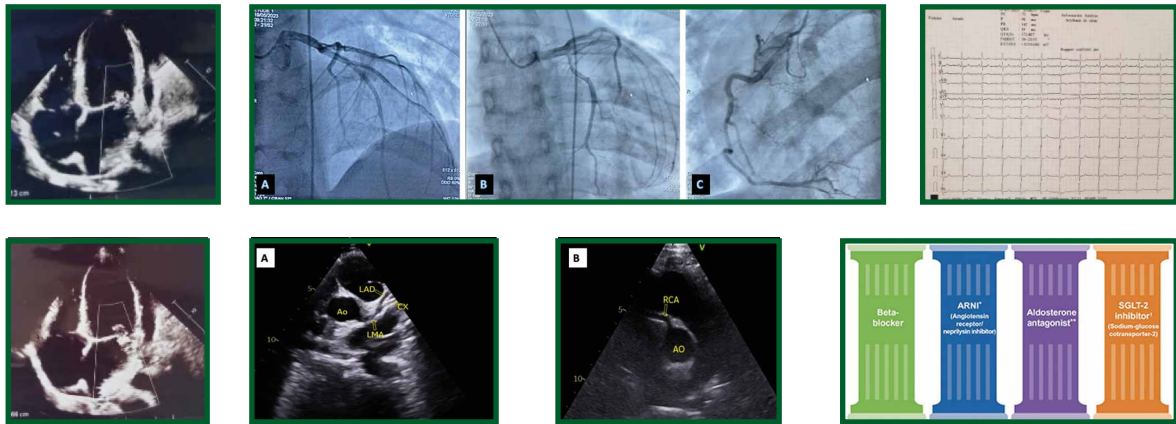


Revue Marocaine de Cardiologie

The Moroccan Journal of Cardiology



Nouveaux traitements et nouvelle approche dans la Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée ou réduite

Evaluation du maintien de l'activité physique après un programme de réadaptation cardiaque : Une étude prospective

Mitral valve chordae rupture revealing Antiphospholipid syndrome (APS)

Acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries and nephrotic syndrome in a young child

Directeur de la publication

Mohamed Alami

Rédacteur en chef

Zainab Raissuni

Comité scientifique et de lecture

S. Abdelali, A. Aouad, S. Abir, F. Addad, M. Aït Houssa, M. Alami, R. Amri, M. Arharbi, L. Azzouzi, Y. Benameur, H. Benjelloun, A. Bennis, A. Bensouda, A. Benyass, K. Boughaleb, B. El Boussaadani, A. Najdi, R. Bouhouch, A. Chaara, A. Chaib, Y. Cheikhaoui, R. Cherradi, N. Chraïbi, A. Cohen, P. Defaye, J.C. Deharo, I. El Alamy, N. El Haltem, M. El Hattaoui, S. Fedouach, I. Fellat, N. Fellat, H. Gamra, R. Habbal, L. Haddour, A. Kane, Ab. Kane, A. Khatouri, R. Mesbahi, H. Mir, S. Moughil, L. Oukkeraj, N. Saoudi, S. Soulami, A. Tahiri Joutey, A. Tazi Mezalek, J. Zarzur, M. Zbir, S. Ztot

Comité de rédaction

I. Asfalou, H. Belghiti, N. Bendagha, L. Bendriss, G. Benouna, D. Benzaroual, A. Bouzerda, N. Doghmi, N. El Ouafi, J. Kheyi, Z. Lakhali, M. Minaoui, Z. Raissuni, A. Soufiani, A. Tazi Mezalek, N. Mouine B. El younassi

Contact

Zainab Raissuni
Pr en Cardiologie, Service Cardiologie
CHU Tanger
E-Mail : zainab.raissouni@hotmail.com

Dépôt légal

N° 2005/0071

Sommaire

Editorial

6

Mise au point

- Nouveaux traitements et nouvelle approche dans la Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée ou réduite

7

- Intrastent Restenosis

11

Article original

- Evaluation du maintien de l'activité physique après un programme de réadaptation cardiaque : Une étude prospective

17

- Cardiotoxicité liée à la chimiothérapie anticancéreuse à l'Institut de Cancérologie de Libreville : incidence et facteurs associés

24

Cas clinique

- Mitral valve chordae rupture revealing Antiphospholipid syndrome (APS)

30

- Acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries and nephrotic syndrome in a young child

33

Organisation de la SMC 2022-2024

Président-fondateur : Professeur Mohamed BENOMAR

Membres du bureau

Président	Pr Mohamed Alami
Président Elect	Pr Mbarek Nazzi
Secrétaire générale	Pr Najat Mouine
Secrétaire générale adjointe	Pr Nawal Doghmi
Trésorier	Pr Nabil Malki Berrada
Trésorier adjoint	Pr Maha Raissouni
Asseseurs	Pr Jamal Kheyi Dr Hasnaa Belghiti

Présidents des filiales

Cathétérisme cardiaque	Pr Mustapha El Hattouï , Pr Latifa Oukerraj
Cardiologie congénitale	Pr Saïd Chraïbi, Pr Laila Haddour
Cardio oncologie	Pr Aïcha Aouad, Pr Zainab Raïssouni
Cardio art	Dr Oubeïdallah Hlal
E-Santé, recherche et innovation	Pr Najat Mouine, Dr Hassan Mir
Insuffisance cardiaque	Pr Abir Saadia, Pr Noha El Ouafi
Hypertension artérielle	Pr Nawal Doghmi, Pr Ass Aïda Soufiani
Imagerie cardiaque	Pr Ass Badr EL Boussaadani, Pr Ass Maha Bouziane
Jeunes cardiologues	Pr Mbarek Nazzi, Pr Rachida Habbal
Prévention/HTA	Pr Nabil Berrada, Pr Sabah Fadouach
Réadaptation cardiaque	Pr Nabil Berrada, Pr Sabah Fadouach
Cardiologie du sport	Pr Salima Abdelali, Pr Jamal Kheyi
Rythmologie	Pr Salima Abdelali, Pr Jamal Kheyi

Comité scientifique

P^r Saadia ABIR
P^r Mohamed Alami
P^r Aïcha AOUAD
P^r Mohamed ARHARBI
P^r Halima BENJELLOUN
P^r Ahmed BENNIS
P^r Atif BENYASS
P^r Naïma EL HAITEM
P^r Mustapha EL HATTAOUI
P^r Noha EL OUAFI
P^r Rachida HABBAL
P^r Ali KHATOURI
P^r Abdelhamid MOUSTAGHFIR
P^r Zainab RAISSOUNI
D^r Mohamed SAADAOU
P^r Zoubida TAZI MEZALEK
P^r Samir ZTOT
P^r Nacer Chraïbi
P^r Saïd Chraïbi
P^r assistant Mohamed MINAOUI

Editorial



Pr Ali Khatouri
Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech

« Progrès récents en cardiologie et si la clinique est suffisante ! »

La médecine en général et la cardiologie en particulier a connu ces dernières années des progrès remarquables et très importants. Ces progrès ont eu un impact significatif sur la prise en charge des maladies cardiaques. Les patients bénéficient actuellement de diagnostics plus précis et de traitements adaptés.

Armés de ces innovations technologiques, certains cardiologues jeunes et moins jeunes pensent qu'ils n'ont plus besoins d'interroger et d'examiner leurs patients. Nous entendons des questions comme : faut-il continuer à mesurer la tension artérielle au cabinet puisque le malade arrive avec des mesures à domicile ? ou a-t-on besoin d'ausculter le patient puisque nous allons faire une échocardiographie ?...

Pour bien illustrer ce dilemme, nous avons choisi la pathologie coronaire stable, appelée actuellement syndrome coronaire chronique comme exemple. Afin d'explorer nos patients, de nombreuses méthodes de plus en plus performantes sont aujourd'hui à notre disposition: ECG d'effort, scintigraphie myocardique, échocardiographie à l'effort ou sous dobutamine, IRM de stress, PET-scan, scanner coronaire avec ses différentes modalités...

La disponibilité de ces différentes techniques peut pousser le cardiologue à une utilisation abusive. Cette attitude qui consiste à privilégier la technologie et à négliger la clinique a plusieurs inconvénients.

Primo, la médecine est une science humaine. Un bon interrogatoire et un examen clinique minutieux du patient sont la base d'une bonne relation médecin-malade. En plus, les informations recueillies par la clinique sont très importantes pour une bonne stratégie d'exploration.

Secundo, ces différentes techniques d'exploration ont comme but de détecter et quantifier certains paramètres comme l'ischémie et la viabilité. Or, malgré une abondante littérature, les différentes études et les différents registres n'ont pas réussi à démontrer un intérêt pronostic à prendre en considération ces paramètres.

Tercio, certaines données récentes nous poussent à réfléchir sur l'utilisation de ces techniques. L'étude POST-PCI (Pragmatic Trial Comparing Symptom-Oriented Versus Routine Stress Testing in High-Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention), menée chez des patients à haut risque qui avaient bénéficié d'une PCI et qui ont été suivis soit par des tests fonctionnels standard (ECG/Echographie d'effort, IRM de stress) soit par le seul examen clinique. Le critère composite principal de jugement était la survenue de décès de toute cause, infarctus du myocarde ou hospitalisation pour angor instable. Le résultat est surprenant. L'incidence de survenue du critère principal était semblable sous les 2 modalités de suivi. Ce qui signifie que pour la surveillance des coronariens à haut risque traités par PCI, l'examen clinique est suffisant.

En conclusion, nous sommes heureux d'avoir à notre disposition toutes ces techniques récentes qui nous facilitent notre travail de façon spectaculaire. Mais, je pense personnellement que pour faire de la bonne cardiologie, nous avons besoin d'un minimum de bon sens, d'un examen clinique minutieux et surtout de médecins humains.

Pr Ali Khatouri

Nouveaux traitements et nouvelle approche dans la Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée ou réduite

New treatments, new approach for heart failure with reduced ejection fraction

M CHARFO, M HABOUB, S ABOURADI, A FADOUL, R HABBAL

Département de Cardiologie, Centre Hospitalier-Universitaire IBN ROCHD, Casablanca

Résumé

Véritable défi de santé publique, l'insuffisance cardiaque chronique est une maladie complexe greffée d'une lourde morbidité. Pres de la moitié des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque sont réadmis dans les six (6) mois après la sortie, environ 30% meurent dans l'année qui suit.

La société américaine de cardiologie (AHA/ACC 2022) et la société européenne de cardiologie (ESC 2021, mises à jour en août 2023) ont récemment remis à jours leurs recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. ESC préconise une quadrithérapie d'emblée, une combinaison de bloqueurs de l'angiotensine (ARA II/ IEC) /inhibiteurs de la néprilysine (ARNI), bêta-bloquants (BB), les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) et les inhibiteurs du transporteur 2 sodium-glucose (iSGLT-2). Ces 4 fantastiques ont montrés un intérêt dans la réduction de la mortalité et d'hospitalisations dans l'insuffisance cardiaque. Après un traitement médicamenteux optimal bien conduit, les patients peuvent être candidats à divers dispositifs thérapeutiques tels que les défibrillateurs automatiques implantés (DAI) et/ou la thérapie de resynchronisation (CRT).

Mots clés :

iSGLT2 ; Mortalité ; Omecamtiv mecarbil ; Sacubitril/Val-sartan ; Vericiguat.

Summary

A real public health challenge, chronic heart failure is a complex disease with a high morbidity. Nearly half of patients hospitalized for heart failure are readmitted within six (6) months of discharge, about 30% die within a year.

The American Society of Cardiology (AHA/ACC 2022) and the European Society of Cardiology (ESC 2021, update in August 2023) have recently updated their good practice recommendations on the management of heart failure. ESC recommends an initial quadritherapy, a combination of angiotensin blockers (ARA II/IEC)/neprilysin inhibitors (RNA), beta-blockers (BB), mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and sodium-glucose transporter 2 inhibitors (iSGLT-2). These fantastic 4 have shown interest in reducing mortality and hospitalizations in heart failure. After optimal drug treatment well conducted, patients may be candidates for various therapeutic devices such as implanted cardioverter defibrillators (ICDs) and/or resynchronization therapy (CRT).

Keywords :

iSGLT2 ; Mortality ; Omecamtiv mecarbil ; Sacubitril/Val-sartan ; Vericiguat.

Introduction

La prise en charge des patients atteints d'ICFEr a considérablement progressé depuis les années 1980 avec l'arrivée de trois nouvelles classes médicamenteuses : les gliflozines avec dapagliflozine et l'empagliflozine recommandés en classe I ; les stimulateurs de la guanilate cyclase avec le vericiguat et l'activateur de la myosine avec omecamtiv mecarbil cités mais non encore recommandés. Leur prise en charge est aujourd'hui bien codifiée et suit l'algorithme dont la dernière mise à jour remonte en août 2021 dans les recommandations de l'ESC.

Le traitement pharmacologique est la pierre angulaire du traitement de l'ICFEr et doit être mise en œuvre avant d'envisager un traitement par dispositif et parallèlement à des interventions non pharmacologiques. Les trois principaux objectifs visés par ce traitement pour les patients atteints de l'ICFEr sont : 1) la réduction de la mortalité, 2) la prévention des hospitalisations récurrentes dues à l'aggravation de l'IC et 3) l'amélioration de l'état clinique, de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie.

L'algorithme de prise en charge est désormais simplifié et le message est clair : la prescription des 4 grandes classes médicamenteuses ayant montré leur bénéfice sur la mortalité



et la diminution d'hospitalisations répétées. Appelées aussi les « les 4 fantastiques » parce qu'elles améliorent le pronostic, elles sont recommandées très vite, très fort, pour tous les patients porteurs d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (figure 1).

L'objectif de cet article est de discuter les nouvelles molécules : sacubitril-valsartan, iSGLT2, vericiguat, Omecamtiv mercarbil.

Figure 1 : les 4 fantastiques. Alosahealth.org



1/ Les nouveaux venus dans l'arsenal thérapeutique

A. Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) : gliflozines

Il s'agit clairement de l'innovation la plus importante dans le domaine, avec l'arrivée de cette famille de molécules dans l'arsenal thérapeutique d'insuffisance cardiaque avec le plus haut niveau des recommandations [1, 2].

Le iSGLT2 sont supportées par 2 grandes études positives parues en 2020 (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) et qui ont montrées leur impact impressionnant sur la diminution des décès d'origine cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque : -26% pour la dapagliflozine et -25% pour l'empagliflozine. En raison de leur excellente tolérance, du peu d'effets secondaires et du manque de titration, ces 2 molécules intègrent d'emblée en première ligne dans les guidelines ESC 2021 [1-3].

Mécanismes d'action des iSGLT2 [4-5]

-L'effet diurétique en agissant sur le tube contourné proximal en inhibant le cotransporteur SGLT2 donc en inhibant la réabsorption du sodium, conjointe à celle du glucose, d'où une augmentation de la natriurèse et une diurèse osmotique. Celle-ci entraîne une réduction du volume plasmatique, améliorant ainsi la pré charge cardiaque, une amélioration de la fonction vasculaire (diminution de la rigidité artérielle), et une réduction de la pression artérielle permettant une baisse de la post charge cardiaque. A souligner aussi une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne liée à la glycosurie, ainsi qu'une réduction des taux sériques d'acide urique. L'effet glycosurique explique le principal effet indésirable (bénin), l'infection génito-urinaires superficielles, particulièrement candidoses chez la femme.

-Augmentation de la production du glucagon connu pour son action positif sur le cœur (inotrope +).

-Les iSGLT2 ont des effets bénéfiques sur la fonction mitochondriale : activation de la lipolyse et de la cétogenèse (secondaire

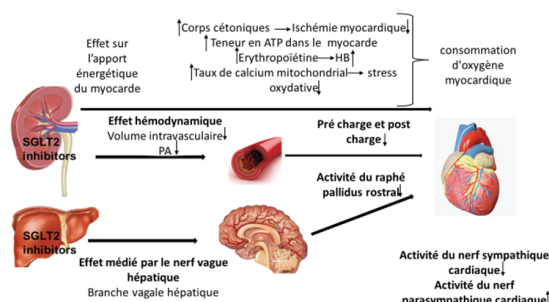
à l'effet hypoglycémiant) amenant à une élévation des taux de corps cétoniques, source d'énergie pour le cœur plus « rentable » que le glucose car nécessitant moins d'ATP (figure 2).

-Parmi d'autres mécanismes, est également évoquée une inhibition directe de l'échangeur Na⁺/H⁺ (NHE 1) dans le myocarde, ce qui réduit la charge en sodium intra cellulaire, permettant ainsi d'avoir un pool de calcium optimal dans les mitochondries, donc un bon fonctionnement des cardiomyocytes. Ils ont aussi une action anti fibrotique, les adipokines et un effet de protection rénale.

Molécules : dapagliflozine (Forxiga), empagliflozine (Jardiance), le dernier de la famille sotagliflozine vient d'être approuver par FDA.

Une posologie et un dosage unique de 10mg par jour pour les DFG > 25ml/min pour dapagliflozine et >20ml/min pour l'empagliflozine.

Figure 2 : Mécanismes d'actions des iSGLT2, adapté du Kubota Y, et al. JACC : 2022;2(3):287-293. [5].



B. Inhibiteur du récepteur de la néprilysine-Angiotensine (sacubitril/valsartan, LCZ696) sur le système cardio-vasculaire :

L'étude PARADIGM HF parue en 2014, comparant un traitement par sacubitril/valsartan à un traitement par IEC (Enalapril) et a montré que l'inhibition du récepteur de l'angiotensine-néprilysine avec LCZ696 était supérieure à l'IEC seule pour réduire de 20% le risque du décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [1, 4, 6].

Mécanismes d'action :

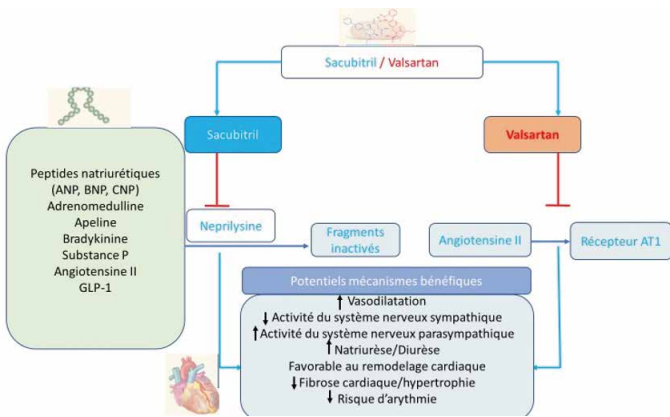
Le sacubitril/valsartan est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (valsartan) et d'un promédicament inhibiteur de la néprilysine (sacubitril). En se liant à récepteur AT1, le valsartan atténue les effets vasoconstricteurs, rétention de sodium, pro-fibrotiques et pro-mitotiques de l'angiotensine II.

La néprilysine est responsable de la dégradation d'une variété de peptides vasoactifs. Le sacubitril inhibe l'activité de la néprilysine, augmentant ainsi le taux endogène de ces peptides, entraînant une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse accrues, ainsi qu'une réduction de la fibrose et hypertrophie cardiaque (figure 3).

Molécules : Entresto, Uperio... et 3 dosages de Sacubitril/valsartan : 24/26 mg ; 49/51mg et 97/103mg

Ils sont Contre indiqués si DFG <30ml/min ou TA <90mmHg et à prendre avec si la kaliémie ≥ 5mmol/L. Et une fenêtre de 72H doit être respecter chez un patient sous IEC avant de démarrer cette classe.

Figure 3 : Mécanisme d'action du sacubitril/valsartan sur le système cardio-vasculaire, adapté de Docherty et al. [7]. ANP : atrial natriuretic peptide ; BNP : brain natriuretic peptide ; CNP : C-type natriuretic peptide ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; LCZ 696 : sacubitril / valsartan (nom prototype) ; PA : pression artérielle.



C. L'activateur spécifique de la myosine : Omecamtiv mecarbil

L'altération de la fonction systolique constitue l'élément physiopathologique principal de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite. Premier médicament « myotrope » qui a montré une réduction modeste de 8% du nombre d'événements pour insuffisance cardiaque (hospitalisation ou passage aux urgences) dans l'étude à GALACTIC-HF. [3, 4].

Mécanisme d'action :

L'Omecamtiv mecarbil est un activateur spécifique de la myosine, notamment son ATPase, ce qui a pour conséquences d'augmenter le nombre de ponts actine-myosine et leur durée. De façon originale pour un inotrope, l'omecamtiv diminue (légèrement) la fréquence cardiaque. Il augmente le temps éjectionnel et le volume d'éjection, diminue les pressions de remplissage et améliore les volumes ventriculaires sans affecter la vitesse du développement de la pression ventriculaire gauche ni la consommation d'oxygène [2, 4, 8].

D. Les activateur direct de la guanylate-cyclase soluble (sGC) : Vericiguat

Il s'agit de la première molécule de cette nouvelle classe thérapeutique. Son entrée dans les recommandations était supportée par 2 études SOCRATES-REDUCED et VICTORIA dans lesquelles il a montré son intérêt dans la diminution du NT-ProBNP, la diminution de la mortalité cardiovasculaire et le nombre d'hospitalisations de 10% mais avec un niveau de recommandation bas [1, 2, 4].

Mécanisme d'action :

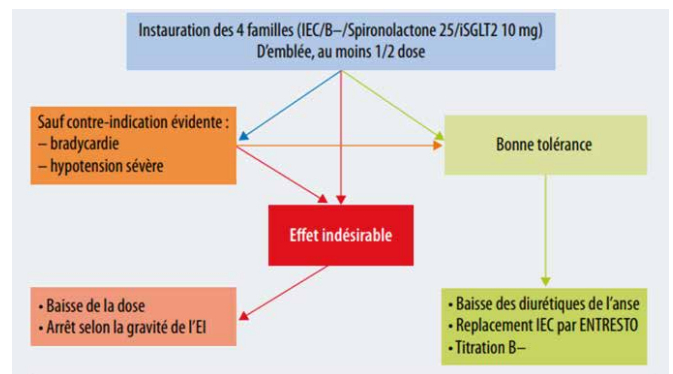
Chez les patients insuffisants cardiaques, le dysfonctionnement endothélial et le stress oxydant réduisent la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et donc de la guanylate cyclase et de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Il en résulte donc une perturbation des signaux de vasodilatation et de natriurèse. Le vericiguat est un stimulateur oral indépendant de la guanylate cyclase soluble [2,9,10].

Posologie : molécule VERQUVO 2,5-10mg, une prise par jour, chez des patients récemment hospitalisés avec un DFG>15ml/min, symptomatiques malgré le traitement de 1ere ligne.

Nouvel algorithme de prise en charge

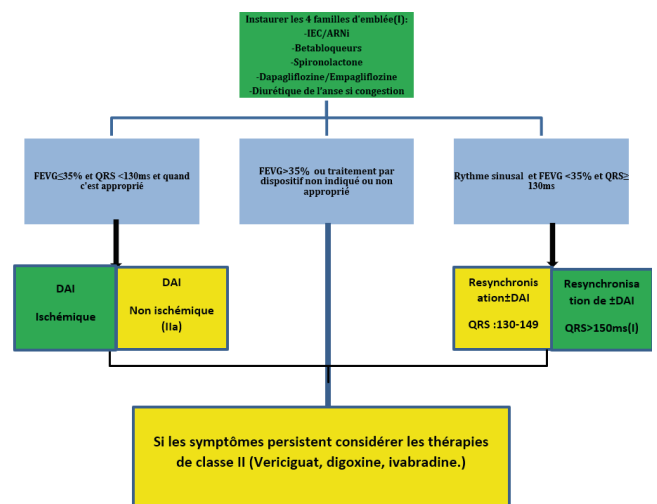
Il s'agit d'un changement total de philosophie des recommandations dont le principe est simple, introduire les 4 familles d'emblée, au moins à demi-dose, puis optimisé progressivement jusqu'à dose maximale tolérée en tenant compte des contre-indications et profil clinique de chaque patient (selon la tolérance hémodynamique (fréquence cardiaque, pression artérielle, signes congestifs) et rénale) (figure 4). Ainsi les iSGLT2 trouvent leur place en première ligne à côté des bêtabloqueurs, les inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC/ARAII), l'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNi) et les antagonistes d'aldostérone [1, 3].

Figure 4 : Applications en pratiques des nouvelles recommandations, médicaments à introduire en moins de 4 semaines [3].



En cas de persistance des symptômes malgré les 4 classes au dose maximales tolérée, il est indiqué l'ajout des thérapies de classe II. L'indication d'un traitement par dispositif (défibrillateur et/ou une resynchronisation) est évaluée après 3 mois d'un traitement médical optimal bien conduit chez les patients avec FEVG≤ 35% (figure 5).

Figure 5 : Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque Fer



ARAI : antagoniste du récepteur de l'angiotensine, DAI : défibrillateur automatique implantable, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Les recommandations insistent également sur les mesures non pharmacologiques (éducation thérapeutique, modifications de style de vie), la vaccination (contre grippe, covid, pneumocoque) et la réadaptation cardiaque. Une réévaluation précoce du patient (dans les 15 jours), la mise en place d'un système de suivi intensif (notion du parcours de soin adapté pour patient insuffisant cardiaque) et la lutte contre l'inertie thérapeutique sont les principaux messages de l'étude STRONG HF et du congrès HFA Prague et mise à jour ESC 2023 [1, 2, 3,11-12].

La recherche et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et de comorbidités, la recherche et la correction systématique d'une carence martiale (définie par une ferritine < 100 ng/ml ou ferritine entre 100-300 avec coefficient de saturation < 20%) par le dosage de la ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine [1,12]. Enfin l'identification et la prise en charge de l'étiologie responsable est indispensable. Le contrôle répété de BNP ou NT-ProBNP n'est pas recommandé dans le suivi d'insuffisance cardiaque.

Abréviations :

ANP : atrial natriuretic peptide ;
ARAI : antagoniste du récepteur de l'angiotensine ;
BNP : brain natriuretic peptide ;
DAI : défibrillateur automatique implantable ;
FEVG : fraction d'éjection ventricule gauche ;
ICFcr : Insuffisance cardiaque à FEVG réduite ;
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur 2 sodium-glucose ;
LCZ 696 : sacubitril / valsartan (nom prototype) ;
PA : pression artérielle.

Conclusion

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée a connu un progrès notable notamment sur le plan thérapeutique. L'arrivée des iSGLT2 a rebattu les cartes avec l'élargissement de l'arsenal thérapeutique. Si d'apparence ces nouvelles recommandations semblent simplifier la gestion des patients insuffisants cardiaques, en pratique, chaque clinicien va se retrouver face à des patients avec des profils différents pour lesquels il devra adapter et personnaliser son traitement. Tenir compte des recommandations thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque réduit la mortalité et les hospitalisations itératives liées à l'insuffisance cardiaque.

Bibliographie

1. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726.
2. Aguilhon S, Roubille F. Nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque. *Edimark.fr/Lettre du Cardiologue* N° 543 /mars 2021 :14-18.
3. Komajda M. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. *Edimark.fr/Lettre du cardiologue* N° 555-556 / juin 2022 :14-19.
4. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. *Eur Heart J* 2021:1-42.
5. Kubota Y, Shimizu W. Clinical Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Mechanisms Underlying Their Cardiovascular Effect. *JACC: Asia*. 2022;2(3):287-293.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
7. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan. *JACC : Heart Failure*. 2020 Oct;8(10):800-10.
8. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384:105116.
9. Tolppanen H, Logeart D. Nouveaux médicaments dans l'insuffisance cardiaque aiguë. *Réanimation*. 2016 Mar 1 ;25(2):145-54.
10. Rashid AM, Khan MS, Fudim M, DeWald TA, DeVore A, Butler J. Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Current Problems in Cardiology*. 2023 May 1;48(5):101596.
11. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, Metra M, Ponikowski P, Sliwa K, Voors AA, Edwards C, Novosadova M, Takagi K, Damasceno A, Saidu H, Gayat E, Pang PS, Celutkiene J, Cotter G. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36356631.
12. Theresa A McDonagh and others, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2023;, ehad195, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.

Intrastent Restenosis

T el ghali, Z CHOHO, W Benbrahim, I Oukerraj, M Cherti

Service de cardiologie B, CHU Maternité Souissi Rabat

Résumé

La resténose intrastent est un rétrécissement de la lumière d'un vaisseau coronaire précédemment traité par angioplastie. Elle est le résultat de deux processus histopathologiques : le remodelage vasculaire et l'hyperplasie néointimale due à la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses, ce dernier mécanisme prédominant. Elle se manifeste cliniquement par des symptômes d'ischémie et des résultats angiographiques montrant une réduction d'au moins 50 % de la lumière d'un vaisseau précédemment traité par angioplastie par ballon ou par un stent. Des stents actifs de deuxième génération ou des ballons actifs de deuxième génération sont recommandés pour le traitement, en fonction du type de resténose traitée.

Nous présentons une revue de la littérature sur les différents aspects de ce sujet qui reste un défi clinique pour les cardiologues interventionnels, en commençant par son origine et son contexte historique, jusqu'aux différentes options de traitement.

Summary

Intrastent restenosis is a narrowing of the lumen of a coronary vessel previously treated with angioplasty. It is the result of two histopathological processes: vascular remodeling and neointimal hyperplasia due to smooth muscle migration and proliferation, with the latter mechanism predominating. It manifests clinically with symptoms of ischemia and angiographic findings showing at least a 50% reduction in the lumen of a vessel previously treated with balloon angioplasty or a stent. Second generation drug eluting stents or drug eluting balloons are recommended for treatment, depending on the type of restenosis being treated.

We present a review of the literature about of the various aspects of this topic which remains a clinical challenge for interventional cardiologists, starting from its origin its historical background to various treatment options.

Introduction

Since the beginning of coronary angioplasty, restenosis has been the most common late complication that interventional cardiologists have encountered. A significant advance was made with the stent implant, preventing the vessel's retraction that we observed in the months following balloon expansion alone. For the first time, using stents, it was possible to significantly reduce restenosis. However, we learned that stent implantation was accompanied by a strong cellular proliferative reaction followed by intra-stent deposition of the extracellular matrix that constitutes neointimal hyperplasia. This tissue can cause the vessel's restenosis, even occlusion.

The incidence of restenosis is difficult to establish accurately. In the pre-stent era, it ranged from 32% to 55% of all balloon angioplasties, and declined to 17-41% in the BMS-Bare Stent era (1-2).

Drug eluting stents (DES) have been the technological response to antagonize the biological process of neointimal hyperplasia and reduce restenosis. Highly effective in their functioning, DES reduced the rates of restenosis by up to 75% compared to Bare metal stents (BMS) (3), and significantly reduced restenosis in clinical practice, but unfortunately, it has not disappeared.

The widespread use for small arteries, long lesions, complex coronary lesions (left main disease, complex bifurcations and complex calcified lesions) and diabetic patients explains the persistence of this ISR in contemporary clinical practice

History of coronary angioplasty

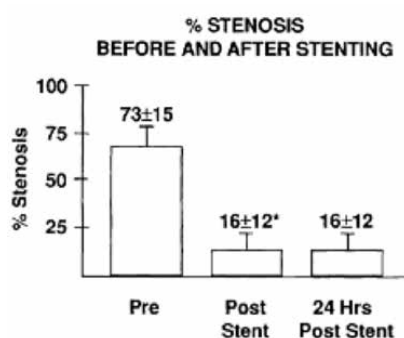
In May 1977 at St Mary Hospital in San Francisco, Gruentzig and Myler performed the first coronary angioplasty on a human subject; by balloon dilatation during coronary artery bypass grafting (CABG). (4). The angiographic results were good. On September 16, 1977 in Zurich, Dr. Gruentzig performed the first coronary balloon angioplasty on a conscious patient (5). The patient was 43 years old and had a tight stenosis of the proximal left descending artery (LAD). Ten years later this patient remained asymptomatic and coronary angiography showed no restenosis at the initial angioplasty site (6).

However, this technique has brought its share of complications, the two main risks of which were per-procedure acute occlusion, which sometimes required conversion of the procedure to coronary bypass surgery (7) and whose mechanism is multifactorial (coronary spasm (23), dissection (8) (9) or thrombosis (11), and arterial restenosis by constrictive remodeling at the level of the dilated lesion (elastic recoil) (12).

Nine years later, in 1986, Jacques Puel in Toulouse performed the first coronary stent implantation in the anterior descending artery (LAD) at the site of restenosis after a balloon angioplasty performed 6 months earlier (13). A tool developed in an attempt to overcome the shortcomings of balloon angioplasty, this spring-like metal device was deployed in the arterial lumen to provide a scaffolding function preventing the risk of restenosis.

The multicenter study by Schatz et al. in 1991 (14) demonstrated the safety and efficacy of the Palmaz-Schatz coronary stent implantation technique, the first stent created in 1985 by Palmaz in association with Dr. Schatz (Figure 1).

Figure 1 : Results in percentage of coronary stenosis before, immediately after and 24 hours after implantation of a Palmaz-Schatz bare metal stent (*p<0,0001). (13)



However, studies on the follow-up of stented patients highlighted two main limitations of bare stents: intra-stent thrombosis (IST) and ISR.

The risk of IST was greatly reduced with the use of dual antiplatelet therapy (14) (15).

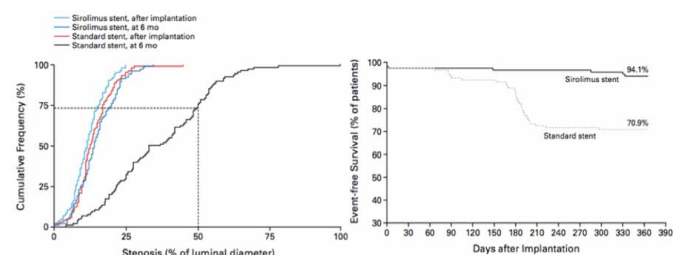
By using a bare stent in addition to balloon angioplasty, the restenosis rate was reduced from 42% to 32% in the STRESS study and 32% to 22% in the BENESTENT study. ISR after BMS rates ranged from 20 to 30% (16). This rate of restenosis was still too high.

To tackle these complications, a revolutionary new material was developed: the drug eluting stent (DES).

The first drug eluting stent (Cypher® delivering Sirolimus) was implanted by Eduardo Sousa in Sao Paulo in December 1999. Studies have shown that by integrating an antiproliferative and anti-inflammatory product into polymer layers with a slow diffusion of this product, the appearance of neointimal hyperplasia is significantly reduced.

In the RAVEL study (17) published in 2002 showed that the DES Sirolimus stent, compared to a bare metal stent, significantly inhibits restenosis.

Figure 2 : RAVEL study comparing DES with Sirolimus and BMS. Left: the percentage of stenosis immediately after angioplasty and at 6 months. Right: Event free (myocardial infarction and/or target lesion revascularization) survival curve (significant difference between the 2 groups p<0,001). (17)



Nevertheless, some studies warned of a higher frequency of early and late ISTs, which are responsible for an increase in mortality, compared to bare metal stents (18) (19). These complications were partly explained by poor endothelialization of the active stent. The identification of these defects led to improvements with the production of second-generation, more sophisticated stents to replace the previous stents.

These more modern stents are composed of finer meshes with a thinner polymer layer, are more flexible and easier to handle, allow better delivery of the active product and better re-endothelialization.

Their efficacy and safety were demonstrated in the FUTURE I study (20) with a lower rate of RIS, TIS and mortality.

The 3rd generation is radically innovative by using a biodegradable polymer. We will thus have the advantages of the DES in the short term (restenosis rate <5%), then the advantages of the bare metal stent in the medium and long term (no late thrombosis).

The development of these techniques has been marked by pitfalls, the main ones being thrombosis and intrastent restenosis. Thrombosis could finally be controlled with the use of anti-aggregants. On the other hand, the problem of restenosis has not yet been solved after more than twenty years of existence of coronary stents with the systematic use of active stents which have certainly reduced the incidence of restenosis but have encouraged to widen the indications to high-risk patients and complex lesions which represents a new clinical challenge which is the subject of an intense clinical research activity.

ISR Definition

The clinical definition of ISR combines the presence of an Intra-stent stenosis $>50\%$ of the Intra-stent lumen diameter or within 5 mm of the stent edges and one of the following conditions: recurrent angina, objective signs of ischemia on electrocardiogram, positive coronary hemodynamic assessment with $FFR < 0.80$, IVUS area $< 4 \text{ mm}^2$ (6 mm^2 for the left main coronary artery). In the absence of any symptoms, angiographically significant restenosis must reduce $>70\%$ of the intrastent lumen diameter (21).

ISR Classification

Roxana Mehran (38) established a classification designed for restenosis lesions on BMS: focal, diffuse, proliferative or occlusive. This classification has a prognostic value, with respective recurrence rates after balloon alone of 19%, 35%, 50% and 98%. This classification also has a prognostic value in ISR (22).

- Focal restenosis (type I): length of restenosis less than 10 mm

Type IA = The articulation or gap between stents

Type IB = The proximal or distal margin of the stent (but not both)

Type IC = The body of the stent

Type ID = Multifocal

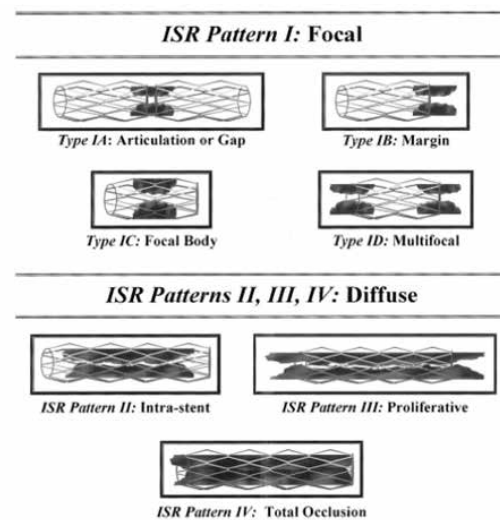
- Diffuse restenosis (types II to IV): length of restenosis greater than 10 mm

Type II = diffuse restenosis, not exceeding the edges of the stent

Type III = proliferative restenosis exceeding the edges of the stent

Type IV = Total occlusion with TIMI 0 flow.

Figure 3 : Mehran's classification of in-stent restenosis into 4 types (focal, diffuse, proliferative and occlusive). (23)



Pathophysiology of ISR

The three main mechanisms leading to the development of restenosis are:

- 1) Early elastic return (recoil);
- 2) Vascular remodeling
- 3) Neointimal hyperplasia.

The first and second mechanisms are typical of old-style angioplasty before the stent era. On the other hand, the presence of a foreign body represented by the different components of the stent, leads to inflammation which favors a new mechanism called neointimal hyperplasia. Ultimately, the optimal healing is a complete covering of the struts, a large arterial lumen, the absence of residual inflammation and a preserved vasoreactivity upstream and downstream of the stent.

The persistence of chronic inflammation, on the other hand, is responsible for two late consequences: the first is neoatherosclerosis which is the development of a new plaque in the lumen of the stent. The other is a hypersensitivity reaction with necrotizing vasculitis of the vascular wall, positive remodeling and risk of secondary thrombosis.

Elastic recoil and vascular remodeling:

Arterial recoil and immediate reduction in arterial lumen size after dilation is due to treated segment contraction. The internal and external elastic lamina (IEL/EEL) contain elastin fibers that can lead to ER after excessive balloon stretch resulting in a 40% loss of luminal diameter and occurs within seconds to minutes after balloon deflation.

The extent of the recoil depends on the composition of the plaque and generally follows a two-phase process. Immediate acute recoil is primarily seen in fibrous plaques.

Negative vascular remodeling then occurs within 6 months after balloon angioplasty. This is a complex phenomenon that also includes a medial and/or adventitial reaction that causes contracting scarring of the treated segment. (24)

On the other hand, after balloon angioplasty, the contribution of neointimal hyperplasia to restenosis is relatively limited, and luminal narrowing is primarily determined by vessel remodeling (25).

Neointimal Hyperplasia :

Proliferation or migration and activation of vascular smooth muscle cells (SMCs) in the intima is the result of disruption of the internal elastic lamina IEL. Endothelial denudation and exposure to circulating mitogens (angiotensin II and plasmin) may also play a role; in addition, platelets, endothelial cells, vascular smooth muscle, and inflammatory cells may release mitogens and cytokines such as cytosine.

Stent implantation deposits a significant amount of foreign components in the artery. These different components (metallic, plastic and pharmacological) lead to an acute inflammation.

It is therefore the understanding of Intra stent restenosis and in particular of its essential mechanism, neointimal hyperplasia, which led to the development of the concept of drug eluting stent combining mechanical effect and pharmacological action on cell multiplication and inflammation.

Predictive factors for intrastent restenosis :

Numerous studies have identified various patient-, lesion-, and procedure-related predictors of ISR (26)(27).

a. Patient-related

- higher age
- female gender.
- diabetes mellitus.
- chronic kidney disease.
- previous restenosis at another site.
- multivessel disease.

b. Lesion-related

- ISR lesion.
- lesion on saphenous bypass.
- chronic total occlusion. (CTO)
- small diameter vessel.
- minimal luminal diameter (MLD) before and after stenting.
- calcified lesion.
- ostial lesion.
- lesion involving the LAD artery.

c. Procedure-related

- Emergency angioplasty (acute coronary syndrome (ACS), MI...).
- treatment of multiple lesions.
- long stent.
- small diameter stent.
- under-expansion and malapposition of the stent.
- type of DES used: for 1st generation stents, Paclitaxel stents are more likely to cause ISR than Sirolimus stents. 2nd generation stents are more effective.
- MLD at the end of the procedure.

Neoatherosclerosis :

In-stent atherosclerosis called 'neoatherosclerosis' has been reported as untoward complication of coronary stent implants, which leads to late drug-eluting stents (DES)/baremetal stent (BMS) failure, typically, beyond 1 year, from restenosis or stent thrombosis due to plaque rupture. (28)(29)

Neoatherosclerosis is histologically identified by lipid-laden foamy macrophages with or without complications of a necrotic core and/or calcification within the nascent intima.60

It tends to appear earlier and more frequently with DES (30–50% at 1–2 years) than BMS (16% at 5 years).(30)

Polymer Hypersensitivity Reactions :

In addition to delayed healing, polymer hypersensitivity reactions have been reported with the use of DES. This reaction is characterized by a local inflammatory reaction, with infiltration of eosinophils, lymphocytes and multinucleated giant cells, which leads to positive vessel remodeling, poor apposition and ultimately stent thrombosis (31). This reaction is described one year after stent implantation. It is therefore attributed to the drug-releasing polymer, with the drug itself being completely released. These cases of localized hypersensitivity to the polymer are described with the Cypher stent. Symptoms vary from a mild reaction to an excessive inflammatory reaction with eosinophilic and giant cell infiltrates, associated with media destruction, poor stent apposition, and aneurysm formation, ultimately responsible for stent occlusion (32). In addition, an electron microscopy study of DES deployed at 37°C in saline solution showed several types of defects in the polymer layer on the surface of the stents, associated with potential risks of thrombosis, coronary microemboli or inflammatory reaction (33).

Treatment of ISR

The medical devices used for the treatment of intra-stent restenosis are:

- The Plain old balloon angioplasty (POBA), its use is simple, but its effectiveness is limited especially to focal restenosis. (34) This technique still has some rare indications, particularly in patients at very high risk of bleeding.

It must be used systematically before any use of an active balloon.

- Cutting balloon: a technique that avoids the occurrence of balloon slippage called "Watermelon seeding" phenomenon that occurs with the classic balloon. The randomized RESCUT trial (35) did not show the superiority of this technique over the classic balloon.

- Brachytherapy, equivalent to an instantaneous local curithery, is more effective but its use is complex.

- The drug eluting stent DES was first used in restenosis on bare metal stents with a much higher efficacy than the balloon alone (ISAR DESIRE and RIBS II) (36,37) and with good long-term results, it is rapidly becoming the treatment of choice for DES ISR, whatever the anti-proliferative molecule chosen is (ISAR-DESIRE 2, RIBS III). (38,39)

- The drug coated balloon DCB has been shown to be effective in intra-stent restenosis (BMS and DES) with superiority over the balloon alone and comparable efficacy to first-generation DES. It is a procedure using semi-compliant balloons layered with a cytotoxic chemotherapeutic drug which is paclitaxel (40), applied locally to the restenosis. Paclitaxel is an antiproliferative substance, that at very low doses has regulatory effects but does not completely eliminate cell accumulation, which is why its properties are applied to reduce intimal proliferation in restenosis.

What treatment strategy

The ESC guidelines advocate revascularization using either DES or DCB in case of intra-stent restenosis, with the same level of evidence (IA) (41); DES being preferable in cases of BMS restenosis.

In situations of recurrent and/or diffuse restenosis, coronary artery bypass grafting should be considered (IIC), especially in the diabetic patient (42).

IVUS and OCT can be used to detect the mechanism of ISR (IIa).

Conclusion

Although ISR is less frequent with the routine use of DES, the expansion of indications to high-risk patients and complex lesions has also introduced a new interventional therapeutic dilemma: DES in-stent restenosis

ISR remains difficult to treat, and optimization of stent implantation during stent deployment with image-guided techniques may be the best strategy to minimize it.

The treatment of intrastent restenosis ultimately relies on different methods that must be mastered by every interventional cardiologist.

Bibliographie

1. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? *Eur Heart J* 2015;36(47):3320–31.
2. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis* 2016;8(10):E1150–62.
3. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1897–1907.
4. Gruentzig A, Myler R, Hanna E, Turina M. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation*. 1977;55–56:84
5. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978 Feb 4;1(8058):263.
6. Myler R, Stertz S. Coronary and peripheral angioplasty: historical perspective. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. 187–98 p.
7. De Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1994 Mar;127(3):643–51.
8. Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J, Meier B, Leimgruber PP, Douglas JS Jr, et al. Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1271–6.
9. Leimgruber PP, Roubin GS, Anderson HV, Bredlau CE, Whitworth HB, Douglas JS Jr, et al. Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation*. 1985 Sep;72(3):530–5
10. Murphy DA, Craver JM, King SB 3rd. Distal coronary artery dissection following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg*. 1984 Jun;37(6):473–8.

11. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J, King SB 3rd, Douglas JS. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation*. 1984 Apr;69(4):721–7.
12. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, et al. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):475–83.
13. Philippe F, Dibie A, Larrazet F et al. Les stents à élution de médicaments : preuves, incertitudes et pratiques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2005, 54 : 201 - 211.
14. Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, Bouvier JL, Comet B, Siméoni JB, et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994 Jun;32(2):133–8.
15. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996 Apr 25;334(17):1084–9.
16. Moliterno DJ. Healing Achilles--sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18;353(7):724–7.
17. Morice, M.-C., Serruys, P.W., Sousa, J.E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnár, F., Falotico, R., 2002. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *New England Journal of Medicine* 346, 1773–1780.
18. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1440–1455; discussion 1455.
19. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007 Feb 24;369(9562):667–78.
20. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004 May 11;109(18):2168–71.



21. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 30;56(23):1897-907. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.028. PMID: 21109112.
22. Solinas E, Dangas G, Kirtane AJ, Lansky AJ, Franklin-Bond T, Boland P, Syros G, Kim YH, Gupta A, Mintz G, Fahy M, Collins M, Kodali S, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Angiographic patterns of drug-eluting stent restenosis and one-year outcomes after treatment with repeated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008 Aug 1;102(3):311-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.03.060. Epub 2008 May 24. PMID: 18638592.
23. Mehran R et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1 872-8.
24. Mintz G, Popma J, Pichard A et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.
25. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994;89:2816-21.
26. Zahn R, Hamm CW, Schneider S, Zeymer U, Nienaber CA, Richardt G, et al. Incidence and predictors of target vessel revascularization and clinical event rates of the sirolimus-eluting coronary stent (results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry). *Am J Cardiol*. 2005 Jun 1;95(11):1302-8.
27. Zahn R, Hamm CW, Schneider S, Richardt G, Kelm M, Levenson B, et al. Coronary stenting with the sirolimus-eluting stent in clinical practice: final results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *J Intervent Cardiol*. 2010 Feb;23(1):18-25.
28. Nakazawa G et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1314-1322
29. Otsuka F et al. Neoatherosclerosis: Overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J* 2015; 36(32): 2147-2159.
30. Cui Y, Liu Y, Zhao F, Shi D, Chen K. Neoatherosclerosis after Drug-Eluting Stent Implantation: Roles and Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5924234.
31. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2007;27:1500-10.
32. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109:701-5.
33. Otsuka Y, Chronos NA, Apkarian RP, Robinson KA. Scanning electron microscopic analysis of defects in polymer coatings of three commercially available stents: comparison of BiodivYsio, Taxus and Cypher stents. *The Journal of invasive cardiology*. 2007;19:71-6.
34. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 24;63(24):2659-73. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.545. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24632282.
35. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasher A, Klauss V, Auge JM, Rubartelli P, Morice MC, Cremonesi A, Schofer J, Bortone A, Colombo A; RESCUT Investigators. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17;43(6):943-9.
36. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):165-71.
37. JR, Angel J, Mantilla R, Moris C, Cequier A, Sabaté M, Escaned J, Moreno R, Bañuelos C, Suárez A, Macaya C; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2152-60. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.078.
38. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Pinieck S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schömig A, Kastrati A; ISAR-DESIRE 2 Investigators. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 15;55(24):2710-6.
39. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, Zueco J, Cequier A, García-Touchard A, Martí V, Lozano I, Angel J, Hernández JM, López-Mínguez JR, Melgares R, Moreno R, Seidelberger B, Fernández C, Hernandez R; RIBS-III Study Investigators (under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology). Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jul;5(7):728-37.
40. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113-2124
41. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): A randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461-467
42. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, Schomig A. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: Meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:616-623.

Evaluation du maintien de l'activité physique après un programme de réadaptation cardiaque : Une étude prospective

Evaluation of maintain of Physical Activity after Cardiac Rehabilitation program : A prospective study

G. ZIANI, N. MOUINE, A. BENYASS

Centre de cardiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Université Mohammed V de Rabat, Maroc

Résumé

L'éducation thérapeutique et la pratique d'une activité physique fait partie intégrante du programme de réadaptation cardiovasculaire et constituent un arsenal thérapeutique dans la prise en charge des patients cardiaques.

Objectif : cette étude vise à évaluer le maintien de l'activité physique à distance d'un programme supervisé de réadaptation cardiaque.

Méthodes : nous avons mené une étude prospective sur 173 patients (154 hommes et 19 femmes) âgés de 59,58 ans \pm 10,26. Dans un premier temps, nous avons étudié les données de l'épreuve d'effort cardio respiratoire et du test de marche de 6 minutes au début et à la fin du programme de réadaptation, puis 3 à 6 mois après.

Résultats : On note une amélioration significative des capacités fonctionnelles cardiorespiratoires à l'effort avec majoration du pic de VO₂, de la puissance maximale et de la distance de marche parcourue lors du TM6M.

Conclusion : un programme d'éducation concernant l'activité physique au cours de la réadaptation cardiaque permet aux patients d'acquérir des connaissances sur les nouvelles habitudes de vie, leur permettant de rester actifs et autonome.

Mots clés :

Réadaptation Cardiaque, maintien de l'activité physique, éducation thérapeutique.

Summary

Therapeutic education and physical activity are an integral part of cardiac rehabilitation program, it's the therapeutic arsenal in the management of cardiac patients.

Objective : The aim of this study is to evaluate the maintenance of physical activity at a distance from a supervised cardiac rehabilitation program.

Methods : We conducted a prospective study of 173 patients (154 men and 19 women) with an average age of 59.58 years \pm 10.26 years. First, we collected data from the cardio respiratory stress test and the 6-minute walk test in the beginning and the end of rehabilitation program and 3 to 6 months later.

Results : There was a significant improvement in cardiorespiratory functional capacity during exercise with an increase in peak of VO₂, maximum power and walking distance during TM6M.

Conclusion : An education program concerning physical activity during cardiac rehabilitation allows patients to acquire knowledge about new lifestyle habits to make them active and autonomous.

Keywords :

Cardiac Rehabilitation, Maintain of physical activity, therapeutic education

Introduction

Pour une nouvelle vie autonome et active,
« Il est plus judicieux, plus facile et moins onéreux de prévenir que de traiter les maladies cardio-vasculaires. C'est la réhabilitation qui nous incite à penser à la prévention », discours de J.-J. Kellermann lors de la cérémonie d'ouverture du 11^{ème} Congrès mondial de la Réadaptation cardiaque en novembre 1981 (1).

L'OMS a montré en 2003 que les MCV avec les AVC représentent la 1^{ère} cause de morbi mortalité et d'handicap dans le monde (2). Ainsi, la lutte contre ces maladies reste depuis des années une préoccupation majeure pour la santé publique. et en dépit des bienfaits physiologiques et psychologiques de l'activité physique, l'assiduité et le maintien de celle-ci reste couramment difficile.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet de l'activité physique et de montrer l'existence ou non d'une différence significative quant à la participation et encore au maintien d'un programme de réadaptation cardiaque. Pour ce fait, nous avons mené une étude observationnelle prospective sur 173 patients dans le cadre de la prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire, âgés de 30 à 70 ans et admis au service de réadaptation cardiovasculaire, centre de cardiologie de l'HMIMV entre 18 Décembre 2017 et 27 Février 2023

L'objectif du programme de réadaptation cardiaque est de réduire la fréquence des récides (prévention secondaire), de diminuer le handicap résiduel (prévention tertiaire), ainsi que d'améliorer la qualité de vie des patients visant à les rendre acteurs de leurs vies (3)(4) (5) (6) (7).

Définition et épidémiologie :

En 1993, l'OMS avait défini la réadaptation comme étant : « L'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement le processus évolutif de la maladie ainsi que pour assurer aux patients la meilleure condition physique, mentale et sociale possible afin qu'ils puissent par leurs propres efforts préserver ou reprendre une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté » (8).

La pharmacothérapie préventive bien qu'elle soit une priorité après un événement cardiaque, le contrôle des FDRCVs avec l'adoption d'une alimentation saine et d'une activité physique régulière, contribue à une réduction du risque de récidence d'événements cardiovasculaires (9). La stratégie démontrée la plus efficace pour répondre à ces objectifs est la réadaptation cardiaque (10), avec une prise en charge personnalisée où l'entraînement physique s'inscrit dans un programme plus vaste, associant une évaluation fonctionnelle, des mesures éducatives et une aide à la réinsertion socioprofessionnelle.

Dans la cardiopathie ischémique, le repos au lit a été préconisé et l'exercice physique était donc depuis longtemps contre indiqué. L'idée est de réduire les besoins en oxygène, les résistances artérielles périphériques et donc de diminuer le travail cardiaque. Et depuis 1944, la position couchée semblait être défavorable dans les maladies cardiovasculaires, ceci a motivé, dans les années 1950, la création de la réadaptation cardiaque aux Etats-Unis, puis en France à partir de 1970.

Les objectifs de la réadaptation cardiaque :

Le but d'un PRCR est d'acquérir des habitudes saines pour toute la vie durant, ainsi il a pour objectifs :

- Une amélioration de la tolérance à l'effort pour les efforts sous maximaux et du seuil anaérobie avec apprentissage des activités physiques d'entretien à maintenir dans le but de rendre le patient autonome dans sa pratique d'AP (12)(13).
- Une diminution de la consommation myocardique d'O₂ pour les efforts sous maximaux tout en augmentant la V_{O2} maximale, soit une économie du travail myocardique (14).
- Une baisse du tonus sympathique avec diminution de la FC de repos

- De faire accepter les mesures hygiéno-diététiques dans le cadre de la prévention secondaire (11)(14) ainsi d'améliorer le pronostic (15) (16).
- De modifier le mode de vie par le soutien psychologique et de favoriser la réinsertion socioprofessionnelle.

Les différentes phases de la réadaptation cardiaque :

La réadaptation cardiaque est classiquement divisée en 3 phases :

La phase I ou hospitalière : commence lors de l'hospitalisation des patients afin de lutter contre les complications du décubitus prolongé et le déconditionnement par des exercices de respiration et d'assouplissement de faible intensité. Cette phase consiste en une levée précoce des patients cardiaques en vue de les préparer à une AP adaptée, une éducation thérapeutique et une planification de la sortie d'hospitalisation. La phase II : post hospitalière, est une phase de convalescence active basée sur un programme personnalisé et structuré effectué en ambulatoire, sur une période de 3 à 12 semaines, ainsi qu'une éducation globale en vue d'une prise charge psychosociale (18) et d'une réinsertion socioprofessionnelle. Elle peut s'effectuer en hospitalier. ou à domicile en fonction du type et de la sévérité de la pathologie, de l'âge du patient, du besoin de l'aide d'une tierce personne, de la présence ou non de complications postopératoires ou de comorbidités associées. A l'issue de cette phase, chaque patient doit faire un bilan de sortie pour servir de référence pour la suite.

L'objectif des événements organisés est de faire reconnaître l'importance de l'activité physique en prévention cardiovasculaire par le grand public et d'améliorer la transition entre la phase II et III de la réadaptation.

La phase III : phase de transition et de maintenance, effectuée en individuel ou en groupe au niveau des clubs spécialisés et bien formés. Elle débute à la sortie définitive du centre de réadaptation et dure théoriquement jusqu'à la fin de la vie afin de devenir véritablement autonome et acteur de leur vie. (17) (19).

L'objectif final pour tous ces patients reste de passer d'un programme initial médicalement supervisé à un programme autonome (programme d'exercice à domicile autocontrôlé, sans supervision) à poursuivre indéfiniment.

MATERIEL ET METHODES :

Type de l'étude :

Notre étude est une étude observationnelle prospective menée sur 173 patients, admis dans le service de réadaptation cardiaque, centre de cardiologie de l'HMIMV de Rabat, sur une période de 5 ans allant du 18 décembre 2017 au 27 février 2023. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité du respect et de l'adhérence à une activité physique régulière programmée après séjour en réadaptation cardiaque chez les patients en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire.

Sélection de sujets :

Nous avons inclus tous les patients référés après hospitalisation pour un évènement cardiaque, au Centre de cardiologie de HMMIV rabat.

Les patients ne faisant pas partie de notre travail sont limités à ceux ne remplissant pas les critères d'inclusion, ou ayant des contre-indications à la réadaptation à l'effort, et à ceux ayant des limitations fonctionnelles physiques ou physiologiques.

Recueil des données :

Les données ont été collectées d'une manière prospective dans le dossier médical de chaque patient, à partir des comptes rendus d'épreuve d'effort et du questionnaire rempli au début de la réadaptation.

Les éléments recueillis et étudiés lors de l'évaluation initiale sont :

- Les données biométriques, les facteurs de risque cardiovasculaires, les ATCDs de cardiopathie, coronaropathie, trouble de rythme, troubles respiratoires, problèmes ostéo articulaires, AOMI. Et les caractéristiques de la cardiopathie.
- Les signes physiques retrouvés lors de l'examen clinique
- Le bilan biologique, l'échocardiographie et le traitement suivi, ainsi que les informations recueillies dans la fiche diététique

Les données suivantes ont été comparées avant et après la réadaptation :

- Les résultats du test de marche de 6 minutes
- Les données de l'épreuve d'effort cardio respiratoire (20)(21)(22).
- Ainsi que le questionnaire SF-12 sur la qualité de vie

Epreuve d'effort sur ergomètre avec mesure de VO2 :

Le protocole utilisé est un protocole dit progressif dont la charge augmente par pallier de 10w/min jusqu'au seuil ventilatoire anaérobie (SV1) et jusqu'à une charge maximale avec VO2 max, afin d'évaluer les capacités cardio respiratoires maximales. La FC et la PA sont régulièrement mesurées tout au long du test. Un ECG de repos doit être réalisé avant de commencer la séance avec une surveillance stricte des signes cliniques et des modifications électriques, qui peuvent inciter l'arrêt de l'épreuve. L'évaluation des capacités cardio respiratoires se fait, après avoir éliminé les CI au test, avant et à la fin du programme de RCR sous supervision du cardiologue qui explique au patient les différentes étapes de l'épreuve.

Analyses statistiques :

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et écarts types alors que les données qualitatives sont exprimées en pourcentage, ces mesures ont été réalisées sur le logiciel Excel et les principales issues d'intérêt ont été comparées aux 2 temps de suivi : T1 (la fin de la phase II) et T2 (3 à 6 mois après). Le coefficient de corrélation, selon la Formule de Pearson, a été utilisé pour chacun des paramètres étudiés et à partir duquel on a déterminé la valeur du P value.

RESULTATS :

La population étudiée :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective portant sur 173 patients, admis dans le service de réadaptation cardiaque, centre de cardiologie de HMMIV de Rabat, du 18 décembre 2017 au 27 février 2023.

Notre population à l'étude a reconnu une nette prédominance masculine de l'ordre de 89%, d'âge moyen de 59,58± 10,26 ans, presque la moitié des patients se situent dans la tranche d'âge de 56-65 ans soit un pourcentage de 43 %. Le tabagisme était le facteur de risque majeur chez 58 %, suivi de l'obésité (42%), le diabète et l'HTA étaient présentes chez 35 % des patients, et 29 % souffraient d'une dyslipidémie. La cardiopathie ischémique représente la principale étiologie de notre population à l'étude, le pontage aorto-coronaire (14,45%), la CMD en dysfonction VG (4,62%), les remplacements valvulaires (4,04 %), la plastie mitrale et remplacement de l'aorte (1,1 %) et la PCC opérée (0,57%).

La plupart des patients ont une FEVG conservée avant d'entamer le programme de réadaptation. Ainsi, on répertorie peu d'IC moyennement réduites et sévères dans notre série (16% des patients ayant une FEVG entre 35-45% et 8% ont une FEVG < 35%).

Tableau 1 :
Caractéristiques de la population étudiée

Nombre de patients	173
Sexe	154H / 19F
Age (Année)	59,58 ± 10,26
Facteurs de risques cardiovasculaires :	
Tabac (%)	58
Dyslipidémie (%)	29
Diabète (%)	35
HTA (%)	35
Obésité (%)	42
ATCDS de coronaropathie (%)	30
Sédentarité (%)	20
Stress (%)	45
Trouble du rythme (%)	8,7
Trouble respiratoire (%)	2,3
Problème ostéoarticulaire (%)	6,3
AOMI (%)	1,1
Autres (%)	11,5

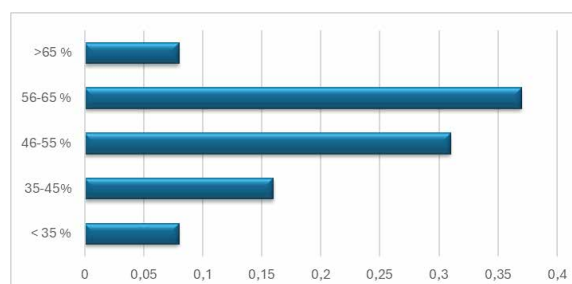


Figure 1 :
Répartition des patients selon la FEVG

L'examen physique est sans particularités chez la majorité (98%), un souffle d'IM a été retrouvé chez 3 patients soit 2% de notre population. Sur le plan biologique, 68,8 % des patients avaient un bilan lipidique normal, la glycémie à jeun était élevée chez 34,7 %, et 2% avaient une insuffisance rénale.

Sur les 164 patients ayant bénéficié d'une coronarographie, 10% avaient une coronarographie indemne de lésion significative, et 51,8% avaient une lésion mono tronculaire.

La perte de poids a été retrouvée chez 65 % de nos patients, ceux-ci estimaient avoir une bonne alimentation, 17,39 % ont gardé le même poids et 11% ont pris du poids. Les hyperglycémies se sont stabilisées chez plusieurs patients diabétiques contactés, avec diminution des doses d'ADO et d'insuline.

Evaluation des patients entre la phase II de la réadaptation cardiaque (T1) et 3-6 mois après (T2) :

Tableau 2 :
Tableau comparatif des capacités cardiorespiratoires des patients entre T1 et T2
A : la moyenne du gain B : la moyenne de la perte

	T1	T2	P value
Charge maximale	A : 114,01 B : 95,83	A : 131,92 B : 83,91	1,09453 e(-12)
VO2 max	A : 18,34 B : 22,36	A : 22,58 B : 19,13	0,00000054
FC maximale	A : 118,12 B : 107,11	A : 125,5 B : 101,46	0,00009999
VE/VCO2	A : 27,4 B : 22,68	A : 22,26 B : 28,10	
Test de marche 6 min (m)	A : 550,07 B : 605,43	A : 621,76 B : 565,89	0,00000004

On note une amélioration des capacités fonctionnelles cardiorespiratoires à l'effort. La VO2 et la puissance maximale se sont améliorées significativement avec un gain moyen respectif de 4,24 ml/kg/min (chez 63,27% des patients) et de 17,91 watts (78,25%). Et une perte moyenne respective de 3,23 ml/kg/min (36,72%) et de 11,92 watts (21,74%). La pente VE/VCO2 est plus importante dans la catégorie du groupe non répondeur. La distance moyenne parcourue lors du test de marche 6 minutes après la réadaptation était significativement majorée avec un gain moyen de 71,69 mètres (76,22%), contre une perte moyenne de 40m (23,77 %).

Ainsi, on peut classer les patients en 3 catégories en fonction de l'amélioration, d'un seul paramètre voire plus, ou non des capacités cardiorespiratoires

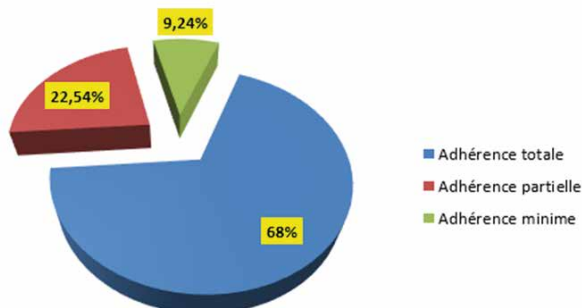


Figure 2 :
Taux d'adhérence au programme de réadaptation

Totale : amélioration de 3 paramètres* ou plus ;
Partielle pour 2 paramètres ;
Minime : amélioration d'un seul paramètre voire aucun
(* : Charge, VO2, FC, VE/VCO2, TM6M)

DISCUSSION :

Interprétation des résultats :

Caractéristiques générales :

Dans notre population d'étude, le taux de recrutement des femmes était significativement plus bas que celui des hommes, 11% versus 89%, ce pourcentage rejoint celui rapporté par l'étude de M.Racodon où le taux des femmes était de 18% (23) et par celle de T.Denolle et al de 15 % (25), mais ce chiffre reste tout de même inférieur .aux 28% de l'HF-ACTION Study (24), et aux 38% de la COACH study (26). En dépit de cette variabilité non négligeable entre les études, les femmes semblent généralement être moins présentes que les hommes dans le groupe des patients réadaptés (27) (28) (29). Ce constat est également démontré dans d'autres essais tels : l'étude française PREVENIR (15,5 %) (30) et la méta analyse de l'Institut de veille sanitaire (INVS) de 2016 (24.9%) (31). Chez cette population féminine, les freins quant au maintien de la réadaptation cardiaque sont multiples et sont représentées essentiellement par la peur d'entraînement chez les sujets âgés et le manque d'aide à l'organisation domestique ou de soutien familial.

L'âge moyen de nos patients est de 59,58 ans ± 10,26, 43% étaient dans la tranche d'âge de 56-65 ans avec un recours à la RC significativement plus faible pour les sujets plus âgés (31) (23). Les FDRCV étaient dominés par le tabagisme dans 58 % (majoritaires des hommes), suivi de l'obésité (42 %), le diabète et l'HTA chez 35%, avec 29 % des dyslipidémies, ce qui diffère de l'étude de T.Denolle et al, sur une période de 10 ans portant sur 1091 patients, qui montre que 3/4 des patients sont dyslipidémiques, presque la moitié sont hypertendus, 36 % .tabagiques, et 17 % diabétiques (25), ceci rejoint l'étude de Sandra Magalhães et al, sur 256 patients la dyslipidémie s'est révélée être le FDRCV le plus répandu chez 3/4 des patients, suivie du surpoids (71,5%) (32).

La cardiopathie ischémique est la principale étiologie comme rapporté dans les grandes études épidémiologiques (33) (23). Ces caractéristiques cliniques sont similaires à celles de la cohorte de M. Racodon et al, sur 134 patients réadaptés en 2016, les femmes en représentent 20%, d'âge moyen de 60,4 (± 9,8) ans, et l'étiologie ischémique était au premier rang (65,7 %) avec une FEVG moyenne de 60,4 % ce qui est comparable aux chiffres retrouvés dans population étudiée (23).

Sur le plan thérapeutique, le taux de nos patients coronariens qui prennent régulièrement leur traitement dépassent les chiffres rapportés dans une étude Danoise (34) (35). Ainsi le taux d'inobservance dans l'IC reste encore inférieur. à celui des autres études qui est estimé à 30-40 % (36) (37).

A travers ce travail plusieurs améliorations significatives ont été révélées dans différentes variables (38). Des données de la littérature ont montré une amélioration des marqueurs métaboliques à 6 mois du programme de réadaptation cardiaque (39) (40), de même que l'état psychologique du patient, ce qui rejoint les données de Blumenthal et al (41).

Les performances cardiorespiratoires à l'effort :

Ce travail a montré une amélioration significative des capacités cardio pulmonaires des patients à l'effort avec une majoration du pic de VO₂ et de la puissance maximale ainsi que de la distance de marche parcourue lors du test de marche 6 minutes.

Les distances de marche parcourues se sont améliorées en fin de réadaptation et maintenues 6 mois après comme dans l'étude de M. Racodon et al, en comparaison avec celle de Pavy et al (42) (où le TM6M en fin de réadaptation : 511 ± 91 m et à 6 mois après : 513 ± 88 m) ce qui rejoint favorablement les résultats de notre étude avec un gain moyen de 71,69 mètres chez 76,22% de la population.

D'autres méta analyses ont confirmé l'effet bénéfique du maintien de l'AP, comme dans HF Action study en 2009 où la poursuite du programme de réadaptation à 3 mois du séjour était d'une utilité incontournable en terme du pic de VO₂ (0,6 vs 0,2ml/kg/min dans le groupe inactif) et de la distance de marche parcourue. Cette augmentation, bien que significative, du pic de VO₂ n'est que de 4 % un an après et reste tout de même inférieure aux 10 % retrouvés dans d'autres études telles : Dowling et Balady en 2011. Ces résultats rejoignent ceux des grandes études (43) (23) (44) (45) (46) (47) et semblent être validant quant aux protocoles mis en place.

9% de nos patients sont classés comme inactifs ou faiblement actifs, ce chiffre reste inférieur à celui rapporté par la plupart des études. Cette variabilité des résultats semble être, en partie, vraisemblablement liée à la définition du groupe « inactif », Leifer et al (avec 0,9% de la non adhérence) définit cette catégorie par une diminution du pic de VO₂ de plus de 5 ml/min/kg (48), alors que nous et d'autres travaux les définissons comme la non amélioration voire l'amélioration d'un seul paramètre à l'effort 3 à 6 mois après la sortie du séjour en réadaptation cardiaque.

Le maintien d'une activité physique :

A travers cette étude, on note une adhérence totale aux exercices physiques en ambulatoire chez 68,12 %, partielle dans 22,54 %, et minime chez 9,24 %. Ce résultat rejoint celui retrouvé dans une étude ancienne de Johnson et Heller (1998), où le maintien de l'AP était de 62,5% (49) , contrairement à d'autres essais qui révèlent avoir un taux d'abandon du programme plus inquiétant comme pour : Rershberger, Oldridge (50), Ades (15% du maintien), INTERHEART (51) et celle de Moore en 2006.

En 2004, A. Bloch et al (52), sur 100 patients d'âge moyen de 66 ans, majoritairement des hommes avec une maladie coronarienne (30), montre que seulement 10% des patients avaient maintenu une AP, contre 82% (sur 109 patients) selon les données de Kazuhiro P et al (61). Ainsi, les données rapportées dans la littérature étaient beaucoup moins encourageantes avec uniquement un tiers du maintien de la réadaptation après 1 an dans HF-ACTION (53) et 39% dans la COACH study malgré la reconnaissance des bienfaits attribués à la réadaptation (26).

La population âgée semble être moins active que les plus jeunes, d'après une étude de Milner en 2008.

Des données recueillies dans une cohorte de 501 patients réalisée par Martje H.L. et al en 2006 (54), indiquent que l'observance de l'AP était de 39% vs 30% d'après Downing et al en 2011 (55). Ces chiffres rejoignent ceux de Dolansky et al, sur 248 patients, moins de 37 % pratiquait une activité physique régulière un an après la réadaptation cardiaque (56).

En 2012, T.Guiraud et al, sur 80 patients suivis à 2 mois puis à 1 an après la réadaptation cardiaque, 53% et 41 % des patients respectivement ont respecté les consignes du programme (57). Une étude réalisée par Elena Tessitore et al, sur la situation des hôpitaux universitaires à Genève montre que moins de 5 % des patients réadaptés pendant la phase II ont participé aux groupes de maintenance et que moins de 30 % satisfont aux recommandations minimales suggérées (58).

Wang et al en 2020, dans une étude menée sur 1162 patients chinois coronariens, conclue à seulement 40% des patients qui ont maintenu une AP régulière 1 an après la sortie du séjour (59). Ceci reste nettement inférieur au taux d'adhérence calculé dans notre série.

Une autres étude récente APA CARDIO, menée par Audrey Chevalier en 2021, vise à évaluer l'intérêt de l'accompagnement pour le maintien d'une AP après séjour en réadaptation, a montré que sur 95 patients, 47 s'étaient vus proposer au retour à domicile un accompagnement dans leur pratique physique par l'association DAHLIR et selon le questionnaire de Marshall, et on comptait ainsi 70% de patients suffisamment actifs dans le groupe DAHLIR contre 54% dans le groupe témoin (62). Quant à Bierbauer et al en 2023, les niveaux d'activité physique recommandés à la sortie de la réadaptation n'ont pas été atteints que chez un tiers d'un échantillon de 137 patients (63).

Tableau 3 :
Les principales études ayant évalué le maintien du programme après sortie du séjour en RCV

Premier auteur	Année	Nombre de patients	Taux du maintien
Heller	1998	459	62,5%
L'étude HF-ACTION	2003-2007	2331	30%
A. Bloch	2004	100	10%
Kazuhiro	2004	109	82,6%
Martje	2006	501	39%
L'étude COACH	2008	1023	39%
Dolansky et al	2010	248	37%
Jill Downing	2011	1159	30%
T.Guiraud	2012	80	53%
Elena Tessitore	2017	300	30%
Wang,	2020	1162	40%
AUDREY et al APA CARDIO	2021	95	70%
BIERBAUER et al	2023	137	33%
Notre série	2017-2023	173	Adhérence totale : 68% Adhérence partielle : 22%

Aucune étude n'a montré d'effet significatif de la réadaptation à long terme, et l'observance semble diminuer entre 6 mois et 1 an (60).

Nous restons persuadés qu'un suivi des patients après réadaptation ainsi qu'une possibilité d'accéder à des offres d'éducation tout au long de sa vie peut s'avérer nécessaire.

Conclusion

Notre étude démontre l'importance du maintien de l'activité physique après un programme de réadaptation cardiaque dans le maintien et l'amélioration des capacités fonctionnelle et cardio respiratoires. L'exercice est une composante cruciale de la thérapie pour les patients cardiaques, mais malheureusement encore mal mis en œuvre, et même les patients qui sont inscrits à une formation à l'exercice supervisé ou à un programme de réadaptation cardiaque multidisciplinaire, leur participation à la réadaptation cardiaque (phase III) est encore très limitée et doit être fortement encouragée.

Bibliographie

- [1]. André. s.l. : MASSON, 1988. 2-225-81443-0, Prévention et réadaptation de la maladie coronaire.
- [2]. OMS - Tim Evans RB, façonner l'avenir : World Health Organisation 2003 . Rapport sur la santé dans le monde.
- [3]. Balady GJ, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update, J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007 May-Jun;27(3):121-9.
- [4]. Sellier P et al. The French Society of Cardiology concerning cardiac rehabilitation, recommendations .Version 2. Arch Mal Coeur Vaiss. 2002;95:962-97.
- [5]. Ward A et al . J Rehabil , White book on physical and rehabilitation medicine in Europe. Med. 2007;45 Suppl:6-47.
- [6]. André J et al définitions, principes de traitements, processus de récupération d'un handicap. Bull Acad Natl Med. 1994;178(7):1301-16.
- [7]. Acles et al., 2001; Thompson et al., 2003; Smith et al., 2006; Clark et al., 2007; Brown et al., 2009; Mosca et al., 2011
- [8]. WHO. Needs and action priorities in cardiac rehabilitation and secondary prevention in patients with coronary heart disease. 1993. Report on two WHO Consultations.
- [9]. Sanjit Jolly S et al. Diet, exercise, and smoking modification. Circulation 2010; 121:750-8.
- [10]. Piepoli MF, Hoes AW et al. The Sixth Joint Task Force of the ESC and other societies. Developed with the special contribution of the EACPR. Atherosclerosis 2016; 252:207-74.
- [11]. G.E.R.S de la Société Française de Cardiologie. Référentiel des bonnes pratiques de la réadaptation cardiaque de l'adulte en 2011. 2011.
- [12]. Williams MA, Cardiac Rehabilitation, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Circulation 2007;115(20):2675-82.
- [13]. Conraads V et al. Exercise training in heart failure. The Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail 2011;13(4):347-57.
- [14]. Gallavardin M. Réadaptation à l'effort. <http://cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/Cardiologie-98.html>
- [15]. Bousquet M. Bases physiologiques, effets bénéfiques, contre-indications de la réadaptation cardiaque, Bull. Acad. Natle Méd., 2014,198, no3, 491-499, séance du 18 mars 2014.
- [16]. Maladies cardio-vasculaires. InVS Institut de Veille Sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers88thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardiovasculaires>.
- [17]. Monod, H. Médecine du sport .Paris : Elsevier Masson, 2009. pp. 269-277. collection "Pour le praticien". 978-2-294-70609-7.
- [18]. Corrà U, Benzer W. Secondary prevention through cardiac rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:1-17.
- [19]. Broustet et al. Précis de réadaptation cardiaque. Paris : FRISON-ROCHE, 2010. 978-2-87671-529-5.
- [20]. Tabet JY. L'essentiel sur la VO2 en cardiologie, Réalités Cardiologiques # 294_Juin 2013(<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/07/05.pdf>, consulté le 2 août 2017).
- [21]. E. Vermes, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL, Service de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, Transplantation cardiaque et VO2max: faut-il revoir les seuils? (<https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/141.pdf>, consulté le 3 septembre 2017).
- [22]. Saunier C, VO2max : une meilleure maîtrise pour une bonne pratique! (https://sfcadio.fr/sites/default/files/pdf/IDE_VO2MAX.pdf, consulté le 3 septembre 2017)

- [23]. M. Racodona et al. Evaluation of a therapeutic patient education program on physical activity, at a distance of a cardiac rehabilitation Science & Sports. 2019. pp. 100—106. Vol. 34.
- [24]. Whellan DJ et al. Efficacy of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION . JAMA. 2009 Apr 8;301(14):1439–50.
- [25]. T.Denolle et al . Control of cardiovascular risk factors in coronary patients one year after cardiac rehabilitation. June 2017. pp. Pages 135-139. Vol. Volume 66, Issue 3.
- [26]. Van der Wal MHL, Hogenhuis J, et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with HF : Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and (COACH). Arch Intern Med. 11 févr 2008. pp. 316 24. Vol. 168(3).
- [27]. Beckstead JW. Predicting cardiac rehabilitation attendance . J Cardiopulm Rehabil Prev. juin 2010. pp. 147 56. Vol. 30(3).
- [28]. Gravely-Witte S et al . A multisite examination of sex differences in cardiac rehabilitation barriers by participation status. J Womens Health 2002. févr 2009. pp. 209 16. Vol. 18(2).
- [29]. Johnson A. Five-year changes in cardiac rehabilitation. J Cardpulm Rehabil. déc 2006. pp. 366 76. Vol. 26(6).
- [30]. Grenier U et al. Referral to cardiac rehabilitation after acute coronary events: the French PREVENIR study. Int J Cardiol. 2004. pp. 217-29. Vol. 93.
- [31]. Nicolau J. Évolution temporelle du recours à la réadaptation cardiaque après un IDM, France, 2010-2014. Bull Epidémiol Hebd. 2016. pp. 764-74. Vol. (43).
- [32]. Sofia Viamonte et al .Long-term Effects of a Cardiac Rehabilitation Program in the Control of Cardiovascular Risk Factors. 2013 Mar. pp. 191-9. Vol. 32(3).
- [33]. Cohen-Solal A et al. Management of HF in primary care. Lancet. 2002. pp. 1631–1639. Vol. 360.
- [34]. Bradnam MS et al . Effects of daily high intensity exercise on myocardial perfusion in angina pectoris. Am J Cardiol. 1991. pp. 1593-9. Vol. 68.
- [35]. Langbein WE et al. Effects of exercise training on aerobic capacity and quality of life in individuals with HF. Heart Lung. 2004. pp. 154—61. Vol. 33.
- [36]. Jaarsma T, van der Wal MHL. Self-reported versus « true » adherence in heart failure patients. Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found. août 2012. pp. :313 9. Vol. 20(7-8).
- [37]. Shanbhag S et al . Adherence to based guidelines for heart failure : Adherence Retention Trial (HART). Congest Heart Fail Greenwich Conn. avr 2012. pp. 73 8. Vol. 18(2).
- [39]. Jasiukevičienė L et al. The impact of complex cardiac rehabilitation on manifestation of risk factors in patients with coronary heart disease. Med Kaunas Lith. 2012. pp. 166 73. Vol. 48(3).
- [40]. Waldmann A et al . A prospective multicentre controlled 12 months follow-up in patients with coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Phys. aout 2011. pp. 581 6. Vol. 18(4).
- [41]. Maury F et al. Multimarker for the Prediction of Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. PLoS ONE [Internet]. 23 avr 2015 [cité 6 mai 2015]. Vol. 10(4), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408082>.
- [42]. Pavy B,Caillon M. Sixmois après la réadaptation cardiaque : étude RER. Ann Cardiol Angiol2011;60:252—8.
- [43]. Philippe Meurina, Ahmed Ben Driss et al., Benefits of exercise training in chronic HF.Archives of Cardiovascular Disease. 2009. pp. 721—730. Vol. 102.
- [44]. Emily Stevens et al.Long-term Effects of Cardiac Rehabilitation in Elderly Individuals With Stable Coronary Artery Disease. 2016. pp. 837-43. Vol. 38(9).
- [45]. Trine Karlsen. Long-term Exercise Adherence After Training in Cardiac Rehabilitation: Physiother Res Int. 2016 Mar. pp. 54-64. Vol. 21(1).
- [46]. Kazuhiro, Koichiro Oka et al . Long-term Exercise Maintenance After Cardiac Rehabilitation Am J Phys Med Rehabil. 2004 Dec. pp. 884-92. Vol. 83(12).
- [47]. Florianzores et al. Archives of Cardiovascular Diseases. novembre 2019. pp. 723-731. Vol. volume112, issue 11.
- [48]. Brawner CA et al. Are there negative responders to exercise training among HF patients? Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 50, No. 2, pp. 196–203, 2018.
- [49]. Johnson, N. et Heller, R. Prediction of patient non adherence with home-based exercise for cardiac rehabilitation . Preventive Medicine, 27; 56-64(1998)
- [50]. Oldridge. Compliance with cardiac rehabilitation services. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, 11 ; 115-119. (1991)
- [51]. Volpatti M et al . Expectation and predictors of dropout in cardiac rehabilitation. EurJ Cardiovasc PRev Rehab 2011 July 25
- [52]. B. Lasserre et al . La réadaptation cardiaque: une expérience de 30 ans 2004;7:126-135
- [53]. Beckers P. Exercise training in chronic HF. Ther Adv Chronic Dis. mai 2013;4(3):105 17
- [54]. Van der Wal, Martje H.L, Debra K, Moser ,Tiny Jaarsma, . Compliance in heart failure patients. European Heart Journal (2006)27, 434–440
- [55]. MD, MPH, Jill Downing, Balady, MD, Gary J. The Role of Exercise Training in Heart Failure, Journal of the American College of Cardiology. 2011. Vol. Vol. 58.
- [56]. Stepanczuk B,Dolansky MA, Moore SM, Charvat JM. Exercise adherence after a cardiac event. Res Gerontol Nurs 2010;3(1):30–8.
- [57]. T.Guiraud et al. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2012. Vol. 55. 312-321.
- [58]. Elena tessitore, Philippe Meyer , MACH. Activité physique au long cours après un IDM :défi permanent. Rev Med Suisse. 2017. pp. 1084-7. Vol. 13.
- [59]. Wang et al. Physical Activity and Factors Affecting Its Maintenance Among Patients With Coronary Heart Disease Not Undergoing Cardiac Rehabilitation in China. 2020.
- [60]. Mamas M ,Tierney S, Gibson M , Woods S et al . What strategies are effective for exercise adherence in HF? Heart Failure Review 2012;17(1):107-115.
- [61]. Kazuhiro, Koichiro Oka et al . Long-term Exercise Maintenance After Cardiac Rehabilitation Am J Phys Med Rehabil. 2004 Dec. pp. 884-92. Vol. 83(12).
- [62]. Audrey Chevalier. Étude APA-CARDIO : intérêt d'un accompagnement pour la reprise d'activité physique après réadaptation cardiaque. Étude observationnelle par entretiens individuels en Auvergne. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2021. dumas-03472187
- [63]. Bierbauer, W., Bermudez, T., Bernardo, A., Fleisch-Silvestri, R., Hermann, M., Schmid, J.-P., Kowatsch, T., & Scholz, U. (2023). Predicting physical activity following cardiac rehabilitation: A longitudinal observational study.Rehabilitation Psychology, 68(3), 338–349.<https://doi.org/10.1037/rep0000490>

Cardiotoxicité liée à la chimiothérapie anticancéreuse à l'Institut de Cancérologie de Libreville : incidence et facteurs associés

MC¹ Allognon, JF² N'ngang, MJ³ Mpori, A⁴ Kinga, F¹ Ndoume Obiang, C² Akagha Kondé, CF¹ Yékini, L¹ Babongui Boussougou, C¹ Ndjibah Alakoua, E¹ Ayo Bivigou, DM¹ Houenassi

1- Service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville

2- Service de Médecine du Centre Hospitalier Universitaire d'Owendo

3- Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant de Libreville

4- Service de Médecine Centre Hospitalier Régional AMISSA BONGO de Franceville

Résumé

Introduction : La cardiotoxicité liée à la chimiothérapie peut entraîner une morbi-mortalité prématurée. Objectifs : déterminer l'incidence hospitalière de la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie anticancéreuse à l'Institut de Cancérologie de Libreville (ICL) et d'en identifier les facteurs associés. Méthodologie : Dans cette étude prospective de type cohorte, les patients inclus, indemnes de toute pathologie cardiovasculaire avaient été répartis en deux groupes. L'un avec protocoles comportant les anthracyclines et le second sans. Chacun des groupes était évalué à la fin des troisième et sixième cures. Les données cliniques, paracliniques et l'évolution avaient été répertoriées. Le critère de jugement principal, composite, était l'apparition d'une cardiotoxicité après la 3^{ème} et/ou la 6^{ème} cure de chimiothérapie. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R Studio Version 1.1463, compilé avec la version R.3.6.3. Résultats : Au total, 14 patients sur les 126 inclus avaient présenté une cardiotoxicité entre la première et la sixième cure, soit une incidence de 11,11%. L'âge moyen de la population globale était de $52,6 \pm 12,2$ ans. Il s'agissait d'atteintes à type de tachycardie sinusale (7 cas), péricardite (6 cas), de dysfonction systolique du ventricule gauche (3 cas), d'extrasystoles ventriculaires (2 cas) et d'un cas d'HTA. Un lien entre la cardiotoxicité et l'âge ($p = 0,02$), avait été retrouvé notamment chez les patients de 64 ans et plus. De même l'HTA avait été identifiée associée à la survenue d'une cardiotoxicité ($p = 0,04$). Au total, 48 patients étaient décédés au décours des différentes cures, dont six cas de cardiotoxicité (42,8%).

Conclusion : L'incidence de la cardiotoxicité à la chimiothérapie à l'ICL est élevée. Les facteurs associés étaient l'âge supérieur à 64 ans et l'HTA.

Mots clés :

Cardiotoxicité – Chimiothérapie - Gabon

Summary

Introduction: Cardiotoxicity related to chemotherapy can lead to premature morbidity and mortality. Objectives: To determine the in-hospital incidence of cardiotoxicity related to cancer chemotherapy at the Libreville Institute of Cancerology (ICL) and to identify associated factors. Methodology: In this prospective cohort study, the patients included, free of any cardiovascular pathology, were divided into two groups. One group received protocols including anthracyclines and the second group did not. Each group was assessed at the end of the third and sixth courses of treatment. Clinical and paraclinical data were recorded, as well as progression. The composite primary endpoint was the occurrence of cardiotoxicity after the 3rd and/or 6th course of chemotherapy. Statistical analysis was performed using R Studio Version 1.1463, compiled with R.3.6.3. Results: A total of 14 of the 126 patients included had experienced cardiotoxicity between the first and sixth courses of chemotherapy, representing an incidence of 11.11%. The mean age of the overall population was 52.6 ± 12.2 years. These included sinus tachycardia (7 cases), pericarditis (6 cases), left ventricular systolic dysfunction (3 cases), ventricular extrasystoles (2 cases) and one case of hypertension. A link between cardiotoxicity and age ($p = 0.02$) was found particularly in patients aged 64 and over. Similarly, hypertension was found to be associated with the occurrence of cardiotoxicity ($p = 0.04$). A total of 48 patients died during the various courses of treatment, including six cases of cardiotoxicity (42.8%).

Conclusion: The incidence of cardiotoxicity to chemotherapy at ICL is high. The associated factors were age over 64 and hypertension.

Keywords :

Cardiotoxicity - Chemotherapy - Gabon

Introduction

A l'échelle mondiale, malgré une incidence sans cesse croissante des néoplasies [1], la létalité liée à cette pathologie est en nette régression ces dernières années [1]. La diversification des thérapeutiques oncologiques a en effet amélioré le pronostic de cette affection [2]. Mais ces progrès ont eu pour corollaire l'émergence d'effets secondaires ou retentissements principalement cardiovasculaires, surtout secondaires à la chimiothérapie [3]. Communément appelées cardiotoxicité [3], ces complications cardiovasculaires peuvent occasionner une morbi-mortalité prématurée. Elles peuvent être aiguës, subaiguës et chroniques, affectant toutes les tuniques cardiaques. La nature et la fréquence de celles-ci dépendent de plusieurs paramètres, les facteurs de risque de cardiotoxicité[4,5].

Au Gabon, l'Institut de Cancérologie de Libreville (ICL) est la seule structure nationale spécialisée dans la prise en charge des cancers. Plusieurs protocoles oncologiques y sont utilisés, mais peu de données existent sur la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie, notamment aux anthracyclines. Les objectifs de ce travail étaient de déterminer l'incidence hospitalière de la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie anticancéreuse à l'ICL et d'en identifier les facteurs associés.

Méthodologie

Il s'agissait d'une étude épidémiologique observationnelle, prospective de type cohorte à visée descriptive et analytique qui s'était déroulée du 1er Juin 2018 au 31 Mars 2019.

La population source était constituée de patients adultes hospitalisés et suivis au sein de l'ICL, avec une indication de chimiothérapie. Ils devaient avoir une bonne fonction myocardique avant les premières cures et donner leur consentement éclairé. Le critère de jugement principal était l'apparition d'une cardiotoxicité après la 3ème et/ou la 6ème cure de chimiothérapie. Il s'agissait d'un critère composite défini comme suit [6,7]:

-l'apparition d'une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de 10 % avec une FEVG < 50 % selon les recommandations des experts ;

-et/ou l'apparition des troubles électriques à l'électrocardiogramme ;

-et/ou l'apparition d'une hypertension artérielle ;

-et/ou l'apparition d'une péricardite diagnostiquée à l'échographie cardiaque ;

-et/ou l'apparition d'une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) diagnostiquée à l'échographie Doppler veineux ou à l'Angioscanner thoracique ;

-et/ou la survenue d'une insuffisance coronarienne diagnostiquée ou suspectée sur un faisceau d'arguments : contexte de douleurs thoraciques angineuses, anomalies de la repolarisation à l'ECG, élévation de la troponine et troubles de la cinétique segmentaire à l'échographie transthoracique ;

-et/ou Maladie valvulaire diagnostiquée à l'échographie cardiaque ;

La population globale retenue pour l'étude, indemne de toute atteinte myocardique préalable (chaque patient était inclus au décours d'un examen échocardiographique normal), avait été scindée en deux groupes selon la chimiothérapie. Le premier concernait les patients dont les protocoles comportaient des anthracyclines et le second, ceux dont les cures en étaient dépourvues. Chacun des deux groupes était évalué à la troisième et à la sixième cure. L'outil de collecte de données était une fiche d'enquête standardisée avec des données socio-démographiques, les facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire et les FDR de cardiotoxicité. Les FDR cardiovasculaire recherchés étaient essentiellement l'HTA, le diabète, le tabagisme et l'obésité. Les FDR de cardiotoxicité relevés étaient les FDR personnels (âge supérieur à 65 ans, HTA, diabète), le mode de vie (tabagisme, obésité, sédentarité, intoxication) et les traitements cardiotoxiques associés (antécédent de radiothérapie médiastinale et thoracique, traitement antérieur par anthracycline). L'examen clinique cardiovasculaire et le bilan paraclinique, biologique (troponine et NT pro-BNP), électrique et échocardiographique étaient également répertoriés à la troisième et à la sixième cure. Les anomalies électriques recherchées étaient essentiellement celles de la fréquence cardiaque (trouble du rythme), de la repolarisation et de l'intervalle QT. A l'échocardiographie, les dimensions cavitaires, la fonction systolique ventriculaire gauche (méthode de Simpson), les anomalies valvulaires et l'état du péricarde étaient analysés. Les données oncologiques associaient le type de cancer, le protocole de chimiothérapie (groupe 1 ou groupe 2), le nombre de cure et les intervalles les séparant, la posologie et les doses cumulées des différentes drogues. Enfin le devenir des patients, vivant avec poursuite de la chimiothérapie, en arrêt thérapeutique à cause d'une cardiotoxicité et les cas de décès et ou perdus de vue, a été étudié.

De manière chronologique, les patients avant l'inclusion réalisaient un bilan cardiaque comportant un électrocardiogramme (ECG) et une échocardiographie Doppler transthoracique (ETT) qui devait être normal. Ils étaient revus systématiquement après chaque cure pour un examen clinique surtout cardiovasculaire à la recherche de signe fonctionnel tel que, la dyspnée, des palpitations ou des douleurs thoraciques, des céphalées ou des vertiges. A la troisième et à la sixième cure était effectué un bilan cardiaque comportant en plus de l'ECG et de l'ETT les pro-BNP, la troponine et une Numération formule sanguine. Le bilan cardiaque était gratuit alors que la biologie était à la charge du patient.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R Studio Version 1.1463, compilé avec la version R.3.6.3. Les données qualitatives ont été décrites en fréquences (pourcentages) et les données quantitatives par les moyennes, les écart-types et les extrêmes (minimum et maximum). Les intervalles de confiance ont été estimés à 95%. La comparaison des fréquences s'est faite avec le test du chi-2 de Pearson et pour les effectifs théoriques inférieurs à 5 le test de Fisher a été utilisé. La moyenne a été faite avec le test de student. Le seuil de significativité retenu était de 0,05. La recherche des facteurs associés à la cardiotoxicité a été faite en analyse multivariée avec modèle de régression logistique avec un seuil de significativité de 20%. Une analyse de survie a été réalisée pour étudier le délai d'apparition de la cardiotoxicité en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La méthode d'analyse des données a été faite en utilisant le modèle de Cox.

Résultats

Au total 151 patients devant bénéficier d'une chimiothérapie anticancéreuse avaient donné leur consentement. Treize d'entre eux avaient démarré les cures sans le bilan cardiaque initial. Neuf patients avaient des anomalies cardiaques dont quatre cas connus de fibrillation atriale chez des sujets hypertendus, un cœur pulmonaire chronique, trois cardiopathies dilatées (deux hypertensives et une valvulaire) avec dysfonction systolique moyenne. Ainsi, 25 patients avaient été retirés de l'étude et 126 avaient été inclus dont 89 étaient de sexe féminin (71%). L'âge moyen de la population était de 52,6 ± 12,2 ans avec des extrêmes de 24 et 85 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 54 et 63 ans, soit 41%. Les données oncologiques de la population d'étude (126 patients inclus) sont regroupées dans le tableau I.

Tableau I : données oncologiques des 126 patients suivis à l'ICL pour recherche de cardiotoxicité liée à la chimiothérapie du 1er Juin 2018 au 31 Mars 2019.

Types de cancers	Groupe 1	Groupe 2	Effectif
Colon	AC 60 ; FAC 60 ; EC/Docetaxel	Folfox 4	11
Pancréas	Docetaxel ; AC/Docetaxel, AP, TEC	Gémox 3	2
Estomac	Docetaxel/Cisplatine		1
Œsophage		Cisplatine/SFU ; Carboplatine/SFU	3
Foie		Gémox 3	2
Col utérin		Cisplatine/Paclitaxel Carboplatine/Paclitaxel	2
Ovaires		Cisplatine/SFU	3
Endomètre	Adriamycine/Cisplatine/taxanes	Paclitaxel/Carboplatine	5
Sein	AC 60 ; FAC 60 ; EC/Docetaxel Docetaxel ; AC/Docetaxel, AP, TEC		11
Vulve		Cisplatine /Docetaxel	2
LMNH	Doxorubicine/Cyclophosphamide		1
Prostate		Docetaxel	11
Kaposi	DBO		1
Cancers bronchiques non à petites cellules		Etoposide/Paclitaxel/Carboplatine	2
Sarcomes	Doxorubicine/Ifosfamide		3
ORL		Cisplatine/SFU	6
Total	64	62	126

Folfox 4 (5 fluoro-uracile/Oxaliplatine) ; Gémox 3(Gemcitabine/oxaliplatine) ; SFU (5 fluoro-uracile) ; AC 60 (Doxorubicine/Cyclophosphamide) ; FAC 60 (5 fluoro-uracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide) ; EC (Epirubicine/Cyclophosphamide) ; AP (Doxorubicine/Cisplatine) ; TEC : Taxanes-Epirubicine -Cyclophosphamide, DBO : Doxorubicine/Bleomycine/Oncovin, ORL : ortho-rhino-laryngologie.

Les cancers du sein (N=58) et du col de l'utérus (N=12) représentaient respectivement 46,03 % et 9,52 % des néoplasies en présence. Le Groupe 1 comportait 52,4 % de l'effectif total. Les protocoles comportant les anthracyclines avaient été utilisés dans les néoplasies du sein, les hémopathies, les cas de Kaposi et les sarcomes, tandis que les néoplasies coliques, pancréatiques, gastriques, œsophagiennes, hépatiques, utérines, ovariennes, vulvaires et prostatiques appartenait au groupe 2.

Les facteurs de risque de cardiotoxicité identifiés au sein de cette population sont résumés au tableau II. Au total, 14 patients avaient présenté une cardiotoxicité entre la première et la sixième cure, soit une incidence de 11,11%. Neuf patients étaient concernés après la troisième cure et cinq après la sixième. Leurs paramètres cliniques et paracliniques sont décrits au tableau III. Il s'agissait d'atteintes aiguës et sub-aiguës à type de :

- tachycardie sinusale 7 cas
- péricardite 6 cas
- dysfonction systolique du VG (FEVG < 50%) 3 cas
- extrasystoles ventriculaires 2 cas
- HTA 1 cas

Tableau II : facteurs de risque de cardiotoxicité retrouvés au sein de la population des 126 patients en chimiothérapie à l'ICL du 1er Juin 2018 au 31 Mars 2019.

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Age > 50 ans	69	54,76
HTA	40	31,71
Alcool	32	25,39
Tabac	13	10,31
Antécédent de radiothérapie	10	7,93
VIH	7	5,55
Diabète	6	4,76

VIH : virus de l'immunodéficience humain, HTA : hypertension artérielle

Tableau III : paramètres cliniques et paracliniques des patients ayant développé une cardiotoxicité sous chimiothérapie anticancéreuse à l'ICL de juin 2018 à mars 2019.

Variables	Effectif
Signes fonctionnels	
Palpitations	6
Dyspnée	4
Céphalées	1
Signes physiques	
TSJ	2
Hépatalgie	2
Signe de Harzer	2
OMI	
Arythmie auscultatoire	3
Electrocardiogramme	
ESV	3
Anomalies diffuses de la repolarisation	6
Echographie cardiaque	
Épanchement péricardique	6
FEVG < 50%	3
Biologie	
Pro-BNP élevé	2
Troponine élevée	1

ESV : extrasystole Ventriculaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
TSJ : tuegescence spontanée des jugulaires ; OMI : oedèmes des membres inférieurs

Le profil des patients, les types de cardiotoxicité et leurs données oncologiques après la troisième et la sixième cure sont détaillées respectivement aux tableaux IV et V.

Tableau IV : profils des patients, types de cardiotoxicité et données oncologiques dans les deux groupes après la troisième cure à l'ICL chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse de juin 2018 à mars 2019.

Patients	Sexe	FDR de cardiotoxicité	Etat cardiaque initial	Type de cardiotoxicité	Type de cancer	Protocoles	Doses cumulées	Groupe d'étude 1 ou 2
1	F	-HTA -Age > 50 ans	-FC < 60/min à l'EEO -Péricarde normal	-Tachycardie sinusale à 120/min -Épanchement péricardique de faible abondance	Sein	AC60	306	G1
2	F	-HTA -Age > 50 ans	-FC 75/min -ECO normal	-Tachycardie sinusale à 85V -ESV normales	Sein	FAC60	291	G1
3	F	-Alcool -Age > 50 ans	-Péricarde normal	-Épanchement péricardique de faible abondance	Sein	EC	336	G1
4	M	-Alcool -Tabac	-FC à 60/min à l'EEO -FEVG à 55-60% -Péricarde normal	-Tachycardie sinusale à 120/min -ESV normales -Épanchement péricardique de faible abondance	Kaposi	DBO	300	G1
5	M	-Age > 50 ans -HTA -Alcool	-FC à 79/min à l'EEO -ECO normal	-Tachycardie sinusale à 118/min	Prostate	ETC	Pas d'anthracycline	G2
6	M	-Age > 50 ans -HTA -Alcool -Tabac	-FC à 75/min -Péricarde normal	-Tachycardie sinusale à 123/min -ESV normales -Épanchement péricardique de moyenne abondance	Ovary	CIS-SFU	Pas d'anthracycline	G2
7	F	-HTA -Age > 50 ans	-Péricarde normal	-Épanchement péricardique de faible abondance	Ovary	CARBO-SFU	Pas d'anthracycline	G2
8	M	-Age > 50 ans	-FC à 80/min	-Tachycardie sinusale à 108/min	Prostate	Taxotère	Pas d'anthracycline	G2
9	F	-Alcool	-FC à 88/min	-Tachycardie sinusale à 110/min	Ovary	CIS-TEXT	Pas d'anthracycline	G2

Folfox 4 (5 fluoro-uracile/Oxaliplatine) ; Gémox 3(Gemcitabine/oxaliplatine) ; SFU (5 fluoro-uracile) ; AC 60 (Doxorubicine/Cyclophosphamide) ; FAC 60 (5 fluoro-uracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide) ; EC (Epirubicine/Cyclophosphamide) ; AP (Doxorubicine/Cisplatine, TEC : Taxanes-Epirubicine -Cyclophosphamide, DBO : Doxorubicine/Bleomycine/Oncovin, ORL : ortho-rhino-laryngologie.

Tableau V :

profils des patients, types de cardiotoxicité et données oncologiques dans les deux groupes après la sixième cure à l'ICL chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse de juin 2018 à mars 2019.

Patient	Sexe	EBD de cardiotoxicité	Etat cardiovasculaire initial	Type de cardiotoxicité	Type de cancer	Protocoles	Données cliniques	Groupe d'étude 1 ou 2
1	F	Age > 50 ans Taux SFA	FEVG à 60%	FEVG à 40%	Sein	AC-T	340	G1
2	F	Age > 50 ans SFA	FEVG à 60%	FEVG à 40%	Sein	AC-T	400	G1
3	F	SESA Diabète	Précardite normale	Dysfonction péricardique de faible abondance	Sein	AC-T	404	G1
4	M	Age > 50 ans SFA Taux	FEVG normal	SEVG gauche polymorphe	Célon	Folix 4	Pas d'antécédent	G2
5	M	Age > 50 ans	Pas d'HTA, PAS à 110/80 mmHg	SFA grade 3 à 185 110 mmHg à trois reprises et à l'entrave	Prostate	Tauxes	Pas d'antécédent	G2

Folfox 4 (5 fluoro-uracile/Oxaliplatine) ; Gémox 3 (Gemcitabine/oxaliplatine) ; 5FU (5 fluoro-uracile) ; AC 60 (Doxorubicine/Cyclophosphamide) ; FAC 60 (5 fluoro-uracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide) ; EC (Epirubicine/Cyclophosphamide) ; AP (Doxorubicine/Cisplatine, TEC : Taxanes-Epirubicine -Cyclophosphamide, DBO : Doxorubicine/Bleomycine/Oncovin, ORL : ortho-rhino-laryngologie.

Les doses cumulées d'anthracyclines pour lesquelles étaient survenues ces atteintes cardiaques étaient en moyenne de 310,5 mg/m². Après la 3ème cure de chimiothérapie, 35 patients (27,78%) étaient décédés dont trois ayant présenté une cardiotoxicité. Les autres causes de décès étaient l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les chocs septique et hypovolémique. Dans neuf cas, les causes étaient inconnues (décès à domicile au stade avancé du cancer). Après la 6ème cure de chimiothérapie cinq patients étaient décédés dont trois ayant développé une cardiotoxicité, deux patients étaient en arrêt thérapeutique anti-cancéreuse.

En analyse bi-variée, un lien entre la cardiotoxicité et l'âge ($p = 0,02$), avait été retrouvé notamment chez les patients de 64 ans et plus. En analyse de régression logistique multiple, les sujets jeunes étaient de 20% moins exposés à la cardiotoxicité que les patients âgés.

De même l'HTA avait été identifiée associée à la survenue d'une cardiotoxicité ($p = 0,04$). Le délai d'apparition de celle-ci était plus court chez les sujets hypertendus. Il n'y avait pas eu d'association retrouvée entre la cardiotoxicité et le genre, les facteurs de risque de cardiotoxicité, le protocole anti-cancéreux et les décès. Au total, 48 patients étaient décédés au décours des différentes cures, dont six cas de cardiotoxicité (42,8%) et 42 cas sans cardiotoxicité (37,5%).

Discussion

L'incidence de 11,11% de cardiotoxicité liée à la chimiothérapie retrouvée à l'ICL est manifestement sous-estimée. En effet, nombreux étaient les patients décédés à domicile sans avoir pu être explorés. De même, les probables cas d'atteintes tardives (une à plusieurs années après les cures) n'avaient pas été pris en compte dans ce travail, l'étude ayant pris fin juste trois mois après la sixième cure. Toutefois, elle constitue l'une des premières données épidémiologiques dans ce domaine et devra être améliorée.

Lors de la réalisation de ce travail, il n'existait que des consensus d'expert [7] pour la définition de la cardiotoxicité. Les incidences publiées par différentes équipes étaient donc peu comparables en absence d'une définition univoque de cette entité. Ainsi, Kibudde en Ouganda rapportait-il en 2013-2014 une incidence cumulée de 21,9% [8] et Piot une incidence de 8,8% à Abidjan en 2008-2009 [9]. Les critères diagnostiques utilisés par l'équipe de Kibudde étaient quasi-similaires à ceux de cette étude tandis qu'à Abidjan, uniquement les paramètres échocardiographiques avaient été utilisés notamment l'apport du Doppler tissulaire.

Depuis 2022, les premières recommandations conjointes internationales de différentes sociétés savantes (Société Européenne de Cardiologie, Association Européenne d'hématologie, Société européenne de radiothérapie et d'oncologie et la Société internationale de cardio-oncologie) ont été émises et permettent donc une approche diagnostique consensuelle [10]. Elles mettent en relief le rôle majeur de l'échocardiographie avec recours au Strain Longitudinal Global (SGL) et des biomarqueurs myocardiques que sont la troponine et les peptides natriurétiques [11-14]. Cette modalité échocardiographique n'est pas encore disponible localement. Ailleurs, très peu de patients avaient pu réaliser ces biomarqueurs à l'ICL en raison de leurs coûts.

Les types de cardiotoxicité rencontrés dans ce travail étaient dominés par la tachycardie sinusale, les péricardites et deux cas de dysfonction systolique ventriculaire gauche, essentiellement des cas d'atteinte aiguë et subaiguë. Il s'agit de complications fréquemment décrites dans la littérature [15,8]. Le type de ces atteintes dépend de la néoplasie en cause, du terrain (présence ou non de FDR cardiovasculaire, FDR de risque de cardiotoxicité et surtout du protocole thérapeutique [16]. Pour ce qui est des anthracyclines, leur mécanisme d'action consisterait en l'inhibition de la topoisomérase-2 α dans les cellules tumorales et 2 β dans les cardiomyocytes [17]. Cette inhibition provoquerait dans les deux cellules l'accumulation de fragments d'ADN, la dysfonction mitochondriale et l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui conduirait à la mort cellulaire [17,18].

Les FDR de cardiotoxicité ont été établis depuis des années [19]. Ceux retrouvés à l'ICL étaient essentiellement l'âge supérieur à 50 ans (54,76%), l'HTA (31,71%) et l'alcool (25,39%). En effet, dans le groupe 1, les patients ayant présenté une cardiotoxicité étaient dans ¾ des cas, âgés de plus de 50 ans et hypertendus dans 50% des cas. De même, quatre des cinq patients qui avaient développé une cardiotoxicité après la sixième cure étaient âgés de plus de 50 ans et trois étaient hypertendus. Les recommandations récentes, pour une approche optimale, proposent la stratification du risque de cardiotoxicité notamment aux anthracyclines à l'aide d'un score appelé « HFA-ICOS » : Heart Failure Association et International Cardio-oncology Society [16,20]. Ledit score de risque basé sur les antécédents cardiovasculaires des patients, les paramètres issus du dosage des biomarqueurs cardiaques, de l'ETT et des antécédents oncologiques doit être systématiquement évalué pour chaque patient avant toute thérapeutique oncologique et particulièrement en cas d'usage d'anthracycline [21].

Les facteurs associés identifiés à la cardiotoxicité à l'ICL permettaient de retenir le profil type du patient à risque. Il s'agissait de sujet âgé de plus de 64 ans ($p = 0,02$) et plus souvent hypertendu ($p = 0,04$). Ces éléments sont en effet connus pour leur potentiel risque à favoriser une cardiotoxicité à la chimiothérapie [19]. La létalité rattachée à la cardiotoxicité est très élevée dans ce travail, supérieure même à celle engendrée directement par la néoplasie et les co-morbidités. Il est probable qu'elle soit surestimée, mais elle alerte sur la réalité de ces complications pour lesquelles des politiques de prévention et de prise en charge doivent rapidement être instaurées à la lumière des nouvelles recommandations.

Conclusion

L'incidence de la cardiotoxicité à la chimiothérapie à l'ICL est élevée. Les atteintes aiguës et subaiguës étaient les présentations cliniques rencontrées dans ce travail. Les facteurs associés étaient l'âge supérieur à 64 ans et l'HTA. La mortalité liée à ces complications était élevée justifiant une prise en soins bien standardisée comme le proposent les recommandations de 2022 de la Société Européenne de Cardiologie.

Bibliographie

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA and Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J for Clin*, 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492 (2020), Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clin*, 70: 313-313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
- 2- Heymach J, Krilov L, Alberg A, et al. *Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):1020-1044. doi:10.1200/JCO.2017.77.0446
- 3- Giuseppe Curigliano, Daniela Cardinale, Susan Dent, Carmen Criscitiello, Olexiy Aseyev, Daniel Lenihan, Carlo Maria Cipolla. Cardio-toxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA A Cancer J Clin* 2016; 66:309–325
- 4- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:620.
- 5- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673–3680.
- 6- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, De Cara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
- 7- Authors/Task Force Members: Jose Luis Zamorano*(Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti*(Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Munoz (Spain), Victor Aboyans(France), Riccardo Asteggiano(Italy), Maurizio Galderisi(Italy). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2016;37: 2768–2801.
- 8- Kibudde S, Mondo CK, Kibirige D, Walusansa V, J O. Anthracycline induced cardiotoxicity in adult cancer patients: a prospective cohort study from a specialized oncology treatment centre in Uganda. *Afri Health Sci*. 2019; 19(1). 1647-1656
- 9- Pio M, Adoubi K, Adoh A, et al. Dépistage précoce de la cardiotoxicité des anthracyclines par l'écho-Doppler tissulaire à propos de 45 cas à l'institut de cardiologie d'Abidjan. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2013;62(1):28-33.
- 10- Alexander R Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S Couch, Riccardo Asteggiano, Marianne C Aznar, Jutta Bergler-Klein, Giuseppe Boriani, Daniela Cardinale, Raul Cordoba, Bernard Cosyns, David J Cutter, Evandro de Azambuja, Rudolf A de Boer, Susan F Dent, Dimitrios Farmakis, Sofie A Gevaert, Diana A Gorog, Joerg Herrmann, Daniel Lenihan, Javid Moslehi, Brenda Moura, Sonja S Salinger, Richard Stephens, Thomas M Suter, Sebastian Szmit, Juan Tamargo, Paaladinesh Thavendiranathan, Carlo G Tocchetti, Peter van der Meer, Helena J H van der Pal. ESC Scientific Document Group , 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022; 43:4229–4361
- 11- Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1504–1524.
- 12- Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC Cardio Oncology* 2020; 2:677–689.
- 13- Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:350–361.
- 14- Mueller C, Mc Donald K, deBoer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:715–731.
- 15- Imen Bouhleb, Imen Chabchoub, Emna Hajri, Samia Ernez, Jeridi Gouider. Dépistage précoce de la cardiotoxicité de la chimiothérapie par l'échocardiographie et les biomarqueurs myocardiques. *LA TUNISIE MEDICALE - 2020 ; Vol 98 (12) : 1017-1023.*

16- Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1945–1960.

17- Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:105–113.

18- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18: 1639–1642.

19- Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141: 758–763.

20- Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 188:149–163.

21- Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019; 18:534–544.

Mitral valve chordae rupture revealing Antiphospholipid syndrome (APS)

Y Yachoulti, L Hara, A Ech-chenbouli, B El Boussaadani , Z Raissouni

Cardiology Department of Tangier University Hospital, Abdelmalek Essaadi University Tangier

Introduction

-APS is a severe thrombotic disease with a high risk of recurrence.

-The cardiac manifestations of APS are frequent and potentially serious.

- They include valvular anomalies (valvular thickening and vegetations: libman sachs endocarditis), arterial occlusive disease (atherosclerosis and myocardial infarction), pulmonary hypertension or thromboembolic pulmonary hypertension (CTHP), ventricular dysfunction and intra-cardiac thrombosis associated with APS.

-Valvular deterioration is extremely rare.

- We report an unusual presentation of mitral valve chordae rupture caused by APS in a sub acute presentation not secondary to libman sakcs endocarditis.

Case presentation

Observation

A 22-year-young girl was admitted to the emergency department with abdominal pain, nausea and vomiting, asthenia and palpitations, which had been progressively worsening for a week. On examination, the patient was found to be altered, polypneic, pale, with discoloured conjunctivae, low blood pressure and apyretic, cardiovascular auscultation reveals a systolic murmur at the mitral focus, while abdominal auscultation reveals hypogastric and right iliac fossa tenderness

Past Medical History

22-year- patient with no previous pathological history

Physical examination

On admission:

- GCS 15/15
- BP = 73/47 mmhg on the right and 93/63 on the left
- HR = 75bpm
- Spo2 = 96% at AA
- Temperature = 37,8 °C
- Blood glucose = 0,89

-Cardiovascular examination : systolic murmur at mitral focus and pleuropulmonary examination was unremarkable

A) Electrocardiogram (Figure 1)

- regular sinus rhythm , axis in place ,no rhythm or repolarization disorders

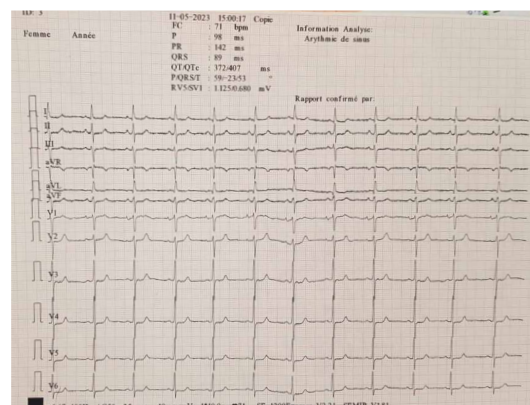


Figure 1 : Electrocardiogram regular sinus rhythm , axis in place ,no rhythm or repolarization disorders

B) Laboratory testing:

- normocytic normochromic anemia
- Leukocytes:8160
- correct kidney function
- kalemia=4,3 Natremia=141 chloremia=106
- moderate inflammatory syndrome with CRP 28,
- normoglycemia 0,89
- D-dimer was 649
- APTT was prolonged to 36 sec
- Positive coombs test
- Negative lipasemia
- Complement C3=42 and C4= reduced at 3,5
- ASAT and ALAT at the norm
- On immunological work-up, triple positivity of AC anticardiolipin + Anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies and AC anti nuclear +AC anti soluble AG and negativity of AC anti DNA NATIFS negative (dsDNA)
- Biological workup revealed normocytic normochromic anemia, moderate inflammatory syndrome with CRP 28, accelerated ESR, D-dimer was 649, APTT was prolonged to 36 sec.

1) medical management

the patient was quickly stabilized by the medical team, hospitalized in the cardiology department

Differential Diagnosis

- infectious endocarditis
- all other causes of primary mitral insufficiency

Investigations

On trans-thoracic echocardiography, moderate to severe mitral insufficiency was observed, with an mitral regurgitant orifice SOR of 35 mm². This was complemented by a trans-oesophageal echocardiography, which revealed a thickened, reshaped mitral valve with limited IM opening due to a chordae rupture, causing diastasis and leakage with A2 and A3 prolapse, with no suspicious elements in favour of an Infectious endocarditis (figure 2),

In the face of persistent abdominal pain, a C+ scan was performed, revealing necrosis of the left adrenal gland, infiltration of coelio mesenteric fat, small peritoneal pleural pericardial effusion, homogeneous HMG (Hepatomegaly) and hypotrophic kidney.

The abdominal picture, hypotension and anemia were explained by acute adrenal insufficiency with collapsed 8H cortisolaemia.

On immunological work-up, triple positivity of AC anticardiolipin + Anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies and AC anti nuclear +AC anti soluble AG and negativity of AC anti DNA NATIFS (dsDNA)

in the presence of adrenal necrosis + cardiac damage with valvular decay + inflammatory syndrome, an infectious or immunological cause is strongly suspected LPA positivity establishes the diagnosis of APSL, the patient benefits from emergency anticoagulation, corticosteroid therapy, gastric protection and a low-salt diet.

The hypothesis of infectious endocarditis (IE) was less likely, given the absence of suspicious mobile elements on the valve on TEE, the absence of neutrophils and the absence of high infectious syndrome.

Progress was favourable under corticosteroid therapy, with good clinical improvement.



Figure 2 :
chordae rupture, causing diastasis and leakage with A2 and A3 prolapse,
with no suspicious elements in favour of an Infectious endocarditis

Discussion

-Anti-phospholipid syndrome (APS) is a potentially serious autoimmune pathology characterized by veno-arterial thrombotic events and/or obstetric involvement. Other rarer manifestations are possible, such as thrombocytopenia such as thrombocytopenia, neurological, renal, cutaneous and valvular involvement (Libman-Sacks endocarditis)

endocarditis or catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) [1].

- The clinical manifestations are associated with one or more biological criteria, which must be identified on two occasions at least 12 weeks apart to retain the diagnosis: circulating diagnosis: lupus-type circulating anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies, anti-β₂-glycoprotein1 antibodies [2,3]. The cardiac valvular lesions associated with systemic lupus erythematosus and APS

are varied and can be classified into different categories: asymptomatic valvular thickening valvular thickening, valvular leakage, valvular stenosis, non-infectious mass or vegetation (Libman-Sacks endocarditis) [4].

Other classically described causes of non-infectious endocarditis are marastic endocarditis, Loeffler's endocarditis, endocarditis associated with Still's disease associated with Still's disease, Behçet's disease or ANCA vasculitis [5,6].

-The occurrence of valve tearing is rarely described in the literature. It is described as secondary to libman sacks endocarditis.

- In our case, the destruction of the valve suggested an immunological process rather than an infectious complication -Valvular destruction secondary to APS without libman sacks endocarditis is a rare entity never described in the literature.

. The severity of the initial presentation highlights the importance of echocardiographic screening for cardiac lesions at diagnosis.

Conclusion

Cardiac damage in APS is frequent, particularly valvular damage.

Valvular damage is extremely rare, particularly in the absence of libman sakcs endocarditis.

urgent, multidisciplinary management improves prognosis

Abbreviations :

Thromboembolic pulmonary hypertension (CTHP),

APS : Antiphospholipid syndrome

HMG (Hepatomegaly)

infectious endocarditis (IE)

AC anti DNA NATIFS (dsDNA)

Bibliographie

- [1] Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2019;78:155–61.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- [3] Joste V, Dragon-Durey M-A, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *Rev Med Interne* 2018;39:34–41.
- [4] Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;319:817–23.
- [5] Le Bot A, Jégo P, Donal E, Flécher E, Revest M, Tattevin P. Les endocardites non infectieuses. *Rev Med Interne* 2018;39:782–91.
- [6] Quelven Q, Cadot B, Poinot M, Fletcher E, Le Mouel E, Jégo P. Végétation tricuspédienne au cours d'une maladie de Still, une manifestation non infectieuse rare de lésion intracardiaque. *Rev Med Interne* 2018;39:816–9.

Acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries and nephrotic syndrome in a young child

Haless, M Haboub, Arous, Drighil, R Habbal

Department of cardiology, University Hospital of IBN ROCHD- Casablanca

Résumé

L'occurrence de thromboses vasculaires veineuses et artérielles en tant que complications chez les patients atteints du syndrome néphrotique est bien connue. Alors que la thrombose veineuse est plus courante chez les adultes, les complications thromboemboliques artérielles sont plus prévalentes chez les enfants.

Nous présentons le cas d'un garçon de 15 ans atteint d'un infarctus du myocarde aigu avec artères coronaires non obstructives (MINOCA) et antécédents de syndrome néphrotique ainsi qu'un épisode précédent de thrombose de l'artère fémorale droite. L'enfant a été référé au service de cardiologie pédiatrique en raison d'une dyspnée aiguë mais était stable sans signes d'insuffisance cardiaque. Les examens cardiaques, y compris l'électrocardiogramme et l'échocardiographie transthoracique, ont révélé une fonction ventriculaire gauche réduite. L'origine aortique anormale d'une artère coronaire a été exclue et les enzymes cardiaques étaient élevées. Une angiographie coronarienne urgente a montré des artères coronaires normales, mais des investigations supplémentaires par IRM ont confirmé des preuves de maladie ischémique. Aucune anomalie n'a été trouvée lors de l'investigation de la thrombophilie acquise et constitutionnelle. Une hyperlipidémie a été détectée, indiquant des taux élevés de cholestérol et de LDL. Le diagnostic était un MINOCA secondaire à des événements thromboemboliques déclenchés par le syndrome néphrotique.

L'infarctus du myocarde avec artères coronaires non obstructives (MINOCA) par thromboembolisme lié au syndrome néphrotique est une cause rare de syndrome coronarien aigu, et des études prospectives sont nécessaires pour évaluer une approche systématique avec des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Summary

The occurrence of vascular venous and arterial thrombosis as complications in patients with nephrotic syndrome is well known. While venous thrombosis is more common in adults, arterial thromboembolic complications are more prevalent in children.

We present a case of a 15-year-old male child with acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) and a history of nephrotic syndrome and a previous episode of right femoral artery thrombosis. The child was referred to the pediatric cardiology department due to acute dyspnea but was stable without signs of heart failure. Cardiac tests, including electrocardiogram and transthoracic echocardiography, revealed reduced left ventricular function. Anomalous aortic origin of a coronary artery was ruled out, and cardiac enzymes were elevated. Urgent coronary angiography showed normal coronary arteries, but further investigation with MRI confirmed evidence of ischemic disease. No abnormalities were found in the investigation for acquired and constitutional thrombophilia. Hyperlipidemia was detected, indicating elevated cholesterol and LDL levels. The diagnosis was MINOCA secondary to thromboembolic events triggered by nephrotic syndrome.

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) by thromboembolism related to nephrotic syndrome is a rare cause of acute coronary syndrome, and prospective studies are needed to evaluate a systematic approach with personalized therapeutic strategies.

Introduction

The term MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) defines acute myocardial infarction with angiographic evidence of no significant coronary artery stenosis. The Diagnosis may require multiple diagnostic tools, including intravascular ultrasound and optical coherence tomography. Current guidelines and consensus recommend identification of underlying causes of MINOCA in order to optimize treatment and improve prognosis [1].

The occurrence of vascular venous and arterial thrombosis as complications in patients with nephrotic syndrome is well known [2]. While venous thrombosis is more common in adults, arterial thromboembolic complications tend to be more frequently found in children. The appearance of myocardial infarction resulting from coronary thromboses was reported in a small number of cases of patients with nephrotic syndrome.



We report a case study of a 15-year-old boy who experienced an acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA), highlighting the rare nature of this event in individuals with nephrotic syndrome.

Case presentation

We report a case of acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in a male child of 15-year-old. The child had a long history of steroid-responsive nephrotic syndrome taking corticosteroids and mycophenolate mofetil. one year ago, he had a history of acute lower limb ischemia revealing right common femoral artery thrombosis treated in by a fogarty catheter procedure. The child was referred to our pediatric cardiology department by his pediatrician after presenting acute dyspnea on exertion without angina. In the emergency room, the child had no fever and was haemodynamically stable with no signs of heart failure.

The electrocardiogram (ECG) revealed Q waves in V1 to V4 precordial leads (Fig.N°1).

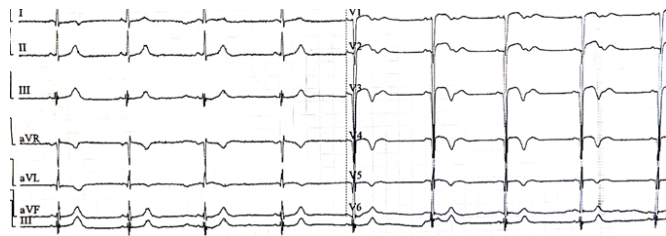


Figure 1 :
Electrocardiogram shows electrical signs of anterior-septal- apical myocardial infarction with a Q necrosis wave.

Transthoracic echocardiography (TTE) revealed segmental akinesia interesting the apex and the anterior wall with a moderate reduction of left ventricle systolic function (left ventricle ejection fraction estimated by biplane Simpson of 47%) (Fig.N°2).

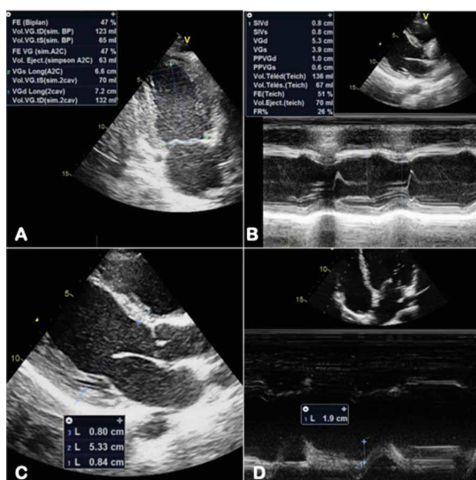


Figure 2 :
Different parameters of the echocardiography
A: left ventricle ejection fraction by biplane Simpson of 47%.
B: long axis view (PSLA) shows a non-dilated or hypertrophic left ventricle in mode M.
C: long axis view (PSLA) shows a non-dilated or hypertrophic left ventricle in 2D.
D: 2D-4 chambers view shows the peak S wave in pulsed tissue Doppler mode at the tricuspid annulus reflect the normal longitudinal contraction of the VD.

Furthermore, we the insertion and projection of coronary arteries was normal with a normal flow on Doppler. (Fig.N°3).

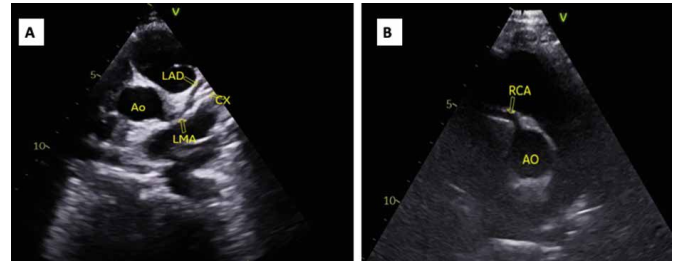


Figure 3 :
parasternal short axis view (PSAX) showing a normal insertion and projection of coronary arteries
Legends, RCA: right coronary artery, AO: aorta, LAD: left descending artery, LAM: left main artery.

Lab tests found high levels of cardiac enzymes (troponin IC = 750 ng/l) and normal level of albumin, inflammatory markers and hemoglobin. Considering the high thromboembolic risk associated with nephrotic syndrome, an urgent coronary artery angiography was performed, which yielded normal results with no evidence of atherosclerotic coronary artery disease (Fig.N°4).

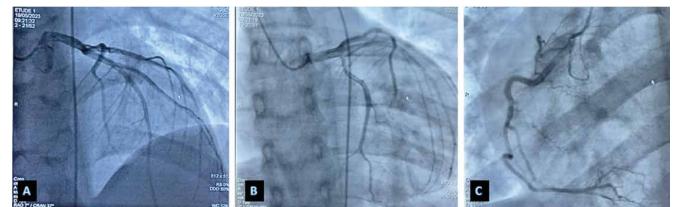


Figure 4 :
Coronary angiography: absence of significant coronary lesions
A: Coronary angiography in a cranial view showing a normal left anterior descending artery (LAD)
B: Coronary angiography in a caudal view showing a normal circumflex artery (CX)
C: LAO (Left anterior oblique) view showing an intact right coronary artery (RCA)

Further investigations were conducted, including a cardiac magnetic resonance imaging (MRI), which revealed late gadolinium enhancement (LGE) in inversion – recovery sequences interesting the apex, median and apical segments of the anterior wall and medial and apical segments of the infero-septal wall (Fig.N°5).

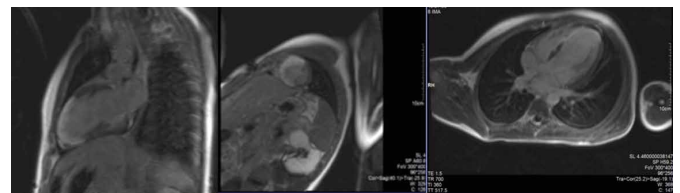


Figure 5 :
Inversion – recovery sequences demonstrate transmurular late gadolinium enhancement (LGE) in the :
• apex
• medial and apical segments of infero-septal wall
• medial and apical segments of anterior wall

A thorough investigation for acquired and constitutional thrombophilia was performed, but no abnormalities were found. However, hyperlipidemia was detected, with laboratory results showing a total cholesterol level of 6.27 g/l and an LDL fraction of 5.54 g/l. Based on these findings, the final diagnosis was a myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) probably secondary to thromboembolic events triggered by the nephrotic syndrome.

Discussion

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is defined by clinical evidence of myocardial infarction (MI) with normal or near-normal coronary arteries on coronary artery angiography [1]. MINOCA is observed in approximately 5% to 25% of individuals with acute coronary syndromes [3]. Existing guidelines and consensus emphasize the importance of identifying the underlying causes of MINOCA to enhance treatment, prognosis, and prevention of future myocardial infarctions. A thorough assessment of patient history, symptoms, and the utilization of both invasive and non-invasive imaging techniques are crucial for determining the cause of MINOCA and distinguishing it from non-ischemic myocardial injury [1].

The association between nephrotic syndrome (NS) and thromboembolic events is well-established and has been frequently reported [1]. Thromboembolic events pose a significant and potentially life-threatening complication NS. While venous thrombotic complications are commonly observed in NS patients, the occurrence of arterial thrombosis, specifically coronary thrombosis, is relatively uncommon [6].

Acute myocardial infarction is very rare in children and adolescents [4]. The occurrence of atherosclerosis and myocardial infarction resulting from coronary thrombosis has been documented in a limited number of cases involving patients with nephrotic syndrome (NS). In addition, there have been no reported cases of MINOCA in patients with NS, making our case the first documented instance that establishes an association between NS and MINOCA [5].

Many studies suggest that acute myocardial infarction in NS is probably due to arterial thrombosis that can be attributed to a chronic excess proteinuria and long-term exposure of hypercoagulability state and atherosclerosis related to hyperlipidaemia which may be an independent risk factor of acute myocardial infarction [7]. It has been a matter of debate if the hyperlipidemic state of nephrotic patients should be considered as a potential risk factor for coronary artery disease [8]. In our case, despite the presence of hyperlipidemia indicated by laboratory tests, the subsequent cardiac catheterization did not reveal any signs of atherosclerotic coronary artery disease. Consequently, the diagnosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) resulting from coronary thrombosis was deemed plausible.

Conclusion

Patients with nephrotic syndrome are at risk of developing thrombosis in both veins and arteries. The multifactorial and complex interactions occurring in nephrotic syndrome increase the risk of ischemic events in nephrotic children and MINOCA is a rare but possible complication which should be diagnosed in a symptomatic patient.

Bibliographie

- 1 Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR et al. Working group on cardiovascular pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017; 38: 143-153. [10.1093/eurheartj/ehw149](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149)
- 2 Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Acute myocardial infarction: a rare complication of the thrombotic tendency in nephrotic syndrome. *Br J Clin Pract*. 1994; 48:218-20. [7917806](https://doi.org/10.1093/bjcp/48.2.218)
- 3 Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7:e009174. [10.1161/JAHA.118.009174](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174)
- 4 Salma Charfeddine, Chedy Yousfi, Bayene Maalej et al. Acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Jun;40(6):457.e1-457.e4. [doi: 10.1016/j.repce.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.repce.2021.07.011).

- 5 Xie L, Tang Y, Liu J, He S-Q, Li J-H, Zhu Y, et al. Acute myocardial infarction in patients of nephrotic syndrome: a case series. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2017; 14:481-4. [10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.009](https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.009)
- 6 Meyer T, Schulze F, Grone HJ, Kreuzer H. Simultaneous manifestation of acute myocardial infarction and nephrotic syndrome. *Clin Cardiol*. 1998; 21:519-522. [10.1002/clc.4960210713](https://doi.org/10.1002/clc.4960210713).
- 7 Nigond J, Grolleau-Raoux R. [Carotid artery thrombosis and myocardial infarction in nephrotic syndrome] *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1990; 83:105-108.
- 8 Silva JMP, Oliveira EA, Marino VSP, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro ALP, et al. Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:169-72. [10.1007/s00467-001-0793-y](https://doi.org/10.1007/s00467-001-0793-y)

Instructions aux auteurs Revue Marocaine de Cardiologie

La revue marocaine de cardiologie, est l'organe de presse officiel de la société marocaine de cardiologie à but non lucratif, d'apparition trimestrielle, qui publie en langue française et anglaise des travaux scientifiques originaux.

La revue marocaine de cardiologie assure la création d'un espace de publication d'articles originaux, essai clinique méta-analyse de mises au point et de cas cliniques. Elle permet de communiquer les résultats d'études menées et d'assurer le développement de la recherche scientifique dans le domaine cardiovasculaire.

Les journées du congrès de la SMC bénéficient de numéros exclusifs.

Processus d'évaluation

Avant publication, Tout manuscrit reçu par la revue, doit être soumis à un comité de rédaction qui procède à une évaluation du texte, avec une relecture par des experts associée à d'éventuelles modifications, une vérification de l'originalité de l'article peut être exigée via l'outil de détection de plagiat.

En cas d'approbation, Les articles ne doivent pas être publiés antérieurement ni simultanément dans une autre revue, même électronique.

Déclaration éthique

Recherche comportant des expériences sur des humains ou des animaux ou des prélèvements de spécimens

Les recherches comportant des expériences sur les humains ou des animaux ou des prélèvements de spécimens doivent respecter les principes de la déclaration d'Helsinki « The Code of Ethics of the World Medical Association »:

- pour les expérimentations impliquant l'homme : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
- pour les expérimentations animales <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>

Les auteurs doivent obtenir toutes les autorisations de recherche nécessaires avant d'entreprendre les travaux sur le terrain, et les numéros de permis ou de licence de recherche doivent figurer dans le manuscrit.

Protection des patients participants aux études

Un consentement éclairé par écrit est nécessaire pour protéger le droit à la vie privée des patients. Toute information permettant d'identifier l'individu ne doit être publiée, à moins qu'elle ne soit essentielle à des fins scientifiques. Chaque individu qui apparaît en photographie, en vidéo, dans un enregistrement ou simplement nommément dans l'article, doit être préalablement informé.

Les auteurs doivent révéler à ces patientes toute information permettant potentiellement de les identifier qui pourrait être disponible sur Internet ainsi que dans la version imprimée après publication. Le consentement des patients doit être écrit et archivé par la revue et/ou les auteurs, conformément aux exigences des lois locales. Les auteurs sont priés de s'assurer d'être titulaires des droits sur les données en question, et d'archiver les consentements écrits des patients pour les fournir à l'éditeur à n'importe quel moment.

Conflits d'intérêts

Pour assurer la transparence et la crédibilité des articles publiés, la revue se réfère aux normes internationales relatives aux conflits d'intérêt. Toute publication soumise doit comporter des documents à l'appui dévoilant les liens d'intérêt et les sources de soutien financier du travail.

Au cas où il n'existe aucun lien d'intérêts, ça doit être ajoutée directement en fin de manuscrit (avant les références bibliographiques)

Préparation et soumission du manuscrit

Principes généraux :

le texte des articles répond à la structure « IMRD » divisée en quatre sections : Introduction, Méthodes, Résultats et Discussion, Les formats de fichiers textes utilisables sont MS Word.

Les manuscrits sont à soumettre exclusivement sous format électroniques sur le site de la société marocaine de cardiologie à l'adresse suivant : smcmaroc.org

Page de titre :

La page de titre contient :

- le titre de l'article (titre en français et en anglais), avec éventuellement un sous-titre,
- Informations sur les auteurs : Nom et prénom et adresse e-mail dans l'ordre dans lequel ils apparaîtront lors de la publication, les affiliations de chacun des auteurs, les départements ou institutions auxquels le travail est attribué, il faut préciser les coordonnées de l'auteur en charge de la publication
- Comptage des mots contenu dans le texte (sans tenir compte du résumé, illustrations références et remerciements).
- Nombre de figures et de tableaux.
- les remerciements éventuels.
- les sources de financements et les liens d'intérêts, s'il y a lieu.

Manuscrit :

La longueur maximale des textes (références comprises) doit être comme suit :

- articles originaux et mises au point : 12 pages ;
- cas cliniques: 4 pages ;
- arrêt sur image: 2 pages.

Les auteurs doivent veiller à ce que les textes soumis soient clairs et facilement compréhensibles, précis et concis.

Abréviations et symboles :

Seules les abréviations normalisées peuvent être utilisées en nombre limité. Éviter de les utiliser dans le titre du manuscrit. Les abréviations doivent être expliquées lors de leur première apparition dans le texte.

Les unités de mesure abrégées doivent être conformes aux nomenclatures internationales.

Figures et tableaux :

Les documents iconographiques (figures et tableaux) sont obligatoirement appelés dans le texte et conformes aux recommandations suivantes.

- Dans le manuscrit, les légendes des illustrations doivent être présentées sur une page séparée en utilisant les chiffres arabes correspondant aux illustrations (figure 1).

- Les tableaux sont numérotés en chiffres romains, par ordre d'apparition dans le texte : (tableau I).

- Les figures doivent être présentées chacune sur un feuillet séparé, et fournies en fichiers séparés à raison d'un fichier par figure ; elles sont toutes accompagnées d'une légende. Des explications ou notes diverses nécessaires à la compréhension figurent au-dessous de chaque tableau.

- Les médicaments doivent être mentionnés selon leur dénomination commune internationale (DCI). Les noms commerciaux doivent être mentionnés entre parenthèses après la DCI. Les symboles, chiffres et textes des figures sont clairs et de taille suffisante pour que chaque élément soit parfaitement lisible. En aucun cas les figures ne doivent être intégrées directement dans le corps du texte. La publication d'illustrations en couleur est recommandée.

Références :

Les auteurs doivent fournir les références bibliographiques directes des sources originales, rapportés à la fin de l'article et numérotés consécutivement dans l'ordre de leur première mention dans le texte. Identifier les références dans le texte, les tableaux et les légendes par des chiffres arabes entre crochets les références d'articles parus dans un périodique doivent comporter le nom des six premiers auteurs avec les initiales des prénoms (suivis de « et al. » à partir du 7ème auteur), le titre complet de l'article dans la langue originale, le nom de la revue selon les abréviations de l'Index Medicus, l'année, le numéro du tome, pages (première et dernière).

GUIDE OF AUTHORS

The Moroccan journal of cardiology is the official press of the Moroccan Society of Cardiology. It appears quarterly and publishes original French and English scientific works.

The Moroccan journal of cardiology ensures the publication of original articles, trials, meta-analyses, clinical reviews and case reports. It allows to communicate the results of studies and enhance the development of scientific research in the cardiovascular fields.

Assessment process

The submitted articles received by the journal must be peer-reviewed to ensure the high quality submissions with possible modifications. In order to verify the originality of submitted manuscripts the CrossCheck plagiarism detection tool can be used : <https://www.elsevier.com/editors/perk/plagiarism-complaints/plagiarism-detection>.

The articles must not be published previously or simultaneously in another journal, even electronically. The authors give up their rights to the benefit of the journal.

Ethical statement

Research involving experiments on humans or animals or the collection of specimens

Research involving human or animal experimentation or specimen collection must comply with principles of Helsinki Declaration « The Code Of Ethics of the World medical Association » :

- For experiments involving humans : <https://www.wma-net.fr/policies-post/declaration-de-helsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

- For animal experiments : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>

Authors must obtain all the research approvals before beginning field work, licence numbers must be included in the manuscript.

Protection of patients participating in studies

Written informed consent is required to protect the privacy rights of patients. Private informations should not be published unless for scientific purpose. Authors must inform individuals who appear in a photograph, video, recording, simply by name, or about any information that may be available on the internet as well as in the print version. Patient consent must be archived by the journal or the authors, as required by the local law. Authors are requested to ensure that they own the rights to the data.

Conflicts of interest

A conflict of interest exists when professional judgment regarding a primary interest is likely to be influenced by a secondary interest (such as financial gain)

To ensure the credibility of the published articles, the journal follows international standards for the conflicts of interest. All authors should declare any conflicts of interest related to the manuscript, these interests include commercial, personal, political and intellectual aspects. All the editors, editorial staff and reviewers should also report potential conflict of interest related to the submissions they are working with.

If there are no ties on interest, the following statement should be added directly at the end of the manuscript (before the bibliographic references) : the author(s) declare(s) that they have no conflicts of interest

Manuscript preparation and submission principles

The test of the articles on studies follows the structure « IMRD » divided into four sections : Introduction, Methods, Results and Discussion. The format of usable text files is MS Word.

Manuscripts should be submitted exclusively in electronic format on the website on the Moroccan Society of Cardiology at this address : smcmaroc.org

Title page :

The title page contains :

- The title of the article (in french and in english), with a subtitle if necessary

- Author information: full name and e-mail address in the order in which they appear in the publication, affiliations of each author, departments or institutions to which the work is attributed, contact information of the author in charge of the publication.

- Word count of the text (not including the abstract, illustrations references and acknowledgments)

- Number of figures and tables

- Acknowledgments

- Sources of funding and interests

Manuscript Sections :

The maximum length of the texts (including references) must be as follows :

- Original articles and developments : 12 pages

- Case reports : 4 pages

- Freeze frame : 2 pages.

The submitted text should be clear and easily understandable, Precise and concise. The language should be simple and correct. Abbreviations should be explained when they first appear in the text and then used consistently and invariably.

Abbreviations and symbols :

Only a limited number of standard abbreviations may be used. Avoid using them in the title of the manuscripts. Abbreviations must be explained when they first appears in the text. Units of measurement must conform to the international nomenclatures.

Figures and tables :

Iconographic documents (figures and tables) must be called up in the text and conform to the following recommendations :

- Captions for illustrations should be presented on a separate page using the arabic numerals corresponding to the illustrations (Figure 1)
- The tables are numbers in Roman numerals, in order of appearance in the text (Table I)
- The figures must be presented on a separate sheet, and provided in separate files at the rate of one file per figure ; they are all accompanied by a legend. Explanations or other notes necessary for understanding are provided below each table.
- If a figure has already been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the figure.

- Abbreviations should be avoided. If the figure or table contains abbreviations, they must be explained in the legend.

- Drugs should be listed by their international non proprietary names (INN). Trade names should be given in brackets after the INN. Symbols, figures and text in figures should be clear and of sufficient size to ensure that each element is perfectly legible. The publication of illustration in color is recommended.

References :

Authors should provide direct bibliographic references to original sources, reported at the end of the article and numbered consecutively in the order of their first mention in the text. Identify references in the text, tables and legends by Arabic numbers in square brackets.

References to articles in a journal must include the named of the first six authors with first name initials (followed by « and al. » from the 7th author), the full title of the article in the original language, the name of the journal according to the Index Medicus abbreviations, the year, the volume number, pages (first and last).

