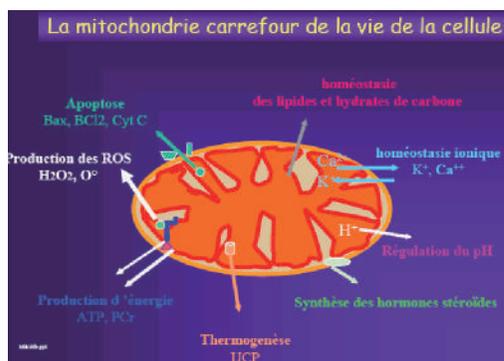
Ce couplage contraction- relaxation nécessite des échanges cytosoliques en  $Ca^{2+}$  assurés par la SERCA, la  $Ca^{2+}$ -ATPase du réticulum sarcoplasmique. Ce transport de  $Ca^{2+}$  implique une dépense importante d'énergie. De plus, la cellule cardiaque étant une cellule excitable, elle contient un nombre important de pompes

et d'échangeurs ioniques qui contribuent également à la consommation d'énergie. L'ATP est produit dans le myocarde par deux voies métaboliques différentes qui sont d'ailleurs reliées entre elles : les phosphorylations oxydatives et la glycolyse. Bien que les premiers représentent dans les conditions normales le processus principal de la production d'ATP (Figure 1).

La mitochondrie est le lieu de convergence de toutes ces voies métaboliques de la dégradation des substrats oxydatifs. Elle est constituée d'une membrane riche en récepteurs hautement spécialisées. Elle représente le carrefour de vie de la cellule myocardique en assurant plusieurs fonctions telles que l'homéostasie ionique, la thermogénèse, la production d'énergie, la synthèse des hormones et l'apoptose (Figure 2).

Figure 2

fonctions des mitochondries du cardiomyocyte.



## Les mécanismes moléculaires impliqués

Une spécificité de la physiologie du myocarde est une très grande variabilité des régimes de travail. La cellule cardiaque dispose de mécanismes efficaces permettant d'adapter ses flux d'énergie et sa consommation d'oxygène à la demande et dans les situations de stress oxydatif ou d'ischémie.

## Voies de signalisation intracellulaire :

On estime aujourd'hui que le mécanisme d'action de PC est complexe et incomplètement élucidé à ce jour. Il est classiquement admis que les inducteurs « trigger » entraînent des modifications intracellulaires, « les médiateurs », aboutissant à des cibles pharmacologiques « les effecteurs ». En 1991 des auteurs ont étudié par une approche pharmacologique l'activation possible de voies de signalisation intracellulaire. Ils ont pu inhiber le PC ischémique chez le lapin in vivo par administration d'antagoniste des récepteurs à l'adénosine. Ils ont montré que le prétraitement avec de l'adénosine pouvait induire une protection similaire au PC ischémique.

Par la suite, de nombreuses études expérimentales pharmacologiques ont été réalisées pour caractériser les médiateurs, les récepteurs et les effecteurs qui peuvent être impliqués dans les voies de signalisation du PC. Ainsi il a été mis en évidence que des médiateurs endogènes libérés localement lors de l'induction du PC par une ischémie brève ou par des agonistes pharmacologiques, tels que l'adénosine, noradrénaline, acétylcholine, bradykinine, endothéline et opioïdes, le monoxyde d'azote NO et les radicaux libres d'oxygène RLO stimulent des récepteurs membranaires des myocytes couplés à la protéine G et des récepteurs à activité tyrosine kinase. La stimulation de ces récepteurs conduit à l'activation intracellulaire de protéines kinases : protéines kinases C et les AMP kinases activées par les protéines cytosoliques ou membranaires mitochondriales (Figure3).

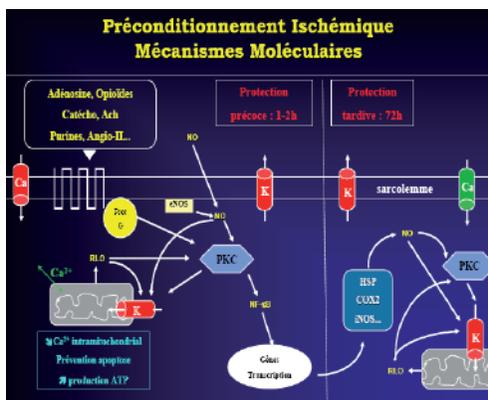
## Rôle de l'adénosine :

L'adénosine est un métabolite cellulaire issu en majeure partie de la dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP). Lors d'une ischémie, l'adénosine est libérée dans le milieu extracellulaire et se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques. Deux sous-types de récepteurs ont été décrits dans le système cardiovasculaire : les récepteurs A1 situés principalement sur le myocarde et les récepteurs A2 situés principalement sur les cellules musculaires lisses vasculaires.

La stimulation des récepteurs A2 vasculaires est responsable en partie de la vasodilatation coronaire observée dans le myocarde ischémique.

L'utilisation d'agonistes et d'antagonistes spécifiques a permis de démontrer la responsabilité des récepteurs myocardiques A1 dans le preconditionnement. L'adénosine représente le meilleur médiateur dans l'activation d'une cascade de réactions biochimiques aboutissant à une meilleure cardioprotection.

Figure 3  
voies de signalisation du PC avec ses deux fenêtres  
précoce et tardive.



### Rôle du monoxyde d'azote NO :

Le monoxyde d'azote est la molécule clé dans la régulation cardiovasculaire, Le rôle de NO dans le preconditionnement a été bien identifié grâce à des preuves expérimentales importantes pratiquées dans le cadre de la lésion d'ischémie reperfusion. Ainsi la perfusion du monoxyde d'azote est considérée maintenant comme une méthode permettant de limiter l'étendue de la lésion d'une ischémie délétère.

Le NO peut agir en tant que trigger via la NO synthase avec possible production de RLO, comme il pourrait agir en tant que médiateur.

Le NO pourrait être bénéfique de NO sur le myocarde ischémique par plusieurs voies : il bloquerait l'influx du  $Ca^{++}$  dans la cellule myocardique, bloquerait les effets Beta adrénergiques, diminuerait l'activité contractile et la consommation d' $O_2$  du myocarde et il ouvrirait les canaux K-ATP ase. Ces effets pourraient diminuer la surcharge intracellulaire en calcium et la perte d'ATP que l'on observe dans l'ischémie myocardique.

### Rôle de L'AMPK

L'AMPK (AMP-activated protein kinase) a été pour la première fois, identifiée en 1975 comme étant une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol et des acides gras, Ce n'est, cependant, qu'en 1994 que l'AMPK grâce à son clonage est alors apparue comme un senseur métabolique incontournable permettant l'ajustement précis des besoins et disponibilités énergétiques cellulaires. C'est le rapport AMP/ATP qui détermine l'activation de l'AMPK en réponse aux épisodes de stress énergétique comme l'absence de glucose, l'exercice physique, l'ischémie ou l'hypoxie. Une fois activée, l'AMPK participe au maintien de l'**homéostasie énergétique** cellulaire en contrôlant, à court terme, l'activité de certaines enzymes

et à long terme, l'expression de certains gènes, la plupart impliqués dans le métabolisme énergétique. Ainsi, afin de réajuster la balance énergétique cellulaire, l'activation de l'AMPK stimule des voies cataboliques impliquées dans la synthèse d'ATP (oxydation des acides gras, glycolyse) et inhibe des voies anaboliques ou consommatrices d'ATP (synthèse des protéines, de cholestérol et des acides gras) Ce système senseur du métabolisme énergétique constitue un mécanisme de survie cellulaire hautement conservé chez les eucaryotes.

### Canaux K+ ATP et échanges ioniques :

Les canaux sensibles à l'ATP ont été découverts il y a plus d'une vingtaine d'années dans la membrane sarcolemmale des cardiomyocytes (sarc K ATP). Leur ouverture entraîne une sortie de potassium vers le milieu extracellulaire et une entrée cellulaire de  $Na^+$  via l'échangeur  $Na^+/H^+$  dont découle un raccourcissement du potentiel d'action, avec une dépolarisation et lyse cellulaire.

Par la suite d'autres K ATP situées au sein de la membrane mitochondriale (K ATP mito) ont été mises en évidence récemment dans le cœur de souris.

Au cours de l'ischémie, l'arrêt du métabolisme oxydatif entraîne la production d' $H^+$  conduisant à une acidose cellulaire et une libération excessive intracellulaire en radicaux libres d'oxygène (RLO) ce qui serait responsable d'une modulation d'activité enzymatique de la cellule avec chute d'activité Na/K-ATP ase et l'augmentation des entrées de  $Na^+$ . L'excès de sodium provoque à son tour un influx cellulaire en calcium par activation de l'échangeur  $Na^+/H^+$  et  $Ca^{2+}/2Na$  et des canaux calcique dihydropyridines (DHP).

Après une ischémie de courte durée, l'augmentation de la concentration d'ions calcium est rapidement rétablie à un niveau physiologique lors de la reperfusion avec diminution de production des ions  $H^+$  et une élévation du PH intracellulaire. En revanche après une ischémie de longue durée, la cellule ne parvient pas à restaurer l'homéostasie calcique.

Par ailleurs, en même temps que se produit une élévation de la concentration de calcium cytosolique, le  $Ca^{2+}$  augmente au niveau de la mitochondrie, ce qui entraîne l'ouverture d'un canal mitochondrial appelé (PTP) impliqué récemment dans la mort cellulaire (Figure 4).

L'implication des K ATP dans la cardioprotection a longtemps reposé sur des arguments pharmacologiques. Il a été démontré que le glibenclamide bloque aussi bien les (K ATP mito) que les (K ATP sarc) et rend impossible le preconditionnement du myocarde. Bien que certains

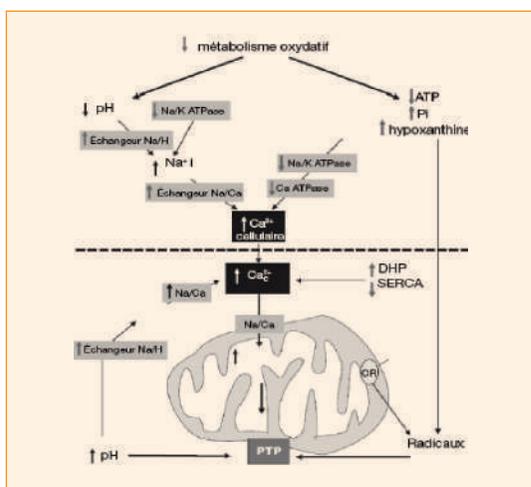
## MISES AU POINT

PRECONDITIONNEMENT ISCHEMIQUE MYOCARDIQUE:  
MECANISMES MOLECULAIRES  
ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

travaux expérimentaux laissent encore apparaître une participation possible des (K ATP sarc) dans la cardioprotection, il est communément admis que les (K ATP mito) ont un rôle primordial. En effet, leurs spécificité pharmacologique avec des agonistes (nicorandil) et des inhibiteurs spécifiques a permis d'établir l'implication des mito K ATP dans la signalisation du PC.

Figure 4

les dysrégulations ioniques au cours de l'ischémie et la reperfusion, plusieurs événements concourent à sensibiliser le PTP au cours de l'ischémie reperfusion : l'excès de  $Ca^{2+}$  la remontée de PH et la production de RLO.



Le rôle d'effecteur des mito K ATP dans les mécanismes de cardioprotection est sous-entendu par :

- » la capacité de contrôler la concentration en calcium et d'éviter la surcharge calcique matricielle.
- » La régulation du volume matriciel qui est la clé de la mort cellulaire.
- » L'inhibition d'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTPm) mitochondrial.

### Inhibition du pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondrial :

Les mitochondries possèdent un canal non spécifique situé dans la membrane interne nommé pore de transition de perméabilité mitochondriale. Lors de la reperfusion post-ischémique, l'ouverture de ce canal est facilitée. Elle se caractérise par la perte de l'imperméabilité originelle de la membrane mitochondriale interne, laquelle est à l'origine de trois phénomènes concomitants :

- » Un gonflement de la matrice.
- » Un effondrement du potentiel de la membrane mitochondriale.
- » Un relargage de produits matriciels et intermembranaires mitochondriaux.

Le gonflement de la matrice induit une rupture de la membrane externe, à l'origine d'une fuite dans le cytoplasme de molécules dont le cytochrome c, l'AIF (apoptosis-inducing factor), et des agents proapoptotiques qui activent les voies finales de l'apoptose.

Il est maintenant admis que le PTP est fermé dans les conditions normales, et s'ouvre lors d'une souffrance intense de la mitochondrie.

L'implication de l'inhibition du PTP dans la cardioprotection a été mise en évidence *in vitro* puis *in vivo*. Tout récemment, il a été également démontré que ce même mécanisme était à l'origine de la réduction de la taille de l'infarctus.

L'inhibition du PTP se manifeste par le fait que les mitochondries isolées des cardiomyocytes de la zone de myocarde à risque sont capables de tolérer des surcharges calciques plus importantes avant que ne survienne la perméabilité de transition. Expérimentalement, il a été démontré que l'ischémie préconditionnante de courte durée entraîne une ouverture transitoire de ce canal PTP. Ce qui orientera le destin de la cellule myocardique vers la récupération et la survie en cas d'ischémie délétère. Des interventions pharmacologiques sont également capables de protéger le myocarde des conséquences de l'ischémie-reperfusion en modulant son ouverture. En particulier des agents anesthésiques tels que le propofol ou les gaz halogénés (également activateurs des mito K-ATP) protègent le myocarde tout en inhibant par un mécanisme d'action indirecte le PTP renforçant ainsi son rôle d'effecteur.

### Implications cliniques

**Angor préinfarctus :** La présence d'épisodes itératifs d'ischémie chronique dans l'anamnèse est une forme de preconditionnement clinique ; Trois études récemment publiées ont le mérite d'avoir abordé le sujet de l'existence du preconditionnement et de son efficacité chez l'homme. Des auteurs ont analysé rétrospectivement les données de l'essai multicentrique dont le but était la comparaison de l'efficacité d'un traitement de revascularisation (anistreplase) et du (rt-PA) (ou la combinaison des deux) dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Ils ont observé une diminution de la taille de l'infarctus (courbes des créatines phosphokinases et étendue des ondes Q sur l'électrocardiogramme) et de la mortalité hospitalière

chez les patients qui avaient présenté un angor avant l'infarctus. Des recherches ultérieures ont observé une amélioration de la fonction contractile segmentaire et globale, au cours du premier mois postinfarctus chez des patients ayant présenté un infarctus de topographie antérieure et ayant souffert d'un angor préalable. Ottani et al. ont noté une diminution du taux cumulé des créatines phosphokinases-MB, dans les 24 heures suivant un infarctus chez les patients ayant présenté un angor préalable.

**Angioplastie transluminale :** Première inflation courte responsable d'une ischémie brève suivie d'une reperfusion par une désinflation est capable d'induire un préconditionnement ischémique.

**Dans la chirurgie cardiaque :** Le préconditionnement chez l'homme a également été étudié lors de pontages aorto-coronaires. Après mise en route de la circulation extracorporelle, des dosages enzymatiques des troponines et du contenu myocardique en ATP ont été réalisés par des biopsies myocardiques sur dix cœurs préalablement préconditionnés par deux clampages aortiques, d'une durée de 2 minutes, espacés de 3 minutes de déclampage, et comparés à dix cœurs témoins. Le taux d'ATP myocardique mesuré à l'issue de cet essai était significativement plus élevé et le taux des troponines était plus bas dans les cœurs préconditionnés que dans les cœurs témoins, suggérant que les cœurs préconditionnés avaient été protégés.

**Rôle de la température :** La température est également un déterminant majeur de la taille de l'infarctus, en effet, il a été montré chez le lapin que la taille de l'infarctus, normalisée par rapport à la taille de la zone à risque, est bien corrélée, dans une gamme de température physiologique, à la température centrale de l'animal. L'hypothermie semble avoir deux actions complémentaires ;

- » Elle induit une chute du métabolisme et donc de la dépense énergétique ; ce principe est largement utilisé en chirurgie cardiaque et en transplantation. Le cœur refroidi dans un milieu à 4°C peut ainsi patienter jusqu'à 6 heures sans altération de sa viabilité.
- » Elle aurait un effet cardioprotecteur, même pour de faibles variations de température, comme c'est le cas pour une hypothermie modérée autour de 35°C.

## Implications thérapeutiques: préconditionnement pharmacologique

Les premières retombées thérapeutiques de la connaissance des mécanismes de préconditionnement ischémique, en particulier le rôle des mito K-ATP et du PTP sont d'ores et déjà perceptibles. En effet plusieurs molécules activatrices des mito K-ATP sont utilisées en clinique. Le nicorandil, à la fois donneuse de NO et activatrice des canaux mito K-ATP, est largement prescrites en Europe avec une efficacité anti angineuse reconnue. Expérimentalement, l'effet cardioprotecteur du nicorandil a été largement étudié, ainsi l'étude IONA (impact of nicorandil in angina) qui a montré sur plus de 5000 patients coronariens stables que le nicorandil diminuait significativement la survenue des événements est la première démonstration forte, en clinique de l'effet cardioprotecteur de type pharmacologique.

Un autre domaine d'application du bénéfice myocardique des activateurs des mito K-ATP, en particulier en chirurgie cardiaque (pontage coronaire ou chirurgie valvulaire), est illustré initialement par l'utilisation de certains opioïdes, tels que la morphine, le fentanyl et certains de ses dérivés (alfentanyl, sulfentanyl), ces derniers avaient des effets favorables sur la récupération des malades. Expérimentalement, le préconditionnement (et plus récemment le post conditionnement) pharmacologique par les agents anesthésiques halogénés est bien établi. Cela est directement visible chez l'homme, si l'on analyse les conséquences de l'ischémie prolongée consécutive à une CEC. Plusieurs études vont toutes dans le sens d'un effet bénéfique des halogénés au cours d'une chirurgie cardiaque se traduisant par une moindre cytolys myocardique, une amélioration des paramètres de la fonction myocardique ou de durée de séjour. Le bénéfice d'un postconditionnement par les halogénés en fin de CEC a également été rapporté. Les auteurs ont également montré une supériorité du Sevoflurane, et du desflurane sur le propofol, par deux études cliniques, la première étude compare deux groupes de patients opérés de pontage coronarien. Ils ont remarqué un taux de troponine plus faible chez le groupe ayant reçu du Sevoflurane. La deuxième étude chez des patients à haut risque cardiovasculaire (70 ans, tritronculaires, fraction d'éjection < 50%) : il a été montré une augmentation du débit cardiaque postopératoire, une diminution des besoins en support inotrope et une amélioration de la fonction ventriculaire gauche chez les patients ayant reçu

PRECONDITIONNEMENT ISCHEMIQUE MYOCARDIQUE:  
MECANISMES MOLECULAIRES  
ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

le sevoflurane et desflurane par rapport au groupe de patient mis sous propofol.

Rappelons que les voies d'entrée du calcium dans les mitochondries sont principalement le canal d'échange  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ (NHE) et le canal calcique unipolaire. L'importance du  $\text{Ca}^{2+}$ , des ROS et du mPTP dans la mort cellulaire. Le cariporide: inhibiteur de l'échangeur (NHE) utilisé expérimentalement, sur des modèles animaux comme cardioprotecteur, ce bénéfice en termes de protection myocardique a même été retrouvé en clinique humaine, malheureusement une augmentation concomitante des accidents cérébraux a stoppé son utilisation.

Les inhibiteurs calciques sont largement utilisés en pratique clinique et peuvent réduire l'infarctus du myocarde (IDM). Les calcium-bloqueurs dihydropyridines tels la nifédipine n'ont pas été démontrés efficaces pour limiter l'IDM à la phase aiguë alors que le diltiazem et le vérapamil ont montré leur effet bénéfique comme substances médicamenteuses induisant un preconditionnement pharmacologique, en particulier sur la récupération de la fonction contractile après IDM

L'effet cytoprotecteur de la cyclosporine A (CsA) sur des cardiomyocytes en culture soumis à une hypoxie réoxygénation est connu depuis plus de dix ans. Ce n'est que plus récemment qu'il a été mis en évidence que la CsA, administrée avant une ischémie expérimentale est capable de réduire l'étendue de l'infarctus et de limiter l'apoptose, en inhibant spécifiquement l'ouverture du pore de perméabilité mitochondrial (PTPm). Egalement, il a été montré que l'utilisation de NIM8111, un dérivé nom immunosuppresseur de CsA, avait les mêmes effets bénéfiques. Il est particulièrement intéressant de noter que telles interventions pharmacologiques restent tout aussi efficaces, qu'elles aient lieu avant l'ischémie ou au moment de la reperfusion ce qui laisse entrevoir d'intéressants espoirs thérapeutiques. Il faut quand même souligner que le bénéfice clinique de thérapeutiques visant à inhiber l'ouverture du PTP à la reperfusion n'a, à ce jour, jamais été évalué. En revanche, d'autres stratégies de post conditionnement pharmacologique sont à l'étude. L'étude GIPS-2 actuellement en cours, (Glucose-insulin-potassium study2) projette d'évaluer sur plus de 1000 patients le bénéfice de l'association glucose-insuline-potassium (GIK) comme thérapeutique adjuvante à la revascularisation à la phase aiguë de l'infarctus. Le mécanisme par lequel le GIK

pourrait protéger le myocarde paraît être très proche de celui du preconditionnement ischémique classique.

Les bêtabloquants ont également fait preuve de leur efficacité dans la prévention de l'ischémie myocardique en périopératoire chez les malades coronariens.

L'antioxydant N-acétylcystéine ciblant les radicaux libres a un effet cardioprotecteur, Dans le contexte clinique, deux petites études ont démontré cet avantage. Toutefois, des essais à plus grande échelle sont nécessaires pour évaluer leurs application et leurs efficacité dans une population plus large de patients.

## Conclusion

Le preconditionnement ischémique (PI) s'est révélé être une puissante méthode susceptible d'améliorer la protection contre les lésions d'ischémie/reperfusion (I/R) dans le myocarde. Décrit initialement chez l'animal puis secondairement chez l'homme. Spécifiquement, les tissus preconditionnés montrent des besoins énergétiques réduits, un métabolisme énergétique modifié, une meilleure homéostasie électrolytique et une réorganisation génique, ce qui conduit au concept de « tolérance ischémique » et aussi une « tolérance à la reperfusion » avec une libération moindre d'intermédiaires réactifs dérivés de l'oxygène, une apoptose réduite et une meilleure perfusion microcirculatoire, comparativement au tissu non preconditionné. De nombreuses études ont pu élucider une partie des mécanismes impliqués. Cela a permis l'évaluation de certaines interventions pharmacologiques mimant ce phénomène et le développement d'intéressantes thérapeutiques. Ceci motive la poursuite de recherches expérimentales couplées à la recherche clinique, afin d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques et les traitements cardioprotecteurs de demain.

## Bibliographie

1. Benhabbouche S, Crola C, Abrial M, Ferrera ; Bases des phénomènes d'ischémie reperfusion et de la protection myocardique; 2011 Elsevier Masson.
2. L.Argaud ; M.Ovise ; D.Robert ; La mitochondrie : une cible incontournable dans la protection myocardique. 2006 Société de réanimation de langue française 109 116.
3. A .Bel, P. Menasché J.\_N. Fabiani. Protection myocardique. Elsevier 2008.
4. M. Cour a b, L. Argaud ; Ischémie-reperfusion et

protection cellulaire Doi: 10.1016/j.reaurg.2010.01.008  
2010 Société de réanimation de langue française.

5. R K Kharbanda ; conditionnement cardiaque : revue des stratégies évolutives pour réduire la lésion d'ischémie reperfusion Herat BMJ/ Journals Mars 2011 Vol 2 N°1
6. Marc Foretz, Nellie Taleux, Bruno Guigas, Sandrine Horman, Christophe Beauloye, Fabrizio Andreelli, Luc Bertrand, Benoît Viollet ; Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK Une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques. MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 381-8  
SYNTHÈSE REVUES.
7. Karine Nouette-Gaulain, Matthieu Biais, François Sztark Qu'est-ce Que le « preconditioning » ? Y a-t-il des implications en anesthésie inhalatoire ?. Pôle d'anesthésie Réanimation, CHU Bordeaux, INSERM U688, Université Bordeaux 2. 2010.
8. Physiologie et physiopathologie Métabolisme cardiaque M2 BIP –Spécialité Physiologie et physiopathologie 2006/2007.
9. Préconditionnement myocardique induit par les agents halogénés : bases fondamentales et implications cliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 24(2005) 383 396.
10. Jean-Luc Fellahi Le préconditionnement : explications pour les non initiés ; Le praticien en anesthésie-réanimation, 2005, 9, 1
11. S. Pasupathy, S. Homer-Vanniasinkam  
Préconditionnement ischémique et lésions d'ischémie/reperfusion. [43-024] - Doi 10.1016/S0246-0459(05)43412-7; 2005 Elsevier.

## LE CORONARIEN DIABÉTIQUE

H.Mouad, N.Bouzemmour, N.Bouqata, H.Eljakri, R.Cherradi, N.Doghmi, M.Cherti  
Service de Cardiologie B - CHU Rabat

### Résumé

La cardiopathie ischémique est très fréquente chez le patient diabétique. Il s'agit de la première cause de décès chez ce type de patient et multiplie par 2 à 3 le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Elle est favorisée par une athérosclérose amplifiée diabétique. La prise en charge diagnostique doit être stratifiée et la prise en charge thérapeutique bien conduite et codifiée. La détection d'une ischémie silencieuse permet la réduction de sa sévérité et son nombre. La survenue d'un syndrome coronaire aigu chez un patient diabétique justifie la réalisation d'une coronarographie afin de réaliser un geste de revascularisation. Chez le diabétique pluritronculaire, le choix entre angioplastie et pontage coronaire nécessite une discussion médicochirurgicale. L'angioplastie coronaire avec stent actif diminue le risque de nouvelle revascularisation par resténose. L'amélioration du pronostic repose toujours sur une prise en charge globale avec correction intensive des facteurs de risque.

**Mots-clés :** coronarien, diabète, ischémie silencieuse, ischémie-mitochondrie

### Abstract

*Coronary artery disease is frequent in diabetic patients. It is the first cause of death in this category of patients and multiplies the risk of a cardiovascular event by a factor of 2 to 3. It is favoured by amplified diabetic atherosclerosis. The diagnostic management should be stratified and therapeutic management well conducted and codified.*

*The detection of silent ischemia makes it possible to reduce its number and severity. The onset of acute coronary syndrome in a patient with diabetes justifies coronary angiography to attempt any possible revascularization. The choice between angioplasty and coronary bypass for diabetes patients with multiple-vessel disease requires multidisciplinary discussion. Coronary angioplasty with a drug-eluting stent reduces the risk of need for revascularization due to restenosis. Prognosis is improved only if appropriate comprehensive management follows, including intensive correction of risk factors.*

**Keywords:** coronarian, diabet, silent ischemia

## Introduction

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l observée à deux reprises après 8 h de jeun ou une glycémie post prandiale supérieure ou égale à 2 g/l. Il en existe deux types, le type 1 répondant à une destruction auto immune des cellules pancréatiques  $\beta$  avec une carence en insuline absolue et le type 2 qui est caractérisé par l'association d'une insulino-résistance et une insulino-pénie. Le diabète présente un risque majeur de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires [1], essentiellement par l'atteinte coronaire qui est non seulement fréquente mais elle est plus insidieuse et plus sévère. En effet, en cas de diabète, les formes aiguës sont caractérisées par des syndromes coronaire aigus de gravité élevée et les formes stables sont caractérisées par la fréquence des ischémies myocardiques silencieuses relevant d'un dépistage précoce selon une attitude stratifiée.

## Epidémiologie

L'incidence du diabète est de 8 % de la population générale [2]. En France la population des diabétiques est évaluée à 2,5 millions dont 90 % de type 2 [3]. Au Maroc, selon le programme national de prévention et de lutte contre le diabète, elle est évaluée à un million et demi en 2000-2001 (6,6 % FDR) [4]. Le diabétique a une mortalité multipliée par 2 à 3 par rapport au sujet non diabétique et multiplié par 3 à 5 chez la femme par rapport à l'homme [5]. La cardiopathie ischémique est la première cause du décès, elle est de 44 % chez le diabétique de type 1 et de 52 % chez le diabétiques de type 2 [2]. Chez le diabétique, la cardiopathie ischémique survient à un âge plus jeune. Elle est plus sévère, se compliquant le plus souvent d'une insuffisance cardiaque congestive, avec un pronostic mauvais après un infarctus du myocarde et une mortalité multipliée par 2 à 3. Le risque d'un patient diabétique est égal au risque d'un patient non diabétique ayant un antécédent

d'IDM [6]. Les facteurs de risque cardio-vasculaires chez un diabétique sont représentés par un âge  $\geq$  à 40 ans en cas de diabète de type 1 et  $\geq$  à 50 ans en cas de diabète de type 2, une hérédité coronaire, une dyslipidémie, une hypertension artérielle (HTA) et le tabac qui est un facteur de risque majeur de mortalité cardiovasculaire. De plus, l'hyperglycémie chronique est un facteur indépendant de survenue de maladie cardio-vasculaire. Le risque de décès est d'autant plus important que le déséquilibre glycémique est important [13]. A côté de ces facteurs de risque cardio-vasculaires, un certain nombre de marqueurs ont été décrits et sont associés à un mauvais pronostic. Ils sont représentés par la néphropathie diabétique (intérêt du dosage de la microalbuminurie et de la protéinurie), la médialcalose (calcification média des artères), l'augmentation de l'épaisseur de l'intima média, l'élévation du fibrinogène, la protéine C-Reactive et l'homocysteine [1].

## Physiopathologie

### Physiopathologie du diabète :

#### DIABÈTE TYPE 1 :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune : le système immunitaire se dirige contre le pancréas et provoque la destruction des îlots de Langerhans. Deux facteurs sont mis en cause : les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. L'activation de ce processus auto-immun est suivie d'une phase de pré-diabète. La symptomatologie clinique apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10-20% de cellules fonctionnelles et que l'insulinémie est insuffisante pour maintenir la glycémie dans les valeurs normales.

#### DIABÈTE TYPE 2 :

Comme pour le diabète de type 1, le diabète de type 2 est caractérisé par une surcharge pondérale voire d'obésité secondaires à des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, ainsi qu'une diminution de l'insulino-sécrétion provoquant l'hyperglycémie. Cette insulino-déficience est la conséquence d'un hyperinsulinisme lié à une résistance des tissus périphériques à l'insuline. Après plusieurs années, la sécrétion d'insuline diminue, la glycémie augmente et le diabète s'installe.

### Physiopathologie de l'athérosclérose diabétique :

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire, le cholestérol-LDL qui s'accumule dans l'espace sous-

endothélial sous forme oxydée est très certainement l'agent d'agression initial entraînant la réaction inflammatoire. L'inflammation intervient à plusieurs niveaux du processus athéromateux, le diabète peut exacerber l'athérosclérose en amplifiant chacune des étapes de l'inflammation. Le diabète altère également la fonction endothéliale par l'altération de l'effet vasculo-protecteur du NO. La vasodilatation endothélium-dépendante est diminuée chez le diabétique, avant même l'apparition d'une athérosclérose anatomique.

### Prise en charge diagnostique du coronarien diabétique :

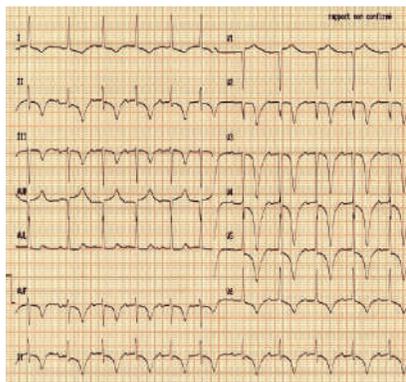
#### » le syndrome coronaire aigu ST+ :

Le syndrome coronaire aigu ST+ est caractérisé par une douleur intense, constrictive, prolongée plus de 30 minutes, résistante aux dérivés nitrés, pouvant être associée à des vomissements, sueurs, lipothymies, sensation de mort imminente ou hoquet. Son début est souvent brutal (en dehors de l'effort), parfois pendant le sommeil (40 % inaugural, 60 % coronarien connu). En cas de diabète le tableau est le plus souvent atypique (vague brûlure, de siège épigastrique ou dorsal, peu intense voire indolore) et les formes compliquées sont fréquentes à savoir un œdème aigu du poumon, un état de choc ou une communication interventriculaire. L'électrocardiogramme permet de poser un diagnostic rapide en objectivant dans plus de 2 dérivation une onde T ample, symétrique, pointue, une onde de parcée avec image en miroir, un BBS, ou une onde Q et suffit à indiquer une thérapeutique de reperfusion. La biologie ne vient que confirmer à posteriori le diagnostic. Il est recommandé de réaliser un dosage de l'hémoglobine glyquée pour faire le diagnostic de diabète, du fait que la glycémie est souvent élevée dans ce contexte de stress. L'échocardiographie a un intérêt en cas de doute diagnostique ou à la recherche complications mécaniques.

#### » le syndrome coronaire aigu ST - :

Le syndrome coronaire aigu ST est évoqué devant un angor crescendo (douleurs de plus en plus fréquente et intense pour des efforts de moins en moins importants), un angor de repos (angor sans rapport avec l'effort mais  $\leq$  30 min), un angor de Novo (angor  $\leq$  2 mois évoluant sur le mode subaigu) ou un angor post infarctus du myocarde (menace de récurrence ou d'extension). Devant ce tableau, l'examen est souvent normal. Cependant il faudra rechercher les autres localisations athéromateuses et les signes de gravités (chute tensionnelle, râles crépitants, arythmie). L'électrocardiogramme peut objectiver des ondes T ou un sous-décalage ST dans  $\geq$  2 dérivation contiguës (figure N° 1).

**Figure N°1**  
ischémie sous endocardique



Toutefois un électrocardiogramme normal n'élimine pas le diagnostic. Sur le plan biologique, l'élévation de la troponine (2 dosages à 6 h d'intervalle) est un élément de valeur pronostique. En effet ce qui est essentiel devant un syndrome coronaire aigu ST- c'est la stratification du risque qui repose sur des données cliniques, électriques et biologiques. Ainsi un SCA ST- est dit à haut risque s'il existe au moins un des éléments suivants : une élévation de la troponine, un sous décalage ST, une insuffisance cardiaque ou des antécédents de revascularisation (ATC ou PAC) ou lorsque le score de risque TIMI est  $\geq 3$  : Age  $\geq 65$  ans (1), au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaires(1), Angor sévère dans les 24 h(1), Aspirine prise dans les 7 jours précédents (1), Sous décalage de ST(1), Sténose  $\geq 50\%$  connue(1), élévation de la troponine (1). En effet, chez le sujet diabétique, une prise en charge agressive doit être de mise d'emblée, puisque le diabète en lui-même est suffisant pour considérer ce tableau à très haut risque d'évolution vers l'infarctus du myocarde.

#### » Angor stable

L'angor stable est caractérisé par une angine de poitrine de durée brève  $\leq 15$  min, déclenchée par effort et cédant quelques minutes après l'arrêt de ce dernier sans aggravation récente dans le mode de déclenchement, la fréquence ou la durée des crises. Cependant, chez le sujet diabétique, cette douleur est mise en doute puisqu'elle est de siège et d'intensité atypique. L'examen est souvent pauvre, mais il permet d'éliminer une cause fonctionnelle à l'angor (rétrécissement ou insuffisance aortique, cardiomyopathie hypertrophique). L'électrocardiogramme est normal ou montre des ondes T- ou une séquelle d'infarctus. L'épreuve d'effort est l'examen à demander en première intention à

la recherche d'une confirmation de l'ischémie et surtout des éléments de mauvais pronostic tels que l'importance du sous décalage, sa précocité, la survenue de troubles de rythme ou la mauvaise tolérance hémodynamique. La scintigraphie myocardique permet de poser le diagnostic de l'ischémie, d'évaluer son étendue, sa topographie et sa sévérité. Chez le sujet diabétique sa performance est moins bonne du fait de la dysfonction endothéliale, l'altération de la microcirculation et de l'hypertrophie du ventricule gauche. Toutefois sa valeur prédictive négative à 95 % est élevée et sa valeur pronostique est conséquente. Ainsi, une anomalie de la perfusion impliquant plus de 20% de la masse myocardique ventriculaire gauche est hautement prédictive de la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur et l'existence d'un défaut étendu, la dilatation ventriculaire gauche ou l'augmentation du bruit de fond pulmonaire sont prémonitoires d'un taux élevé de décès d'origine cardiaque. L'échographie de stress est réalisée chez le sujet diabétique sous stress pharmacologique ou effort. Elle permet d'analyser la cinétique segmentaire avec une spécificité supérieure à celle de la scintigraphie [7]. La coronarographie reste l'examen de référence du diagnostic de la coronaropathie ischémique et permet seule d'apprécier le nombre de lésions, leur siège, leur étendue, le lit d'aval et la fonction ventriculaire gauche.

#### » L'ischémie myocardique silencieuse IMS :

L'altération transitoire de la perfusion myocardique ainsi que le trouble consécutif provisoire de la fonction et de l'activité du muscle cardiaque, développés en l'absence de douleurs thoraciques ou de tout équivalent angineux est la définition de l'IMS. Chez le sujet diabétique, elle est probablement en rapport avec la neuropathie autonome diabétique et l'augmentation du seuil de la douleur. Sa prévalence varie entre 10 à 30% [8]. Selon les circonstances cliniques on en distingue trois types : type 1 asymptomatique sans antécédent clinique de coronaropathie, type 2 asymptomatique avec antécédents d'infarctus du myocarde, type 3 coronarien angineux ayant également des épisodes d'IMS. Les méthodes diagnostiques et la valeur pronostique de l'ischémie myocardique silencieuse sont identiques à ceux de l'angor stable. Ainsi l'étude ACIP a démontré l'efficacité du traitement médicamenteux et de la revascularisation sur la réduction de la sévérité et le nombre des ischémies myocardiques silencieuses [9]. De part sa fréquence chez le sujet diabétique, sa recherche doit être plus assidue. Ainsi celle-ci est de mise chez les patients

diabétiques de type 2 asymptomatiques à haut risque âgée de plus de 60 ans ou atteints de diabète depuis au moins 10 ans ayant au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire. Elle est de mise également chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 45 ans ou atteints de diabète évoluant depuis plus de 15 ans et ayant au moins deux facteurs de risques, chez les patients diabétiques type 1 ou 2 avec une artériopathie oblitérante des membres inférieures ou athérome cardiaque avec protéinurie, chez les diabétiques type 1 ou 2 avec une microalbuminurie et au moins deux facteurs de risque ou chez les patients de plus de 45 ans envisageant de reprendre une activité physique [8].

#### » **dysfonction ventriculaire gauche :**

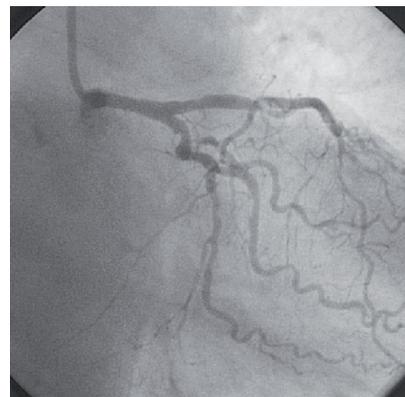
Est fréquente chez les sujets diabétiques qui ont un risque multiplié par 2 à 3 de développer une insuffisance cardiaque par rapport aux sujets non diabétiques [9]. Il en existe deux types : l'insuffisance cardiaque systolique d'origine ischémique nécessitant une recherche d'une viabilité en vue de revascularisation et l'insuffisance cardiaque à prédominance diastolique. Cette dernière correspond à la cardiomyopathie diabétique, elle a été décrite pour la première fois en 1972 par Rubler. Elle est secondaire à des anomalies métaboliques, à une fibrose interstitielle et/ou à l'atteinte du système nerveux autonome.

#### **Particularités angiographiques du coronarien diabétique**

La coronarographie est une exploration invasive non dénuée de risque chez ce type de patients (un accident grave pour 1000) [1]. Toutefois sa réalisation avec des conditions de sécurité minimise ce dernier. En effet, une réhydratation adaptée (48h) et un arrêt de certains médicaments délétères, en l'occurrence les biguanides, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les anti-inflammatoires, permettent de réduire la sévérité de l'insuffisance rénale. Quant aux sujets diabétiques en insuffisance rénale sévère, il faut réduire au maximum la quantité du produit de contraste injecté et disposer de la possibilité d'une éventuelle séance d'hémodialyse au décours immédiat de l'examen. Les travaux consacrés à l'évaluation des lésions coronaires du patient diabétique montrent que ces lésions sont plus extensives, plus diffuses, plus complexes, plus volontiers distales avec des collatéralités peu développées (figure N° 2).  
codifiée.

*Figure 2*

**exemple de coronarographie d'un sujet diabétique**



Une atteinte tritronculaire est ainsi présente chez plus de 40% des malades diabétiques atteints de cardiopathie ischémique [10]. L'excès de resténose après angioplastie (ballon) chez les sujets diabétiques est deux fois plus fréquent que chez les sujets non diabétiques (63% contre 36%) et sa forme occlusive cinq fois plus importante (14 % contre 3%) [11]. Ces resténoses seraient responsable en partie de l'altération de la fonction ventriculaire gauche et participeraient ainsi au mauvais pronostic.

#### **Prise en charge thérapeutique du coronarien diabétique**

Le traitement a pour objectif, d'une part de traiter l'ischémie myocardique, la revascularisation du myocarde à risque, préserver la fonction du ventricule gauche et diminuer ainsi la mortalité, et d'autre part d'équilibrer le diabète et traiter les facteurs de risque cardio-vasculaires.

#### » **Le traitement médicamenteux :**

Le traitement anti-ischémique repose sur l'utilisation principale des bêta bloquants qui diminuent la morbidité cardiovasculaire à 3 ans chez le diabétique insuffisant coronarien. De plus les bêta bloquants ont montré que le rapport bénéfice risque (hypoglycémie) restait très favorable dans le post infarctus, la prévention de mort subite et des arythmies avec une réduction de la mortalité de 23% [12]. Le risque d'hypoglycémie engendré par ces médicaments est peu important. Les inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés ne sont utilisés qu'en cas de contre indications aux bêta bloquants, du fait que leur efficacité repose essentiellement sur la réduction des symptômes cliniques sans effet sur la morbidité. Le traitement anti-thrombotique comporte l'utilisation de l'aspirine qui à dose de 75-150 mg diminue, en prévention secondaire

chez le diabétique, la morbimortalité cardio-vasculaire [13]. L'aspirine est souvent sous utilisée par crainte d'hémorragie en cas de rétinopathie diabétique. Toutefois, selon plusieurs études, ce risque est faible. En effet, l'étude CURE a démontré que l'adjonction du clopidogrel est recommandée du fait de l'augmentation du bénéfice sans majoration du risque hémorragique avec une réduction de la mortalité de 20% [14]. D'autres antiagrégants plaquettaires surpuissants (les anti Gp 2b 3a) sont disponibles actuellement et sembleraient augmenter la survie en cas d'attitude invasive dans les syndromes coronaires ST- et diminuer de 50 % l'incidence des complications ischémiques après angioplastie chez les diabétiques [15]. L'utilisation des anticoagulants, qui n'apportent aucun bénéfice clinique par rapport à l'aspirine, n'est pas recommandée, hors cas particuliers.

Concernant les thrombolytiques, il en existe plusieurs protocoles : streptokinase, rt-PA, ténecteplase. Dans l'étude ISIS-2, les diabétiques qui ont une cardiopathie ischémique ont après un traitement par thrombolyse, une survie améliorée de 30 % alors que celle-ci n'est que de 23% dans la population non diabétique. Ce traitement est malgré tout moins utilisé chez le diabétique [16]. Ceci est dû au retard du diagnostic de l'infarctus dans cette population [16] mais aussi à la crainte d'AVC et d'accidents hémorragiques sur rétinopathie proliférative. Mais selon l'étude GUSTO, ce risque paraît faible. Les autres médicaments utilisés dans la cardiopathie ischémique chez le diabétique sont représentés par les statines qui ont un très grand intérêt en prévention secondaire (CARD, 4S, CARE, LIPIDS, HPS). Ils permettent de diminuer le taux du LDL de 35 % et la mortalité de 30 % avec un objectif du LDL  $\leq 1$  g/l. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont prescrits en phase aiguë d'infarctus ou dans le post infarctus chez les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque ou en dysfonction VG. Leur bénéfice est principalement représenté par leurs effets sur le remodelage ventriculaire. Ils permettent ainsi une baisse de la mortalité de 37% après 4,5 ans de traitement [17].

#### » Le traitement du diabète :

Chez tous les sujets diabétiques coronariens, le maintien de l'équilibre glycémique correct est primordial grâce au régime hypoglycémique et aux différents traitements antidiabétiques.

Dans la phase aiguë du syndrome coronaire aigu, l'insulinothérapie fait partie systématique du traitement médical. Elle réduit la mortalité intra hospitalière de l'infarctus du myocarde indépendamment du statut de diabétique et semble réduire l'extension de la taille de l'infarctus quand elle est utilisée le plus précocement possible [18]. Les antidiabétiques oraux sont représentés par la metformine qui est le seul anti-diabétique oral ayant fait sa preuve en termes de diminution de la morbimortalité cardiovasculaire et le nombre d'infarctus, les sulfamides hypoglycémisants qui permettent également de réduire la morbimortalité due au diabète sans réduction du nombre d'infarctus et les glitazones qui sont contre indiqués chez les diabétiques en insuffisance cardiaque ou aux antécédents d'insuffisance cardiaque. La correction des autres facteurs de risque cardio-vasculaires est indispensable à savoir la lutte contre la dyslipidémie, l'HTA, l'arrêt impératif du tabac, l'activité physique régulière et le contrôle du poids.

#### » Le traitement non médicamenteux :

L'angioplastie coronaire transluminale (ACT) a de bons résultats chez le diabétique surtout après l'utilisation de stent actif avec réduction du risque de resténose [19]. L'utilisation de nouveaux agents antiagrégants plaquettaires comme l'abciximib qui bloque le récepteur GP2b3a permet de réduire de plus de 50% le risque de décès et d'infarctus à 6 mois après ACT chez le diabétique [20]. De même, le nombre de décès ou d'infarctus ainsi que la nécessité d'un geste de revascularisation à 6 mois sont significativement diminués lorsque l'on associe endoprothèse et l'abciximib chez ces malades [21]. Le pontage aorto-coronaire (PAC) est indiqué chez les patients diabétiques, du fait qu'il améliore la survie des diabétiques coronariens tritonculaires par rapport au seul traitement médical (mortalité abaissée de 45% et 35% à 5 et 10 ans respectivement) [22]. Néanmoins la morbidité péri-opératoire est élevée avec risque de complications post opératoires à type de retard de cicatrisation et de médiastinite qui sont fréquents chez les diabétiques. Devant une atteinte monotonculaire, que le patient soit diabétique ou non le PAC et ACT donnent des résultats équivalents pour le nombre de décès et d'infarctus non mortels mais les douleurs angineuses résiduelles sont plus fréquentes avec le PAC. Le traitement antiangineux est plus important et les récidives sont plus fréquentes [23]. En cas d'atteinte multitonculaire, les deux modalités thérapeutiques sont comparables en termes de survie chez les patients non diabétiques mais le nombre de réinterventions est plus fréquent après ACT [24]. Chez les sujets diabétiques, la survie est moins bonne après ACT

[25]. Actuellement la décision se base essentiellement sur le syntax score qui, en cas de valeur élevée, recommande une chirurgie de PAC.

## Conclusion

La cardiopathie ischémique est très fréquente chez le patient diabétique, il s'agit de la première cause de décès chez ce type de patient. Elle est favorisée par une athérosclérose amplifiée diabétique. La prise en charge diagnostique doit être stratifiée et la prise en charge thérapeutique bien conduite et

## Bibliographie

1. Roxana D, Joanne D et al. Non-invasive assessment of microcirculation by sidestream dark field imaging as a marker of coronary artery disease in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research* March 2013 10: 123-134
2. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, tome 97, n° spécial 3, décembre 2004.
3. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, tome 97, n°4, avril 2004.
4. Programme national de prévention et de lutte contre le diabète. <http://srvweb.sante.gov.ma/revuepresse/dossiersante/Documents/Programme%20Diab%C3%A8te.pdf>
5. Katherine H. et al. The Accuracy of a Death Certificate Checkbox for Diabetes: Early Results from New Jersey. *Public Health Rep.* 2009 Sep-Oct; 124(5): 726-732.
6. N. Khélifi, H. Jammoussi et al. Les facteurs prédictifs de la coronaropathie diabétique. *Diabetes & Metabolism* 2011 ; 37 (1S1) : A42
7. Hendel et al. The role of radionuclide myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology* 2011 ; 18 (1) : 3-15
8. Moret M ; Moulin P et al. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse des patients diabétiques : modalités et enjeux. *La Presse Médicale* 2011; 40(6) : 625-633
9. Bauduceau B, Bordier L et al. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2011 ; 5 (6) :605-609
10. Velayoudom F L, Deloumeaux J et al. Coronaropathie et diabète. *Diabetes & Metabolism* 2012; 38 (S2): 40
11. Nyssen A, Legrand V et al. Prévention de la resténose et des accidents cardiaques après angioplastie coronaire chez le diabétique. *Rev Med Suisse* 2009;5:1638-1643
12. A. Cohen-Solal et al. Diabète et insuffisance cardiaque, une association morbide. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 2007 ; 100 (6-7) :535-546
13. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : Executive summary. The Task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 : 88-136
14. Sean C. Beinart, MD et al. Long-Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy With Clopidogrel Given for Up to One Year After Percutaneous Coronary Intervention Results From the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):761-769.
15. De Luca L, Sardella G, De Persio G, et al. Impact of abciximab on coronary restenosis in diabetic patients undergoing elective paclitaxel-eluting stent implantation. A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Acute Card Care* 2008;10:93-9
16. C. Bauters et al. La cardiopathie ischémique du diabétique : quelle spécificité, comment l'explorer, quelle revascularisation ? *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008 ; 2 (3) : 229-232
17. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26:1369-1378.
18. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004 ; 109 : 849-54
19. Patti G, Nusca A, Di Sciascio G. Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008;102:1328-34.
20. Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ. Risque de resténose et d'événements cardiaques après angioplastie coronaire chez le patient diabétique : réduction par des approches pharmacologiques systémiques. *Rev Med Liège* 2009;64:192-8.
21. Lopez-Minguez JR, Nogales JM, Gonzalez R, et al. Abciximab offers greater benefits to insulin-dependent diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2007;8:175-82.

22. Le Feuvre C et al Maladie coronaire chez les patients diabétiques La Presse Médicale 2009 ; 38 (6) : 964–972
23. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, Ottervanger JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Dambrink JH, Gosselink M, Zijlstra F, van 't Hof AW; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;95:1375–1377..
24. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes part II : Recent advances in coronary revascularisation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:643-56.
25. Nyssen A, Legrand V, Scheen AJ. Endoprothèses coronaires pharmaco-actives chez les patients diabétiques. *Rev Med Suisse* 2008;4:1806-10.

# LA PERICARDITE CHRONIQUE CONSTRICTIVE

N. Mouine, MS. Ndom, M. Sabor, A. Mesmoudi, M. Raissouni, A. Benyass  
Service des explorations non invasives, pôle cardio-pneumo  
Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V - Rabat

## Résumé

La transformation du péricarde en coque rigide, inextensible, fibrocalcaire, gênant le remplissage ventriculaire définit la péricardite chronique constrictive. C'est une affection rare qui constitue 1 à 2% des cardiopathies. Le profil étiologique s'est modifié dans les pays développés. Les causes infectieuses ne constituent plus les principales étiologies. Certaines causes sont de plus en plus rapportées comme les constrictions post chirurgicales et post radiothérapie. L'étiologie tuberculeuse demeure dans notre contexte la principale étiologie. L'affection est découverte à l'occasion de symptômes dominés par un tableau d'insuffisance cardiaque droite. L'échodoppler cardiaque est l'examen essentiel pour le diagnostic qui repose sur un faisceau d'arguments morphologiques et fonctionnels. L'exploration échocardiographique est aidée par les moyens d'imagerie de coupe (scanner et résonance magnétique nucléaire). L'exploration hémodynamique invasive garde sa place pour appuyer le diagnostic. Le traitement chirurgical constitue l'étape fondamentale de la prise en charge thérapeutique en absence de contre-indication. Le traitement médical ne constitue qu'une préparation à la décortication chirurgicale dont les résultats immédiats et lointains ont considérablement amélioré le pronostic de cette affection.

**Mots-clés :** Péricardite constrictive ; étiologies ; diagnostic ; traitement.

## Abstract

*Chronic constrictive pericarditis is defined by transformation of the pericardium on rigid, inextensible annoying ventricular filling. It's rare, 1-2% of heart disease. The etiological profile has changed in developed countries. Infectious causes are not the main etiologies. Some causes are reported as post surgical and post radiotherapy. The tuberculosis remains in our context the principal etiology. The symptoms are dominated by right heart failure. Echocardiography Doppler is essential for diagnosis based on morphological and functional arguments. The exploration is supported by computed tomography and nuclear magnetic resonance. The cardiac catheterism keeps place to confirm diagnosis. Surgical treatment is the fundamental step in therapeutic management if no indication against. Medical treatment is only a preparation for surgical decortication whose immediate and distant results were improved significantly the prognosis of this affection.*

**Keywords:** Constrictive pericarditis, etiologies, diagnosis, treatment

## Introduction

La péricardite chronique constrictive est une affection rare, elle constitue 1 à 2% des cardiopathies. C'est une transformation du péricarde en coque rigide, inextensible, fibrocalcaire, gênant l'expansion diastolique du cœur et perturbant le remplissage ventriculaire, d'où une adiaastolie. L'échodoppler cardiaque est un examen essentiel pour le diagnostic et le traitement est chirurgical.

## Etiologie

L'étiologie de la constriction péricardique a été profondément modifiée au cours de ces dernières années par la prophylaxie et les traitements anti infectieux. La tuberculose n'est plus la cause la plus fréquente dans les pays développés mais reste endémique dans les pays en

voie de développement.

Les formes non spécifiques sans étiologie clinique et preuve histologique sont de plus en plus fréquentes. Par ailleurs, deux étiologies tendent à devenir fréquentes : la constriction post radiothérapie et post chirurgie. Cette dernière représente 0,6% et survient après pontages aorto-coronaires, remplacements valvulaires ou autres gestes chirurgicaux.

Les causes métaboliques deviennent de plus en plus fréquentes, les insuffisances rénales aiguës ou chroniques peuvent développer une constriction péricardique.

Les péricardites infectieuses, notamment bactériennes, sont de moins en moins fréquentes en raison des progrès thérapeutiques. La tuberculose est devenue rare dans les pays occidentaux mais reste fréquente dans notre

contexte, évoluant souvent vers la constriction. Les causes virales à coxsakie B peuvent évoluer après plusieurs années vers la constriction. Les infections parasitaires, amibiennes par exemple, peuvent être responsables d'une péricardite purulente évoluant vers une péricardite chronique constrictive.

Les affections néoplasiques, notamment les tumeurs primitives ou secondaires, bénignes ou malignes peuvent entraîner une atteinte constrictive. Les constrictions post-traumatiques, les causes héréditaires, ainsi que les causes idiopathiques peuvent exister.

**Tableau**  
Etiologies des péricardites

<b>Constriction postchirurgicale</b>
<b>Maladies générales</b>
- polyarthrite rhumatoïde
- lupus érythémateux disséminé
- périartérite noueuse
<b>Causes métaboliques</b>
<b>Infections</b>
- bactériennes
- urémique
- mycobactériennes
- fongiques
- virales
- parasitaires
<b>Néoplasie</b>
- tumeur primitive
- métastase péricardique
<b>Causes héréditaires</b>
- nanisme Mullibrey
- communication interauriculaire
<b>Traumatisme thoracique</b>
<b>Divers</b>
<b>Constrictions idiopathiques</b>

## Physiopathologie

L'inflammation, la fibrose et les calcifications entraînent une gêne au remplissage ventriculaire et la perte de la sensibilité aux variations respiratoires avec augmentation des pressions en amont ainsi qu'une diminution du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque, d'où l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche.

Ce syndrome définit par l'adiastolie touche pratiquement toujours les deux ventricules. Pendant la protodiastole, la paroi ventriculaire se distend brusquement mais le mouvement est rapidement limité et suivi d'une immobilité complète en méso et télédiastole. A l'inspiration, la pression ventriculaire reste constante, la pression des veines pulmonaires chute, d'où une diminution du gradient

de remplissage du ventricule gauche. En revanche, le retour veineux droit augmente, la pression abdominale augmente et le remplissage du ventricule droit augmente. Ce phénomène hémodynamique se traduit au niveau des courbes de pressions. Les pressions ventriculaires droites s'élèvent au cours de l'inspiration alors que les pressions ventriculaires gauches restent stables ou diminuent.

### Diagnostic

L'affection peut être découverte dans les suites d'une péricardite liquidienne qui évolue vers la constriction malgré le traitement ou plusieurs années après guérison d'une affection péricardique qui est un élément pour le diagnostic. L'apparition progressive des signes fonctionnels, en absence de tout antécédent péricardique, avec un début le plus souvent insidieux, peut conduire au diagnostic.

La dyspnée d'effort est retrouvée dans 85 % des cas, l'orthopnée et la dyspnée paroxystique nocturne sont rares. L'asthénie est présente dans 30 à 50% des cas et l'hépatalgie d'effort dans 10 à 30% des cas.

L'examen clinique retrouve un tableau d'insuffisance cardiaque droite :

- » L'hépatomégalie, pratiquement constante, foie régulier, ferme, lisse et indolore ;
- » L'ascite, fréquente, riche en albumine, lymphocytaire et stérile ;
- » Les œdèmes des membres inférieurs ;
- » La turgescence spontanée des veines jugulaires est un élément capital permettant le diagnostic différentiel avec la cirrhose hépatique ;
- » Lépanchement pleural bilatéral est souvent associé.

La pression artérielle est généralement basse diminuant en inspiration (le pouls paradoxal de KUSSMAUL). D'autres signes périphériques restent rares tels que la cyanose et la splénomégalie.

A l'auscultation, l'examen du cœur est souvent normal. Le choc de pointe peut être faiblement perçu ou absent. Un bruit de « vibration péricardique » peut être perçu et un 3ème bruit diastolique maximum à l'apex parfois diffus. L'examen clinique doit être complet.

Les signes électriques décrits ne sont pas spécifiques et ne permettent pas de faire le diagnostic. Les anomalies de l'onde P retrouvées sont un aspect souvent bifide, crochetée « pseudo mitrale ». Une fibrillation atriale, un bas voltage et des troubles diffus de la repolarisation sont aussi parfois objectivés.

A la radiographie du thorax, le volume cardiaque est normal ou légèrement augmenté avec des calcifications

péricardiques. Ces dernières, mieux visibles en radioscopie, constituent un des signes pathognomoniques de la constriction péricardique. Le parenchyme pulmonaire est souvent normal, un épanchement pleural uni ou bilatéral peut être associé. (Fig. n°1)

Fig.n°1

Radiographie du thorax : incidence de profil montrant les calcifications péricardiques



L'exploration échocardiographique est l'étape essentielle du diagnostic. Elle permet de mettre en évidence des anomalies morphologiques et hémodynamiques. L'épaississement et/ou calcification du péricarde est le signe principal. En mode TM, les signes retrouvés sont l'ouverture prématurée des sigmoïdes pulmonaires liée à l'égalisation des pressions dans les cavités cardiaques, la rectitude de la paroi postérieure avec disparition du recul télédiastolique et les anomalies de la cinétique mitrale avec une pente EF accentuée. Le retentissement sur les cavités cardiaques comprend la dilatation des oreillettes contrastant avec la taille petite des ventricules notamment celle du ventricule gauche. La dilatation des systèmes veineux est constante avec une veine cave inférieure de diamètre > 20mm et des veines sus hépatiques dilatées. (Fig. n°2, n°3 et n°4).

Fig n°2

Echocardiographie montrant l'épaississement calcifié du péricarde



Fig n°3

Echocardiographie montrant la dilatation des oreillettes contrastant avec la petite taille des ventricules



Fig n°4

Echocardiographie en mode TM montrant la dilatation de la veine cave inférieure (24mm)



Le doppler cardiaque étudie les modifications hémodynamiques notamment les variations respiratoires des flux cardiaques. Au flux mitral, l'onde E est augmentée avec un temps de décélération court. Le recueil du flux veineux pulmonaire objectif une diminution de l'onde S et une augmentation de la durée et de l'amplitude de l'onde A. La présence fréquente de l'insuffisance pulmonaire permet de reconnaître certains aspects possibles :

- » Aspect de 3 ondes avec un dip mésodiastolique
- » Annulation de la composante mésodiastolique avant la contraction auriculaire

» Ejection diastolique avant la contraction auriculaire  
 Au niveau de la valve tricuspide et des veines sus-hépatiques, on note les mêmes modifications retrouvées au niveau de la valve mitrale et du flux veineux pulmonaire. Les variations respiratoires s'effectuent en sens inverse avec augmentation à l'inspiration et diminution à l'expiration.

La péricardite chronique constrictive est l'une des indications qui restent actuellement à l'exploration hémodynamique invasive. Les signes objectivés sont les suivants :

- » Une modification de la morphologie des courbes avec un aspect en « dip-plateau » de la courbe de pression

du ventricule droit et un aspect en « M » de la courbe de pression de l'oreillette droite ;

- » Une diminution et une égalisation des pressions diastoliques dans les quatre cavités depuis la veine cave inférieure jusqu'au capillaire pulmonaire ;
- » Une diminution du débit cardiaque, l'index cardiaque est subnormal ou diminué et la fraction d'éjection est habituellement normale mais parfois diminuée.

L'imagerie cardiaque de coupes constituée par le scanner et la résonance magnétique apportent un plus au diagnostic en mettant en évidence le stigmate anatomique que constitue l'épaississement du péricarde, les calcifications, la déformation du ventricule droit et la dilatation des oreillettes et de la veine cave. (Fig. n°5 et n°6).

*Fig n°5*

TDM thoracique montrant l'épaississement calcifié des feuillets péricardiques



*Fig n°6*

TDM thoracique montrant l'épaississement des feuillets péricardiques avec quelques calcifications



Une fibrose ou une atrophie myocardique peuvent être détectées à l'IRM qui permet aussi d'évaluer l'extension en profondeur de la fibrose péricardique au sein du myocarde ventriculaire ce qui rend la décortication chirurgicale laborieuse.

La constriction péricardique est facile à évoquer lorsque tous les éléments cliniques caractéristiques sont présents mais le diagnostic différentiel essentiel parfois difficile à écarter est représenté par les cardiomyopathies restrictives. Ces dernières résultent de la fibrose après une myocardite ou d'une infiltration du tissu myocardique par l'amylose, l'hémochromatose ou la sarcoïdose. L'échocardiographie a une place importante dans le diagnostic différentiel avec l'étude des variations respiratoires des flux. L'imagerie de coupe (TDM-IRM) apporte une aide précieuse au diagnostic. Les autres étiologies de l'anasarque comme la cirrhose hépatique, les néphropathies et syndromes néphrotiques ne comportent pas de signes de stase veineuse. L'échocardiographie et la biologie permettent de redresser le diagnostic.

## Traitement

Les buts principaux du traitement sont constitués par le lever de l'obstacle au remplissage ventriculaire qui n'est autre que chirurgical. Le traitement de la rétention hydrosodée, des complications et de la cause complètent la prise en charge. Le traitement médical n'est que palliatif, permettant de préparer le patient à la chirurgie. Il comprend le régime désodé et le repos, les diurétiques et le traitement anticoagulant ainsi que l'évacuation des épanchements séreux. Le traitement étiologique antituberculeux s'impose dans notre contexte devant toute péricardite tuberculeuse prouvée ou soupçonnée à évolution constrictive. Il est débuté au minimum 2 semaines à 1 un mois avant la chirurgie. L'ensemble des moyens médicamenteux ne sont que palliatifs et constituent une préparation à la chirurgie. Le traitement chirurgical est le seul traitement logique d'une constriction péricardique. Sous circulation extra-corporelle, après une stérnotomie médiane, est réalisée une décortication soigneuse des deux feuillets péricardiques, commençant par le ventricule gauche avant le ventricule droit pour éviter un œdème aigu du poumon par surcharge du ventricule gauche non décortiqué. Des difficultés proviennent de l'extension importante des calcifications envahissant le myocarde sous-jacent rendant le geste laborieux. Une insuffisance hépato-cellulaire, une espérance de vie limitée et une atteinte myocardique associée constituent des contre-indications à la chirurgie.

La cure chirurgicale, quand le patient est opérable, est le seul traitement efficace. La décortication chirurgicale est parfois discutée chez le sujet jeune présentant une atteinte subaiguë en raison de l'inflammation.

Les résultats immédiats sont souvent favorables. La pericardectomie améliore la plupart des patients très rapidement. Ainsi, 80% des opérés se retrouvent en classe I à II de la NYHA.

Concernant le taux de mortalité, il est de 5 à 10%. Quelques complications peuvent survenir mais elles sont rares tels que la défaillance cardiaque congestive, le syndrome de bas débit et la fibrillation atriale. L'infection, l'hémorragie, l'atteinte phrénique, le syndrome post pericardectomie sont beaucoup plus rares. La survie à 10 ans est généralement bonne dépassant les 70%.

## Conclusion

La péricardite chronique constrictive est un mode d'évolution des affections péricardiques aiguës, subaiguës ou chroniques. Le diagnostic a beaucoup profité de l'essor de l'échocardiographie, la TDM et l'IRM cardiaque. La décortication chirurgicale a permis d'améliorer considérablement le pronostic de cette affection.

## Bibliographie

1. Gournay.G and Illouz E, péricardite chronique constrictive EMC cardiologie 11-016-A10 2003
2. Millaire, A, péricardite aigue ou chronique EMC Médecine 253-263 2005
3. Croisille, P, Comment je différencie à l'IRM entre la cardiomyopathie restrictive et la péricardite chronique constrictive J. Radiol 91-630-8 2010

# Recommandations aux auteurs

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

## SOUSSION 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 1er auteur.)

## LETRE 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.



