
EDITORIAL

Nous souhaitons tout d'abord la bienvenue à toute la cardiologie Maghrébine dans le très beau cadre de la station balnéaire de Hammamet.

Ce numéro spécial est le fruit d'une réflexion commune entre les sociétés Algériennes, Marocaines et Tunisiennes de cardiologie qui a eu lieu à Barcelone lors du dernier congrès de l'ESC.

Cette collaboration entre les Sociétés Maghrébines sœurs ne date bien évidemment pas d'aujourd'hui mais reste dans le prolongement de ce qui a été entrepris par nos maîtres depuis de nombreuses années.

Cependant, et à travers cette première initiative nous pensons que plusieurs décisions devront être prises dans le futur :

- Préserver cette première initiative comme une nouvelle tradition à chaque prochain congrès Maghrébin ;
- Créer une revue Maghrébine de Cardiologie et de Chirurgie Cardiaque facilitant l'indexation et en y apportant plus de poids scientifique;
- Lancer des registres et des études multicentriques à travers nos différents pays.
- Créer des guides de bonne pratique communs en y introduisant nos spécificités régionales.

Vive la cardiologie et la Chirurgie cardiaque Maghrébine

Bon congrès

Pour le Bureau

Pr Abdallah Mahdhaoui
Rédacteur en chef

Pr Faouzi Addad
Rédacteur en chef-adjoint

Pr Raouf Denguir
Rédacteur en chef-adjoint



- 147** Evolution de la rigidité artérielle au cours du traitement de chimiothérapie anticancéreuse
Evolution of rigid pressure in the chemotherapy treatment of cancer
Nacera Bengherbi, Nadéra Methia, Samia Latreche, Salim Benkhedda
- 157** Rôle de l'échocardiographie d'effort dans la cardiomyopathie hypertrophique
Role of exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy
Kammoun I, Marrakchi S, Jebri F, Ben Halima A, IbnElhaj Z, H.Pemone, Boughanmi W, Mzoughi S, Zouari F, Ben Amara W, Gargouri A, Added F, Kachboura S.
- 163** L'optimisation du traitement chez le coronarien en préopératoire
The optimized medical therapy in coronary patients
T. laiche Achour, M.Chettibi, Z.Immessaudene, MTC. Bouafia, A.Toudji
- 173** Etude des facteurs prédictif de « no reflow » à la phase aigüe des sca st+
Predictors factors of no reflow phenomenon in the acute phase of STEMI
M.Chettibi, S.Benghezal, N.Nemmar, R.Nedjar, MA. Bouraghda, MTC.Bouafia
- 183** Etude descriptive de l'endocardite infectieuse : données du Service de Cardiologie de l'Hôpital Habib Thameur
Infective endocarditis descriptive study : Habib Thameur Hospital's department of Cardiology data extract
K Mzoughi, I Zairi, M Jabeur, F Ben Moussa, S Kamoun, R Ben Said, I Souabni, S Fennira, S Kraiem.
- 189** Endocardite infectieuse à hémocultures négatives difficultés diagnostiques.
Infective endocarditis with negative blood culture diagnosis difficulties
Z. Lakhal, F.A. Benaich, A. Bayi, A. Chaib, A.Benyass, E.Zbir.
- 195** Prévalence et facteurs de risques associés aux complications athérosclérotiques chez les patients hémodialysés chroniques : étude prospective multicentrique
Prevalence of atherosclerotic disease and relevance of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients: prospective multicentre study
Benzarouel D. , Hasni K., El hattaoui M., Aissaoui Y. , Louad I.
- 201** Les Thrombi intra cardiaques : étude de 30 cas
Intracardiac Thrombus: study of 30 cases
Z.Lakhal, A.Zaimi, H.Feliouni, N.Mouine, I.Asfalou, M.Raissouni, A. Chaib, A.Benyass, E.Zbir.
- 207** Le spectre des cardiopathies chez l'enfant en Tunisie : cardiopathies rhumatismales ou congénitales ?
Spectrum of childhood heart disease in Tunisia: rheumatic heart disease or congenital heart disease?
Dorra Abid, Leila Abid, Faten Triki,Souad Mallek , Afef Ben Thabet, Lamia Gargouri, Hajer Aloulou, Amira Bouraoui , Salma Ben Ameur, Amel Ben Hmad, Abdelmajid Mahfoudh, Mongia Hachicha, Abdellatif Gargouri, ,Samir Kammoun
- 212** Chirurgie de l'artériopathie du membre supérieur secondaire à des lésions de l'artère sous-clavière
Surgical revascularization of subclavian artery lésion
Raouf Denguir, Jihed Laribi, Zied Daoued, Malek Ben Mrad, Bilel Derbal, Nizar Elleuch, Karim Kaouel, Faker Ghedira, Adel Khayati.

Evolution de la rigidité artérielle au cours du traitement de chimiothérapie anticancéreuse

Evolution of rigid pressure in the chemotherapy treatment of cancer

Nacera Bengherbi, Nadéra Methia, Samia Latreche, Salim Benkhedda

Service de cardiologie, Laboratoire de cardio oncologie université Benyoucef Benkhedda Alger1

Résumé

Les traitements oncologiques actuels ont permis de grands progrès dans le traitement et la prise en charge des néoplasies malignes. Ces traitements sont pour la plupart destructeurs du tissu malin ciblé mais également du tissu sain. Leurs effets délétères touchent la plupart des tissus avec une toxicité plus spécifique pour le cœur et le poumon. Sur le cœur, elle se traduit cliniquement par une dysfonction myocardique, par de l'ischémie, par l'hypertension artérielle, par des troubles du rythme et des accidents thromboemboliques. L'endothélium vasculaire est le site d'agression le plus souvent incriminé. Le mécanisme étiopathogénique de cette toxicité endothéliale est complexe et incomplètement élucidé. La question qui se pose c'est le devenir lointain de cet endothélium vasculaire endommagé; Le vieillissement du système vasculaire est inéluctable, l'âge constitue un facteur de risque indépendant. Les facteurs de risques traditionnels (HTA, tabagisme, dyslipidémies, diabète, obésité, hyper uricémie et antécédents familiaux) participent et amplifient le processus naturel du vieillissement. Les traitements oncologiques de par leur toxicité cardiovasculaire notamment à tropisme l'endothélium vasculaire ne constituent-ils pas un facteur de risque supplémentaire dans l'accélération du processus de vieillissement vasculaire. En effet les traitements antimitotiques se retrouvent en contact direct avec l'endothélium vasculaire. L'altération de cet endothélium vasculaire par un processus physio pathogénique complexe aboutit à une sclérose diffuse et globale de l'intima et de la média responsable de la rigidité artérielle à des degrés différents. Le processus de fibrose qui aboutit à une rigidification du système vasculaire, peut être apprécié par la vitesse de l'onde de pouls qui, actuellement, est considérée comme un facteur prédictif indépendant, du risque cardiovasculaire. Les recommandations de la société européenne de l'hypertension (EHS) 2007 et de plus récentes portant spécifiquement sur la vitesse de l'onde de pouls (VOP) (identifient la VOP et l'évaluation de la rigidité artérielle comme le paramètre le plus puissant en terme de pronostic cardiovasculaire et dont le coût reste raisonnable. Un autre marqueur du remodelage artériel est représenté par la mesure de la pression artérielle centrale mais cependant à l'instar de la vitesse de l'onde de pouls, il ne fait pas encore partie des recommandations des sociétés savantes. Une collaboration étroite entre l'oncologue et le cardiovasculaire est indispensable avant tout traitement anticancéreux et dans le suivi afin de détecter précocement les effets délétères du traitement et d'avoir une prise en charge active pour la poursuite du ce dernier. ESC/ESH 2007 avaient retenue comme valeur seuil de VOP 12m/sec. En 2008, d'autres valeurs de référence de normalité de la VOP, sont établies en fonction de l'âge et de la taille. (1) Actuellement un nouveau seuil de 9,6m/sec soit plus commode 10m/sec est retenu par le consensus d'expert 2012.(2-3)

Mots-clés

Rigidité artérielle, chimiothérapie, vitesse de l'onde de pouls

Summary

Cardiovascular toxicity is an important adverse effect of several classes of oncology drugs. Because cancer survivors are living longer, the late effects of cancer therapy must be addressed. Many patients diagnosed with cancer are already at an increased risk for cardiovascular disease. before drug treatment. Select chemotherapy agents further complicate the issue because of their own ability to induce cardiovascular toxicities or exacerbate preexisting conditions. Hypertension, dyslipidemia, heart failure, and arrhythmia are known consequences of some cancertherapies. The vascular endothelium is the site of aggression most often implicated. The mechanism of this endothelial toxicity is complex and incompletely understood.

Cancer Drug Vascular toxicity are an constitute additional risk factor in the acceleration of arterial stiffness. The alteration of the vascular endothelium by a complex process results in a total and diffuse intimal and medial sclerosis wich increase the arterial stiffness The process of fibrosis that leads to a stiffening of the vascular system, can be estimated by the pulse wave velocity and central blood pressure.

Keywords

Arterial stiffness, chemotherapy, wave velocity

Correspondance

Salim Benkhedda

Service de cardiologie, Laboratoire de cardio oncologie université Benyoucef Benkhedda Alger1

selim@benkhedda.org

INTRODUCTION

Le traitement oncologique actuel, vise la néo vascularisation des tumeurs qui est indispensable à leur croissance, par des substances inhibitrices de croissance telle que les VEGF (Vascular endothelial growth factor) qui interfèrent dans le domaine cardiovasculaire puisqu'ils entraînent une HTA et une dysfonction ventriculaire. Cependant la prévalence de l'augmentation de la rigidité anormale de l'aorte et ses relations avec les traitements antinéoplasiques, sont mal connues. Ce qui semble certain, c'est que les anti-cancéreux perturbent le fonctionnement de l'endothélium vasculaire.

Il existe des composantes génétiques spécifiques de rigidité artérielle, indépendantes de marqueurs génétiques associés à l'hypertension artérielle qui sont : Un faible poids de naissance(1), un retard de croissance intra-utérin(2), une prédisposition familiale(3), et génétique (2-3-4).

Une méta- analyse portant sur 14 études incluant plus de 16000 sujets a établi que la vitesse de l'onde de pouls constitue un facteur prédictif indépendant du risque cardiovasculaire particulièrement chez les sujets jeunes pour lesquels l'âge ne constitue pas un facteur de risque. (5)

L'augmentation de la rigidité artérielle signale une altération vasculaire fonctionnelle avant l'hypertrophie ventriculaire ou même le remodelage artérioscléreux de la paroi elle-même. (6-7-8).

En effet quand la vitesse de l'onde pouls est augmentée, le risque d'événements cardiovasculaires est de 80% avant 50ans et 25% après 70 ans. (9)

RELATION ENTRE RIGIDITE ARTERIELLE ET HTA

A -Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur d'altération de la paroi artérielle et de développement d'une rigidité artérielle au cours du vieillissement indépendant des autres facteurs de risque cardiovasculaires. (10)-(11)

La présence d'une HTA traitée ou non, accélère invariablement le processus de rigidification des gros troncs artériels élastiques, phénomène qui est cependant amoindri quand l'HTA est contrôlé médicalement. (11)

Par ailleurs il existe une relation d'interaction bidirectionnelle entre la rigidité et HTA, avec un cercle vicieux d'aggravation de l'HTA par la rigidité artérielle et de la rigidité par l'HTA.

L'évaluation du risque cardiovasculaire selon les équations de Framingham a permis de démontrer que celui-ci est linéairement corrélé à la seule mesure de la VOP. (12)

Au cours de l'HTA, il se produit une altération

fonctionnelle et structurale de la paroi artérielle, qui se traduit, macroscopiquement par un épaississement de la paroi artérielle (intima et media) qui devient fibreuse et rigide. La VOP d'un sujet hypertendu est plus élevée que celle d'un sujet normo tendu, de même âge.

Certains auteurs ont mis en évidence une composante inflammatoire dans la genèse de l'HTA. Sesso et all:(13) ont montré dans une étude prospective qu'il y avait une association significative et indépendante entre les taux sériques de CRP et le risque de développer ultérieurement une HTA. De même London a retrouvé une corrélation inverse entre l'inflammation systémique évaluée par le dosage de la CRP d'une part, et l'efficacité du traitement anti hypertenseur d'autre part chez des patients hémodialysés. (14-15-16-17-18)

B-Rigidité artérielle

La rigidité artérielle est un facteur majeur d'hypertension artérielle systolique.

Les déterminants de la rigidité artérielle sont nombreux, ils incluent la pression artérielle moyenne, le vieillissement le sexe masculin, le faible poids de naissance, le diabète, la ménopause tabac, la sédentarité l'insuffisance rénale, les antécédents familiaux de diabète, d'infarctus, d'hypercholestérolémie familiale et les maladies inflammatoires chroniques. Cette rigidité persiste même après réajustement des facteurs de risque classiques.

La rigidité des grosses artères contribue à l'élévation de la pression pulsée. Cette dernière par le biais de l'augmentation de la pression moyenne, engendre des modifications sur la microcirculation qui contribuera à maintenir des résistances périphériques élevées.

Ainsi se forme un cercle vicieux ou les altérations vasculaires structurales et l'HTA s'entretiennent mutuellement. Donc l'HTA modifie la structure de la macro et de la microcirculation sanguine.

Plusieurs études expérimentales ont pu mettre en évidence que l'hypertension s'accompagnait d'une réduction diffuse de la densité spatiale des capillaires (19-20) une diminution de 10 à 20% de la densité capillaires chez les patients hypertendus traités en comparaison avec des sujets normo tendus. (21-22).

Les 2 niveaux sont liés l'un à l'autre et leur interaction entretient un cercle vicieux perpétuant l'augmentation de la pression artérielle et causant progressivement des dommages aux organes cibles. (Schéma ci-dessus).

Récemment, le centre de recherche cardiovasculaire dirigé par le Pr Levy (689 Unité Inserm) Inserm de Lariboisière et celui de l'hôpital Avicenne à Bobigny (Pr Mourad et Dr des Guetz), par une approche originale, viennent de faire une avancée dans la compréhension de la physiopathologie de l'HTA.

En étudiant les effets secondaires du traitement antiangiogénique contre le cancer du côlon, les chercheurs ont mis en évidence l'impact de la

microcirculation sur l'hypertension.

En effet dans une petite série de patients de cancer de colon et recevant un traitement antiangiogénique (bevacizumab) ont montré :

-Que tous les patients augmentent leur pression au cours du traitement nécessitant parfois, un traitement contre l'HTA, et qui revenaient à la normale quand le traitement antiangiogénique est arrêté.

- Ils ont observé au niveau de la peau une diminution du nombre de capillaires, qui semble liée à la dose du médicament reçue et l'augmentation parallèle de la pression artérielle.

-Enfin, des anomalies de la fonction endothéliales sont provoquées par le traitement antiangiogénique, qui participe à l'augmentation du risque cardiovasculaire chez ces patients, la microcirculation semble donc bien être une cause de l'HTA.

Bernard Levy conclut « Au-delà d'une meilleure compréhension et donc d'une meilleure approche thérapeutique des effets secondaires de ces nouveaux traitements du cancer, nos résultats apportent un éclairage nouveau dans la physiopathologie de l'HTA et dans la prévention de ses complications ». (23)

RELATION ENTRE CHIMIOThERAPIE ANTI CANCEREUSE ET RIGIDITE ARTERIELLE

Il est bien établi que la chimiothérapie anticancéreuse a des effets indésirables cardiovasculaires importants qui comprennent la dysfonction cardiaque, l'ischémie, l'hypertension artérielle, les arythmies et les

complications thromboemboliques. (24)

Très peu d'études ont été réalisées en ce qui concerne la rigidité artérielle.

La nature et la fréquence des complications cardiovasculaires rencontrées dépendent de l'agent antimitotique administré, de sa posologie cumulative et des associations dans lesquelles il est inclus (potentialisation). (25) Les techniques de référence actuelle pour l'évaluation de la rigidité artérielle sont l'étude de la vitesse de l'onde de pouls par tonométrie d'aplanation.

A- Composition de l'arsenal thérapeutique à impact cardiovasculaire

Deux grandes classes :

a- Les chimiothérapies cytotoxiques qui comprennent :

- Les anthracyclines
- Les non anthracyclines

b- Les inhibiteurs de signaux qui comprennent :

- Les anti-HERS
- Les inhibiteurs de l'angiogénèse
- Les inhibiteurs BCR- ABL

B. Mécanisme d'action générale de ces médicaments.

Des effets délétères sur l'endothélium vasculaire sont connus et bien caractérisés pour la bléomycine, le cyclophosphamide et certains nitroso-urées mais peu élucidé pour les anthracyclines.

Tableau 1 : Aperçu des plus importants effets indésirables cardiovasculaires de quelques chimio thérapeutiques et inhibiteurs de signaux

Substance	Effets indésirables cardiovasculaires	Remarque/incidence
Chimiothérapie cytotoxiques		
Anthracyclines		
Doxorubicine (AdreplastinR)	Cardiomyopathie, IC progressif, Arythmies , péricardite (aigue)	Cardiomyopathie/IC dose - dépendante Doxorubicine:5% à dose cumule de400 mg/m2 26% avec 550 mg/m2
Doxorubicineliposomale (CaelyxR)	Moins de cardiomyopathie	
Eperubicine (FamonrubicineR)	Cardiomyopathie	Eperubicine: 2% avec 520 mg/m2
Paclitaxel(TaxolR)	Bradycardie, évt DM avec trastuzumab	
Cyclophosphamide (EndoxaneR)	Rarement myocradite, péricardite	
5-Fluorouracil (EfudixR)	Spasme coronarien, infarctus du myocarde	
Capécitabine(XelodaR)		
Cisplatine (PlatinolR)	Spasme coronarien , infarctus du myocarde	
Inhibiteur de signaux		
Anti-HER2		
Trastuzumab (HerceptinR)	DM cardiomyopathieTrastuzumab; dysfonction3-18%,IC jusqu'à 4%	
Lapatinib (TyverbR)	(surtout avec anthra cycline)	Lapatinib : évt moins cardio-toxique.
Inhibiteur de l'angiogénèse		
Bévacizumab (AvastinR)	HTA, TE (artérielles/veineuses) , DM, IC,	Bévacizumab: HTA 6-19% TE -12% IC - 3% ?
Sorafénib(NexavarR)	allongement du QT	Sorafénib: HTA 6-23% TE 4% IC ?
Sunitinib (SutentR)		Sunitinib: HTA 4-47% TE 4% IC 8-15%
Inhibiteur BCR-ABL		
Imatinib (GlivecR)	Oedeme , rarement DM, allongement du QT	Aucune donnée fiable dans la littérature quant à l'IC.
Dasatinib (SpryceR1)		
Nilotinib (TasignaR)		

IC= insuffisance cardiaque; HTA: hypertension artérielle; TE: thrombo-embolies; DM/IC: dysfonction myocardique/insuffisance cardiaque

a- Les inhibiteurs de l'angiogénèse

Les antiangiogéniques ciblant le VEGF (vascular endothelial growth factor) sont de plus en plus utilisés en oncologie pour des cancers localement avancés ou métastatiques (cancer colique, pulmonaire rénal, ovarien. . .) et proposés en première ligne pour certains cancers.

Ils sont généralement bien tolérés par les patients mais ils génèrent souvent des complications cardiovasculaires ou rénales, souvent asymptomatiques, dont les plus fréquentes sont l'HTA et la protéinurie.

Le VEGF joue un rôle crucial dans l'angiogénèse, il participe à la croissance, à la migration et à la survie des cellules endothéliales des vaisseaux et promeut leur perméabilité. Il permet la désamination des cellules cancéreuses (26-27), d'où l'intérêt des anti-VEGF (anti-angiogéniques).

L'action positive des anti-angiogéniques au niveau des vaisseaux tumoraux n'exclut pas leur action sur le métabolisme et les fonctions des vaisseaux normaux.

Le VEGF est connu sur le plan physiologique pour son

action stimulatrice de la production de monoxyde d'azote par la cellule endothéliale.

Le VEGF et ses cascades de signaux modulent le tonus vasculaire, protègent les cellules endothéliales et en stimulent la circulation collatérale en cas d'ischémie. Ceci explique les effets indésirables cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle, les complications thromboemboliques et dans certaines circonstances des dysfonctions myocardiques des antiangiogéniques.

Ces effets indésirables concernent 25% des patients traités. (25-28)

« Place particulière de l'HTA »

1-Fréquence.

Parmi les antiangiogéniques, c'est la bevacizumab qui est le plus étudié:

Tous les essais cliniques rapportent chez les patients atteints de cancer cérébral avec métastases :

- . Une incidence totale de 22 à 32%
- . Une sévérité marquée (grade 3 ou 4) de 11 à 16%.

Tableau 2 : Incidence de l'HTA selon les molécules

Molécules	Classes	Cible(s)	Indications	Incidence HTA (%)	Incidence protéinurie (%)
Bevacizumab (Avastin)	Anticorps monoclonal humanisé	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer avancé ou métastatique du côlon, du sein, du rein, de l'ovaire et du poumon • Glioblastome 	Globale: 4-50 Grade ≥ 3: 5-18	Globale: 4-36 Grade ≥ 3: ≤ 7
Sorafenib (Nexavar)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR-β, Raf kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer avancé ou métastatique du foie et du rein 	Globale: 17-46 Grade ≥ 3: 2-30	Globale: < 1
Sunitinib (Sutent)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR-β, C-KIT	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer avancé ou métastatique du rein et neuroendocrine du pancréas • GIST 	Globale: 5-47 Grade ≥ 3: 2-8	Globale: < 1
Pazopanib (Votrient)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR, C-KIT	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer avancé ou métastatique du rein 	Globale: 40 Grade ≥ 3: 4	Globale: 9
Vandetanib (Zacoma)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR-2, EGFR, RET kinases	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome médullaire de la thyroïde avancé ou métastatique 	Globale: 18-29 Grade ≥ 3: 2	Globale: 10
Cediranib (Recentin)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR, C-KIT	<ul style="list-style-type: none"> • En cours d'investigation 	Globale: 31-72	Globale: 30
Axitinib (AG-013736)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3	<ul style="list-style-type: none"> • En cours d'investigation 	Globale: 33-61	Globale: 18-36 Grade ≥ 3: 5

2—Classification de l'HTA post-chimiothérapie

La classification de l'HTA de l'adulte secondaire aux traitements anticancéreux en fonction de sa gravité d'après le "National Cancer Institute" (Common Terminology Criteria for Adverse Events V3. 0 du 9 août 2006) est différente de la classification utilisée en cardiologie :

- **Grade 1** : HTA asymptomatique, transitoire (<24 h). Pression diastolique augmentée de plus de 20 mm Hg ou atteignant des valeurs supérieures à 100/150 mm Hg en l'absence d'hypertension préalable.
- **Grade 2** : HTA récurrente (≥ 24 h) ou permanente ou symptomatique. Pression diastolique augmentée de plus de 20 mm Hg ou atteignant des valeurs supérieures à 100/150 mm Hg en l'absence d'hypertension préalable. Monothérapie anti-hypertensive recommandée.
- **Grade 3** : HTA récurrente ou permanente difficile à contrôler et nécessitant une pluri thérapie plus agressive.
- **Grade 4** : complication aiguës de l'HTA (AVC, infarctus, crise hypertensive aiguë).
- **Grade 5** : mort cardiovasculaire.

3. Le mécanisme physiopathologique de cette HTA iatrogène n'est pas complètement élucidé. (29-30) Cette HTA est d'origine plurifactorielle.

L'inhibition des effets du VEGF entraîne une HTA et une protéinurie :

On aboutit à une "dysfonction endothéliale" secondaire à la diminution de NO et au défaut d'angiogenèse.

Le rôle du système rénine -angiotensine -aldostérone dans la genèse de cette HTA n'est pas clairement établi, comme le montrent certaines études par l'absence de changement du taux de catécholamines, rénine et aldostérone lors des thérapies anti-VEGF. (31-32)

b-les anthracyclines

Les anthracyclines sont à la base de très nombreux protocoles de chimiothérapie.

Leur effet indésirable et irréversible le plus important apparaît à partir d'une dose de 400 mg/m² d'équivalent doxorubicine sous forme d'insuffisance cardiaque chez 5% des patients(33).

Le mécanisme de la cardiotoxicité est lié à la formation des radicaux libres. La cardiotoxicité survient chez 3% des malades sous forme essentiellement de trouble du rythme et d'insuffisance cardiaque aiguë et chronique.

. Leur cardiotoxicité provoque une cardiomyopathie progressive qui peut se manifester plusieurs années voire décennies après le traitement initial.

A côté de cette cardiotoxicité des anthracyclines, l'hypothèse d'une atteinte endothéliale vasculaire est de plus en plus évoquée.

La preuve d'une altération endothéliale à l'origine des effets indésirables des chimiothérapies est généralement apportée simplement par la mise en évidence de modifications morphologiques, en particulier au niveau de la vascularisation pulmonaire.

Des modèles d'étude ont été développés chez l'animal:

. On a reproduit les dommages causés chez l'homme par des médicaments anticancéreux. On a retrouvé des lésions aiguës formées de thrombus intra muraux obstruant la lumière capillaire et des lésions plus chroniques de l'atteinte capillaire évoluant vers la fibrose médiée par une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales et/ou des cellules musculaires lisses, entraînant un épaississement global de la paroi vasculaire. (34)

. Les études animales sont plus rares en ce qui concerne les gros vaisseaux.

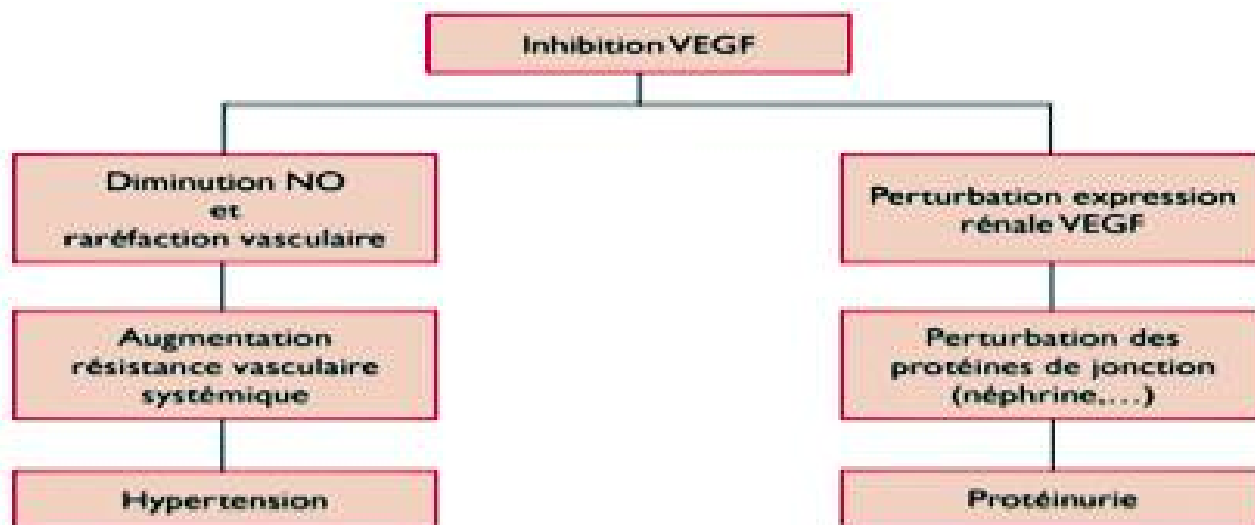


Figure 1 : Mécanisme de cardiotoxicité

Des marqueurs portant la preuve d'une atteinte endothéliale permettraient de déceler un effet indésirable à sa phase débutante et pouvant ensuite suivre son évolution.

Actuellement les bio marqueurs cardiaques pour détecter la toxicité des antracyclines sont la brainnatriuretic-peptide (BNP) et la troponine.

Peu ou pas d'études en faveur de marqueurs de l'atteinte endothéliale, la mesure de la VOP pourrait probablement en être un, des études de confirmation dans un proche avenir sont souhaitables.

c- Les chimiothérapies non anthracyclines

Les agents alkylants tel que le cyclophosphamide, et Les anti-métabolites présentés essentiellement par fluoro-5-uracile (5-FU) ont généralement peu d'effet cardiotoxiques et ces derniers se produisent pour les fortes doses. On n'a pas décrit de répercussion sur l'endothélium vasculaire.

. Le cisplatine: C'est une molécule très employée dans les tumeurs de la tête et du cou. Ces effets cardiotoxiques et vasculaires ne sont pas négligeables.

Leur expression cardiaque est essentiellement l'ischémie myocardique et les troubles du rythme et de la conduction.

Leur expression vasculaire, est l'hypertension artérielle. Des poussées hypertensives ont été décrites, ainsi que, des phénomènes hypertensifs chez les adolescents sans aucun antécédent cardiovasculaire ni facteur de risque cardiovasculaire et ils ont persisté à distance de l'arrêt de la chimiothérapie. (35)

L'hypothèse étiopathogénique expliquant ces désordres cardiovasculaires est la lésion endothéliale avec ses conséquences. (36)

Une autre hypothèse étiopathogénique spécifique au cisplatine serait un déséquilibre dans le métabolisme hydro-électrolytique ; dont le magnésium jouerait un rôle primordial(37). En faveur de cette hypothèse, des études chez l'animal, montrent que l'hypomagnésémie entraîne une HTA, un spasme coronarien, une potentialisation de l'action d'agent vasoconstricteur et une diminution de l'activité des substances vasodilatatrices. (38-39)

Cette hypomagnésémie serait due à une diminution du taux de la réabsorption tubulaire de magnésium secondaire à des lésions tubulaires engendrées par la cisplatine(40).

CONCLUSION

Tous les antimétabolites utilisés dans les traitements oncologiques ont des effets secondaires toxiques sur le cœur et l'endothélium vasculaire, à des degrés différents, selon l'agent administré, la posologie cumulative et les associations dans lesquelles ils sont

inclus.

La physiopathogénie de ces effets secondaires est compliquée, pas complètement élucidée pour certains agents antimétabolites.

RELATION ENTRE DYSFONCTION ENDOTHELIALE ET RIGIDITE ARTERIELLE

Pratiquement tous les travaux effectués sur les effets secondaires des chimiothérapies aboutissent à la conclusion, que quel que soit le mécanisme d'action du produit utilisé, on aboutit à une dysfonction endothéliale c'est-à-dire à la perte de la barrière physique et métabolique de l'endothélium.

De nombreux travaux ont démontré que la dysfonction endothéliale est impliquée également dans la physiopathologie des pathologies cardiovasculaires en rapport avec l'athérosclérose.

La dysfonction endothéliale a été décrite dans le cadre de l'HTA par l'étude des artères de l'avant-bras. (41)

L'altération de la vasodilatation a été confirmée par de nombreuses études au niveau de différents sites vasculaires incluant les petits vaisseaux à haute résistance(42). De même elle a été décrite chez les diabétiques de type 1 et 2 (37) chez les coronariens(43) chez les insuffisants cardiaques(44) et les insuffisants rénaux(45).

Cette dysfonction endothéliale est associée aux maladies cardiovasculaires mais peut également les précéder.

Sur le plan physiopathologique, elle s'exprime par une diminution de la vasodilatation dépendant de l'endothélium qui constitue la manifestation précoce de la dysfonction endothéliale.

La substance vasodilatatrice la plus importante libérée par l'endothélium est le monoxyde d'azote (NO). Le NO agit comme vasodilatateur, inhibiteur de croissance et d'inflammation et il a des effets anti-agrégant plaquettaire.

La diminution du NO a été rapportée en cas de dysfonction endothéliale.

Le lien entre la dysfonction endothéliale et la rigidité artérielle :

De nombreuses études cliniques observationnelles ont démontré une relation une relation indépendante et inverse entre la dysfonction endothéliale des artères dites de conduction (mesurée par la dilatation dépendant du flux sanguin au niveau de l'artère brachiale) et la vitesse de l'onde de pouls. (46)

Des travaux d'étude interventionnelle ont étudié l'effet de l'injection de médicaments favorisant ou inhibant la libération de NO sur la régulation de la rigidité artérielle. Les donneurs de NO réduisent la rigidité artérielle des grosses artères chez les sujets hypertendus(47) et les animaux(48) mais pas toujours de façon indépendante des variations pressionnelles. Le

glyceryltrinitrate, substance donneuse de NO, réduit la vitesse de l'onde de pouls chez l'animal de façon indépendante de variation de pression mais pas chez l'homme. D'autres auteurs ont démontré une augmentation de la VOP après une inhibition chronique de NO, ce qui suggère qu'un certain degré de remodelage vasculaire a pu se produire dans l'intervalle. Des preuves définitives ont été apportées concernant le rôle du NO dans la régulation de la rigidité des grosses artères par l'injection intra-artérielle de L-NMMA et de GTN. La mesure intravasculaire de la VOP ou de la distensibilité ou de la compliance artérielle apporte une sensibilité supplémentaire. Avec ces techniques, il a été démontré que le NO régulait la rigidité de l'artère iliaque chez le mouton(56). Des observations similaires ont été faites sur la circulation coronaire chez l'homme en utilisant une mesure de distensibilité par échographie(50) et sur la circulation brachiale pour ce qui est de l'élasticité, la compliance et la VOP(51).

De façon inverse, les substances qui augmentent la production locale de NO tel que le glyceryltrinitrate(51) ou l'acétylcholine, réduisent la rigidité artérielle des artères musculaires chez l'homme.

Ainsi toutes ces données suggèrent que la production basale, la stimulation et l'apport exogène de NO, permettent de réduire la rigidité artérielle indépendamment de toute variation pressionnelle.

Chez l'homme, des études par le biais de la mesure de la VOP carotido-fémorale ont montré une augmentation de la rigidité artérielle après radiothérapie. (52)

Pour ce qui est de la chimiothérapie, peu de travaux pour l'étude l'évolution de la rigidité artérielle notamment par tonométrie d'aplanation ont été réalisées.

Certaines études de petits échantillons ont évalué la rigidité locale et d'autre la rigidité régionale :

-- Deux études prospectives, cas/ témoins, ont évalué la rigidité artérielle locale par le biais de l'IRM :

-La première étude a été réalisée chez des patients sous anthracyclines et /ou thérapies associées. Une mesure de la rigidité a été effectuée avant la chimiothérapie et une autre 3à4 mois après. Le résultat montre une augmentation significative de la VOP et une diminution de la distensibilité aortique et ce même après ajustement des résultats à la rigidité aortique de base ,à l'age, au sexe, à l'indice de masse corporel ,à la pression artérielle, à la fréquence cardiaque ,à la pression pulsée, à l'HTA ,au diabète et à l'hyperlipidémie. Aucune modification n'est observée chez les témoins. (53)

-La deuxième étude cas :témoins a porté sur des patients sous anthracyclines uniquement. Une première mesure de la rigidité mesure a été faite avant de commencer la chimiothérapie et une autre mesure a été faite 4 mois plus tard. Le résultat ne montre aucun changement chez les témoins, par contre chez les

patients traités on a retrouvé une augmentation sensible de la VOP. (54)

Une étude ayant comme support l'échocardiographie, a été réalisée chez des enfants et des adolescents, à distance minimum de 5 ans après une chimiothérapie d'anthracyclines isolée, le résultat a montré une augmentation significative de la rigidité artérielle. (55) Une petite étude cas témoins ayant comme support, l'échocardiographie et l'étude de la vitesse de l'onde de pouls, a montré, que de faibles doses ou modérées d'anthracyclines sur une durée de 6 mois entraîné des anomalies infra cliniques de la fonction cardiaque (FEVG) et de la fonction vasculaire(VOP). (56)

--Trois études cas/témoins de petit échantillonnage ont été réalisées par des techniques différentes :

- Une 1ere étude a été réalisée chez des femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour neoplasie, a montré une augmentation significative de la VOP chez les patients qui ont reçu en plus de la chirurgie une chimiothérapie par antracyclines mais aucune modification chez les patients qui n'ont subi qu'une chirurgie. (57)

-Une 2eme étude a analysé l'onde de pression brachiale par méthode oscillométrique chez des enfants et des adolescents soumis à une chimiothérapie à base d'anthracycline. Les mesures ont été faites avant la cure de chimiothérapie et à un an après la fin de la cure d'anthracyclines. Le résultat est une augmentation significative de la rigidité artérielle chez les patients sous chimiothérapie, aucune modification notée chez les témoins sains. Ceci a poussé les auteurs à penser que les complications cardiovasculaires liés aux anthracyclines ne sont imputables uniquement à la cardiotoxicité mais également à l'augmentation de la rigidité artérielle. (58)

-une 3eme étude cas/témoins,a été réalisée sur un échantillonnage restreint (15 adolescents) à la fin de la première cure de chimiothérapie par les anthracyclines. La rigidité a été mesurée par tonométrie d'aplanation carotido-fémorale par l'appareil SPHYGMOCOR et l'analyse a porté sur la mesure de la pression pulsée et la VOP. Le résultat obtenu, est une augmentation d'un indice reflétant la rigidité artérielle non encore validé par les sociétés savantes « Aix » : Index d'Augmentation, une augmentation non significative de la VOP et aucun changement noté chez les témoins sains. (59)

En conclusion malgré la petite taille des échantillonnages, le nombre réduit des études, les différentes techniques utilisées aboutissent pratiquement toutes à démontrer, qu'il y a une augmentation de la rigidité artérielle, à plus au moins long terme après une chimiothérapie anticancéreuse.

INTERET DE LA MESURE DE LA VOP

La mesure de la VOP a un intérêt pronostique et thérapeutique.

Intérêt pronostique :

L'élévation de la VOP augmente le risque cardiovasculaire par développement d'une HTA systolique, d'une HVG, d'une insuffisance cardiaque, d'arythmie.

Onze études publiées ont montrées que l'augmentation de la VOP, constitue un critère fort de prédiction de morbidité cardiovasculaire (60-61-62-63-64-65-66) même après ajustement des facteurs de risque traditionnels dans la population générale et dans les sous-groupes d'hypertendus, des diabétiques, des coronariens, des insuffisants rénaux hémodialysés et même chez les patients très âgés. (18-67-68)

Des études ont montré que pour une augmentation de la VOP de 3,4m/sec le risque d'évènement cardiovasculaire augmente de 16 à 18%. (69)

D'autres études ont montré qu'une augmentation de 1m/sec de la VOP aortique, on a une augmentation de 14% des évènements cardiovasculaires, de 15% de la mortalité cardiovasculaire et de 15% de la mortalité globale après ajustement à l'âge, au sexe, et aux facteurs de risque cardiovasculaires. (5)

Une autre étude effectuée dans le sud de l'Europe chez une population à risque modéré ,a montré que pour chaque augmentation de la VOP de 1m/sec le risque augmente de 51 à 75% chez les moins de 60ans après réajustement. (70)

Intérêt thérapeutique :

Une prise en charge précoce et adéquate des sujets avec rigidité artérielle peut entraîner une diminution de la VOP. (71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83)

Certaines études ont mis en évidence que certains traitements pharmacologiques (antihypertenseurs, statines, les donneurs de NO ...) diminuent la rigidité artérielle. (84)

Une méta-analyse de Shahin et al en 2012 a montré qu'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion versus placebo réduit de manière significative la VOP.

D'autres études, tel que l'étude japonaise qui a montré qu'une supplémentation en L-Citrulline à court terme (après 7 jours), avait entraîné une réduction significative de la rigidité artérielle et aucune modification détectable de la pression artérielle. (85)

Une étude récente (2013) de cardio-prévention en oncologie avec écho et IRM (OVERCOM) a démontré que l'association de l'énalapril (IEC) et de carvedilol (BETA -BLOQUANTS) pourrait prévenir la dysfonction VG induites par les chimiothérapies intensives utilisées dans les traitements des hémopathies malignes. (86)

Une autre étude basée sur la pertinence clinique et la réponse pharmacologique(IEC-Beta-Bloquants),a montré que la détection précoce de la dysfonction cardiaque par le biais de l'étude de la fraction d'éjection du VG,a permis une réduction des évènements cardiaques par un traitement précoce et adapté. (87)

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

- 1- Reusz GS, C Seprekal O, Temmar M, Kis E, Bachir Cherif A, Thaleb A, Fekete A, Szabo AJ, Benetos A, Salvi P: References values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers .Hypertension 2010;56:217-224.
- 2- Bramwell JC HA. The velocity of the pulse wave in man: Proc Royal Soc London 1922-96:298-306.
- 3- Korteweg Ann Phy Chem 1878-75.
- 4- Moens: Die pulse curve 1878.
- 5- Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C .Aortic stiffness :prime time for integration into clinical practice ?Hellenic J Cardiol. 2010;5155;385-390.
- 6- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? Circulation 2002;106:2085-9.
- 7- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness independent predictor of all cause and cardiovascular mortality hypertensive patients 2001-37-1236-41.
- 8- Houdas Y. Physiologie cardiovasculaire Paris Vigot 1990 p365.
- 9- Behrendt D et al. Endothelial function from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002-90-40-48.
- 10- Cecelja Met al. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. A systematic review. Hypertension 2009;54-1328-36.
- 11- Benetos A et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6 years period circulation 2002;105:1202-7.
- 12- Blacher J, Asmar R, Djane S, London G M, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients .Hypertension 1999;33-1111-7.
- 13- Sesso HD et al. C Reactive Protein and the risk of developing hypertension JAMA 2003-290-3000-02.
- 14- Venugopal S. K et al. Demonstration that C.reactive protein decreases NO's expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002;106:1439-41.
- 15- Vermo S et al. A Self-Fulfilling prophecy: C reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002;106:913-19.
- 16- Chao-Hung W et al. C reactive protein up regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth cells

- .Circulation 2003;107:1783-90.
- 17-Dzau V.J et al.Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease :A unifying hypothesis-Hypertension 2001;37:1047-52.
 - 18-Kranzhofer R et al.Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells .Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:33:1111-7.
 - 19-Levy BI,Ambrosio G,Pries AR et al, Microcirculation in hypertension-a new target for treatment?Circulation 2001,104,735-40-Medline.
 - 20-Feihl F,Liaudel L,Waeber B et al Hypertension,a disease of the microcirculation?Hypertension 2006,48-1012-7-Medline.
 - 21-Serne EH,Gans ROB,ter Maaten JC et al.Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction :Hypertension 2001,38 238-42 Medline.
 - 22-Debbahi H ,UzanI,Mourad JJ, et al.Increased skin capillary density in treated essential hypertension patients.Am J Hypertension 2006-19-477-83.
 - 23-Actualité Inserm-dec 2007-Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab a crucial role of microcirculation J-J Mourad ,G des Guetz,H Debbahi;B.I Levy 1 Avicenne HospitalAssistance Publique-Hopitaux de Paris and Paris University(EA3412)Bobigny-2 Lariboisier Hospital AP-HP and Institut National de la santé et de la recherché Medicale U 689,Cardiovascular Research Center,Paris,France,Annals of oncology.
 - 24-Stephan Zbinden,Michael Buhlmann,Stefan Aebi ,Thomas M Suter.Effets indesirables cardiovasculaires du trt medicamenteux moderne du cancer.Forum Med Suisse 2010-10(8)-143-147.
 - 25-Halimi JM et al.Effets vasculaires et renaux des médicaments antiangiogeniques :recommandations françaises pour la pratique(SN-SFHTA-APNET-FFCD)Nephrologie § Therapeutique (2008) 4-602-615.
 - 26-Hicklin D,Ellis L,Rolr of vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis J.Clin Oncol 2005:23-1011-27.
 - 27-Silvestre J,Levy B,Tedgui A,Mechanisms of angiogenesis and remodeling of microvasculature-Cardiovasc Res 2008-78-201-2.
 - 28-Ewer MS ,Ewer SM-Cardiotoxicity of anticancer treatments:what the cardiologist needs to know.Nat Rev Cardiol 2010-7-564-75.
 - 29-Mourad J,Levy B,Mechanisms of antiangiogenic-induced arterial hypertens Rep 2011:12-289-93.
 - 30-Stortecky S,SuterT,Insights into cardiovascular side effects of modern anticancer therapeutics.Curr Opin Oncol 2010:22-312-7.
 - 31-Veronese ML,Mosenkis A, Flaherty K,et al.Mechanisms of hypertension associated with BAY-43-9006-J Clin Oncol 2006:24-1363-9.
 - 32-Miro,Mouthon L,Alexandre J et al.Bevacizumab-Induced cardiovascular events:A consequence of cholesterol emboli syndrome? JNC I 2007-99-1-85-6.
 - 33-Gianni L,Herman EH,Lipshultz SE,Minottig,Sarvazyan N,Sawyer DB, Anthracycline cardiotoxicity from bench to bedside J.Clin Oncol:2008:26(22)-3777-84.
 - 34-Aso Y,Yoneda K,Kikkawa Y.Morphologic and biochemical study of pulmonary changes induced by bkeomycin in mice.Lab Invest 1976:35-558-68.
 - 35-Kletzel M,Jaffé N,Systemic hypertension:complication of intra-arteriel cisdiammine dichloroplatinum(II) infusion cancer 1981:47-245-7.
 - 36-Lazo JS:Endothelial injury caused by antineoplastic agents- Biochem Pharmacol 1986-35-1919-23.
 - 37-Vogelzang NJ,Torkalson JL,Kennedy BJ:hypomagnesemia renal dysfunction and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin ,vinblastine and bleomycin cancer 1985-56-2765-70.
 - 38 -Turlapaty PD,Altura BM ,Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries :relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. Science 1980-208-798-200.
 - 39-Altura BM,Altura BT :Magnesium,electrolyte transport and coronary vascular tone drugs -1984-28 suppl 1-120-42.
 - 40-Schilsky RL,Anderson T.Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. Ann Intern Med 1979-90-2931.
 - 41-Panza JA,Ouyyumi AA,Brush JE,Epstein SE,Abnormal endothelium dependant vascular relaxation in patients with essential hypertension.The New England Journal of Medecine 1990-323(1)22-27;
 - 42-Park JB,Charbonneau F,Schiffirin EL,Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension.Journal of hypertension.2001-19(3)-415-420.
 - 43-Rizzoni D,Porteri E,Guelfi D,Muiesan ML,Valentin U,Cionino A,Girelli A,Rodella L,Bianchi R,Sleiman I,Rosei EA,Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non insulin-dependent diabetes mellitus.Circulation 2001:103(9)1238-1244.
 - 44-Landmeseu,Spiekeimann S,Dikalov S,TatgeH,Wilke R,Kohler C,HarrisonDG,Hornig B,Drexler H .Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure :role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase.Circulation 2002:106(24)3073-307852-Yildiz A, Oflaz H,Pusuroglu H,Mercanoglu F,G enchallac H,Akkaya V,Ikzler 45-TA,Sever MS,Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients.Am J Kidney Dis 2003;41(3)616-623.
 - 46-Mc Eniery CM,Yasmin ,Hall IR,Qasem A,Wilkinson IB,Cockcroft JR,Normal vascular aging:differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity approach for the study of the elastic modulus of the brachial artery in patients with essential hypertension cardiovascular research-1986:20(8)563-567.
 - 47-Safar ME,London GM,Asmar RG,Hugues CJ,Laurent SA.An indirect approach for the study of the elastic modulus of the brachial artery in patients with essential hypertension cardiovascular research-1986:20(8)563-567.
 - 48-Glaser E,Lacolley P,Boutouyrie P,Sacuna R,Lucet B,Safar ME,Laurent S,Dynamic versus static compliance of the carotid artery in living wistar Kyoto rats:Journal of vascular research 1995;32(4)254-265.
 - 49-Brouillons BC,Brandon C,Twomley KM ,D'Agostino JR,Drafts MD,Laurence J ,AvisN,Ellis LR,Thohan V,Jordan J,Malin SA,Torti FM,Petit WC,Hamilton CA,Hundley WG.J ACC.Imagerie cardiovasculaire:2013-27 avrilpg.
 - 50-Sudhir K,Mullen WL,Hausmann D,Fitzgerald PJ,Chou TM,Yock PJ,Chatterjee K,Contribution of endothelium derived nitric oxide to coronaryarterial distensibility:an in vivo two dimensionel intravascular ultrasaound study.American heart Journal 1995:129(4)726-732.
 - 51-Kinlay S,Creager MA,Fukumoto M,Hikita H,FangJC,Selwyn AP,Ganz P,Endothelium derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo.Hypertension 2001:38(5)1049-1053.
 - 52 Leuk Lymphoma. 2012 Dec 24: Arterial stiffness is increased in Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy. Van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LD, Vogels OJ, Biesma DH, Bos WJ.
 - 53-Abstracts of the 12th Annual SCMR Scientific Sessions 2009 - Chemotherapy induced abnormal aortic function assessed by magnetic resonance imaging: Narumol Chaosuwannakit, Ralph D'Agostino, Craig A Hamilton, Julia Lawrence, Frank M Torti, William C Little and W Gregory Hundley.

- 54- J Clin Oncol. 2010 Jan 1; 28(1):166-72. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8527. Epub 2009 Nov 9. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. Chaosuwanakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, Melin SA, Ellis LR, Torti FM, Little WC, Hundley WG.
- 55- Pathol Oncol Res. 2012 Dec 16: Anthracycline Causes Impaired Vascular Endothelial Function and Aortic Stiffness in Long Term Survivors of Childhood Cancer. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, Horváth A, Paragh G, Kiss C.
- 56- McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) J Am Coll Cardio, 2005;46(9):1753-1760.
- 57- Climacteric. 2011 Feb;14(1):31-40. doi: 10.3109/13697137.2010.522278. Epub 2010 Nov 11: Impact of platinum-based chemotherapy on the progression of atherosclerosis. Sekijima T, Tanabe A, Maruoka R, Fujishiro N, Yu S, Fujiwara S, Yuguchi H, Yamashita Y, Terai Y, Ohmichi M.
- 58- Coll Antropol. 2011 Jun;35(2):389-95: Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batinica M, Matec L, Kardos D.
- 59- Conference abstract 2012. Arterial stiffness in adolescent after therapy of anthracyclines. Jana Svačinová, Daniel Kothaj, Hana Hrstková, Zuzana Nováková, Nataša Honzíkova.
- 60- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais HJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end stage renal disease. Circulation 1999 May 11;99(18):2434-9.
- 61- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002 Oct 15;106(16):2085-90.
- 62- Boutouyrie P, Tropeano AL, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacombe P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension. 2002 Jan;39(1):10-5.
- 63- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AL, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003 May;34(5):1203-6.
- 64- Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006 Feb 7;113(5):664-70.
- 65- Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnicki A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects sup à 70 years of age. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001 Dec;21(12):2046-50.
- 66- Mattace-Raso FU, Van der Cammen TJ, Hofman A, Van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006 Feb 7;113(5):657-63.
- 67- Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Int Med Res. 1995 Nov-Dec;23(6):423-30.
- 68- Hayder AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. Kidney international 2004 May;65(5):1790-4.
- 69- Hansen T, Staessen J, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113:664-70.
- 70- Maldonado J, Pereira T, Polonia J, et al. Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de Distensibilidade Vascular) project. J Hypertens 2011;29(4):669-675.
- 71- Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, et al. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. Am J Physiol 1997 Nov;273(5 Pt 2):H2186-91.
- 72- Polonia J, Barbosa L, Silva JA, Rosas M. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. Blood Press Monit. 2009;14(2):69-75.
- 73- Avolio AP, Clydesdale KM, Beard TC, et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. Arteriosclerosis 1986 Mar-April;6(2):166-9.
- 74- Mahmud A, Feely J. Divergent effect of acute and chronic alcohol on arterial stiffness. Am J Hypertens 2002 Mar;15(3):240-3.
- 75- Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, et al. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. Hypertension 2005 Jun;45(6):1194-9.
- 76- Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, et al. A selective angiotensin receptor antagonist, valsartan, produced regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. Adv Peritoneal Dialysis 2003;19:59-66.
- 77- Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, et al. Effects of valsartan and nifedipine co-treatment on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. Am J Hypertens 2004 Nov;17(11 Pt 1):1050-5.
- 78- Mahmu A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. Am J Hypertens 2005 Jan;18(1):50-5.
- 79- Laurent S, Arcaro G, Benetos A, et al. Mechanism of nitrate-induced improvement on arterial compliance depends on vascular territory. J Cardiovasc Pharmacol 1992 April;19(4):641-9.
- 80- Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. J Am Coll Cardiol 2002 Mar 20;39(6):1020-5.
- 81- Harashina K, Hayashi J, Miwa T, et al. Long-term pioglitazone therapy improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabol Clin Exper 2009 Jun;58(6):739-45.
- 82- Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on arterial stiffness and wave reflection. Vasc Med (Lond) 2003 Nov;8(4):243-8.
- 83- McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. Am J Hypertens 2007 Mar;20(3):241-7.
- 84- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. European Network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27:2588-605.
- 85- Ochiai M, Hayashi T, Morita T, Ina K, Maeda M, Watanabe F and Morishita K (2011) Short term effects of L-Citrulline supplementation on arterial stiffness in middle aged men. International Journal of Cardiology 2012; mars-8-155;257-26:doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.004-E-Pub 2010-9 novembre.
- 86- Bosch X, Rovira M, Stiges M, Enalapril And Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies. The OVERCOME Trial. J Am Coll Cardiol 2013;doi:10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- 87- Cardinale D, Colombo A, Lomanita G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, M Rubino, Veglia F, C Florentini, Cipolla CM. J Am Coll Cardiol 2010 Jan 19;55(3):213-20;doi:10.1016/j.jacc.2009.03.095.

Rôle de l'échocardiographie d'effort dans la cardiomyopathie hypertrophique

Role of exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy

Kammoun I, Marrakchi S, Jebri F, Ben Halima A, IbnElhaj Z, H.Pemone, Boughanmi W, Mzoughi S, Zouari F, Ben Amara W, Gargouri A, Added F, Kachboura S.

Service de Cardiologie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie.

Résumé

L'échocardiographie d'effort est largement utilisée dans la pathologie ischémique. Dans la cardiomyopathie hypertrophique, cet examen a un rôle important et devient de plus en plus indiqué pour évaluer les symptômes, stratifier le risque et monitorer la réponse au traitement. Cette revue précise le rôle de l'échocardiographie d'effort dans le bilan d'une cardiomyopathie hypertrophique.

Mots-clés

Cardiomyopathie hypertrophique, échographie d'effort.

Summary

Exercise echocardiography is routinely used for coronary artery disease. This stress testing is also an important and useful tool for the evaluation of symptoms, stratifying risk and monitoring the response to therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. This review detailed the role of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords

Hypertrophic cardiomyopathy, exercise echocardiography

Correspondance

Kammoun I
Service de Cardiologie, Hôpital Abderrahmen Mami,
2080 Ariana, Tunisie.
kammounikram@yahoo.fr

Innocuité de l'échographie d'effort dans la CMH Initialement, les tests à l'effort étaient contre-indiqués dans la CMH (1).

Mais, les études plus récentes ont pu montrer l'incidence très faible de complications lors de l'exercice chez les patients ayant une CMH (2, 3).

Ainsi, dans la série de Jared Bunch (3) réalisant une échographie d'effort chez 86 patients ayant une CMH, un seul patient (1.2%) a présenté une tachycardie ventriculaire non soutenue durant l'exercice sans retentissement hémodynamique.

La série de Drinko (2) était plus large comportant 236 patients ayant une CMH en excluant ceux ayant un stade fonctionnel III ou IV de la NYHA. Aucun cas de décès n'a été rapporté et un seul patient a présenté une tachycardie ventriculaire soutenue (0.04%). 23% ont présenté des événements mineurs à type de douleurs thoraciques (10%) et pré-syncope (13%).

L'innocuité de l'échographie d'effort dans la CMH se confirme, à condition d'être réalisée dans un environnement sécurisé, bien équipé et de bien sélectionner les patients. Cet examen est, en effet, à éviter en cas de CMH avec mauvaise tolérance à l'exercice (stades III et IV), CMH avec un gradient significatif au repos, CMH avec arythmies ventriculaires significatives connues et en cas de comorbidités associées empêchant l'exercice (pathologie pulmonaire...)(2).

Certaines séries ont même inclu des CMH obstructives comme la large série de Péteiro (4) de 255 patients dont 25% avaient une obstruction à l'état de base et 15% des histoires d'arythmies ventriculaires, mais il n'a noté aucune complication majeure lors de l'échographie d'effort.

Actuellement, il est bien démontré que les bénéfices aussi bien sur le plan diagnostique que pronostique sont largement supérieurs aux risques (5).

Protocole de l'examen

Le meilleur protocole à utiliser dans la CMH est un sujet de débat.

Les premières études ont été réalisées en post exercice (6).

Les études plus récentes ont utilisé plutôt l'échographie per-effort.

Il existe en fait 3 protocoles décrits (7) :

➤ **Totalement Physiologique:** position debout aussi bien pendant l'exercice qu'en récupération avec un monitoring échographique continu

➤ **Non physiologique :** position couchée lors de l'exercice et à la récupération avec un monitoring échographique

➤ **Semi-physiologique :** position debout pendant l'exercice (tapis roulant) suivi immédiatement d'un examen échographique en position couchée à la récupération.

L'exercice en position debout est plus physiologique avec une précharge plus faible que dans la position couchée. La 3ème approche n'est pas très adéquate car elle aboutit à des variations brutales de la précharge dans les secondes suivant l'arrêt de l'exercice.

La charge peut être initiée à 25 watts avec une majoration par palier de 25 watts toutes les 2 minutes jusqu'à aboutir à l'effort maximal toléré.

Certaines équipes préfèrent arrêter le traitement médicamenteux avant le test d'effort, d'autres gardent les patients sous traitement.

La pression artérielle, le rythme cardiaque et le tracé électrocardiographique sont les paramètres à contrôler aux étapes suivantes : l'état de base, au pic de l'effort, à 1 minute et à 6 minutes de la récupération. Certaines équipes étudient d'autres paramètres comme le rythme cardiaque à la première minute de récupération.

L'échographie permet de rechercher une éventuelle obstruction, d'évaluer les pressions de remplissage et la pression artérielle pulmonaire systolique si possible, d'évaluer l'insuffisance mitrale (apparition ou aggravation) et éventuellement une atteinte myocardique d'allure ischémique.

La standardisation du protocole et des mesures est nécessaire pour pouvoir avancer des recommandations claires sur l'échographie d'effort dans la CMH.

Apport de l'échocardiographie d'effort dans la CMH

➤ **La recherche d'obstruction :**

En cas de CMH, la mesure de l'obstruction intra-ventriculaire gauche à l'échographie au repos et en décubitus dorsal est la méthode de routine pour évaluer ce paramètre. Mais, cette méthode ne reflète pas la physiopathologie réelle et l'exercice serait la méthode la plus physiologique pour provoquer l'obstruction et reproduire les circonstances qui déclenchent les symptômes chez ces patients.

25 à 30% seulement des CMH ont une obstruction au repos (8) avec une valeur pronostique bien démontrée (9).

La prévalence de l'obstruction latente (figures 1,2), révélée par l'effort est variable d'une série à l'autre avec une valeur pronostique moins bien établie.

Dans la série de Maron (6), sur 201 cas de CMH symptomatiques ou asymptomatiques avec un gradient instantané inférieur à 50mmHg, 106 (53%) développent ou majorent leur obstruction après l'exercice.

Dans la série de Shah (10), 62% des CMH symptomatiques

non obstructives au repos font apparaître un gradient à l'échographie d'effort.

Cette variation de la prévalence de l'obstruction entre les séries peut s'expliquer en partie par la différence entre la méthodologie de l'exercice et le traitement prescrit préalablement (11).

Il a été démontré que l'obstruction intra-ventriculaire peut se majorer après un changement de la position couchée à la position debout. Ceci s'expliquerait par une réduction du retour veineux et une augmentation de la contractilité myocardique et du débit cardiaque (12,13). Dimitrow (13) a montré l'intérêt de l'orthostatisme dans la CMH non obstructive pour mettre en évidence un gradient dans 21% des cas de sa série.

Ce gradient peut continuer à augmenter pendant les premières minutes de récupération si on maintient le patient en position debout (14).

L'identification de l'obstruction latente comme principale cause des symptômes du patient est une étape très importante et peut aboutir à des décisions thérapeutiques type association de traitements médicamenteux et même des indications de réduction septale si l'obstruction est importante et réfractaire au traitement médical.

Il est actuellement recommandé de réaliser une échographie d'effort (classe IB) en cas de CMH symptomatique avec une obstruction inférieure à 50mmHg au repos, pour détecter et/ou quantifier une éventuelle obstruction dynamique (15).

Par contre, chez les patients asymptomatiques avec un gradient inférieur à 50 mmHg, l'échographie d'effort peut être indiquée si la mise en évidence de l'obstruction serait décisive pour le traitement médical (classe IIbC).

Un autre type de réponse à l'exercice a été récemment identifié par l'équipe de Laffite (16) qui correspond à des cas de CMH ayant « une réponse paradoxale à l'exercice ». C'est un sous-groupe de patients ayant une obstruction au repos qui font baisser leur gradient d'au moins 30 mmHg lors de l'échographie d'effort permettant d'expliquer leur tolérance à l'effort et leur caractère peu symptomatique malgré l'obstruction au repos.

Ce phénomène a été noté dans 8% des cas de cette série qui comportait 107 CMH et chez 23% des patients ayant une obstruction au repos.

Dans cette série, ils ont remarqué que ce sous-groupe avait des conditions de charge différentes de celles du groupe qui majore ou ne modifie pas son gradient ; en effet, ce sous-groupe particulier avait un volume télédiastolique et une pression artérielle systolique supérieurs aussi bien au repos que durant l'effort avec des modifications plus nettes à l'effort.

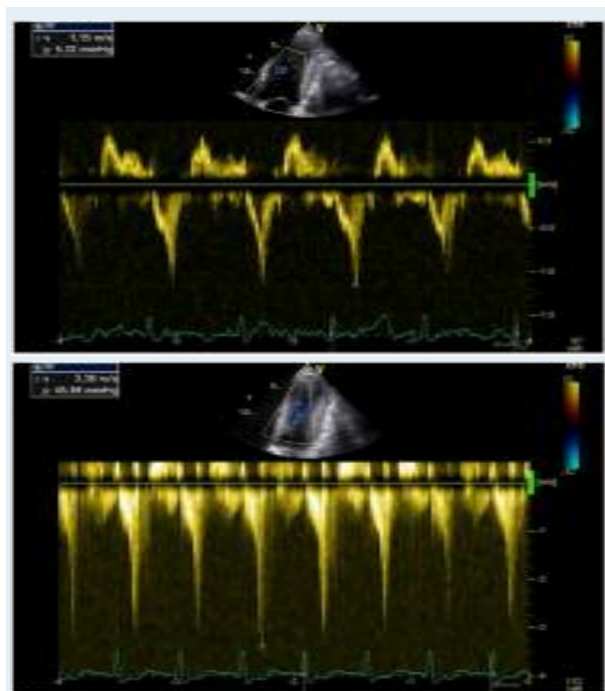


Figure 1 & 2 : Apparition d'une obstruction intra-ventriculaire gauche à l'effort chez un patient âgé de 68 ans ayant une CMH symptomatique avec des anomalies mitrales.

► L'évaluation de la capacité à l'effort

L'intolérance à l'effort est le symptôme le plus fréquent dans cette pathologie.

L'obstruction intra-ventriculaire gauche, l'insuffisance mitrale, l'altération de la relaxation et de la compliance du ventricule gauche sont les principaux mécanismes physiopathologiques.

L'échocardiographie doppler au repos permet d'évaluer ces différents paramètres.

Mais, ces indices au repos sont peu corrélés avec la capacité à l'exercice et les pressions de l'OG avec des mécanismes différents d'un patient à l'autre.

L'échographie d'effort est une méthode non invasive permettant d'étudier la capacité fonctionnelle des patients ayant une CMH qui ont souvent une capacité réduite comparativement à une cohorte appariée pour l'âge et le sexe.

L'intolérance à l'effort serait liée à une altération de leur réserve contractile ne pouvant augmenter leur volume systolique dans les formes obstructives et à une altération du remplissage diastolique dans les formes non obstructives (17,18).

Certaines études ont combiné les tests cardio-pulmonaires avec analyse des gaz expirés à l'étude échographique pour déterminer le ou les facteurs

limitant la capacité fonctionnelle chez ces patients. L'étude de De La Morena (19) a montré que les formes obstructives sont associées à une limitation fonctionnelle plus importante que les formes non obstructives et ceci indépendamment de la sévérité de l'obstruction.

L'âge, le volume de l'oreillette gauche et les paramètres doppler de la fonction diastolique sont d'autres paramètres corrélés à la limitation fonctionnelle en cas de CMH dans les formes obstructives.

Dans les formes non obstructives, seuls le volume ventriculaire et le volume de l'oreillette gauche qui sont des facteurs prédictifs indépendants de la capacité à l'exercice.

Dans la série récente de Desai (20), c'est la capacité à l'exercice qui prédit mieux le risque chez les patients ayant une CMH a ou pauci-symptomatique (426 cas suivis sur une moyenne de 8 ans).

En effet, le taux d'évènements était de 1% dans le sous-groupe ayant atteint 100% des METs prédits selon l'âge et le sexe contre 12% dans le sous-groupe qui ont atteint un niveau <85%.

Cette série s'est aussi intéressée à un autre paramètre qui est le rythme cardiaque à la récupération (RCR) (le niveau de baisse du rythme cardiaque entre le pic de l'exercice et à 1 minute de la récupération). Un RCR anormal, défini par une baisse de moins de 12 battements à 1 minute de la récupération, témoigne de la réduction de l'activité parasympathique chez ces patients.

Ce paramètre était aussi un facteur indépendant prédictif de décès, d'arythmies ventriculaires et de progression vers l'insuffisance cardiaque.

► Fonction diastolique :

Dans la série récente espagnole de De La Morena (19), les paramètres du doppler mitral obtenus au pic de l'effort, sont mieux corrélés à la capacité à l'exercice que ceux au repos.

Dans cette étude, 14 patients des 41 qui avaient initialement un trouble de la relaxation ont développé un aspect pseudonormal ou restrictif à l'exercice. Cette pseudonormalisation a été associée à un volume atrial gauche plus élevé, à une capacité fonctionnelle plus réduite, à un rapport E/e' plus élevé au pic de l'exercice et à une insuffisance mitrale plus fréquente.

Le volume de l'oreillette gauche indexé était, en fait, la seule variable échographique associée de façon indépendante à la capacité à l'effort chez tous les patients. Ce remodelage atrial reflète l'élévation chronique des pressions de l'oreillette gauche et la chronicité de la dysfonction diastolique.

► Réponse tensionnelle à l'effort :

Au cours de l'échographie d'effort, la pression artérielle

systolique sera contrôlée aux différents paliers.

Les patients ayant une CMH auront, dans au moins 20% des cas, une réponse tensionnelle anormale à l'exercice. Celle-ci est définie par une absence d'élévation tensionnelle (blunted response) ou par une baisse de leur pression artérielle systolique de plus de 20mmHg au cours de l'exercice ou après une élévation initiale (réponse hypotensive) (21).

Ces anomalies peuvent s'observer aussi bien dans les formes obstructives ou non. Elles seraient liées à une incapacité d'augmenter le débit cardiaque et à une vasodilatation inappropriée lors de l'exercice et seraient associées aux évènements graves (22).

► L'évaluation de l'insuffisance mitrale à l'effort :

L'échographie d'effort dans la CMH a aussi le mérite d'évaluer l'insuffisance mitrale à l'effort.

L'aggravation de l'insuffisance mitrale à l'effort peut expliquer la symptomatologie du patient.

Cette anomalie a été notée dans 18% des cas de la série de Maron (6).

Elle était plus fréquente dans la série de Peteiro (4), passant de 16% au repos à 28% à l'effort. Une IM significative nouvelle a été notée dans 13% des cas.

Les IM significatives étaient fréquemment associées à une obstruction à l'effort.

► La détection d'ischémie myocardique :

L'aggravation du wall motion score à l'effort a été associée, de façon indépendante, à la survenue d'évènements graves (4).

L'ischémie myocardique en est l'explication dans les séries qui ont étudié des CMH non obstructives, particulièrement en présence d'une hypertrophie sévère (23). Les techniques d'imagerie de perfusion ont montré que ces anomalies sont notées dans plus de 74% des cas de CMH.

Cette dysfonction ventriculaire gauche, notée en dehors de toute atteinte coronaire, serait plus fréquente avec certains génotypes (24) et elle a été associée dans certaines séries à une baisse de la pression artérielle.

CONCLUSION

Les bénéfices de l'échographie d'effort dans la CMH se confirment aussi bien dans un but diagnostique que pronostique et sont largement supérieurs aux risques.

La standardisation des protocoles est nécessaire pour pouvoir en tirer des recommandations claires.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

- Gibbons R, Balady G, Bricker J, Chaitman B, Fletcher G, Froelicher V et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1531-1540.
- Drinko J, Nash P, Lever H and Asher C. Safety of stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93:1443-1444.
- Bunch TJ, Chandrasekaran K, Ehram JE, Hammill SC, Urban LH, Hodge DO et al. Prognostic Significance of Exercise Induced Arrhythmias and Echocardiographic Variables in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99:835-838
- Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, Monserrat L, Pazos P, Estevez-Loureiro R et al. Prognostic Value of Exercise Echocardiography in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:182-9.
- Argulian E, Chaudhry FA. Stress Testing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 54:477-482
- Maron MS, Olivotto L, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Is Predominantly a Disease of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Circulation* 2006; 114:2232-2239.
- Dimitrow PP, Cotrim C and Cheng TO. Need for a standardized protocol for stress echocardiography in provoking subaortic and valvular gradient in various cardiac conditions. *Cardiovascular Ultrasound* 2014, 12:26
- Joshi S, Patel UK, Yao SS, Castenada V, Isambert A, Winson G et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:75-82.
- Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
- Shah J S, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288-1294.
- Nistri S, Olivotto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C et al. B-blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 110:715-719.
- Cotrim C, Loureiro MJ, Simoes O, Cordeiro P, Lopes L, Almeida S et al. Evaluation of hypertrophic obstructive cardiomyopathy by exercise stress echocardiography. *New methodology. Rev Port Cardiol.* 2005;24:1319-1327.
- Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J and Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography.* 2009;26:513-520.
- Miranda R, Cotrim C, Cardim N, Almeida S, Lopes L, Loureiro MJ et al. Evaluation of left ventricular outflow tract gradient during treadmill exercise and in recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:19.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 :2733-2779.
- Lafitte S, Reant P, Touche C, Pillois X, Dijos M, Arsac F et al. Paradoxical Response to Exercise in Asymptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy. A New Description of Outflow Tract Obstruction Dynamics. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:842-50.
- Matsumoto AY, Arteaga E, Ianni BM, Braga AM, Buck PC, Mady C et al. Relationships among exercise capacity, hypertrophy, and left ventricular diastolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005;150:144-9.
- Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86:162-8.
- De la Morena G, Caro C, Saura D, Mari'n F, Gimeno JR, Gonzalez J et al. Exercise Eco-Doppler in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. Determinant Factors of Exercise Intolerance. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(2):98-103
- Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarsan M et al. Exercise Echocardiography in Asymptomatic HCM Exercise Capacity, and Not LV Outflow Tract Gradient Predicts Long-Term Outcomes. *J Am Coll Cardiol Imag* 2014; 7:26-36
- Ciampi Q, Betocchi S and Lombardi R. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:278-284.
- Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP and McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96:2987-2991.
- Shimizu M, Ino H, Okeie K, Emoto Y, Yamaguchi M, Yasuda T et al. Exercise induced ST-segment depression and systolic dysfunction in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000; 140:52-60.
- Sakata K, Ino H, Fujino N, Nagata M, Uchiyama K, Hayashi K et al. Exercise induced systolic dysfunction in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy and mutations in the cardiac troponin genes. *Heart* 2008; 94:1282-7.

L'optimisation du traitement chez le coronarien en préopératoire

Optimized medical therapy in coronary artery patients

T. Iaiche Achour¹, M.Chettibi², Z.Immessaoudene³, MTC. Bouafia², A.Toudji¹

(1).Chef d'unité du Service d'Anesthésie Réanimation EPH de Kouba, Alger

(2).Chef d'unité du laboratoire de cathétérisme du Service de cardiologie de Blida, Algérie

(3). Service de chirurgie générale A CHU Mustapha, Alger

Résumé

Le traitement médical optimisé chez le patient coronarien programmé pour une chirurgie non cardiaque est basé sur 3 classes thérapeutiques : les bêtabloquants, les antiplaquettaires et les statines. Les bêtabloquants diminuent de 20 à 30% la mortalité et la morbidité cardiaques après infarctus, pontages aorto-coronariens ou insuffisance cardiaque. Pour être efficaces, ils nécessitent donc une prise en charge hémodynamique peropératoire particulièrement rigoureuse. L'arrêt du clopidogrel est le facteur pronostique indépendant le plus significatif pour la thrombose de stent. Lorsque l'arrêt du clopidogrel est précoce (à 30 jours), la mortalité globale à 1 an des porteurs de stents actifs est 10 fois supérieure à celle des malades qui ont continué à prendre le médicament pendant une année. Les statines diminuent la fréquence des infarctus du myocarde postopératoires et la mortalité. L'effet bénéfique des statines est si important que l'on peut considérer qu'un infarctus du myocarde postopératoire est évité pour trente malades.

Mots-clés

bêtabloquant-
antiplaquettaire- statine-
optimisation

Summary

The optimized medical therapy in coronary patients scheduled for noncardiac surgery is based on three therapeutic classes: beta-blockers, antiplatelet agents and statins. Beta-blockers reduce from 20 to 30% mortality and morbidity after cardiac infarction, coronary artery bypass grafts or heart failure. To be effective, so they require taking intraoperative hemodynamic management particularly rigorous. Discontinuation of clopidogrel is the most significant for stent thrombosis independent prognostic factor. When clopidogrel is stopped early (30 days), the overall 1-year mortality of holders of drug-eluting stents is superior to that of patients who continued taking the drug for one year 10 times. Statins reduce the incidence of myocardial and infarction of postoperative mortality. The beneficial effect of statins is so important that it can be considered a postoperative myocardial infarction is prevented for thirty patients.

Keywords

bêtabloquant-
antiplaquettaire- statine-
optimization

Correspondance

T. Iaiche Achour

Service d'Anesthésie Réanimation EPH de Kouba Alger

mtcbouafia@hotmail.com

INTRODUCTION

Le traitement médical optimisé chez le patient coronarien programmé pour une chirurgie non cardiaque est basé sur 3 classes thérapeutiques : les bêtabloquants, les antiplaquettaires et les statines.

Les recommandations internationales définissent avec précision les traitements nécessaires pour une prise en charge optimale des patients coronariens [1]. Les quatre grandes classes thérapeutiques recommandées que sont les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants, les statines et les IEC ne peuvent cependant pas offrir plus que ce qu'elles ont : leur utilité est subordonnée au fait que les médicaments soient effectivement pris par les patients. C'est dire toute l'importance de la question de l'observance thérapeutique ou de l'adhérence des patients à leur traitement. La prescription des traitements recommandés est associée à une amélioration du pronostic. Cela a été particulièrement bien mis en évidence au sein de populations de patients admis pour infarctus du myocarde ou syndrome coronaire aigu.

Dans le registre USIC 2000 [2], qui a inclus pendant un mois tous les patients hospitalisés pour infarctus du myocarde en France dans les unités de soins intensifs cardiologiques participantes, la survie à un an est directement corrélée à la prescription des traitements par antiagrégants, bêtabloquants et statines à la sortie de l'hôpital : chez les patients recevant la triple association, la survie est de 97 %, alors qu'elle est à peine supérieure à 70 % chez ceux ne recevant aucun des traitements recommandés (Figure 1).

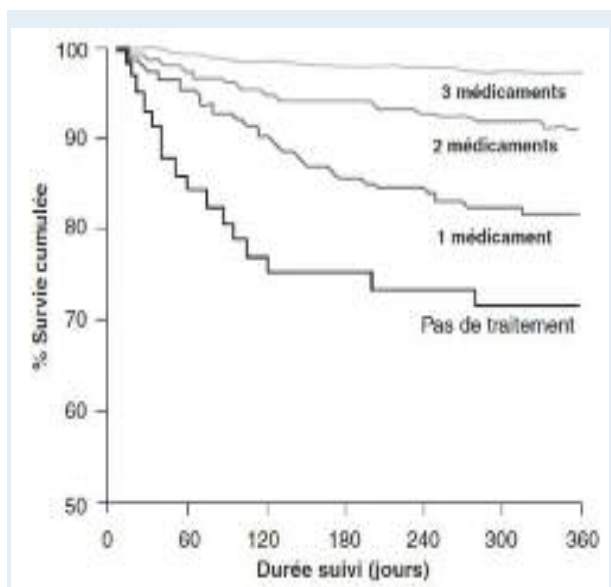


Figure 1 : Survie à un an chez les survivants de la phase hospitalière en fonction du nombre de traitements de prévention (antiagrégants, statines, bêtabloquants) prescrits à la sortie de l'hôpital. Données de l'étude USIC 2000

Dans un travail de HO et coll. [3] aux USA publié en 2006, portant sur 1 521 patients recevant une association aspirine, bêtabloquants et statines après infarctus, l'arrêt de l'aspirine ou des bêtabloquants est associé à un doublement et l'arrêt des statines à un triplement du risque de mortalité à un an.

Une étude Danoise de Gislason et coll. [4] menée à partir de données d'assurance maladie et portant sur plus de 55 000 patients ayant survécu à un infarctus du myocarde, les pourcentages de persistance à 5 ans des traitements de prévention prescrits au premier mois varient de 54 % pour les bêtabloquants à 82 % pour les statines et 74 % pour les IEC.

Dans une autre étude de Newbey aux USA [5], seuls 36 % des patients coronariens âgés prenaient régulièrement leur traitement par statines, deux ans après la première prescription. Enfin, les chiffres apparaissent plus inquiétants encore quand on considère l'association des traitements recommandés : 21 % seulement des patients coronariens prennent régulièrement l'ensemble de leur traitement par antiagrégants, statines et bêtabloquants [6].

1. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants diminuent de 20 à 30% la mortalité et la morbidité cardiaques après infarctus, pontages aorto-coronariens ou insuffisance cardiaque [6]. Comme ils inhibent efficacement la réaction sympathique, baissent la consommation d'O₂ myocardique et diminuent le taux d'arythmies, ils présentent un effet protecteur en périopératoire. Les indications actuelles aux bêtabloquants se fondent sur huit études contrôlées et randomisées (11468 patients). Les deux premières études ont retrouvé des bénéfices considérables au bêtabloquant avec l'aténolol [7] ou du bisoprolol [8] : baisse de 3 fois du taux d'ischémie, de 5 fois du taux d'infarctus, réduction de 89% de la mortalité, mais ces études souffraient de certains biais méthodologiques [9, 10]. Quatre études plus récentes [11, 12, 13, 14] chez des patients vasculaires ou diabétiques n'ont trouvé qu'une diminution de moitié du taux d'ischémie chez les malades sous métoprolol, mais pas d'effet sur la mortalité ni sur le taux d'infarctus, toutefois, ces dernières études comprenaient une forte proportion de malades à bas risque et un bêtablocage de courte durée [15]. Plus récemment, l'étude POISE (8 351 patients randomisés placebo vs métoprolol 3 heures avant l'intervention et pendant 1 mois) a démontré une baisse de 29% du taux d'infarctus chez les malades bêtabloqués par rapport aux contrôles, mais avec une augmentation de la mortalité non-cardiaque (3.1% versus 2.3%) et du taux d'accident vasculaires cérébraux 1.0% versus 0.5%. OR 2.14 [16]. Wallas et coll. en revoyant (entre 1996 et 2008) 38770 [7] interventions chirurgicales non cardiaque, montrent que mettre les patients sous bêtabloquant ou continuer le

bêtabloquant s'il est déjà prescrit diminue significativement la mortalité à 1 mois (OR 0.52 et 0.68, respectivement) et à 1 an (OR 0.64 et 0.82). Par contre, l'interruption du bêtabloquant augmente clairement la mortalité (OR 3.93 et 5.96).

L'étude DECREASE-IV [6] combine le bisoprolol et la fluvastatine démontre une diminution de 66% de l'incidence de décès et d'infarctus. Dans toutes ces études, le bêtabloquant est débuté quelques heures à quelques jours avant l'intervention, et poursuivi pendant un minimum de 1 à 4 semaines. Le bêtablocage chronique, par contre, ne protège pas les malades contre le stress opératoire : leur risque d'infarctus est même doublé par rapport à celui des malades non-bêtabloqués, probablement parce que la régulation à la hausse de leurs récepteurs induit une réponse excessive aux stimuli sympathiques périopératoires [7]. Il est donc essentiel de renforcer leur bêtablocage pendant la période opératoire.

Les connaissances actuelles suggèrent donc que les bêtabloquants diminuent l'incidence d'ischémie myocardique (OR 0.36) et d'infarctus périopératoire (OR 0.65) [8,9]. Ils peuvent abaisser la mortalité cardiaque chez les patients souffrant de coronaropathie avérée, mais ils semblent augmenter le taux d'AVC et la mortalité postopératoire globale, particulièrement chez les patients à risque faible [4,7, 8, 9]. Cet impact négatif est probablement lié à une augmentation des épisodes périopératoires d'hypotension (OR 4.97), d'anémie (OR 3.1) et de bradycardie (OR 2.13). Pour être efficaces, ils nécessitent donc une prise en charge hémodynamique périopératoire particulièrement rigoureuse [10]. Il s'avère aussi que seules certaines catégories de malades tirent un avantage du bêtablocage, à savoir les patients coronariens à risque intermédiaire et élevé programmés pour des interventions majeures, particulièrement vasculaires [11]. Les patients à bas risque (facteurs de risque mineurs) ne bénéficient pas du traitement bêtabloquant qui peut même être délétère avec augmentation de la leur mortalité [12].

En effet, les bêtabloquants peuvent aggraver en périopératoire le risque cardio-vasculaire de l'opéré en cas de complication chirurgicale [13], les bêtabloquants limitant les réserves de fonction circulatoire que l'organisme met en jeu pour faire face aux contraintes des complications postopératoires [4]. Ces conséquences seront d'autant plus sévères que le taux d'hémoglobine n'est pas optimum pendant la période opératoire [13]. En conséquence, chez les opérés recevant un traitement bêtabloquant au cours de la période préopératoire, la survenue ou la crainte de survenue d'une complication doit conduire à reconsidérer la poursuite postopératoire du traitement bêtabloquant. La surveillance de l'équilibre circulatoire doit faire l'objet d'une grande attention pour prévenir le risque d'une insuffisance circulatoire

qui se traduit le plus souvent par des dysfonctions d'organes insuffisamment perfusés (insuffisance rénale, ischémie mésentérique, delirium...) [13].

L'absence de preuve de l'efficacité des bêtabloquants pour diminuer le risque cardiaque postopératoire dans des essais cliniques récents de grande envergure rend compte du fait que les recommandations plus récentes publiées en 2009 par l'ACC/AHA [16] sont beaucoup plus nuancées que celles publiées en 1996[14] par les mêmes sociétés.

Si l'administration à titre prophylactique des bêtabloquants[15] reste controversée pendant la période opératoire, il n'en va pas de même de l'administration des bêtabloquants à titre curatif[16] devant la survenue d'une tachycardie postopératoire dont on connaît les effets délétères sur la balance énergétique du myocarde[17]. Cependant, il est nécessaire de préciser la cause de cette tachycardie car une tachycardie liée à une hypovolémie ne relève pas des bêtabloquants [18].

2. Les antiplaquettaires

a) Pharmacologie

Selon le type de récepteur bloqué sur les thrombocytes, on distingue plusieurs classes de substance antiplaquettaires (Figure 70 ; Tableaux 19 et 20).

- Bloqueur irréversible du récepteur de la cyclooxygénase-1 (COX-1) : aspirine ;
- Bloqueurs réversibles du récepteur de la cyclooxygénase-1 (COX-1) : AINS ;
- Bloqueur réversible du récepteur de la thromboxane A2 : terutroban ;
- Bloqueurs du récepteur adénosine-diphosphate (ADP-P2Y12) : irréversible (thiénopyridines comme le clopidogrel et le prasugrel) ou réversibles comme le ticagrelor, et le cangrelor
- Antagonistes des récepteurs glycoprotéine (GP) IIb/IIIa : abciximab, tirofiban,
- Bloqueurs réversibles du récepteur de la thrombine (Vorapaxar).

Malheureusement, 1-15% (moyenne 6%) des patients ne répondent pas à l'aspirine, particulièrement les diabétiques et les femmes, et 6-35% (moyenne : 15%) résistent à l'effet du clopidogrel [19]. La vaste fourchette de l'incidence des résistances est liée aux différents types de tests utilisés pour juger de l'efficacité de la substance sur l'adhésivité plaquettaire ; avec un test spécifique à la COX-1, la prévalence de la résistance à l'aspirine est < 5% [20]. La pharmacogénomique démontre que les variations de réponse dans l'activité plaquettaire sont liées à un important polymorphisme génétique dans les récepteurs des thrombocytes, notamment pour la fonction agrégante du récepteur GP IIb/IIIa. Elle démontre le même polymorphisme dans l'absorption digestive et la métabolisation hépatique du clopidogrel par le cytochrome CYP450 dont il existe

plusieurs allèles d'efficacité variable. Ces résistances peuvent expliquer la haute prévalence de récurrence d'infarctus ou de thrombose de stents chez certains malades. Les malades hétérozygotes sur certains récepteurs (PI4142) conservent une agrégabilité plaquettaire marquée sous des doses d'aspirine qui bloquent l'agrégation chez les homozygotes [21]. Les porteurs de la variante CYP2C19 du cytochrome hépatique (30% de la population en Occident) ont un risque de récurrence d'infarctus et de décès augmenté de 53% malgré le clopidogrel (OR 1.53) [22, 23]. D'autre part des tests d'agrégabilité plaquettaire ont démontré que les non-répondeurs à la dose de charge de clopidogrel (600 mg) qui représentent environ 15% des coronariens par rapport aux patients qui répondent normalement [23, 24], présentent un risque 5 fois plus élevé de thrombose de stents et de mortalité à 6 mois par rapport aux patients qui répondent normalement [25].

b) Risque thrombotique

Depuis des années, la crainte d'une hémorragie excessive fait interrompre tout traitement antiplaquettaire une dizaine de jours avant une intervention chirurgicale ou endoscopique.

Une étude prospective [26] a montré que l'interruption brusque de l'aspirine dans les 3 semaines avant la chirurgie, double le risque d'infarctus et de décès lors de syndrome coronarien aigu. Une méta-analyse [27] groupant 50 279 patients à risque de maladie coronarienne et sous prévention secondaire par de l'aspirine révèle que le taux de complications cardiaques est triplé (OR 3.14) après interruption du traitement ; ce risque est encore bien plus grand chez les porteurs de stents (OR 89.78), de plus, on a rapporté de nombreux cas de thromboses tardives de stents lors de l'arrêt de l'aspirine jusqu'à 4 ans après l'implantation. Lors de prévention secondaire après AVC, le risque d'accident ischémique

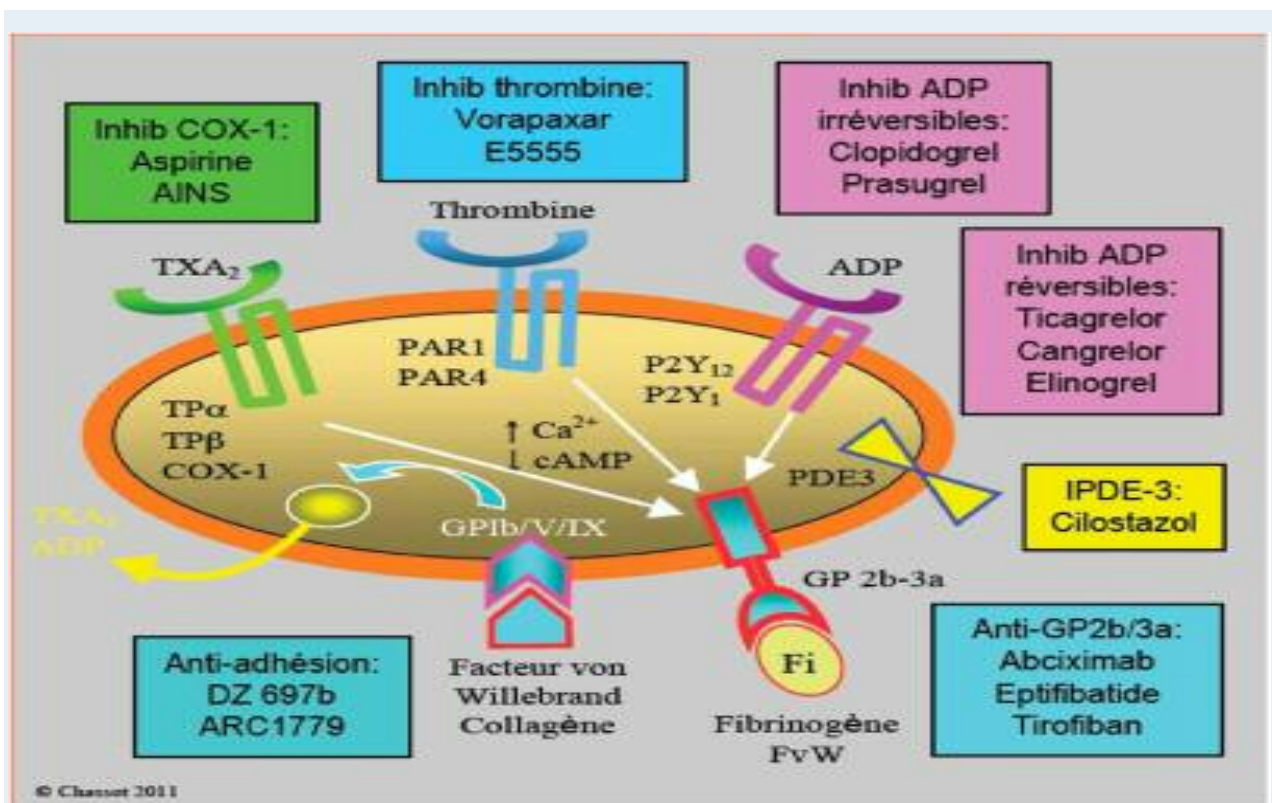


Figure 2 : Représentation schématique des principaux récepteurs d'un thrombocyte et des différentes classes d'antiplaquettes. La stimulation des différents récepteurs conduit à la mobilisation de calcium, à des modifications structurales et à l'activation du récepteur glycoprotéine GP IIb/IIIa responsable de la liaison au fibrinogène qui fait le pont entre plusieurs plaquettes et les agrège. L'aspirine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) inhibent la cyclooxygénase-1 (COX-1), alors que le terotruban bloque le récepteur thromboxane A₂ (TXA₂). Les Tiénoyridines (clopidogrel, prasugrel) inhibent de manière irréversible les récepteurs adénosine-diphosphate (ADP) P2Y₁₂. Le ticagrelor, le cangrelor et l'elinogrel inhibent le même récepteur, mais de manière réversible. La molécule SCH 530348 bloque le récepteur de la thrombine. Le dipyridamole et le cilostazol sont des inhibiteurs des phosphodiésterases (PDE) ; ils augmentent le taux de cAMP dans la plaquette et atténuent ainsi son agrégabilité. Les anti-GP IIb/IIIa bloquent directement les récepteurs du même nom et empêchent la liaison au fibrinogène.

cérébral est triplé lors d'arrêt de l'aspirine (OR 3.4) [28]. Une petite étude randomisée a montré que l'aspirine périopératoire diminue le risque relatif d'accident cardiovasculaire de 80% (réduction absolue 7.2%) par rapport au placebo [29].

Tableau 1 : Activité et voie d'administration des nouveaux antiplaquettaires

	Récepteur	Liaison	Biotransformation
Clopidogrel	ADP P2Y12	Irréversible	P450 hépatique
Prasugrel	ADP P2Y12	Irréversible	P450 hépatique
Ticagrelor	ADP P2Y12	Réversible	Aucune
Cangrelor	ADP P2Y12	Réversible	Aucune
Elinogrel	ADP P2Y12	Réversible	Aucune
SCH 530348	Thrombine PARI	Réversible	Aucune
Terutroban	Thrombexane A2	Réversible	Aucune

Tableau 2 : Pharmacocinétique des nouveaux antiplaquettaires. Le délai d'action est le temps entre la prise de la substance et son pic d'activité. Pour le clopidogrel, il est inversement proportionnel à la dose de charge.

	Dose de charge	Maintenance	Délai d'action
Clopidogrel	300-600 mg	75 mg/j	3-6 h
Prasugrel	60 mg	10 mg/j	2 h
Ticagrelor	180 mg	2 x 90 mg/j	2 h
Cangrelor	30 mcg/kg/min	Perf 4 mcg/kg/min	15 min
Elinogrel	20-40 mg	10-20 mg	6 min (iv)
SCH 530348	40 mg	2.5 mg/j	2 h
Terutroban	10-30 mg	10-30 mg/j	1 h

Perf : perfusion continue, iv : administration intraveineuse.

* : la demi-vie pharmacologique ne correspond pas à celle de l'effet clinique puisque l'inhibition plaquettaire est irréversible, la récupération dépend du renouvellement des plaquettes (10%/jour).

L'arrêt du clopidogrel est le facteur pronostique indépendant le plus significatif pour la thrombose de stent avec un hazard ratio (HR) de [13.74 à 57.13] [30.31]. Lorsque l'arrêt du clopidogrel est précoce (à 30 jours), la mortalité globale à 1 an des porteurs de stents actifs est 10 fois supérieure à celle des malades qui ont continué à prendre le médicament pendant une année [32]. A 2 ans la mortalité des porteurs de stents actifs est 2,3 fois plus élevée lorsque les malades ont arrêté le clopidogrel à 6 mois que chez ceux qui sont toujours sous double anti-agrégation à 2 ans [30]. La mortalité liée à la thrombose de stent est de 19-45% dans les études cardiologiques. Les stents actifs sont donc très dépendants du clopidogrel et encore plus l'aspirine. La revue des thromboses tardives de stents actifs chez 161 patients montre que le délai entre la thrombose de stent et l'arrêt de l'aspirine et du clopidogrel est de 7 jours, alors qu'il est de 122 jours lorsqu'on arrête le clopidogrel avec maintient de

'aspirine [31]. La situation est encore plus dangereuse dans le contexte chirurgical, à cause de l'hypercoagulabilité et du syndrome inflammatoire postopératoires. L'arrêt des antiplaquettaires pour permettre une intervention chirurgicale majeure dans les 3 premières semaines après pose de stent, s'est soldé par une mortalité allant de 30% à 86% [32, 33]. Lors de chirurgie vasculaire majeure réalisée dans les deux premiers mois après implantation de stents actifs, l'incidence de thrombose de stent est de 31% chez les malades qui ont arrêté les antiplaquettaires, et de 0% chez ceux qui les ont continué [34]. Lorsque le traitement antiplaquettaire est suspendu, la mortalité est directement liée au délai entre la revascularisation et la chirurgie non-cardiaque [34, 185]. Le taux d'infarctus et de thrombose de stent postopératoires est différent selon le type de stents (figure 73). Alors qu'il baisse rapidement dans les 3 premiers mois pour les stents passifs et n'est plus qu'à 2.8% à 6 mois, il reste beaucoup plus constant (environ 6%) pendant toute la première année pour les stents actifs [36, 37].

Avec une mortalité moyenne de 35-50% et un taux d'infarctus jusqu'à 60%, la thrombose de stent sur arrêt des antiplaquettaires est donc un événement extrêmement dangereux. Dans une situation chirurgicale, le risque est aggravé par la phase d'hypercoagulabilité postopératoire, et par le taux de complication cardiaque propre à l'intervention. Il apparaît donc clairement que seules des situations exceptionnelles peuvent justifier l'interruption des antiplaquettaires, avec le risque de transformer une coronaropathie stable en une coronaropathie instable [36.38].

c) Risque hémorragique

Chez les patients sous aspirine seule, le risque hémorragique moyen est augmenté par un facteur de 1.5 sans augmentation des complications liées au saignement [39,40]. Ni la morbidité ni la mortalité chirurgicale ne sont modifiées par l'aspirine en chirurgie dentaire, en ophtalmologie, en chirurgie viscérale, thoracique et vasculaire ; en endoscopies ou lors de biopsies [41]

En orthopédie, quelques études indiquent une augmentation de 20% du taux de transfusion [42], mais elles sont en minorité. Lors de prostatectomie transurétrale, le risque transfusionnel est doublé [43]. En neurochirurgie, enfin, l'aspirine est un facteur additionnel certain dans le risque d'hématome intracrânien [41].

Le risque hémorragique sous clopidogrel seul est équivalent à celui sous aspirine [42].

Sous double thérapie antiplaquettaire (aspirine + clopidogrel), par contre, le risque hémorragique s'élève de 50%. La double thérapie antiplaquettaire induit en général un saignement diffus dont l'hémostase chirurgicale directe est difficile: le risque hémorragique est plutôt postopératoire.

La comparaison du taux de transfusion avec ou sans double thérapie antiplaquettaire ne montre pas de différence statistique, bien qu'il y ait une légère tendance vers l'augmentation sous aspirine et clopidogrel [39].

On voit donc que les pertes sanguines sont augmentées sous double thérapie antiplaquettaire, mais que le pronostic chirurgical n'est pas modifié, à l'exception de la neurochirurgie intracrânienne. La combinaison aspirine et prasugrel augmente de 30% le risque hémorragique et transfusionnel par rapport à l'association aspirine et clopidogrel [35].

d) Balance des risques- Algorithme décisionnel pour les antiplaquettaires

Avant tout acte chirurgical, la question posée est la suivante : Faut-il arrêter les antiplaquettaires avec le risque de voir survenir un accident ischémique ou faut-il le maintenir au risque d'augmenter le saignement per et surtout postopératoire ?

Ce dilemme est fréquent, puisque 5% des malades bénéficiant d'une revascularisation subissent une intervention non-cardiaque dans les 12 mois qui suivent [33]. Pendant des années, on a généralement opté pour la première solution. Mais les données actuelles font clairement pencher la balance en faveur de la seconde. En effet, si l'on compare les risques, on met dans un des plateaux de la balance les effets du maintien des

antiplaquettaires (figure 71 ; 72):

- Augmentation du risque hémorragique de 20% (aspirine) à 50% (aspirine + clopidogrel) sans modification de la morbidité ni de la mortalité chirurgicales, à l'exception des situations à risque hémorragique excessif (chirurgie intracrânienne, chirurgie avec pertes sanguines massives) [47] ;
- Augmentation inconstante du taux de transfusion : mais le taux de complications liées à la transfusion n'est que de 0.4% [124];
- L'incidence des accidents ischémiques est variable selon l'importance de l'acte opératoire, est similaire à celle des malades coronariens stabilisés : taux d'infarctus 2-6%, mortalité 1-5% [19].

Dans l'autre plateau de la balance, on voit les effets de l'arrêt des antiplaquettaires:

- Effet rebond avec hyper adhésivité plaquettaire: le syndrome inflammatoire post-chirurgical et le syndrome de stress induisent une augmentation importante de l'adhésivité des thrombocytes et une baisse de la fibrinolyse. De plus, certaines pathologies comme le diabète ou les carcinomes sont accompagnés d'une hypercoagulabilité ;
- Pendant la phase de ré-endothélialisation des stents coronariens, l'incidence moyenne d'infarctus postopératoire est de 35%.
- La mortalité moyenne de la thrombose de stent est de

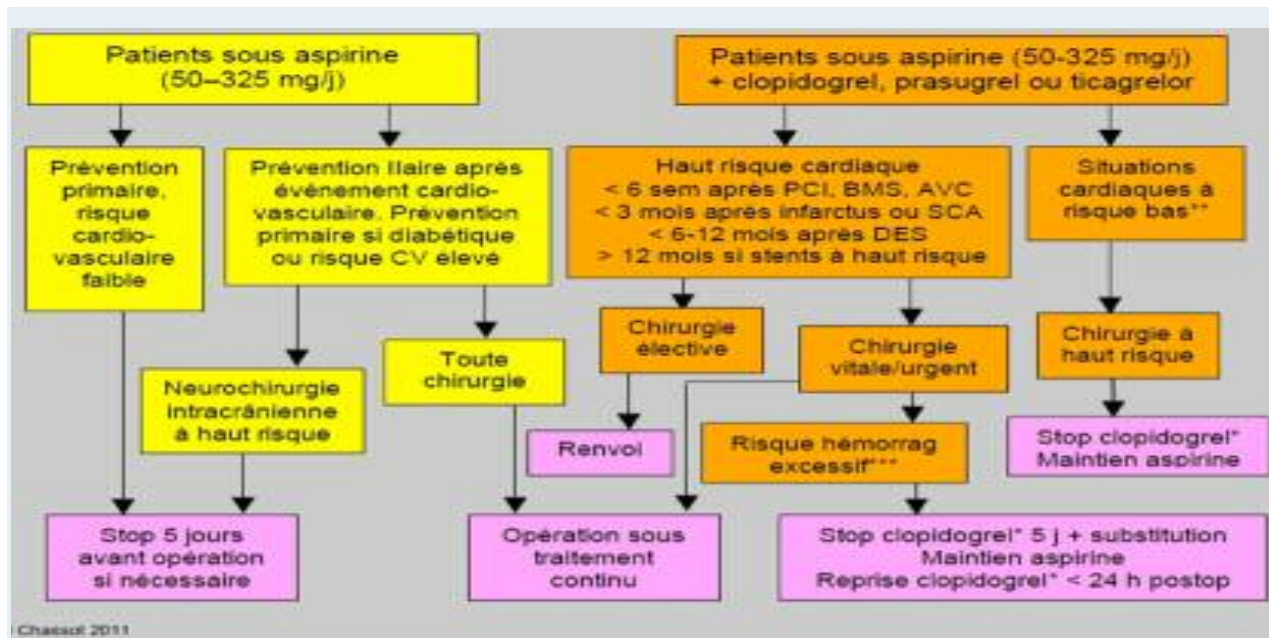


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des patients sous traitement antiplaquettaire préopératoire [103].

BMS : bore métal stent (stent passif). DES : drug-eluting stent (stent actif). AVC : accident vasculaire cérébral. SCA: syndrome coronarien aigu. PCI: Percutaneous Coronary Intervention. CV :cardiovasculaire.

Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires	Risque cardio- et cérébro-vasculaire		
	Bas	Intermédiaire	Elevé
<p>Risque hémorragique chirurgical</p> <p>Risque bas Transfusions non nécessaires</p> <p>Chirurgie générale, périphérique, plastique, biopsies Orthopédie mineure ORL & endoscopies Chirurgie de la chambre antérieure de l'œil Chirurgie et extraction dentaires</p>	<p>> 3 mois après infarctus (MI), PCI, stent passif, PAC ou AVC</p> <p>> 6 mois après les mêmes si complications</p> <p>> 12 mois après stents actifs (DES) sans complications</p>	<p>6-12 semaines après PCI, stents passifs, PAC ou AVC (sans complications)</p> <p>12-24 semaines après infarctus ou syndrome coronarien aigu</p> <p>> 6 mois après DES à bas risque</p> <p>> 12 mois après DES à haut risque (long, proximal, diabète)</p>	<p>< 6 semaines après PCI, stents passifs, PAC, AVC</p> <p>< 3 mois après infarctus</p> <p>< 6 mois après les mêmes si complications</p> <p>< 12 mois après stent actif ou stent à haut risque</p>
<p>Risque intermédiaire Transfusions fréquemment requises</p> <p>Chirurgie viscérale & cardiovasculaire Orthopédie, ORL et chir reconstructive majeures Urologie endoscopique</p>	<p>Chirurgie électorive: OK</p> <p>Traitement continu avec aspirine ou clopidogrel</p>	<p>Chirurgie électorive: renvoi</p> <p>Chirurgie vitale: OK</p> <p>Maintenir aspirine, statine & clopidogrel, prasugrel, ticagrelor (si prescrits)</p>	<p>Chirurgie électorive: renvoi</p> <p>Chirurgie vitale: OK</p> <p>Maintenir / doubler l'aspirine</p> <p>Maintenir, statine & clopidogrel, prasugrel, ticagrelor</p>
<p>Risque élevé Transfusions massives requises et hémostasie difficile</p> <p>Risque d'hémorragie en espace clos :</p> <p>Neurochirurgie intracrânienne Chirurgie du canal médullaire & chambre postérieure de l'œil</p>	<p>Chirurgie électorive: OK</p> <p>Continuer statine</p> <p>Stop aspirine ou clopidogrel possible (max 5 jours)</p>	<p>Chirurgie électorive: renvoi</p> <p>Chirurgie vitale: OK</p> <p>Maintenir aspirine & statine</p> <p>Stop clopidogrel 5 j, prasugrel 7 jours, ticagrelor 3 jours</p> <p>Reprendre < 24 heures postop</p>	<p>OK seulement pour chirurgie vitale ou urgente</p> <p>Maintenir aspirine</p> <p>Stop clopidogrel 5 j, prasugrel 7 jours, ticagrelor 3 jours</p> <p>Remplacer par tirofiban/eptifibatide</p> <p>Reprendre < 24 h postop</p>

Figure 4 : Prise en charge des patients sous antiplaquettaires en chirurgie non-cardiaque [201]

Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease.

A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 49:734-9

35-50%: cela correspond à une augmentation de 10 fois de la mortalité cardiaque postopératoire.

► La repermeabilisation d'un axe coronarien en urgence dans le postopératoire est plus difficile et plus dangereuse que la transfusion de quelques poches de sang en peropératoire.

► Le risque transfusionnel à court et à long terme est nettement inférieur à celui d'un arrêt précoce des antiplaquettaires, dont la mortalité est de 35%. Il paraît donc évident que les risques de l'arrêt des antiplaquettaires sont largement supérieurs à ceux de leur maintien.

Les exceptions à cette règle sont les situations qui présentent un risque hémorragique excessif :

➤ Hémorragie dans une cavité fermée comme la chambre postérieure de l'œil, le canal rachidien et la boîte crânienne.

➤ Intervention chirurgicale majeure accompagnée de pertes sanguines massives et d'hémostase difficile.

Bien que le médecin anesthésiste doit traiter chaque patient sur une base individuelle en accord avec le chirurgien et le cardiologue, il est évident qu'il faut abandonner la routine qui consiste à arrêter toute médication antiplaquettaire 7 à 10 jours avant la chirurgie [19].

Actuellement avec l'avènement des nouveaux antiplaquettaires d'action direct sur le récepteur P2Y12 comme le cangrelor administre en perfusion en relais des antiplaquettaires oraux qui, grâce à sa réversibilité immédiate est parfaitement adapté à la période périopératoire. En effet, on peut les arrêter 30 à 40 min avant l'intervention chirurgicale en particulier chez les patients porteurs des stent où le risque de thrombose est important et grave.

Le clopidogrel seul est l'équivalent de l'aspirine seule. *: les mêmes prescriptions s'appliquent au clopidogrel.

au prasugrel et au ticagrelor à l'exception des délais d'interruption : prasugrel 7 jours, ticagrelor 3 jours.

** : Exemples de situations à risque faible: > 3 mois après stents passifs ou PCI sans stents. > 3 mois après

infarctus ou AVC non compliqués. *** : Risque hémorragique excessif : chirurgie en espace clos (neurochirurgie intracrânienne, chirurgie du canal médullaire, chirurgie de la chambre postérieure de l'œil), présence de coagulopathie. Chirurgie invasive accompagnée d'hémorragie massive et d'hémostase difficile. Dans ces situations, le rapport risque / bénéfique doit être évalué cas par cas.

Stents à haut risque: stents proximaux, multiples, bifurques ou en succession, situations où le

vaisseau stenté dessert un vaste territoire myocardique, patients ayant déjà thrombose des stents précédents.

En cas d'arrêt, les antiplaquettaires doivent être repris <24 heures après l'intervention avec une dose de charge (aspirine 250 mg, clopidogrel 300 mg, prasugrel 30-60 mg.).

Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 49:734-9.

3. Les statines :

Les statines sont très largement utilisées pour leurs effets hypolipémiants, anti-inflammatoires, antioxydants et stabilisants des plaques athéromateuses. En chirurgie, ils présentent trois caractéristiques intéressantes :

➤ Ils augmentent la production de NO. ce qui diminue l'agrégation plaquettaire et améliore la fonction endothéliale ;

➤ Ils diminuent la réaction inflammatoire et endothéliale ;

➤ Ils freinent la prolifération de la musculature lisse, ce qui diminue le risque de resténose après pose de stent.

Les statines diminuent la fréquence des infarctus du myocarde postopératoires et la mortalité. L'effet bénéfique des statines est si important que l'on peut considérer qu'un infarctus du myocarde postopératoire est évité pour trente malades traités. Cependant, ces bénéfiques sont soumis à une administration continue des statines durant toute la période périopératoire. Durant la phase périopératoire, qui peut être assimilée à une période d'instabilité pour la maladie coronaire, l'interruption d'un traitement chronique par statines est associée à une augmentation très significative du risque de complications cardiaques postopératoires témoin de l'effet rebond.

Chez l'opéré coronarien connu non traité, il existe un consensus fort pour l'utilisation des statines dans le cadre de la prévention secondaire de la coronaropathie. Si le délai entre la chirurgie et la mise en place du traitement est de plus d'une semaine, il semble licite d'instaurer un traitement par statines en absence d'intolérance musculaire documentée.

Néanmoins, l'étude STAR VaS évalue le traitement de courte durée à l'atorvastatine en périopératoire en chirurgie non cardiaque, publiée par Neilipovitz en 2012, ne retrouve pas de différence sur l'inflammation postopératoire (élévation de la CRP) quant les statines sont administrées 7 jours avant et 7 jours après l'intervention que quand ils introduits 7 jours après l'intervention. Une étude de grande échelle est nécessaire.

CONCLUSION

Le traitement médical optimisé fait appel aux antiplaquettaires, aux bêtabloquants et aux statines. L'aspirine n'est plus arrêtée en préopératoire car le risque de thrombose est plus important et plus difficile à gérer que le risque hémorragique. Le clopidogrel est arrêté 5 jours (3 jours avant et repris 2 jours après l'intervention). En cas de double agrégation plaquettaire, le clopidogrel est arrêté seul en préopératoire.

Actuellement un inhibiteur de l'ADP réversible agissant directement sur le récepteur plaquettaire P2Y12 le cangrelor est intéressant pour la période périopératoire

grâce à ses propriétés pharmacodynamiques (réversibilité quasi immédiate à l'arrêt de la perfusion).

Les bêtabloquants sont fortement recommandés pour la chirurgie vasculaire et chez les patients à risque intermédiaires programmés pour une chirurgie majeure. Cependant, les patients sous bêtabloquants nécessitent une surveillance stricte de l'état hémodynamique pour

détecter et traiter toute hypotension, et/ou bradycardie per-opératoire.

Les statines ont prouvé leur place en chirurgie vasculaire et sont fortement recommandées en chirurgie non cardiaque majeure.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

1. Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The TaskForce on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81.
2. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, et al. for the USIC 2000 investigators. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J* 2005; 150:1147-53.
3. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Int Med* 2006; 166:1842-7.
4. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:1153-8.
5. Newby LK, LaPointe NMA, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, Muhlbaier LH, Califf RM. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113:203-12.
6. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
7. MANGANO DT, LAYUG EL, WALLACE A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery: Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1996; 335:1713-20.
8. POLDERMANS D, BOERSMA E, BAX JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1789-9
9. WALLACE AW, AU S, CASON BA. Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative Mortality. *Anesthesiology* 2010; 113:794-805.
10. STEVENS RD, BURRI H, TRAMER MR. Pharmacologie myocardial protection patients undergoing noncardiac surgery: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 97:623-33.
11. KANEKO T, SAITO Y, HIKAWA Y, et al. Dose-dépendent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischemia in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anesth* 2001; 86:332-7.
12. POBBLE Trial Investigators. Perioperative beta-blockade for patients undergoing vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41:602-9.
13. Le Manach Y., Collins G., Ibanez C. et al. - Impact of perioperative bleeding on the protective effect of beta-blockers during major vascular surgery. *Anesthesiology*, 2012; 214 : 100-109.
14. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al., 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: e13-e118 et. ZAUGG M, BESTMANN L, WACKER J, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block. *Anesthesiology* 2007; 107:33-44.
15. WIESBAUER F, SCHLAGER O, DOMANOVITS H, et al. Perioperative β -blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2007; 104:27-41.
16. DEVEREAUX PJ, YANG H, YUSUF S, et al, for the Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE-trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839-47.
17. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996; 93:1278-317.
18. BANGALORE S, WETTERSLEV J, PRANESH S, et al. Perioperative blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372:1962-76.
19. LEV EI, PATEL RT, MARESH KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:27-3
20. MARIN F, GONZALES-GONEJERO R, CAPRANZANO P, et al. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1041-57
21. COOKE GE, LIU-STRATTOIS Y, KERKETICH AK, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:541-6.
22. MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD, et al. Cytochrome P450 polymorphism and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354-62
23. SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360:411-3
24. BIODI-ZOCCAI GGL, LOTRIONTE M, AGOSTINI P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30:1217-20.
25. MAULAZ AB, BEZERRA BC, MICHEL P, et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62:1217-20.

26. O'ROURKE DJ, QUINTON HB, PIPER V, et al. for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Anr Thorac Surg* 2004; 78:466-70.
27. IAKOVOUI, SCHMIDT T, BONIZZONI E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30.
28. SHARMA AK, AJANIAE, HAMWI ŠMr et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate *Cathéter Cardiovasc Interv* 2004; 63:141-5.
29. SPERTUS JA, KETTELKAMP R, VANCE C, et al. Prevalence, predictors, and outcome of premature discontinuation of thienopyridme therapy after drug-eluting stent placement. *Circulation* 2006; 113:2803-9.
30. EISENSTEIN EL, ANSTROM KJ, KONG DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159-68.
31. EISENBERG MJ, RICHARD PR, LD3ERSAN D, et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009; 119:1634-42.
32. FERRARI E, BENHAMOU M, CERBONI P, MARCEL B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:456-9.
33. SHARMA AK, AJANIAE, HAMWI Mr et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:141-5.
34. SCHOUTEN O, VON DOMBURG RT, BAX JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: Early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:122-4.
35. WIVIOTT SD, BKA, UNWALU L, MCCABL CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
36. NUTALL GA, BROWN MJ, STOMBAUGH JW, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008; 109:588-95.
37. RABBITTS JA, NUTALL GA, BROVN MJ, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008; 109: 596-604.
38. EBERLI D, CHASSOT PG, SULSER T et al. Urologie surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* 2010; 000-000.
39. BURGER W, CHEMNITIUS JM, KNEISSL GD, RUCKER G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation review and Meta-analysis. *J Int Med* 2005; 257:399-414.
40. OSCARSSON A, GUPTA A, FREDRIKSON M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled trial. *Br J Anaesth* 2010; 104:305-12.
41. BOUSTTÈRE C, VELTCH A, VANBIERVLIET G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43 :445-58.
42. MANNENG BJ, O'BRIEN N, ARAVINDAN S, et al. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures. *Injury* 2004; 35:121-4.
43. NTELSEN JD, HOLM-NIELSEN A, JESPERSEN J, et al. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:194-8.
44. CHASSOT PG, DELABAYS A, SPAHN DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anesth* 2007; 99:316-28.
45. MICHLIG C, VU DH, WASSERPALLEN JB, et al. Three years of hemovigilance in a general university hospital *Transfus Med* 2003; 13:63-72.
46. GUPTA PK, GUPTA H, SUNDARAM A et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124:381-7.
47. Le Manach Y, Godet G., Coriat P, et al. - The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth. Analg.*, 2007 ; 104 : 1326-1333.
48. Le Manach Y, Esteves C.I., Bertrand M, et al. - Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*, 2011; 114: 98-104.
49. Neilipovitz , Gregory L, Bryson and M Taljaard STAR VaS - Short Term Atorvastatin Regime for Vasculopathic Subjects: a randomized placebo-controlled trial evaluating perioperative atorvastatin therapy in noncardiac surgery Canadian Anesthesiologists' Society 2012 10.1007/s12630-012-9702-z

Etude des facteurs prédictif de « no reflow » à la phase aigüe des sca avec sus décalage de ST

Predictors of no reflow phenomenon in the acute phase of STEMI

M.Chettibi, S.Benghezal, N.Nemmar, R.Nedjar, MA. Bouraghda, MTC.Bouafia

CHU Frantz Fanon, Blida Algerie - Université Saad Dahleb, Blida Algerie

Résumé

Introduction : Durant les 20 dernières années, des progrès importants ont été réalisés, dans la recanalisation de l'infarctus du myocarde à la phase aigüe. Il est maintenant admis, que la réouverture des gros troncs coronaires à la phase aigüe de l'infarctus, par thrombolyse ou angioplastie, est nécessaire mais non suffisante, car dans 20 à 50 % des cas, cette recanalisation coronaire, n'est qu'une « illusion de reperfusion. Ce phénomène est appelé « NO REFLOW ». **Objectif :** L'objectif principal de notre étude, était de déterminer les facteurs prédictifs d'une mauvaise reperfusion ou « NO REFLOW », à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde.

Méthodologie : Etude observationnelle, prospective, réalisée dans le service de cardiologie et de médecine interne du CHU de BLIDA, sur une période de 28 mois, allant du 01 septembre 2010 au 31 janvier 2013. Nous avons colligé tous les patients hospitalisés pour infarctus à la phase aigüe, ayant bénéficiés d'une angioplastie primaire ou d'une thrombolyse avec lors du contrôle coronarographique un bon flux TIMI. Le critère de jugement était la régression du segment ST (la régression < à 50% du segment ST définissait le NO REFLOW).

Résultat : Trois cents soixante-dix-neuf patients ont été inclus. L'âge moyen est 56.3+/- 2.1, 87.8% des patients sont de sexe masculin. 35.9% hypertendus, 27.1% diabétique de type2, 50.1% tabagique et 10.8% dyslipémiques. 147 (38.8%) ont développé un NO REFLOW. La mortalité est de 3.9%, fortement corrélée au NO REFLOW (P=0.001), les facteurs prédictifs de no reflow après étude multivariée sont l'âge (OR.98, IC95% 0.961-0.996, P=0.02), la fréquence cardiaque (OR 1.01, IC95% 0.998-1.02, P=0.035), le diabète de type 2 (Odds ratio1.87, IC 1.2-3.0, P=0.08), l'atteinte du tronc commun (OR.7, IC95% 1.2-18.4, P=0.027), le stenting direct (OR 0.48, IC95% 0.31-0.78, P=0.003). Un sous-groupe intéressant de patients été identifié à savoir le sous-groupe stratégie stenting différé en angioplastie primaire avec une meilleur reperfusion (OR.3.7, IC95% 1.5-8.8, P=0.04), un taux plus faible de réocclusion de l'artère coupable et un taux plus faible de stenting avec 23/51 (45.1%) versus 136/136 (100%) du groupe stenting immédiat avec un P<0.001.

Conclusion : Le NO REFLOW est un phénomène fréquent, très fortement corrélé à la mortalité, les facteurs prédictifs de NO REFLOW sont l'âge, la fréquence cardiaque, le diabète, l'atteinte du tronc commun et le stenting direct. L'embolisation distale en angioplastie primaire est un phénomène important, une stratégie stenting différé semble limiter ce phénomène.

Summary

Introduction: During the past 20 years, significant progress has been made in the recanalization of ACS with ST elevation. It is now accepted that the reopening of the large coronary vessels in the acute phase of infarction by thrombolysis or angioplasty, is necessary but not sufficient, because in 20-50% of cases, the coronary recanalization, is that an "illusion of reperfusion. This phenomenon is called "NO REFLOW".

Objective: The main objective of our study was to identify predictors of poor perfusion or "NO REFLOW" in the acute phase of myocardial infarction.

Methods: Observational study prospective, in the Department of Cardiology and Internal Medicine, University Hospital of Blida, over a period of 28 months from 1 September 2010 to 31 January 2013.

We identified all patients hospitalized for myocardial infarction in acute phase, who underwent primary angioplasty or thrombolysis with angiographic control during a good TIMI flow. The endpoint was regression of ST segment (regression <50% ST-segment defined REFLOW NO).

Results: Three hundred seventy to nine patients were included. The mean age was 56.3 +/- 2.1, 87.8% of patients are male. 35.9% hypertensive, 27.1% diabetic type2, 50.1% and 10.8% dyslipémiques smoking. 147 (38.8%) developed a NO REFLOW. Mortality was 3.9%, strongly correlated with NO REFLOW (P = 0.001) predictors of no reflow after multivariate analysis were age (OR.98, 0.961-0.996 95%, P = 0.02), heart rate (1.01, 95% CI 0.998-1.02, P = 0.035), the type 2 diabetes (odds ratio1.87, CI 1.2-3.0, P = 0.08), reaching the core (OR.7, 95% CI 1.2 -18.4, P = 0.027), direct stenting (OR 0.48, 95% CI 0.31-0.78, P = 0.003). An interesting subgroup of patients was identified namely the subgroup strategy deferred primary angioplasty with stenting best reperfusion (OR.3.7, 95% CI 1.5-8.8, P = 0.04), a lower rate of reocclusion of culprit artery and a lower rate of stenting with 23/51 (45.1%) versus 136/136 (100%) of immediate stenting group with a P <0.001.

Conclusion: NO REFLOW is a common phenomenon, strongly correlated with mortality predictors NO REFLOW are age, heart rate, diabetes, achieving the core and direct stenting. The distal embolization in primary angioplasty is an important phenomenon, a delayed stenting strategy appears to limit this phenomenon.

Mots-clés

Infarctus, no reflow, reperfusion myocardique

Keywords

Myocardial infarction, no reflow, myocardial reperfusion.

Correspondance

Docteur Mohamed CHETTIBI

Service de cardiologie et de médecine interne CHU Frantz FANNON BLIDA

med.chettibi@yahoo.fr

INTRODUCTION

La maladie coronaire est l'une des premières causes de mortalité dans le monde, les dernières études, notent une baisse globale de la mortalité, [1]. Les syndromes coronaires sont presque toujours dus, à la formation d'un thrombus coronaire occlusif [2,3]. Pendant plus de deux décennies, le traitement de référence de l'infarctus du myocarde aigu a été la restauration précoce du flux coronaire dans l'artère responsable de l'infarctus sur la base de « l'hypothèse de la perméabilité des artères ». Il est maintenant admis, que la réouverture des gros troncs coronaires à la phase aiguë de l'infarctus, par thrombolyse ou angioplastie, est nécessaire mais non suffisante, à la restitution d'une perfusion coronaire dans le territoire ischémique [4,5]. En effet dans 20 à 50 % des cas, cette recanalisation coronaire, n'est qu'une « illusion de reperfusion », car la perfusion au niveau microvasculaire des tissus est inadéquate. Ce phénomène est appelé « NO REFLOW » [6,7,8]. Il est donc important, pour assurer au patient, le meilleur pronostic possible, d'obtenir une recanalisation coronaire de qualité, mais surtout une reperfusion myocardique efficace.

METHODE

Etude mono centrique observationnelle prospective incluant des patients hospitalisés au service de cardiologie et de médecine interne du CHU de BLIDA du 01 septembre 2010 au 31 janvier 2013. pour la prise en charge d'un infarctus du myocarde à la phase aiguë.

LES CRITÈRES D'INCLUSION

- Age supérieur à 18 ans.
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë de moins de 12h
- ECG, défini par une amplitude ≥ 0.1 mV dans au moins 2 dérivations périphériques ou ≥ 0.2 mV dans 2 dérivations précordiales.
- Traitement de l'infarctus par angioplastie primaire.
- Traitement de l'infarctus par thrombolytique dans les 12 premières heures suivant le début de la symptomatologie avec possibilité de réaliser une coronarographie dans les 3heures suivant le début de la thrombolyse.

LES CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Infarctus du myocarde vu au-delà de la douzième heure.
- Syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST
- Impossibilité d'interpréter la résolution du segment ST
- Impossibilité d'effectuer une coronarographie 3 à 24 suivant la mise en route du traitement thrombolytiques.
- Les patients thrombolysés avec flux TIMI 0,1 lors du

contrôle angiographique.

- Angioplasties de sauvetages.
- Choc cardiogénique.
- Contre-indication aux anti GPIIb/IIIa.

CRITERE DE JUGEMENT

La recherche de facteurs prédictifs du NO REFLOW à la phase aiguë d'un INFARCTUS sera effectuée en prenant comme critères de jugement, la mesure de la régression des sus décalage du segment ST supérieure ou inférieure à 50%, juste avant la coronarographie effectuée de façon systématique 3 à 24 heure après une thrombolyse et 60 minute après l'angioplastie primaire [23].

METHODES STATISTIQUES

L'analyse statistique a été réalisée grâce stata 9.2 (Stata corporation, College Station, Texas 77845, USA.)

- Les variables qualitatives vont être exprimées sous forme de pourcentage et les variables continues sous forme de médiane avec un écart type (ET).
- L'analyse univariée des résultats va être effectuée grâce à un test χ^2 pour les données qualitatives. Pour les données quantitatives, va être effectué un test de Mann-Whitney. Les variables dont l'analyse a montré qu'elles étaient associées à un flux TIMI 3 et une régression du ST > 50% avec un risque alpha de moins de 20% ($p < 0,20$) vont être utilisées pour l'analyse multivariée. Cette régression logistique multivariée va permettre de déterminer les variables indépendamment associées à l'obtention d'un flux TIMI 3 et d'une régression du ST > 50% (avec calcul dès l'odd ratios (ORs) et du p). Enfin, les coefficients bêta du modèle multivarié final vont être utilisés pour mettre en équation la probabilité de perméabilité épicaudique et de reperfusion myocardique de façon indépendante pour un patient donné selon sa présentation clinique initiale et son ECG.

RESULTATS

L'inclusion des patients a été effectuée sur une période de 28 mois du 1 septembre 2010 au 31 janvier 2013. L'ensemble des patients, inclus dans l'étude ont accepté d'y participer en signant un consentement éclairé. Durant cette période, nous avons admis 239 patients pour infarctus du myocarde à la phase aiguë thrombolysés contrôlés angiographiquement, entre la troisième et la vingt-quatrième heure. Quarante-huit patients ont été exclus de l'étude car ils avaient un flux TIMI 0 et 1 lors du contrôle angiographique. Nous avons également inclus initialement 197 patients en angioplastie primaire, cinq ont été exclus car ils avaient une régression totale du ST avant le geste d'angioplastie. Quatre autres patients ont également été exclus car ils avaient un bloc de branche gauche et donc une impossibilité d'interpréter l'évolution du segment ST. Au final, l'effectif de la population d'étude est de 379

patients. L'âge des patients varie entre 22 et 84ans. La moyenne d'âge de la population de l'étude étant de 56 +/- 2. Ans, avec une nette prédominance masculine 87,8% (n= 333), alors que les femmes ne représentent que 12,2% (n=46) de la population d'étude soit avec un sexe ratio égale à 7.2 . Sur les 379 patients, 244 ont présenté un infarctus antérieur alors que 135 ont été admis pour un infarctus inférieur.

Le tabagisme est le facteur de risque majoritaire 190 patients (soit 1 patient sur 2). 136 patients hypertendus, 103 diabétiques de type 2, un patient diabétique de type1, 41 patients dyslipémiques. L'hérédité coronarienne est notée dans seulement 10 patients des cas. Dans notre série, la totalité des patients a bénéficié de 500mg d'aspirine en intraveineux. Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel a été administrée chez 190 patients alors que 189 patients ont eu une dose de charge de 300 mg. Les anti GPIIb/IIIa ont été administrés chez 46 patients, 33 patients lors de la procédure d'angioplastie primaire, 13 lors de la procédure de contrôle coronarographique des patients thrombolysés.

Une angioplastie primaire est réalisée chez 188 patients (49,2%), alors que 191(50,8%) patients ont eu une thrombolyse hospitalière suivie d'une coronarographie de contrôle dans les 3 à 24H. Le délai moyen de prise en charge des patients (délai entre le début de la douleur et le début de la recanalisation de l'artère coupable) est de 309 [288-340] minutes, nous remarquons que 75% de la population arrive au-delà de la troisième heure.

La majorité des patients étaient mono tronculaires 279, 67 sont bi tronculaires et 33 tri tronculaires. L'artère coupable est l'inter ventriculaire antérieure 164 patients. L'artère circumflexe 84 patients. La coronaire droite est responsable de l'infarctus chez 120 patients. Le tronc commun gauche est atteint chez 11 patients.

En termes de flux TIMI initial de l'artère coupable de l'infarctus à l'angiographie, 152 patients avaient un flux TIMI 3. 65 patients avaient un flux TIMI 2. 15 patients avaient un flux TIMI 1 et 147 patients avaient un flux TIMI 0 initial. La thrombectomie a été utilisée chez 168 patients, 228 patients ont bénéficié de la mise en place d'un stent. (Tableau1)

Tableau 1 : Récapitulatif descriptif des deux groupes angioplastie primaire et thrombolyse.

Variable	Population totale N=379	Angioplastie primaire (n=188)	Thrombolyse (N=191)	P non ajusté
Age	56 (48-60)	54 (48-61)	57 (53-67)	0.11
Sexe masculin	87.8%	88.4%	85.3%	0.26
HTA	136(35.9%)	73(38.8%)	33.07%	0.06
Hypercholestérolémie	41(10.8%)	17(9.0%)	24(12.0%)	0.09
Diabète type 2	103(27.1%)	43(22.9%)	62(31.9%)	0.02
Diabète de type 1	3(0.23%)	0(0.0%)	3(1.57%)	0.01
Tabac	190(50.1%)	89(47.3%)	101(52.8%)	0.04
Hérédité	10(2.7%)	4(2.12%)	6(3.14%)	0.82
AVC	2(0.46%)	0	2(1%)	0.21
AOMI	2(0.46%)	0	2(1%)	0.21
ATCD IDM	9(2.5%)	2(1.1%)	8(4.1%)	0.07
ATCD ATL	3(0.92%)	1(0.5%)	2(1%)	0.45
Angor <48h	45(12%)	15(6.4%)	31(16.2%)	0.54
FC	79 (70-90)	71 (68-90)	76 (70-95)	0.12
Pression artérielle systolique	130 (115-150)	130 (120-140)	130 (110-140)	0.26
Délai douleur –recanalisation	309 (288-340)	300 (259-343)	314 (205-390)	0.08
Killip				0.136
1	357(94.2%)	176(93.6%)	180 (94.7%)	
2	17(4.4%)	6(3.6%)	9(4.7%)	
3	5(1.4%)	4(0.40%)	1(2.34%)	
Héparine non fractionnée avant	152(40.1%)	117(62.3%)	35(18.3%)	0.01
Héparine de bas poids moléculaire	227(59.9%)	71(37.7%)	156(81.7%)	0.01
Plavix avant à 600 mg (au lieu de 300)	190(50.1%)	95(50.5%)	95(49.7%)	0.9
Territoire antérieur	244(63.6%)	127(67%)	118(61.7%)	0.82
Territoire inférieur	135(35.6%)	62(33%)	73(36.7%)	0.67
Nb de vaisseaux atteints				0.16
1	279(73.5%)	139(73.9%)	140(73.3%)	
2	67(17.7%)	34(18.1%)	33(17.3%)	
3	33(8.8%)	15(8%)	18(9.4%)	
Atteinte IVA	164(43.4%)	77(41.2%)	87(45.5%)	0.21
Atteinte CX	84(22.1%)	39(20.6%)	45(23.6%)	0.80
Atteinte CD	120(31.8%)	69(31.7%)	51(26.7%)	0.99
Atteinte TC	11(2.8%)	3(1.2%)	8(5.3%)	0.04
TIMI initial				0.001
0	147(38.8%)	147(78%)	0	
1	15(4.0%)	15(8%)	0	
2	65(17%)	14(7.7%)	51(26.7%)	
3	152(40.2%)	12(6.3%)	14(7.3%)	
Stenting	228(60.4%)	159(84.6%)	78(40.8%)	0.001
Anti GP IIb IIIa	42(11.1%)	29(15.4%)	13(6.8%)	0.04
Thrombo aspiration	45.4%	47.3%	20.9%	0.02
Décès hospitaliers	15(3.9%)	8(4.2%)	7(3.7%)	0.41

Le taux de mortalité s'élève à 3.9%, soit 15 patients. Dans le groupe angioplastie primaire 8 patients sont décédés. 7 patients décédés dans le groupe thrombolyse. La différence n'étant pas significative P=0.6. La résolution du segment ST inférieure à 50% définissant dans notre étude le NO reflow était présente chez 147 patients. 232 patients ont eu une bonne reperfusion avec une résolution du segment ST supérieure à 50%. La résolution du segment ST inférieure à 50% était présente chez 65 patients, 123 patients ont eu une résolution du segment ST supérieure à 50%. La résolution du segment ST inférieure à 50% était présente chez 82 patients. 109

patients ont eu une résolution du segment ST supérieure à 50%. Le nombre de décès était significativement plus élevé dans le groupe NO REFLOW, ainsi 11 patients décédés avaient une mauvaise reperfusion. Alors 4 décès avaient avec une bonne résolution du segment ST avec un P=0.01.

CORRELATION EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'UN NO REFLOW ET LES DIFFERENTS PARAMETRES

En univarié l'âge et le sexe masculin ne sont pas corrélés au NO REFLOW. Néanmoins la variable âge avec un p=0.08 soit < à 0.1 sera étudiée en régression logistique

Tableau 2 : Corrélation en fonction de la présence ou non d'un no reflow et les différents paramètres

Variable	St résolution ≥50% (n=232)	ST résolution <50% (N=147)	p
Age	55 (49-64)	59 (53-67)	0.08
Poids	74 (66-80)	75 (66-80)	0.61
Taille	170 (165-175)	170 (165-173)	0.71
Sexe masculin	206(88.7%)	126(85.4%)	0.216
HTA	82(35.6%)	52(35.7%)	0.85
Dyslipidémie	24(10.4%)	18(12.3%)	0.35
Diabète type 2	53(22.8%)	49(33.3%)	0.017
Diabète de type 1	1(0.4%)	0	0.69
Tabac	123(53%)	66(45%)	0.07
Hérédité	7(3.2%)	12(2.4%)	0.71
Antécédent d'infarctus	6(2.8%)	3(2.3%)	0.77
Accident vasculaire cérébral	0	1(0.58%)	0.41
Artériopathie des membres inférieurs	1(0.40%)	1(0.58%)	0.78
Antécédent d'angioplastie	3(1.2%)	1(0.85%)	0.52
Angor <48h	25(10.9%)	19(12.87%)	0.54
Fréquence cardiaque	76 (68-90)	80 (70-95)	0.012
Pression artérielle systolique	130 (120-150)	130 (110-150)	0.30
Stade Killip			0.136
1	94.8%	88.9%	
2	3.6%	5.85%	
3	0.40%	2.34%	
4	1.2%	2.34%	
Territoire antérieur	147(63.2%)	95(64.9%)	0.72
Territoire inférieur	90(38.8%)	56(38%)	0.87
Délai douleur –admission	285 (200-380)	300 (205-390)	0.86
Angioplastie primaire	123(53.1%)	65 (44.2%)	0.02
Variable	St résolution ≥50% (n=232)	ST résolution <50% (N=147)	p
Anti GP IIb IIIa	36 (15.6%)	14(9.7%)	0.08
Clopidogrel avant à 600 mg (au lieu de 300)	127(54.8%)	64(43.3%)	0.02
Killip			0.136
1	220(94.8%)	88.9%	
2	8(3.6%)	5.85%	
3	1(0.40%)	2.34%	
Nb de vaisseaux atteints			0.36
1	176(75.9%)	103(70.2%)	
2	39(16.9%)	28(19.3%)	
3	17(7.2%)	16(10.5%)	
Atteinte inter ventriculaire antérieure	158(68.3%)	112(75.9%)	0.09
Atteinte circonflexe	51(22.1%)	32(21.8%)	0.94
Atteinte coronaire droite	74(31.7%)	47(31.7%)	0.99
Atteinte tronc commun	3(1.2%)	8(5.3%)	0.014
TIMI initial			0.16
0	107(46%)	73(50%)	
1	12(5%)	2(1%)	
2	16(7%)	9(6%)	
3	97(42%)	63(43%)	
Thrombo aspiration	110(47.3%)	67(45.7%)	0.75
Stent direct	85(36.8%)	33(22.2%)	0.001

multivariée. L'étude en univariée des facteurs de risque cardiovasculaire a identifié le diabète de type 2 comme variable corrélée au no reflow avec un $P=0.017$, le tabac avec un $p=0.07$ comme facteur protecteur est dans les limites de la significativité avec un $P < 0.1$ sera donc étudiée en régression logistique multivariée. Les antécédents cardiovasculaires ne sont pas corrélés en univariée à une mauvaise résolution du segment ST La fréquence cardiaque est significativement corrélée au no reflow puisqu'elle est de 76 (68-90) dans le groupe avec une bonne perfusion myocardique versus 80 (70-95) dans le groupe avec NO REFLOW et un $P=0.012$. la pression artérielle systolique et le stade KILLIP quant à eux ne sont pas corrélés au NO REFLOW dans notre étude. La localisation de l'infarctus du myocarde n'est également pas corrélée au NO REFLOW. L'angioplastie primaire semble corrélée à une meilleure reperfusion myocardique en univariée avec un $p=0.02$. Par contre les délais de recanalisation ne le sont pas, probablement dus aux délais tardives de notre population. La dose de charge de 600mg de clopidogel en association est corrélée à une meilleure reperfusion avec un $P=0.02$.

Les anti GPIIb/IIIa quoique très peu utilisés dans notre étude semble être corrélés au NO REFLOW avec un $P=0.08$, dans les limites de la significativité soit < 0.1 seront étudiés dans le modèle multivarié. Le caractère mon tronculaire, bi ou tri tronculaire, ainsi le flux TIMI initial ne sont corrélés au NO reflow. L'atteinte du tronc commun, est corrélée à une mauvaise reperfusion ($P=0.014$). L'atteinte de l'inter ventriculaire antérieure semble également être corrélée au NO REFLOW avec un $P=0.08$, dans les limites de la significativité soit < 0.1 sera étudiée dans le modèle multivarié. Le stenting direct est fortement corrélé à une bonne reperfusion ($P=0.01$)

VARIABLES ASSOCIEES AU NO REFLOW EN REGRESSION LOGISTIQUE

Les Variables restant significatives en régression logistique soit association significative avec une mauvaise reperfusion ou NO REFLOW (résolution de $ST < 50\%$) sont l'âge, la fréquence cardiaque le diabète de type 2 l'atteinte du tronc commun et le stenting direct. (Tableau 3)

Tableau 3 : variables associées au no reflow en régression logistiques

Variable	Odds ratio	IC à 95% OR	p
Age (par année)	0.98	0.961-0.996	0.02
F.C.	1.01	0.998-1.02	0.085
Diabète de type 2	1.87	1.2-3.0	0.008
Atteinte Tronc commun	4.7	1.2-18.4	0.027
Stent direct	0.49	0.31-0.78	0.003

DISCUSSION

Dans notre étude une résolution du segment $ST > 50\%$ était présente chez 232 patients soit 61.2% par contre une résolution du $ST < 50\%$ définissant une mauvaise reperfusion myocardique était présente chez 147 patients soit 38.8%.

Le taux de NO REFLOW dans notre série avoisine les 40%. Ce chiffre peut paraître élevé et peut-être expliqué par certains par le faible taux d'utilisation des antiGPIIb/IIIa et/ou par les délais de recanalisation allongés. En fait ce taux est en parfaite cohérence avec ce qui est décrit dans la littérature [9,10].

En témoigne l'étude TAPAS [11,12] étude relativement récente qui a validé la thromboaspiration au cours de l'angioplastie primaire. Dans cette étude 43% des patients avaient une mauvaise résolution du segment ST. Le taux de NO REFLOW dans notre série est significativement plus faible dans le groupe angioplastie primaire 34.6% ($n=65$) par rapport au taux de no reflow dans le groupe quoique très sélectionné des patients thrombolysés 42.9% ($n=82$) avec un $p=0.02$. Ces résultats concordent avec les résultats des séries comparant l'angioplastie primaire à la thrombolyse.

Dans notre étude il a été démontré une relation forte entre NO REFLOW et mortalité.

Sur les 15 patients décédés, 13 étaient des décès d'origine cardiaque, onze patients avaient un NO REFLOW avec un $p=0.001$. Pour rappel Haager [13] a été un des premiers à avoir démontré que le NO REFLOW était un facteur de mauvais pronostic.

En univarié, neuf variables ont été identifiées comme facteurs prédictifs de NO REFLOW à la phase aigüe de l'infarctus. Cinq variables sont restées significativement corrélées au NO REFLOW :

- L'âge
- La fréquence cardiaque
- Le diabète de type 2,
- L'atteinte du tronc commun
- Le stenting direct.

L'âge est l'un des facteurs pronostics le plus déterminant dans l'infarctus [201], influent également directement ou indirectement sur la taille de l'infarctus. [14].

Dans GUSTOIII [15]. La mortalité à 1mois a doublé pour chaque tranche d'âge de 10ans

La mortalité à un mois était donc de :

- 9,5% pour les patients âgés de 65 à 74ans.
- 19,6% pour les patients âgés de 75 à 85ans.
- 30% pour les patients de plus 85ans.

Dans notre série les patients avec une mauvaise reperfusion myocardique étaient plus âgés avec un âge moyen de 59ans (53-67) et un $P=0.08$ que le groupe de patient avec une bonne régression du ST. L'âge est une variable qui est restée significative en régression

logistique avec un Odds ratio à 0.98, un intervalle de confiance à 95% OR 0.961-0.996 et un P=0.02. L'augmentation de la fréquence cardiaque est avant tout le témoin d'une hyperactivité sympathique. Elle est responsable d'un accroissement des besoins myocardiques en oxygène, majorant les signes d'ischémie myocardique et pouvant compromettre la fonction ventriculaire gauche à long terme [15]. Dans l'étude GUSTO [16], la fréquence cardiaque indépendamment du stade Killip est prédictive de décès et de mort subite.

Dans l'étude CASS (n = 24 913), les coronariens sans antécédent d'infarctus ont un risque de mortalité globale (RR = 1,32) et de décès cardiovasculaire (RR = 1,31) plus élevé si la fréquence cardiaque est supérieure à 83 battements/min [17].

En phase aiguë de d'infarctus, il existe une relation entre la mortalité à un an et la fréquence cardiaque à l'admission (15 % si la FC est entre 50 et 60 battements/min, 41 % si la FC est supérieure à 90 battements/min et 48 % si la FC est supérieure à 110 battements/min) [18]. Parmi les sujets ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, la mortalité passe de 18 % si la FC est inférieure à 90 battements/min à 39 % si elle est supérieure à 90 battements/min. Ces éléments sont indépendants des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Les traitements modernes (angioplastie, fibrinolyse) n'ont pas modifié ces valeurs prédictives péjoratives. Quand la fréquence cardiaque est évaluée par enregistrement Holter des 24 heures, la mortalité augmente de 2,1 % pour le quartile avec fréquence cardiaque la plus basse. A 22,2 % pour le quartile dont la fréquence cardiaque est plus élevée. Ce risque augmente aussi de 1,4 à 11 % pour la mort subite.

Dans notre série la fréquence cardiaque est fortement corrélée à une mauvaise reperfusion myocardique avec en univarié une fréquence moyenne par minute de 80 (70-95) dans le groupe no reflow contre une fréquence moyenne par minute de 76 (68-90) dans le groupe avec une bonne reperfusion et un P=0.012. La fréquence cardiaque reste une variable significative en régression logistique (association significative avec une résolution de ST<50%) avec un Odds ratio de 1.01 un IC à 95% OR à 0,998-1.02 et P=0.085.

Le diabète reste un important facteur prédictif de la mortalité chez les patients atteints d'infarctus, bien que l'utilisation de la recanalisation mécanique ou médicamenteuse ait entraîné une considérable amélioration de la survie [19,20].

Une analyse récente des flux épicaudiques et des flux microvasculaires après traitement fibrinolytique suggère que le lien entre le diabète et les mauvais résultats cliniques peut être liée à une mauvaise perfusion myocardique microvasculaire [209].

La réévaluation des flux épicaudiques dans la

thrombolyse dans l'infarctus du myocarde (TIMI 4, 10, 10A, 10B) et 14 études (n = 2588) [21], n'ont montré aucune relation entre le diabète et un flux TIMI 3 à 90 minutes (55,4% diabétique contre 59,0% non-diabétiques).

Ces résultats sont concordants avec l'étude GUSTO-1. Toutefois, la résolution complète du segment ST a été moins fréquente chez les patients diabétiques après la fibrinolyse (38,6% vs 49,2%, ajusté p = 0,04), ce qui suggère une altération de flux microvasculaire .

L'angioplastie primaire est devenu la stratégie de reperfusion de choix car elle est supérieure à la fibrinolyse sur la mortalité et ceci quel que soit le moment de l'apparition des symptômes [22,23].

L'angioplastie primaire chez les diabétiques a presque les mêmes inconvénients que la thrombolyse. En effet, en dépit de réalisation du même taux de flux TIMI 3 épicaudique chez les patients avec et sans diabète, les patients diabétiques ont une résolution du segment ST moins complète que les non-diabétiques après pose de stent PCI [24].

La mauvaise perfusion microvasculaire chez les diabétiques a été récemment confirmée par le sous-groupe de l'étude du myocarde Infarctus Zwolle [24].

Plusieurs explications physiopathologiques de l'atteinte de la microcirculation chez le patient diabétique ont été évoquées dans la littérature: la dysfonction endothéliale [25], anomalie de la réserve coronaire[26] et certaines anomalies structurelles microvasculaire et myocardique[27,28].

Les perturbations du métabolisme du glucose en soi peuvent aussi avoir un effet négatif sur la reperfusion myocardique.

En effet les niveaux élevés d'acides gras libres au cours de l'hyperglycémie réduisent la vasomotricité vasculaire et l'hyperglycémie favorise l'accumulation des leucocytes dans la microcirculation myocardique et augmente les propriétés pro-coagulantes des plaquettes [29-30].

Dans notre série le diabète est corrélé de manière significative à une mauvaise reperfusion ou no reflow en univarié (p=0,017) et reste un puissant facteur prédictif de NO REFLOW en régression logistique avec un Odds ratio à 1.87, un intervalle de confiance à IC à 95% OR 1.2-3.0 et un P=0.008. Ces résultats sont donc en parfaite cohérence avec les données de la littérature [31].

Concernant la localisation de l'obstruction coronaire, il est intéressant de noter qu'aucune ne peut préjuger de la perfusion myocardique future. En effet, un infarctus dû à une obstruction de l'IVA proximale ou plus généralement d'un tronc proximal, n'est pas corrélé significativement à la présence de No reflow. Néanmoins l'atteinte du tronc commun apparaît clairement dans notre série comme facteur prédictif important de mauvaise reperfusion myocardique avec en régression

logistique un Odds ratio à 4.7 un IC à 95% OR [1.2-18.4] et un P=0.027.

L'objectif principal du traitement initial de l'infarctus du myocarde à la phase aigüe est une reperfusion efficace et rapide. De nombreuses études randomisées ont démontré que l'angioplastie primaire doit être préférée à la thrombolyse, si elle est réalisée de manière efficace, rapide, et surtout par une équipe expérimentée.

En 2003, la méta-analyse de Keeley dans le Lancet a inclus 23 études randomisées et 7 739 patients éligibles à une thrombolyse comprenant 3 872 patients ayant bénéficié d'une angioplastie et 3 867 patients ayant bénéficié d'une thrombolyse [32].

L'angioplastie primaire est significativement plus efficace sur les décès à 6 semaines (7,0 % vs 9,3 %; p=0,002), les ré infarctus non fatals (2,5 % vs 6,5 %; p<0,001), les accidents vasculaires cérébraux (1,0 % vs 2,0 %; p = 0,0004) et sur le critère combiné (décès, ré infarctus et AVC) (8,2 % vs 14,5 %; p < 0,0001).

Ces résultats sont confirmés sur le long terme (entre 6 et 18 mois), tant pour les décès (9,6 % vs 12,8 %), les infarctus non fatals (4,8 % vs 10,0 %) que sur le critère combiné (12 % vs 19 %). Les vingt dernières années ont vu donc l'apparition de stratégies de recanalisation dans l'infarctus du myocarde à la phase aigüe. L'amélioration de ces stratégies durant cette période a constamment consisté en une réduction de l'ischémie liée à l'infarctus (accès précoce à la reperfusion, thérapeutiques antithrombotiques adjuvantes de plus en plus puissantes, etc....).

Le suivi à un an de l'étude TAPAS[33] a permis de démontrer un bénéfice significatif en termes de mortalité dans le groupe thromboaspiration (3,6 % vs 6,7%). L'ensemble des travaux sur la thématique étant concordant, l'angioplastie primaire est à ce jour le traitement de référence (classe IA), à la condition de pouvoir être réalisée dans les meilleurs délais et par une équipe disponible, avec un volume d'activité suffisant. Dans notre série l'angioplastie primaire est corrélée au no reflow comme facteur protecteur en univarié avec un taux d'angioplastie primaire de 54.8% (n= 127) dans le groupe avec une bonne perfusion myocardique contre 43.3% (n=65) dans le groupe NO REFLOW avec un P=0.02. Par contre la thromboaspiration utilisée dans 72.9% (n=137) dans le groupe angioplastie primaire ne sort pas comme un facteur protecteur du No REFLOW.

Dans notre série l'angioplastie primaire apparaît clairement en univarié comme facteur protecteur du NO REFLOW, l'attitude adoptée (stenting immédiat ou différé) après rétablissement d'un flux TIMI3 post thrombectomie ou après passage du guide était adapté au cas par cas et laissée à l'appréciation de l'opérateur.

Le stenting différé a été adoptée dans notre étude essentiellement car la totalité des patients de notre série n'étaient pas prétraités en pré-hospitalier par des antiagrégants plaquettaires, de plus avec le manque de disponibilité des antiGPIIb/IIIa ces derniers n'ont pu être administré en bail out en salle de cathétérisme.

Cinquante-deux patients de l'étude ont bénéficié d'une stratégie de stenting différé, sur les 51 patients contrôlés en deuxième procédure. Un stent a été implanté chez uniquement 23 (45.1%) versus tous les patients dans le groupe stenting intentionnel avec un p <0,001. Une meilleure résolution du segment ST dans le groupe stenting différé a été obtenue versus groupe stenting intentionnel avec après ajustement par propensity score (OR 3,7,IC 95%:1,5 à 8,8, p =0,004). De plus le taux de réocclusions artérielles documentées de l'artère coupable était de 7/136 (5,1%) dans le groupe stenting intentionnel contre 1/52 (1,9%) dans le groupe stenting différé sans que cela soit significatif après ajustement (p =0,6). Ces données suggèrent comme les dernières études publiées [34-36] que le stenting différé peut être sûr. Le taux de stenting ultérieur est faible et est associé à l'amélioration de la reperfusion myocardique au cours d'une angioplastie primaire.

Nous avons également fait état d'une tendance à la baisse du taux des réocclusion des artères coupables dans le groupe stenting différé versus groupe stenting immédiat. Cependant seul de grandes études randomisées et avec plus de suivi pourront confirmer le bénéfice de la stratégie du stenting différé au cours d'une angioplastie primaire.

Une autre stratégie pour prévenir la micro-embolisation durant l'angioplastie primaire est l'implantation directe de stents intra-coronaire sans dilatation préalable à l'aide d'un ballonnet (stenting direct). Loubeyre a montré la faisabilité de cette approche chez 206 patients atteints d'infarctus à la phase aigüe qui ont été assignés au hasard à une stratégie d'implantation directe de stents ou à une stratégie conventionnelle [240]. On n'a noté aucune différence significative dans le flux TIMI de grade 3 entre les groupes, mais dans le groupe chez qui l'on a implanté directement des stents intra-coronariens, le taux de résolution du sus-décalage du segment ST était significativement plus élevé, ce qui indique une amélioration de la perfusion du tissu myocardique [37]

Dans notre série le stenting direct est un puissant facteur prédictif de bonne perfusion myocardique et d'une régression de ST > à 50% avec un P=0.001 en univarié, Le stenting direct reste significatif en régression logistique (OR = 0,49,IC 95%0,31 à 0,78, p =0,003).

CONCLUSIONS

Durant les 20 dernières années, des progrès importants

ont été réalisés, dans la recanalisation de l'infarctus du myocarde à la phase aigüe (développement de l'angioplastie primaire, optimisation des thérapeutiques pharmacologiques antithrombotiques adjuvantes.....).

Cependant, beaucoup reste à faire, pour améliorer la reperfusion microvasculaire, élément crucial du pronostic de ces patients.

Notre étude, qui a inclus un nombre conséquent de patients, sur une période de 28 mois, a permis de tirer quelques enseignements :

- Le taux de NO REFLOW avoisine les 40%.
- Le NO REFLOW est fortement corrélé à la mortalité hospitalière.
- L'âge, le diabète, la fréquence cardiaque à l'admission, l'atteinte du tronc commun et le stenting direct sont les variables corrélés au NO REFLOW.
- L'angioplastie primaire confirme sa supériorité sur la thrombolyse hospitalière.

Nos résultats, ont également mis l'accent, sur le rôle de l'embolisation distale lors de l'angioplastie primaire. Ces

patients, après le rétablissement d'un bon flux TIMI 3, seraient plus susceptibles de bénéficier d'une stratégie stenting différé (ou stenting en deux temps). Dans les cas où le rétablissement d'un flux TIMI 3 n'a pu être obtenu, le stenting, devra être direct et non précédé d'une pré dilatation au ballon.

Ces résultats, doivent néanmoins être validés par des travaux randomisés prospectifs, évaluant cette stratégie thérapeutique à court, moyen et long terme.

Ce travail, a également mis en évidence un retard dans les délais de recanalisation. Il appelle donc à une réflexion sur des choix stratégiques, afin d'améliorer, la prise en charge de nos patients :

- Sensibilisation des patients afin de consulter rapidement
- Développer la prise en charge pré-hospitalière
- Développement des réseaux de soins

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

1. Ferrieres j, cambou j. [epidemiology of acute coronary syndrome.] *Anncardiol angeiol* 2007;56suppl 1:s8-s15.
2. Monassier jp, hansen m, ameur c, weisse d, zimmermann a, lavalg: Infarctus myocardique aigu: données physiopathologiques récentes. Première partie: l'occlusion coronaire aiguë. *Arch.mal.cœurvaiss.* 1992;85(5suppl) :663-70
3. Hackel db: the coronary arteries in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;68suppl. 1: 16-17
4. Reimer ka, lowe je, rasmussen mm, jennings rb. The wavefront of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. Duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786-94.
5. Dewood ma, spores j, notske r, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N engl j med* 1980;303:897-902.
6. The gusto-1 angiographic investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N engl j med* 1993;329:1615-22.
7. Lincoff am, topol ej. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction. *Circulation* 1993 ; 87 : 1792-805
8. Klonerra, ganotece jennings rb. The "no-reflow" phenomenon on after temporary coronary occlusion in the dog" *jclininvest*, 1974;54:1496-508
9. Kenner md, zajac ej, kondos gt, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am j cardiol* 1995; 76:861-868
10. Ito h, maruyama a, iwakura k, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:223-228
11. Svilaas t, vlaar pj, van der horst ic et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N engl j med*, 2008 ; 358 : 557-567.
12. Vlaar r pj, svilaas t, van der horst ic et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction study (tapas) : a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008 ; 371 : 1 915-1 920
13. Haager pk, christott p, heussenn, et al. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion *jamcollcardiol*, 2003;41:532-8.
14. Yarzebski j, goldberg rj, gore jm, et al. Temporal trends and factors associated with extent of delay to hospital arrival in patients with acute myocardial infarction: the worcester heart attack study. *Am heart j* 1994; 128:255-63.
15. Eric j. Topol, e. Magnus ohman, the gusto iii trial. *Circulation* 2000;102; 1761-1765
16. Gusto (global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries) investigators: an international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N.engl.1.med.* 1993;329:383-389
17. Diaz et al. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur heart j*, 2005; 26: 967-74.
18. Hjalmarson a et al. Influence of heart rate on mortality after myocardial infarction. *Am j cardiol*, 1990 ; 65 : 547-53.
19. Mak kh, moliterno dj, granger cb et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. Gusto-i investigators. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen

- activator for occluded coronary arteries. *J am coll cardiol* 1997;30:171-9.
20. Timmer jr, van der horst ic, ottervanger jp et al. Long-term, causespecific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur heart j* 2005;25:926-31
 21. Gresele p, guglielmini g, de angelis m et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type ii diabetes mellitus. *J am coll cardiol* 2003;41:1013-20.
 22. Keeley ec, boura ja, grines cl. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
 23. Silber s, albertsson p, aviles ff et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the european society of cardiology. *Eur heart j* 2005;26:804-47.
 24. Timmer jr vdhi, de luca g, ottervanger jp et al. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with st-elevation myocardial infarction versus without diabetes mellitus. *Am j cardiol* 2005;95:1375-7.
 - 25 Williams sb, cusco ja, roddy ma, johnstone mt, creager ma. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in noninsulin-dependent diabetes. *J am coll cardiol* 1996;27:567-74.
 26. Yokoyama i, momomura s-i, ohtake t et al. Reduced myocardial reserve in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J am coll cardiol* 1997;30:1472-7
 27. Kawaguchi m, techigawara m, ishihata t et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart vessels* 1997;12:267-74.
 28. Ishihara m, inoue i, kawagoe t et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J am coll cardiol* 2001;38:1007-11.
 29. Lind l, fugmann a, branth s et al. The impairment in endothelial function induced by non-esterified fatty acids can be reversed by insulin. *Clin sci (london)* 2000;99:169-74.
 30. Hokama jy, ritter ls, davis-gorman g, cimetta ad, copeland jg, mc- donagh pf. Diabetes enhances leukocyte accumulation in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia. *J diabetes complicat* 2000;14:96-107.
 - 31 collet jp, montalescot g. The acute reperfusion management of stemi in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes vasc dis res* 2005;2:136-43.
 32. Keeley ec, boura ja, grines cl. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003 ; 361 : 13-20.
 33. Vlaar r pj, svilaas t, van der horst ic et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction study (tapas) : a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008 ; 371 : 1 915-1 920
 - 236 deferred stent implantation in patients with st-segment elevation myocardial infarction: a pilot study henning kelbæk1*, md; thomas engstrøm1, md; kiril a. Ahtarovski1, md; jacob lønborg1, md; niels vejlstруп1, md; frants pedersen1, md; lene holmvang1, md; steffen helqvist1, md; kari saunamäki1, md; erik jørgensen1, md; peter clemmensen1, md; lene kløvgaard1, rn; hans-henrik tilsted2, md; bent raungaard2; md, jan ravkilde2, md; jens aaroe2, md; svend eggert2, md; lars køber1, md eurointervention 2013;8:1126-1133
 34. Immediate vs. Delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis xavier freixa1,2, md; loic belle3, md; lawrence joseph4, phd; jean-françois tanguay1, md; géraud souteyrand5, md; philippe l. L`allier1, md; e. Marc jolicoeur1*, md, msc, mhs. *Eurointervention* 2013;8:1207-1216
 - 35.safety of lone thrombus aspiration without concomitant coronary stenting in selected patients with acute myocardial infarction javier escaned*, md, phd; mauro echavarría-pinto, md; tamara gorgadze, md; nieves gonzalo, md, phd; fernanda armengol, due; rosana hernández, md, phd; pilar jiménez-quevedo, md, phd; ivan j. Nuñez-gil, md, phd; maria josé pérez-vizcayno, md; fernando alfonso, md, phd; camino bañuelos, md; borja ibañez, md, phd; eulogio garcía, md; antonio fernández-ortiz, md, phd; carlos macaya, md, phd *eurointervention* 2013;8:1149-1156
 36. Deferred angioplasty and stenting in primary percutaneous coronary intervention: one step back, two steps forward? Giuseppe biondi-zoccai1*, md; marco valgimigli2, md, phdeurointervention 2013;8:1119-1123
 37. Loubeyre c, morice mc, lefevre t, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients With acute myocardial infarction. *J am coll cardiol* 2002;39:15-21.

Etude descriptive de l'endocardite infectieuse : données du Service de Cardiologie de l'Hôpital Habib Thameur

Infective endocarditis descriptive study : Habib Thameur Hospital's department of Cardiology data extract

K Mzoughi, I Zairi, M Jabeur, F Ben Moussa, S Kamoun, R Ben Said, I Souabni, S Fennira, S Kraiem.

Service de Cardiologie de l'Hôpital Habib Thameur

Résumé

Introduction : Depuis la description clinique moderne faite à la fin du 19^{ème} siècle par William Osler, le profil de l'endocardite infectieuse (EI) n'a pas cessé d'évoluer. Elle reste une maladie grave dont l'incidence ne semble pas diminuer.

But : Etudier les données épidémiologiques, cliniques, bactériologiques, échographiques, thérapeutiques et évolutives de l'EI.

Méthodes : Etude rétrospective ayant inclus 70 observations consécutives de patients hospitalisés pour une EI certaine selon les critères de Dukes menée au sein du service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur entre 1991 et 2013. **Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de 45 ans avec une prédominance masculine. La greffe bactérienne s'était faite sur valvulopathie rhumatismale (34,2%), sur prothèse cardiaque (30%), sur valvulopathie dégénérative (9%) sur cardiopathie congénitale (5%) et sur sonde de pace maker chez 2 malades (2,8%). La porte d'entrée la plus fréquemment retrouvée était dentaire (38%).

Les hémocultures étaient positives dans 33% des cas isolant un staphylocoque (14,5%), un streptocoque (8,5%) et un BGN (10%). L'échocardiographie transthoracique (ETT) a mis en évidence une végétation dans 58 cas, une perforation valvulaire dans 3 cas, une rupture de cordage chez 7 patients et un abcès annulaire dans 4 cas. Cinquante pour cent des patients ont eu un traitement chirurgical avec un délai moyen de 30 jours.

La mortalité globale était de 21% avec comme facteurs prédictifs de mortalité l'insuffisance cardiaque ($p<0,001$), l'insuffisance rénale ($p=0,004$) et l'embolisation cérébrale ($p<0,002$).

Conclusion : Notre travail a mis le point sur la modification du profil microbiologique secondaire à l'implantation plus fréquente de matériel étranger et l'augmentation des infections nosocomiales. Et malgré la nette diminution des valvulopathies rhumatismales, l'incidence et le pronostic de l'EI maladie restent inchangés.

Mots-clés

Endocardite infectieuse-
échocardiographie-
microbiologie-traitement
antibiotique-chirurgie

Summary

Background: Since William Osler's first modern clinical description of the infective endocarditis (IE) by, its profile has continuously evolved. It remains a serious disease whose incidence does not seem to decrease.

Aim: To describe epidemiological, clinical, bacteriological, and echocardiographic characteristics, treatment and clinical outcome of IE.

Methods: Retrospective study including 70 consecutive observations of patients hospitalized with certain IE diagnosis based on Duke's criteria, in the cardiology department of Habib Thameur's Hospital from 1991 to 2013.

Results: Average age of patients was 45 years-old with a male predominance. IE developed on rheumatic valvular disease in 34, 2% of the cases, on degenerative valvular disease in 30%, on congenital heart disease in 9% of cases, on cardiac prosthesis in 5% of cases and on pace maker for 2 patients (2,8%). Most frequently found entry portal was dental (38%). Blood cultures were positive in 33% of cases isolating staphylococcus in 14, 5%, streptococcus in 8,5%, and Gram negative bacilli in 10%.

Transthoracic echocardiography revealed a vegetation in 58 cases, valvular perforation in 3 cases, out of rope for 7 patients and annular abscess in 4 cases. 50% of patients underwent surgical treatment within an average delay of 30 days. The overall mortality was of 21%. Predictive factors of mortality were: heart failure ($p<0,001$), kidney failure ($p=0,004$) and neurological complications ($p<0,002$).

Conclusion: Our study links the changes in secondary microbiological profile of IE with the increase of both foreign material implantation and nosocomial infections. EI incidence and prognosis remain unchanged despite the marked decrease in rheumatic valvular disease.

Keywords

Infective endocarditis-
echocardiography-
microbiology-antibiotics-
surgery

Correspondance

K Mzoughi

Service de Cardiologie de l'Hôpital Habib Thameur

khadijamzoughi@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) est un état septicémique défini par la greffe d'un micro-organisme, le plus souvent bactérien, sur un endocarde sain ou préalablement lésé ou sur prothèse valvulaire [1]. Les manifestations cliniques de l'EI sont multiples et non spécifiques. Malgré les progrès réalisés en matière de prise en charge thérapeutique et prophylactique, l'EI demeure fréquente et grave.

Ce constat d'échec pose bien des questions : le profil clinique et le spectre des micro-organismes causaux ont-ils changé ? Les mesures de prévention sont-elles correctement appliquées ?

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus 70 observations consécutives de patients hospitalisés pour une EI certaine, selon les critères de Duke modifiés, au sein du service de cardiologie de l'Hôpital Habib Thameur de 1991 à 2013.

Toutes les données anamnestiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. La saisie des résultats et l'analyse des données statistiques ont été réalisées à l'aide du programme SPSS 20. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts-types et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 45 ± 21 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio : 1,7). L'EI s'est greffée sur valves natives chez 34 patients (49%) avec une prédominance de l'origine rhumatismale retrouvée chez 24 patients (34,2%). L'atteinte dégénérative a été observée dans 9% des cas. Dans 32,8% des cas la greffe bactérienne s'est faite sur un corps étranger : 30% de prothèse cardiaque et sur sonde de pace maker dans 2,8% des cas (2 patients). Le cœur était sain dans 19% des cas (Figure 1).

Le délai moyen de consultation était de 15,92 jours. Le début de la symptomatologie était progressif dans la majorité des cas (88%). Les motifs de consultation étaient : la fièvre dans 88% des cas, l'asthénie et l'anorexie chez 60% de nos patients, une dyspnée stade III et IV de la NYHA dans 27% des cas et des arthralgies (15,7%).

L'examen physique à l'admission avait objectivé un souffle de régurgitation dans 32 cas et des signes d'insuffisance cardiaque congestive chez 25 malades (36%). Trois patients avaient à l'admission des troubles

de la conscience à type de confusion mentale et 5 patients une hémiplégié (7%).

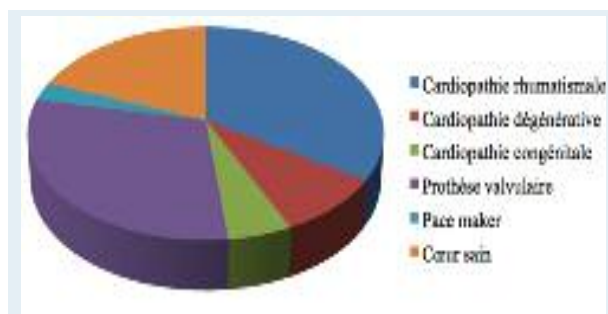


Figure 1 : Répartition des cardiopathies sous-jacentes à l'endocardite infectieuse

Une splénomégalie a été palpée chez 11 patients et des signes cutanés ont été retrouvés chez 11 malades (16%). Il s'agissait d'un faux panaris d'Osler chez 3 patients, d'un purpura pétéchial chez 6 patients et d'un placard érythémateux de Janeway chez 2 patients. L'hippocratisme digital, signe tardif au cours de l'EI, a été noté chez un seul patient.

Une porte d'entrée (PE) a été retrouvée chez 36 malades (51,4%). La figure 2 illustre la répartition des PE : dentaire chez 27 malades (38%), iatrogène (7%), urinaire dans 3,4% des cas, cutanée (2%), et digestive dans 1% des cas.

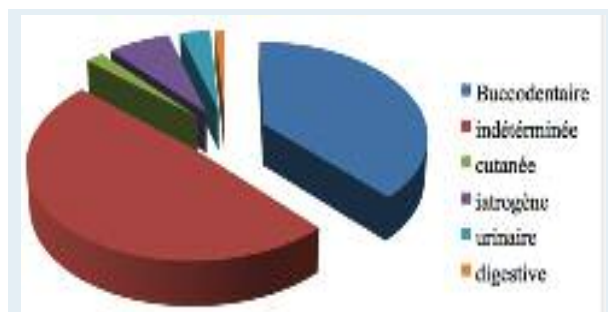


Figure 2 : Répartition des patients en fonction de la porte d'entrée

Les hémocultures, réalisées systématiquement chez tous les patients, étaient positives dans 23 cas (33%). Le germe le plus souvent isolé était le staphylocoque de type aureus dans 6 cas et à coagulase négative dans 4 cas ; suivi par les bacilles Gram négatifs (BGN) dans 7 cas dont un entérobacter dans 4 cas.

Le streptocoque a été identifié chez 6 patients dont un streptocoque bovis et 5 streptocoques oraux (Figure 3). Le pourcentage d'EI à hémoculture négative était élevé dans notre série (67%). Les sérologies ont été réalisées

chez les malades qui avaient des hémocultures négatives et dont l'évolution était défavorable sous antibiothérapie probabiliste. Deux sérologies étaient positives à chlamydia trachomatis.

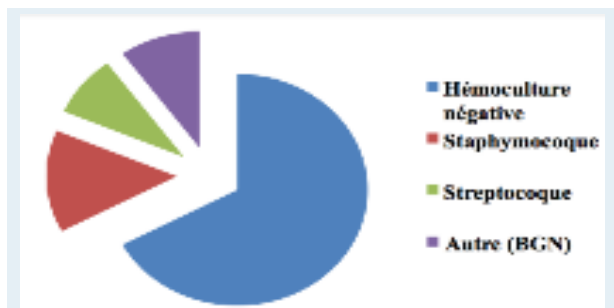


Figure 3 : Répartition des patients selon le germe

Le bilan biologique à l'admission avait montré un taux de C Réactive Protéine élevé chez 96% de nos malades avec une valeur moyenne de 93 mg/l. Le bilan rénal avait décelé une insuffisance rénale chez 10 patients (14.28%).

L'échographie transthoracique (ETT) a mis en évidence une végétation dans 58 cas (82%).

La localisation était mitrale chez 34 patients (48%), aortique chez 19 patients (27%), mitro-aortique chez 14 malades (20%) et tricuspide chez 3 malades (4%). La taille des végétations était supérieure à 10mm dans 32 cas (45%). Le caractère mobile des végétations a été noté dans 75% des cas.

Les complications mises en évidence par l'ETT étaient une perforation valvulaire dans 3 cas, une rupture de cordage dans 7 cas et un abcès annulaire (Figure 4) dans 4 cas (Figure 5).



Figure 4 : ETT en coupe parasternale grand axe montrant un abcès du sinus de valsalva détergé

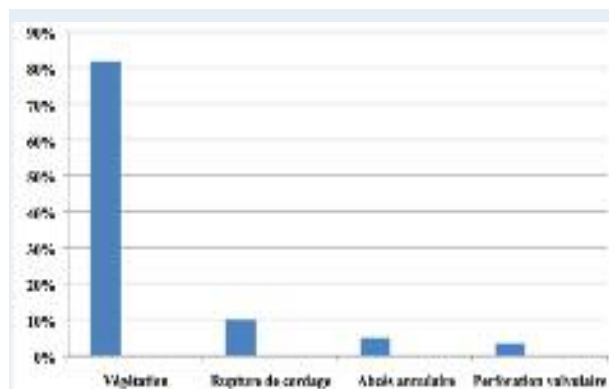


Figure 5 : Répartition des signes échocardiographiques à l'ETT

L'échographie transoesophagienne (ETO) a confirmé les résultats trouvés à l'ETT avec une meilleure sensibilité dans le diagnostic de végétations (90%) (Figure 6), des abcès annulaires (8,5%) et des perforations valvulaires (7%).



Figure 6 : une ETO montrant une végétation qui s'insère sur la face auriculaire de la grande valve mitrale mesurant 17*6 mm de grand axe

Tous les malades ont été mis sous traitement médical avec une antibiothérapie probabiliste initialement. Cette antibiothérapie a été ensuite modifiée dans 38% des cas selon l'antibiogramme ou en cas de persistance de la fièvre.

L'indication chirurgicale a été posée chez 35 patients (50%). Le délai moyen de l'intervention était de 30 jours avec des extrêmes de 2 à 90 jours. L'indication opératoire était infectieuse chez 47% des patients, hémodynamique chez 23%, infectieuse et hémodynamique dans 17% des cas et embolique chez 13% des patients (Figure 7). Huit des patients opérés étaient porteurs de prothèse valvulaire (redux). Le geste opératoire était un remplacement valvulaire par prothèse mécanique chez 32 patients.

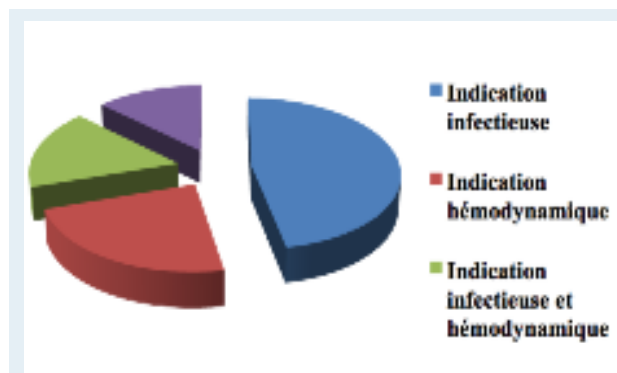


Figure 7 : Répartition des indications opératoires

Un patient a eu une végétectomie. Une ablation chirurgicale de la sonde a été réalisée chez les 2 patients porteurs de pace maker.

Dix patients ont eu une culture de la valve qui était positive dans 3 cas uniquement.

L'évolution intrahospitalière a été marquée par la survenue de complications dans 79% des cas. L'insuffisance cardiaque était de loin la complication la plus fréquente (50%), suivie par l'insuffisance rénale (24%). Les complications neurologiques ont été observées dans 22% des cas : un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (12 patients) ; une méningite infectieuse associée à un abcès cérébral (1 patient) et un anévrysme mycotique (2 patients). Les complications emboliques ont été observées dans 4% des cas (Figure 8). La mortalité intrahospitalière était de 21%. Les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'insuffisance cardiaque ($p < 0,001$), l'insuffisance rénale ($p = 0,004$) et les complications neurologiques ($p = 0,002$).

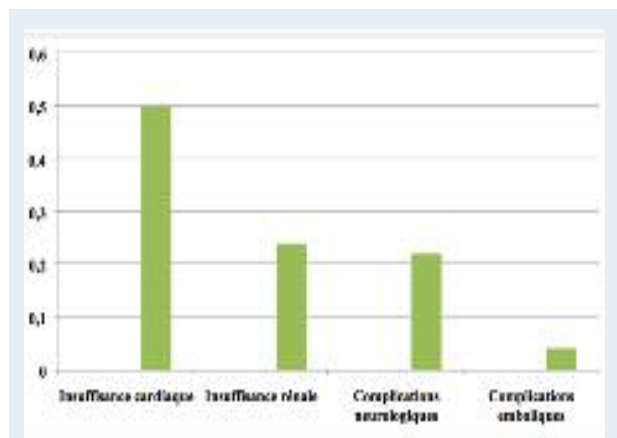


Figure 8 : Répartition des complications

DISCUSSION

Le profil épidémiologique de L'EI est en perpétuelle transformation. Nous avons essayé par le présent travail de faire l'état des lieux au sein d'une population Tunisienne et de comparer nos données à d'autres séries représentatives des pays en voie de développement ainsi qu'à des pays occidentaux.

L'incidence de l'EI en France a été évaluée à 30 cas par an et par million d'habitants [2]. En Tunisie, l'étude multicentrique, publiée en 2007, menée par Letaief et al sur 10 ans, a montré une incidence avoisinant 55 cas/1000000 habitants avec 46 nouveaux cas par an [3]. L'âge moyen de notre population était de 45 ans. Ces chiffres sont concordants avec l'étude tunisienne de 2001-2005 réalisée par A.Hammami [4]. Une étude réalisée entre 1968 et 1979 sur 107 patients par Hannachi [5] avait montré que la population atteinte d'EI était plus jeune avec un âge moyen de 20 ans. Ainsi, on constate, en Tunisie, une augmentation de l'âge moyen de la population atteinte d'EI. Ceci est expliqué par le vieillissement de la population, la diminution des valvulopathies rhumatismales et l'augmentation des valvulopathies dégénératives. Ces résultats sont confirmés par les études françaises. Dans l'étude de Goulet, l'âge moyen était de 50 ans [6].

On ne note pas de modification de sexe ratio (H/F) qui est dans la majorité des études > 1 [3, 4, 5]. Quant à la cardiopathie sous-jacente, la valvulopathie rhumatismale demeure la cardiopathie sous-jacente de l'EI la plus fréquente dans les pays en voie de développement [7]. Cependant, en comparant notre série à celle de Hannachi [5], on note un nombre plus important d'EI sur valvulopathie dégénérative, sur prothèse et sur cœur sain et moins de valvulopathies congénitales avec une nette diminution de l'EI sur valvulopathie rhumatismale dans notre série.

Le cœur gauche reste le site de prédilection de l'EI. Dans notre série, il y a une prédominance de l'atteinte mitrale alors qu'elle est répartie de façon presque égale entre localisation aortique et mitrale dans les autres séries tunisiennes [4,5] et françaises [2, 6].

Les manifestations cliniques de l'EI sont très variées, à l'origine de présentations parfois très trompeuses. En Tunisie et dans notre série, la fièvre reste le maître symptôme présent dans 88% [3]. Par contre, nous avons noté de nouvelles tendances avec une diminution de la fréquence des manifestations cutanées et immunologiques et une meilleure tolérance hémodynamique.

Dans notre série, les formes subaiguës restent majoritaires représentant 88% de l'ensemble des endocardites. Ces résultats sont concordants avec les séries européennes [2, 6, 8]. Les présentations cliniques atypiques sont devenues plus fréquentes et sont en rapport avec l'augmentation de l'âge de survenue d'une

part et les sujets immunodéprimés d'autre part [9]. La porte d'entrée n'était identifiée que chez 51.4% de l'ensemble de nos patients et la prédominance de l'origine dentaire est remarquable, notée dans la moitié des cas. Ce chiffre est similaire à celui retrouvé par Letaief qui était de 50.45% [3]. En comparant notre série avec les années 80 [5], on note une ascension des causes iatrogènes. Par contre, la voie bucco-dentaire reste majoritaire rejoignant ainsi les autres séries tunisiennes [3, 4, 5] ; et à la différence des pays industrialisés. En effet, dans une étude internationale réalisée entre 2000 et 2003 [10] dans 16 pays, l'origine est nosocomiale ou liée aux soins dans 40% des cas [11]. Les portes d'entrée iatrogène et nosocomiale ont progressé au cours des années 90 [12]. Cette augmentation est probablement en rapport avec l'augmentation des gestes invasifs.

Dans notre série, le germe le plus isolé est le staphylocoque. Mais, il est difficile de tirer des conclusions vu le nombre minime d'hémocultures positives. Dans l'étude Hammami [4], le streptocoque reste majoritaire. En Tunisie, la modification du profil bactériologique s'est faite vers la diminution des EI à streptocoque avec émergence de streptocoque bovis et l'augmentation de la fréquence des bactériémies à staphylocoque aureus dans le même sens que les pays industrialisés mais à un degré moindre [4].

Le diagnostic positif est facilité par l'échographie cardiaque. Les végétations ont été observées chez 82% de nos patients. Cette fréquence est proche de celle de l'étude de Trabelsi qui est de 93% [13] et comparable à celle de l'enquête française de 2008 estimée à 87.5% [14]. Les abcès cardiaques étaient observés chez 5% des malades, inférieure à celle retrouvée dans l'enquête française de 2008 qui est de 20.3% des cas [14] et à celle de la série de Netzer qui est de 20% [15]. L'échocardiographie, grâce au progrès technologique a été d'un apport considérable dans le diagnostic positif et celui des complications permettant de mieux guider la thérapeutique.

La décision de traitement chirurgical dans l'EI prend en compte les facteurs de risque d'évolution défavorable et les comorbidités du patient [16]. 50% de nos patients ont été adressés en chirurgie dans un délai de 30 jours. Vingt ans auparavant [5], les délais moyens étaient beaucoup plus longs (30 jours vs 60 jours). La chirurgie conservatrice était rarement réalisée avec des pourcentages comparables : notre série 3% vs 2% [5]. En France, on constate un recours plus fréquent à la chirurgie avec une fréquence respective de 31,2% et de 49,7% dans les études de 1991 [6] et celle de 1999 [2]. La chirurgie conservatrice est en plein essor dans les pays industrialisés particulièrement dans les EI mitrales, même en phase active de l'EI. Dans la série de Lung et Col [17] réalisée entre 1990 et 1999, 81% des patients avaient bénéficié d'une chirurgie mitrale conservatrice avec d'excellents résultats à court et à moyen termes. La

tendance actuelle est donc en faveur d'une chirurgie plus précoce privilégiant la réparation valvulaire.

L'évolution de l'EI peut être émaillée de complications qui sont fréquentes, parfois révélatrices, et font toute la gravité de l'endocardite. Dans notre série, l'insuffisance cardiaque était la complication cardiaque la plus fréquente. Elle reste également dans l'enquête française la complication la plus fréquente de l'EI et la première cause de morts recensées [18]. Les complications neurologiques viennent en troisième lieu (22%) dans notre série. Ce taux est comparable à celui rapporté par Letaief estimée à 20% [3] ainsi qu'à d'autres séries européennes [14, 19, 20]. La complication neurologique la plus fréquente dans notre série est représentée par l'AVC ischémique, observé chez plus que deux tiers des cas de l'ensemble des complications neurologiques. Les complications emboliques constituent une modalité évolutive dont la localisation est polymorphe. Il s'agit d'une complication fréquente dont la fréquence réelle est souvent sous-estimée par les séries cliniques vu son caractère parfois asymptomatique [21]. Dans notre série, l'insuffisance rénale représente 24% des complications. Cette complication est responsable d'une mortalité importante (57%). Cette signification pronostique fâcheuse a été confirmée par l'étude de Conlon et al montrant un risque d'évolution mortelle multiplié par 5 par rapport à celui observé chez les patients exempts d'insuffisance rénale.

Le taux de mortalité hospitalière demeure élevé dans l'EI. Dans notre série, la mortalité hospitalière était de 21%. Ces taux sont nettement inférieurs à ceux trouvés dans l'étude tunisienne des années 80 [5] avec une mortalité hospitalière de 43,8%. En France, l'enquête faite par l'AEPEI en 1999 a montré une diminution du taux de létalité hospitalière globale de 21,6% à 16,6% [22]. Certes, il y a une amélioration du pronostic de l'EI mais le taux de mortalité reste non négligeable. Dans notre série, les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'insuffisance cardiaque ($p < 0,001$), l'insuffisance rénale ($p = 0,004$) et les complications neurologiques ($p = 0,002$). Plusieurs auteurs ont identifié l'insuffisance cardiaque comme étant un facteur de mauvais pronostic, associé à une mortalité élevée [14, 23, 24, 25, 26]. Les complications neurologiques étaient associées à 30% des décès. Ces données concordent avec celles de la littérature. En effet, dans la série de Klein [27], les complications neurologiques représentent la deuxième cause de mortalité après l'insuffisance cardiaque. De même, cet auteur a montré que 52% des patients qui ont présenté une EI compliquée d'un AVC décèdent moins d'un an après la survenue de cette complication. Plusieurs autres séries ont identifié les complications neurologiques parmi les facteurs fréquemment associés aux décès [14, 28, 29] ; le taux de mortalité varie selon les auteurs entre 20 et 58% [19, 20, 29, 30, 31]. Les patients présentant un accident transitoire ou asymptomatique ont un meilleur pronostic [32].

CONCLUSION

L'EI est toujours un sujet d'actualité de part sa fréquence qui reste encore élevée et son pronostic réservé. Notre travail a fait le point sur la modification du profil microbiologique secondaire à l'implantation plus fréquente de matériel étranger et l'augmentation des infections nosocomiales. Il nous a permis de constater que malgré la nette diminution des valvulopathies rhumatismales, l'incidence et le pronostic de la maladie étaient restés inchangés. Le pronostic de l'EI est encore sévère avec un taux de mortalité qui reste

non négligeable. Afin de diminuer la fréquence de l'EI en Tunisie, une éducation des patients (en particulier valvulaire et porteur de prothèse mécanique) sur l'importance de l'hygiène buccodentaire et la place de la consultation stomatologique annuelle s'impose. L'amélioration de la prise en charge et du pronostic de l'EI passe d'une part par la sensibilisation des patients à haut risque à consulter rapidement en cas de fièvre et d'autre part à améliorer la recherche des germes sur les prélèvements bactériologiques afin d'adapter l'antibiothérapie.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

- Mouhamadou BN, Maboury D, Adama K et al. Endocardite infectieuse en milieu cardiologique Dakarois: étude descriptive à propos de 39 cas ; The Pan African Medical Journal. 2010;7:12.
- Hoen B, Alla F, Selton-study C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S et al. Modifications du profil de l'endocardite infectieuse en France : résultats d'une enquête épidémiologique conduite sur un an. Med Mal Inf. 2002;32 :596-604.
- Letaief A, Boughzala E, Kaabia N et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. Int J Infect Dis 2007;11:430-33.
- Hammami K, Kammoun S, Benjema M. 10èmes journées médico-chirurgicales de Sfax compte rendu de la table ronde : «l'endocardite infectieuse ». Rev Tun Infectiol. 2007 ; 1 :32-4.
- Hannachi N. Les endocardites infectieuses. Thèse de doctorat en médecine 1979. Faculté de médecine de Tunis.
- Delahaye F, Goulet V, Lacassin F. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-Year surgery. Eur Heart J. 1995 ;16 :394-401.
- Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest 2007;132:1025-35.
- Netzer RO, Zlliger E, Seiler C. Infective endocarditis : clinical spectrum, presentation and outcome : an analysis of 212 cases 1980-1995. Heart. 2000 ;84 :25-30.
- Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly : long-term follow-up. Gerontol. 2007 ;53 :245-9.
- Parize P, Mainardi JL. Les actualités dans l'endocardite infectieuse. Rev Med Int. 2010 :612-21.
- Lagier JC, Letranchant L, Selton-study C, Nloga J, Aissa N, Alauzet C et al. Bactériémies et endocardites à staphylococcus aureus. Ann Cardiol Angéiol. 2008 ;57 :71-7.
- Que Y-A, Oddo M, Liaudet I, Moreillon P. Endocardites infectieuses : mise au point. Rev Med Suisse Romande. 2004 ;124 :341-6.
- Trabelsi I, Rekik S, Znazen A et al. Native Valve Infective Endocarditis in a Tertiary Care Center in a Developing Country (Tunisia). Am J Cardiol 2008;102:1247-51.
- Duval X, Hoen B. Evolution du profil épidémiologique des endocardites infectieuses. J anti inf 2011;13:155-160.
- Netzer R, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome, analysis of 212 cases. Heart 2000;3:184-96.
- Delahaye F, Célaro M, Roth O, De Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. Heart. 2004 ;90 :618-20.
- Lung B, Rousseau J, Cormier B. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. J Am Coll Cardio. 2004 ;43 :386-92.
- Loire R, Tabib A. L'endocardite infectieuse mortelle aspects anatomiques actuels. A propos de 63 observations. Sem Hôp Paris. 1985 ;62 :2463-6.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med 2000;160:2781-7.
- Corral I, Martin-Davila P, Fortun J, et al. Trends in neurological complications of endocarditis. J Neurol 2007;254:1253-9.
- Duval X, Lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. Ann Intern Med 2010;152:497-504
- Tornos MP, Olona M, Permanyrmiralda G, Almirante B, Evangelesta A, Soler-Soler J. Is the clinical spectrum and prognosis of native valve infective endocarditis in non-addicts changing ? Euro Heart J. 1995 ;16 :1686-91.
- Tornos P, Gonzalez T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: The Euro-pean viewer point. Curr Probl Cardiol 2011;36: 175-222.
- Duval X, Selton-Suty C, Alla F, et al. Endocarditis in patients with a per-manent pacemaker: a 1 year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. Clin Infect Dis 2004;39:68-74.
- Thomas D, Desruennes M, Jault F, Isnard R, Gandjbakhch I. Cardiac and extracardiac abscesses in bacterial endocarditis. Arch Mal Coeur Vaiss 1993;86:1825-35.
- Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1782-7.
- Klein I, Lung B, Wolff M, et al. Silent T2 cerebral microbleeds: a potential new imaging clue in infective endocarditis. Neurology 2007;68:2043-52
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002;288:75-81.
- Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. Neurology 2003;61:1341-6.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002;288:75-81.
- Sonneville R, Mirabel M, Hagege D, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically-ill patients: the ENDOREA prospective multicenter study. Crit Care Med 2011;1-10.
- Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. Eur Heart J 2007;28:1155-61.

Endocardite infectieuse à hémocultures négatives difficultés diagnostiques.

Infective endocarditis with negative blood culture diagnosis difficulties

Z. Lakhali, F.A. Benaich, A. Bayi*, A. Chaib*, A. Benyass, E. Zbir.

Services de cardiologie.

* : Service de soins intensifs et de rythmologie. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat.

Résumé

Les endocardites infectieuses à hémoculture négative se singularisent des autres endocardites infectieuses par les problèmes diagnostiques qu'elles posent. L'absence d'identification du micro-organisme responsable constitue un obstacle dans la prise en charge thérapeutique et également dans la prévention secondaire. Vu la fréquence de ce cadre nosologique des endocardites infectieuses, plusieurs auteurs se sont intéressés à des approches diagnostiques moléculaires, permettant la mise en évidence des germes à culture difficile. Toutefois, une standardisation de la stratégie diagnostique reste à préciser.

Mots-clés

Hémocultures négatives,
Endocardite,
Recommandations, PCR.

Summary

Infective endocarditis with negative blood cultures distinguish themselves from other infectious endocarditis by diagnostic problems they pose. The non-identification of the causative organism is an obstacle in the therapeutic management and also in secondary prevention. Given the frequency of this nosology of infectious endocarditis, several authors have focused on molecular diagnostic approaches, allowing the detection of difficult-growing bacteria. However, standardization of diagnostic strategy remains unclear.

Keywords

Negative bloodcultures,
Endocarditis, Guidelines,
PCR.

Correspondance

A. Chaib

Service de soins intensifs et de rythmologie. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat.
alichaib@hotmail.com

INTRODUCTION

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse (EI) passe avant tout par l'identification du micro-organisme en cause, seul garant d'une meilleure prise en charge thérapeutique et d'une réduction des complications potentiellement graves. Les endocardites à hémoculture négative (EIHN) marquent un profil biologique particulier et inquiétant des EI. La fréquence des EIHN varie entre 15 et 20 % dans des séries publiées entre 1973 et 1995 [1, 2,3], cette fréquence est de 58% [4] et 56% [5] respectivement au Maroc et en Tunisie (voir tableau I). Des séries récentes rapportent des chiffres similaires de 5 à 30% [6,7]. Cette variabilité est expliquée essentiellement par la différence dans les critères utilisés pour définir l'EI, par la diversité des méthodes diagnostiques mises en œuvre et par le lieu géographique des différentes études.

La fréquence d'antibiothérapie intempestive et l'émergence de micro-organismes de culture fastidieuse ou lente, forment les principales causes d'EIHN. A ces éléments, s'ajoutent les mauvaises conditions des prélèvements et le non-respect des mesures d'acheminement des échantillons au laboratoire. Ce qui pourrait expliquer le taux élevé dans notre série.

Le choix d'une antibiothérapie optimale ne peut se concevoir qu'après l'identification précise du micro-organisme responsable, par essence ici défaillant. Les progrès de la microbiologie ont permis l'identification de nombreux agents infectieux responsables d'EIHN. Toutefois, une standardisation et une stratification de ces outils diagnostiques restent à préciser.

Causes de négativation des hémocultures :

Il est important de distinguer deux cadres nosologiques des EIHN :

Les EI parfaitement authentiques dites « décapitées » dans lesquelles le germe en cause, atténué par les antibiotiques, ne peut pousser dans des milieux de cultures usuels. Ce cadre nosologique reste la forme la plus répandue des EIHN, avec une fréquence de 50% [8]. Une série américaine a objectivé une diminution de 97% à 91% d'hémoculture positive des EI à streptocoque documenté après utilisation d'antibiotique [9]. Une autre étude a montré que 62% des patients avec EIHN avaient reçu un traitement antibiotique préalable [3]. La durée de l'antibiothérapie semble être un facteur important. Lors d'une fenêtre thérapeutique en arrêtant les antibiotiques pendant 2 à 3 jours, l'hémoculture initialement négative devient rapidement positive. Dans de rares cas l'hémoculture peut rester négative plusieurs semaines après l'arrêt d'antibiothérapie [10].

Les EI à hémoculture faussement négative, dans lesquelles le germe en cause est peut virulent, ne poussant que lentement et dans des milieux de cultures spéciales.

Micro-organismes dans les endocardites infectieuses à hémoculture négative :

Microorganismes à hémoculture négative

Les agents responsables d'hémoculture négative sont listés dans le tableau II [10].

Microorganismes à hémoculture fastidieuse et lente :

Les agents avec une hémoculture difficile et une très faible bactériémie sont listés dans le tableau III [10].

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Première approche diagnostique :

La fièvre au long cours et la découverte d'un souffle cardiaque représentent les deux critères majeurs de l'EI, puisqu'ils sont présents respectivement chez 90% et 85% des patients au moment du diagnostic [11]. Une poussée d'insuffisance cardiaque fébrile est fréquemment observée en cas d'EI dont les germes sont à culture lente, tels que *burnetii*, *bartonella* et les bactéries du groupe HACEK. Cette présentation pourrait être expliquée par la fréquence du retard diagnostique. Les embolies systémiques ont été rapportées dans plus de 50% des patients avec EI à *corynebactérium diphtheriae* [11]. Les accidents vasculaires cérébraux fébriles devraient faire suspecter le diagnostic d'EI.

L'échocardiographie est capitale au diagnostic et au suivi des patients. Elle doit être réalisée le plus rapidement possible, et complétée par une échocardiographie transoesophagienne (ETO) qui a une meilleure sensibilité diagnostique. En cas de négativité de l'ETO, elle doit être répétée sept à dix jours plus tard si la suspicion clinique est très forte.

Hémoculture dans les EIHN :

On ne peut concevoir de façon certaine l'absence d'isolement du germe responsable dans les hémocultures qu'après être sûr du respect rigoureux des conditions nécessaires concernant les prélèvements sanguins, et ce pour les raisons suivantes :

- La bactériémie des endocardites est remarquable par sa constance et explique la grande fréquence de positivité des hémocultures.
- Le nombre de bactéries dans le sang reste assez faible, ce qui dicte la nécessité de multiplier le nombre des hémocultures et de prélever un volume suffisant de sang.

Dans l'endocardite subaiguë

En dehors d'antibiothérapie préalable au prélèvement, on effectue 3 à 4 hémocultures (flacons aéro-anaérobies) à une heure d'intervalle le 1^{er} jour et 2 autres le 2^{ème} jour. Si elles reviennent négatives et la probabilité d'EI est forte, le 3^{ème} jour on réalise une autre hémoculture veineuse et artérielle. Cette dernière est souvent plus positive que le prélèvement veineux.

En cas d'antibiothérapie préalable au prélèvement, en plus des premiers prélèvements, on ajoute 3 autres

hémocultures veineuses à une semaine d'intervalle. Dans les deux cas, on utilise des résines captant les antibiotiques ou les systèmes de lyse-centrifugation. Un tube de sang hépariné pour culture cellulaire à adresser à un laboratoire spécialisé à la recherche de *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Tropheryma whipplei*. La culture sur certains milieux spécifiques, tels que le milieu de Sabouraud pour les *Candida* et *Aspergillus*, doit être systématiquement réalisée dans les EI sur prothèse et chez les toxicomanes. Les systèmes d'hémoculture de type Isolator peuvent améliorer l'isolement de bactéries ou de levures de croissance difficile.

Dans l'endocardite aiguë

Il faut faire 3 hémocultures veineuses avant de commencer une thérapie antibiotique empirique. Le volume optimal du prélèvement de sang (7 à 10 ml dans chaque flacon) doit être respecté. Les hémocultures doivent être incubées pendant au moins 3 semaines, car certaines bactéries poussent très lentement. En cas de suspicion d'infection à *Bartonella*, la durée d'incubation souhaitable est de 45 jours.

La mise en évidence du germe causal reste la pierre angulaire du diagnostic et du traitement des EI. De nombreux "outils" sont maintenant disponibles pour en faire le diagnostic. Des recommandations microbiologiques et anatomopathologiques ont été élaborées [11].

Quelle stratégie diagnostique biologique ?

Dans les EIHN, les cultures biologiques conventionnelles sont non seulement peu sensibles mais aussi très peu spécifiques. De nombreux auteurs se sont intéressés à l'approche diagnostique biologique, afin d'assurer une meilleure prise en charge thérapeutique et de permettre une prévention secondaire. Des recommandations microbiologiques et anatomopathologiques ont été réalisées, permettant de faciliter la mise en évidence du micro-organisme. Il est approuvé de suivre les étapes suivantes devant des hémocultures négatives [12].

Etape 1 : Sérologie: il est justifié de réaliser en première intention une batterie de sérologies, chaque fois que les hémocultures sont négatives après 3 jours d'incubation, à la recherche de *Coxiella burnetii* et *Bartonella* et éventuellement *Brucella*, *Legionella*, *Mycoplasma* et *Candida*; un titre d'IgG d'au moins 1/800 et d'IgA d'au moins 1/100 indique une infection chronique. Pour *Bartonella*, un titre d'anticorps à 1/1600 a une forte valeur diagnostique positive.

Etape 2 : Technique de biologie moléculaire, à savoir la PCR (Polymerase Chain Reaction).

sur échantillon sanguin. Le schéma général d'un diagnostic moléculaire répond au déroulement suivant : après obtention du prélèvement clinique (sang ou tissu cardiaque dans le cas présent), l'ADN total est extrait et un gène cible (spécifique d'une espèce ou d'un genre

bactérien ou non spécifique) est amplifié par PCR. L'identification de l'espèce bactérienne est ensuite réalisée soit par hybridation avec une sonde spécifique d'espèce, soit par séquençage du fragment d'ADN amplifié (amplicon). Le choix de la PCR se fait en fonction du contexte : La PCR ciblant le gène qui code l'ARN ribosomal 16S, commun à toutes les bactéries en absence d'orientation bactériologique. La PCR spécifique d'une espèce bactérienne en cas d'orientation diagnostique, ou encore la PCR 18S spécifique des champignons.

sur matériel valvulaire :

Préalablement, une coloration de Gram et une coloration pour la mise en évidence de germe intracellulaire (coloration de Giemenez, Coloration de Giemsa, ou à l'acridine orange) doivent être effectuées. La coloration de Ziehl-Nielsen pour la recherche des mycobactéries peut être réalisée selon le contexte. La culture du broyat de la végétation est recommandée.

PCR 16S à partir de tissu valvulaire excisé. Cet examen représente actuellement une aide diagnostique importante pour les EI à hémoculture négative, puisqu'il permet de mettre en évidence le micro-organisme à l'origine de l'infection dans un tiers des cas. Dans certains cas, la PCR 18S à la recherche d'une étiologie fongique pourra également être réalisée sur le matériel valvulaire.

Etape 3 : Il est toujours nécessaire de confronter les données microbiologiques avec celles de l'examen histologique des tissus valvulaires réséqués ou des fragments d'embolies en cas de geste chirurgical. L'examen histologique permet de confirmer le diagnostic d'EI dans les tableaux douteux, et parfois de mettre en évidence l'agent responsable de l'infection grâce à des colorations spéciales et certains examens immunohistochimiques.

Critères de diagnostic de Duke [13]:

Les critères de Duke pour le diagnostic positif des EI, ont été rapidement incorporés dans la pratique clinique après leur publication en 1994. Toutefois, le principal facteur influençant la probabilité diagnostique est la microbiologie suivie par l'échocardiographie. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces critères restent peu significatives dans le cadre des EIHN. Durant ces dernières années, plusieurs modifications ont été apportées pour améliorer la sensibilité de ces critères dans le cadre des EIHN (voir tableau IV) [13].

Les modifications suggérées par Li. et al, étudiées dans une méta-analyse récente sur plus de 3000 patients, a montré une augmentation de la sensibilité des critères de Duke dans le diagnostic de l'EIHN. Cependant, une baisse considérable dans leur spécificité risque de rendre cette technique diagnostique moins précise. Ainsi, l'ajout de nouveaux critères sérologiques doit être fait avec une grande prudence, et réservé pour les cas

douteux d'EI avec une forte présomption épidémioclinique.

Le diagnostic positif des EIHN nécessite une parfaite compréhension du mode d'entrée et des manifestations cliniques des différents micro-organismes. A chaque étape diagnostique, une liste de diagnostics différentiels est éliminée progressivement. Cliniquement, l'EIHN est une grande simulatrice, responsable d'un grand polymorphisme clinique. Dans ce cadre, tout symptôme fébrile persistant chez un patient à risque d'EI, doit nous inciter à évoquer ce diagnostic. La découverte d'une masse valvulaire en échocardiographie peut se rencontrer dans d'autres situations, notamment l'endocardite marastique ou thrombotique et l'endocardite de Libman-Sacks. L'orientation diagnostique en faveur d'EI est basée alors sur la présence d'un syndrome infectieux clinique et biologique.

CONCLUSION

Nul ne peut nié l'intérêt de l'hémoculture dans le diagnostic et le traitement de l'EI. Cependant, les hémocultures négatives représentent une situation fréquente dans notre pratique quotidienne.

REFERENCES

- Weinstein L. and Rubin R.H. Infective endocarditis. Prog. Cardiovasc. Dis. 1973, 16:239.
- Cannady P.B. and Sanford J.P. Negative blood cultures in infective endocarditis, a review. S. Med. J., 1976, 69 : 1420
- Pesantell L. and Smith I.M. Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. Am. J. Med. 1979, 66 : 43
- Bennis A, Zahroul M, Azzouzi L. L'endocardite bactérienne en milieu marocain. Ann. Cardiol. Angéiol : 1995, 44 (7) : 339-344.
- Benismail M. Zaouali RM, Benhamida A. Corrélations anatomo-cliniques dans l'endocardite infectieuse, à propos de 23 observations. Tunisie médicale. 1982, 6:318-322.
- Houpikian P. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore). 2005; 84:162-73.
- Marin M. Diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. Medicine (Baltimore) 2007; 86:195-202.
- Hoen B. Selton-Suty C, Goulet V. Infective endocarditis with negative blood cultures. Analysis of 84 cases from a nationwide survey. 12^{ème} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Paris. 1992, 16:287.
- Werner A. S. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. JAMA. 1967, 202:199-203.
- Brouqui P. and Raoult. Endocarditis due to rare and fastidious Bacteria. Clin. Microbiol. Rev. 2001, 14(1) : 177-207.
- Mainardi J.L. Recommandations pour le diagnostic microbiologique et l'étude anatomopathologique des valves cardiaques au cours des endocardites infectieuses Bulletin de la Société Française de Microbiologie. 1995, 10 : 12-15.
- Podglajc I. Apport des techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic des endocardites infectieuses. Réanimation. 2007, 16(3) : 193-199.
- Christoph K. Naber. Infective endocarditis with negative blood cultures. Int. Journal of antimicrobial agents. 2007, 30(1):32-36.

L'épidémiologie, la clinique, l'échocardiographie et la biologie, notamment le bilan inflammatoire, l'hémoculture, la sérologie, la PCR et l'histologie, sont des paramètres indissociables, complémentaires et décisives pour retenir le diagnostic d'EI. Une parfaite coordination entre ces paramètres, permettrait l'atteinte d'une sensibilité diagnostique proche de 100%, sans perte de spécificité.

Certaines mesures paraissent importantes à suivre pour réduire la fréquence des EIHN :

Education des porteurs de cardiopathies afin d'éviter toute automédication par des antibiotiques.

Optimiser les prélèvements d'hémoculture et acheminement rapide des prélèvements au laboratoire.

Mettre à la disposition du médecin biologiste toutes les données cliniques et paracliniques permettant de cibler l'outil diagnostique.

Pratique d'examen sérologiques incluant en particulier *Coxiella burnetii* et *Bartonella* lorsque les hémocultures restent négatives.

Rappelons aussi que le meilleur traitement des endocardites infectieuses, quel que soit leur forme microbiologique, reste le traitement prophylactique.

Pas de conflit d'intérêt

COVERSYL® 5 à 10 mg

Hypertension - Maladie coronaire stable - Insuffisance cardiaque¹

1 prise/jour^{*}



Pour vos nouveaux patients hypertendus¹

¹RCP
1. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2013;31:1281-1357
2. Indication uniquement pour Covermyl 5mg

COVERSYL 5 mg, 10 mg : comprimé. Composition^{*} : péridopril arginine : 5 mg ou 10 mg. Excipient : lactose 72,58 mg (COVERSYL 5 mg) et 145,16 mg (COVERSYL 10 mg). Indications : COVERSYL 5 mg, 10 mg : Traitement de l'hypertension artérielle. Maladie coronaire stable : réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. COVERSYL 5 mg : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique. Posologie et mode d'administration^{*} : 1 prise le matin avant repas. [LDA] : Dose initiale : 5 mg, pouvant être augmentée après 1 mois de traitement à 10 mg. Système rénine-angiotensine-aldostérone liés stimulés : débiter à 2,5 mg. Patients traités par diurétiques : utiliser avec précaution. Sujets âgés : débiter à 2,5 mg puis augmenter à 5 mg/jour après 1 mois, puis à 10 mg/jour. Insuffisance Cardiaque Symptomatique : débiter à 2,5 mg puis augmenter à 5 mg/jour après 2 semaines de traitement si bien toléré. Si insuffisance cardiaque sévère, et/ou autres patients à haut risque : instauration de traitement sous étroite surveillance médicale. Maladie Coronaire Stable : débiter à 5 mg/jour pendant 2 semaines, puis 10 mg, selon fonction rénale et si dose de 5 mg bien tolérée. Sujets âgés : 2,5 mg/jour pendant 1 semaine, puis 5 mg/jour la semaine suivante. Insuffisance rénale : $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min : 5 mg/j ; $30 < Cl_{cr} < 60$ ml/min : 2,5 mg/j ; $15 < Cl_{cr} < 30$ ml/min : 2,5 mg 1/2 ; patients hémodialysés : $Cl_{cr} < 15$ ml/min : 2,5 mg les jours de dialyse. Enfants et adolescents : non recommandé. Contre-indications : hypersensibilité au péridopril, à l'un des excipients ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (EC) ; antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un EC ; angio-œdème héréditaire ou idiopathique ; 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf. Mise en garde et Grossesse et allaitement). Mise en garde^{*} : hypersensibilité/angio-œdème/angio-œdème intestinal ; arrêt de traitement et surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Réactions anaphylactiques chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité : utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente. Réactions anaphylactiques pendant une aphasie des lipoprotéines de basse densité (LDL) ou lors de démasquage : peuvent être évitées en interrompant immédiatement le traitement par RIEC avant l'examen. Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Aplasie : utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladie de collagène vasculaire, sous immunosuppresseur, traités par allopurinol ou procainamide, suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. Grossesse : arrêter le traitement. Si nécessaire, débiter un traitement alternatif. Hypotension : surveillance médicale étroite lors de l'initiation et de l'adaptation posologique chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (dépénalisation volumique, hypertension artérielle rénine-dépendante, insuffisance cardiaque) ou souffrant d'hypotension cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle normale suite à l'augmentation de la volémie. Saignes des valves aortiques et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique : utiliser avec précaution. Maladie coronaire stable : si épisode d'angor instable durant le premier mois, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement. Insuffisance rénale : contrôler le potassium et la créatinine. Chez les patients ayant une sténose des artères rénales ou une hypertension rénovasculaire, arrêter le traitement sous surveillance médicale étroite, avec une posologie faible, à augmenter progressivement. Insuffisance hépatique : arrêter le traitement en cas de jaunisse ou d'élévation marquée des enzymes hépatiques. Race noire : perindopril peut être moins efficace et provoquer un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients de race noire. Tous nos produits. Intervention chirurgicale/Anesthésie : interrompre le traitement un jour avant l'intervention. Hypertaliémie : contrôler l'équilibre de la balance si ; insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), diabète, déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, ostéose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques osmotiques, diurétiques osmotiques, diurétiques de potasse ou de sel de potassium. Patients diabétiques : contrôler la glycémie pendant le premier mois. Transplantation rénale : absence de données. Intolérance au galactose/malabsorption du glucose-galactose/déficience en lactase de Lapp : ne pas utiliser. Interactions^{*} : Décongestifs : décongestifs à base de potassium (pseudoéphédrine, amiloride...), suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium, lithium. A utiliser avec précaution : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine[†] 3 jours, anti-épileptiques (insuline ou hypoglycémisants oraux), diurétiques épargneurs de potassium (furosémide, épirinololone), diurétiques, sympathomimétiques, DC, anti-hypertenseurs, vasodilatateurs, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, anesthésiques. Grossesse et allaitement^{*} : déconseillé le 1^{er} trimestre de grossesse et pendant l'allaitement, contre-indiqué les 2^e et 3^e trimestres. Conduite et utilisation de machines^{*} : baisse de la pression artérielle pouvant survenir chez certains patients. Effets indésirables^{*} : Fréquents (≥1/100, <1/10) : étourdissement, étourdissement, vertige, troubles visuels, acouphène, hypertension, toux, dyspnée, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, dyspepsie, nausées, vomissements, prurit, rash, crampes musculaires, œdème. Peu fréquents (≥1/1 000, <1/100) : troubles de l'humeur ou du sommeil, bronchospasme, sécheresse buccale, urticaire, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la gorge et/ou du larynx, insuffisance rénale, impuissance, transpiration. Rares : élévation de la bilirubine, élévation des enzymes hépatiques. Très rares (<1/10 000) : agranulocytose ou pancytopenie, diminution de l'hématoglobine et de l'hématocrite, leucopénie/neutropénie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6P-PH, thrombocytopénie, confusion, angine de poitrine, arythmie, infarctus du myocarde, AVC, pneumonie bactérienne, rhinite, parodontite, hépatite cytotoxique ou cholestasique, syndrome malin, insuffisance rénale aiguë. Fréquences inconnues : hypoglycémie, hypertension, vasculite, augmentation d'activité et de concentration plasmatique. Surdosage^{*}. Précaution^{*} : Le péridopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (l'enzyme de conversion de l'Angiotensine I/A). Cette enzyme de conversion, ou kinase, permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. Le péridopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle, et réduit le travail cardiaque en diminuant la pré-charge et la post-charge. Prescription et distribution : Liste I. A.M.M. 5 mg : 8333162 (30 cp. séc.) ; 10 mg : 8333163 (30 cp.). Contact en Tunisie : SERVIER Tunisie, rue du Docteur, Immeuble Oris 4, 1^{er} étage, 1053 les Berges du lac-Tunis | Tél : 71 865 867, Fax : 71 865 866 | Titulaire de l'A.M.M. : Les Laboratoires Servier - 60, rue Camot 92254 Boulogne Cedex.

^{*} Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site internet de PARIS.

Prévalence et facteurs de risques associés aux complications athérosclérotiques chez les patients hémodialysés chroniques : étude prospective multicentrique

Prevalence of atherosclerotic disease and relevance of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients: prospective multicentre study

Benzarouel D. *, Hasni K.*, El hattaoui M.*, Aissaoui Y. **, Louad I.***

* : Service de cardiologie, CHU mohammed VI, PCIM, faculté de médecine et de pharmacie, université cadi Ayyad Marrakech

** : pôle anesthésie réanimation ; Hôpital militaire Avicenne, faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech

*** : Service de néphrologie, CHU mohammed VI, faculté de médecine et de pharmacie, université cadi Ayyad Marrakech

Résumé

Introduction : Les maladies athérosclérotiques sont des complications préoccupantes chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale sous hémodialyse. L'objectif de ce travail était de déterminer la prévalence des complications athérosclérotiques chez ces patients, ainsi que leurs associations avec les facteurs de risque classiques de l'athérosclérose et les facteurs de risque non traditionnels.

Patients et méthodes : étude transversale multicentrique prospective, incluant 130 patients hémodialysés, pris en charge dans 3 centres d'hémodialyse de la région de Marrakech. Les facteurs de risque de complications athérosclérotiques ont été étudiés en analyse univariée et multivariée.

Résultats : La prévalence des complications athérosclérotiques était de 29,2% avec une coronaropathie chez 16,2% des patients, une maladie vasculaire périphérique chez 11,5 % des cas et une maladie vasculaire cérébrale chez 5,4% des patients. L'association de deux complications athérosclérotiques a été retrouvée chez 5 patients. Les facteurs de risque classiques de complications athérosclérotiques en analyse univariée étaient l'âge, le diabète, le tabagisme, l'obésité, la dyslipidémie et l'élévation de la pression artérielle systolique. Les facteurs de risque non traditionnels associés aux complications athérosclérotiques étaient l'hyperuricémie, l'hypoalbuminémie, une C réactive protéine ≥ 8 et l'acidose métabolique. La régression logistique a retenu trois facteurs indépendants de complications athérosclérotiques : l'âge élevé, le diabète et l'hyperphosphorémie.

Conclusion : La prévalence des complications athérosclérotiques chez les patients hémodialysés était élevée. L'implication des facteurs de risque classique et les facteurs non traditionnels dans la genèse de ces complications a été retrouvée.

Mots-clés

Athérosclérose; insuffisance rénale chronique; facteurs de risque; hémodialyse, coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante.

Summary

Introduction: Atherosclerotic diseases are a frequent complications in patients with end stage renal disease on hemodialysis. The objective was to determine the prevalence of atherosclerotic complications in these patients and their associations with classical cardiovascular risk factors and non-traditional risk factors.

Patients and methods: Prospective multicenter cross-sectional study including 130 hemodialysis patients treated in three hemodialysis centers in the region of Marrakech. The atherosclerotic risk factors were studied in univariate and multivariate analysis.

Results: prevalence of atherosclerotic complications was 29.2 %. 16.2% of patients had coronary artery disease, 5.4 % of patients presented cerebrovascular disease and 11.5 % of patients peripheral vascular disease. Atherosclerotic traditional risk factors in univariate analysis were age, diabetes, smoking, obesity, dyslipidemia, and elevated systolic blood pressure. The non-traditional risk factors associated with atherosclerotic complications were hyperuricemia, hypoalbuminemia, C reactive protein ≥ 8 and metabolic acidosis. In multivariate analysis, atherosclerotic complications were significantly associated with higher age, diabetes and hyperphosphatemia..

Conclusion : The prevalence of atherosclerotic complications in hemodialysis patients was high. Involvement of common risk factors and non-traditional factors in the genesis of these complications was found

Keywords

Athérosclérose; insuffisance rénale chronique; facteurs de risque; hémodialyse, coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante.

Correspondance

Dounia Benzarouel

service de cardiologie, CHU mohammed VI, PCIM, faculté de médecine, université cadi ayyad Marrakech

e-mail: benzarouel.dounia@gmail.com

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité et de morbidité chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale sous hémodialyse. Elles sont responsables environ de la moitié des décès dans cette population [1-4]. Cette mortalité cardiovasculaire est 10 à 20 fois plus élevée par rapport à la population générale [5]. Les complications athérosclérotiques (CA) sont à la tête des maladies cardiovasculaires se traduisant en particulier par une fréquence accrue des accidents ischémiques coronaires, des accidents vasculaires cérébraux et des atteintes vasculaires périphériques [6].

L'athérosclérose des patients hémodialysés chroniques est qualifiée par certains auteurs d'accéléérée [7]. Cet athérome très évolutif ne peut s'expliquer uniquement par les facteurs de risque classiques retrouvés dans Framingham tels que l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, la dyslipidémie et la sédentarité [8, 9]. En effet, plusieurs études s'accordent à dire que l'échelle de Framingham sous estime le risque cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux encore plus chez les hémodialysés chroniques [10].

Il a été démontré que les facteurs de risque non traditionnels chez les patients insuffisants rénaux, dont l'hyperfibrinogénémié, l'inflammation, l'hyperhomocystéinémie, le stress oxydatif, l'anémie, l'hyperinsulinémie, l'hyperparathyroïdie secondaire et l'hyperphosphorémie participent au développement de cette athérosclérose accélérée [11].

L'objectif de ce travail a été de déterminer la prévalence des complications athérosclérotiques dans un échantillon de patients en insuffisance rénale chronique terminale sous hémodialyse et d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue de ces complications.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude transversale multicentrique étalée sur une durée de six mois entre Mars et Août 2012 réalisée dans le service de cardiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Après accord du comité d'éthique, cent trente patients en insuffisance rénale chronique terminale avec une clairance de la créatinine <15ml/min sous hémodialyse chronique ont donné leur accord pour participer à l'étude. Les patients étaient suivis dans trois centres de néphrologie de la région de Marrakech. Ces centres prennent en charge plus de la moitié des patients hémodialysés dans cette région. Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, une durée d'hémodialyse d'au moins six mois, à raison de trois séances par semaine. La durée de la séance d'hémodialyse était de 4 H, le dialysat utilisé était du bicarbonate et le rapport Kt/V était calculé

comme décrits dans la littérature [13]. Les critères d'exclusion étaient une insuffisance cardiaque décompensée, un syndrome coronarien aigu, une ischémie critique des membres inférieurs, un accident cérébral ischémique récent (<1mois), une infection intercurrente et une transfusion récente (<15 jours).

Les complications athérosclérotiques ont été définies comme suit ; La maladie coronaire a été retenue par la présence d'un antécédent de cardiopathie ischémique (antécédent d'infarctus du myocarde, angor stable, revascularisation coronaire) et / ou de signes d'ischémie à l'électrocardiogramme (ECG) ou à l'échocardiographie doppler. La maladie vasculaire cérébrale a été définie par l'existence d'un antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, un antécédent d'endartériectomie carotidienne ou la présence d'une sténose carotidienne asymptomatique sur l'échographie doppler des troncs supra aortique. La maladie vasculaire périphérique a été définie par l'existence d'une artériopathie suivie des membres inférieurs sur les données de l'echo doppler vasculaire, un antécédent d'amputation pour maladie vasculaire ou de pontage artériel périphérique ou bien une claudication intermittente des membres inférieurs avec un périmètre de marche à.

Les données recueillies comprenaient : les caractéristiques démographiques dont l'âge, le genre, le poids sec et la taille ; l'étiologie de l'insuffisance rénale terminale, la durée d'hémodialyse; les facteurs de risque cardiovasculaires dont l'intoxication tabagique, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité et la sédentarité. Les patients ont fait l'objet d'un examen cardiovasculaire clinique avec mesure de la pression artérielle systolique et diastolique avant l'une des séances de dialyse en décubitus dorsal après repos de dix minutes. Un électrocardiogramme (ECG) de repos 12 dérivations et une échographie cardiaque transthoracique ont été réalisés. Le bilan biologique fait en pré-dialyse comportait: La numération formule sanguine (NFS) avec analyse du taux d'hémoglobine, la ferritinémie, le bilan phosphocalcique: la calcémie totale, la phosphorémie, la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne (PTH), le bilan lipidique avec dosage du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du LDL cholestérol (Low density lipoprotein), et du HDL cholestérol (High density lipoprotein), l'uricémie, l'albumine sérique et la C-réactive protéine (CRP).

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentage et ont été analysées par le test Chi deux. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm écart-types et en médianes et percentiles en fonction de leur distribution. Les deux groupes étaient comparés par le test T de Student en cas de distribution

gaussienne et par le test de Mann Whitney le cas échéant. La normalité de la distribution a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Le seuil de significativité statistique retenu était de 0,05. Les facteurs de risque avec un $p < 0,15$ en analyse univariée, ont été introduits dans un modèle de régression logistique pour réaliser l'analyse multivariée. Les Odds ratio ont été exprimés avec des intervalles de confiance à 95%. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL.

RÉSULTATS

Ce travail a inclus 130 patients hémodialysés, dont 51,5 % était des femmes. La moyenne d'âge des patients était de 49 ± 13 ans. La principale étiologie de l'insuffisance rénale terminale était la néphropathie diabétique (21 % des cas), suivie de la néphropathie hypertensive (13 % des cas). L'ancienneté de la dialyse était en moyenne de 14 ± 6 ans. L'abord vasculaire était une fistule artérioveineuse radiale dans 80% des cas et humérale dans 20% des cas.

La prévalence des complications athérosclérotiques était de 29,2 % (38 patients). L'atteinte coronaire a été notée chez 21 patients, soit une prévalence de 16,2 %, l'atteinte vasculaire périphérique chez 15 patients (prévalence = 11,5%) et l'atteinte cérébrale chez 7 patients (prévalence = 5,4%). Cinq patients ont cumulé au moins deux complications athérosclérotiques.

L'analyse des facteurs de risque classiques de complications athérosclérotiques est représentée dans le tableau I.

Tableau 1 : Comparaison des facteurs de risque classiques entre les patients avec complications athérosclérotiques et les patients sans complications athérosclérotiques

	Patients avec CA (n=38)	Patients sans CA (n=92)	p
Age (années) †	56 ± 9	47 ± 13	<0,0001
Sexe (M) [n (%)]	22 (57 %)	41 (44%)	0,167
Tabagisme [n (%)]	18 (47%)	21 (23%)	0,010
Hypertension artérielle [n (%)]	30 (79%)	56 (61%)	0,075
Diabète [n (%)]	17 (45%)	13 (14%)	<0,0001
Obésité [n (%)]	15 (40%)	18 (20%)	0,032
Sédentarité [n (%)]	15 (40%)	25 (27%)	0,241
PA systolique (mmHg) †	130 ± 21	122 ± 19	0,038
PA diastolique (mmHg) †	70 ± 16	69 ± 14	0,555
PA moyenne (mmHg) †	90 ± 16	87 ± 15	0,202
Dyslipidémie [n (%)]	13 (34%)	15 (16%)	0,043
Cholestérol total (g/l) †	$1,9 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,6$	0,309
Cholestérol HDL (g/l) †	$0,4 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,4$	0,055
Cholestérol LDL (g/l) †	$1,2 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,4$	0,419
Triglycérides (g/l) †	$2,5 \pm 2$	$1,5 \pm 1,2$	0,009

CA : complications athérosclérotiques, † : variables exprimées en moyennes et écart-types et comparées par test T de Student, PA : pression artérielle.

Les patients ayant des complications athérosclérotiques étaient plus âgés avec une moyenne d'âge de 56 ± 9 ans versus 47 ± 13 ans dans le groupe sans complications. Le diabète, le tabagisme, l'obésité, l'élévation de la pression artérielle systolique et la dyslipidémie étaient associés de façon significative avec la survenue complications athérosclérotiques.

Le tableau II compare la prévalence des facteurs de risque non traditionnels entre les patients avec CA et les patients sans CA. La présence d'une hypoalbuminémie, une CRP ≥ 8 mg/L et une acidose métabolique ($\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/L) était statistiquement associée à la survenue des complications athérosclérotiques. Pour ce qui est des caractéristiques propres de la dialyse, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'ancienneté de l'hémodialyse et le rapport Kt/V. Par contre, le siège huméral de la FAV était significativement plus fréquent dans le groupe de patients avec complications athérosclérotiques

Tableau 2 : Comparaison des facteurs de risque non traditionnels entre les patients avec complications athérosclérotiques et les patients sans complications athérosclérotiques

	Patients avec CA (n=38)	Patients sans CA (n=92)	p
Ancienneté de la dialyse (mois)	$78,8 \pm 64,1$	$87 \pm 67,5$	0,523
Dose de la dialyse (KT/V)	$1,14 \pm 0,43$	$1,02 \pm 0,35$	0,542
FAV radiale /FAV humérale	24/13	77/14	0,038
CRP sérique (mg/l)*	7 (5 – 9,1)	5 (3,1 – 8)	0,014
CRP ≥ 8 mg/l [n (%)]	19 (50%)	28 (31%)	0,031
Albumine sérique (g/l) †	$37 \pm 5,8$	$39,8 \pm 6,8$	0,028
Hypoalbuminémie [n (%)]	21 (55%)	30 (33%)	0,027
Hyperuricémie [n (%)]	27 (71%)	45 (49%)	0,034
Réserve alcaline †	$20,8 \pm 6,6$	$23,3 \pm 5,6$	0,030
Calcémie corrigée (mg/l) †	$85 \pm 10,6$	87 ± 12	0,434
Dyscalcémie [n (%)]			0,273
Hypocalcémie	11 (29%)	34 (37%)	
Hypercalcémie	2 (5%)	1 (1%)	
Phosphorémie (mg/l) †	55 ± 21	50 ± 18	0,173
Hyperphosphorémie [n (%)]	18 (47%)	30 (32%)	0,166
Produit Ca . Ph	45 ± 18	44 ± 17	0,658
Parathormone sérique *	258 (65 – 660)	314 (130 – 950)	0,299
Hémoglobine (g/l) †	$10,2 \pm 1,8$	$9,9 \pm 2,3$	0,324
Anémie (<11g/l) [n (%)]	25 (66%)	59 (64%)	0,857
Ferritinémie (ng/ml)	346 (215 – 1539)	352 (167 – 844)	0,256

CA : complications athérosclérotiques, * : variables exprimées en médiane et percentiles 25 – 75 et comparées par le test de Mann-Whitney, † : variables exprimées en moyennes et écart-types et comparées par test T de Student, hypoalbuminémie : < 35 mg/l, hyperuricémie : >70mg/l, hyperphosphorémie : >55mg/l, la calcémie corrigée = calcémie mesurée – 0,025 (albuminémie – 40), hypocalcémie : < 84 et hypercalcémie >102 mg/l.

L'analyse des résultats de l'échocardiographie trans thoracique des deux groupes (Tableau 3) a montré que les patients avec des CA avaient une masse ventriculaire gauche et un volume de l'oreillette gauche plus important que les patients qui n'avaient pas de CA.

Tableau 3 : Données de l'échocardiographie trans thoracique des deux groupes

	Patients avec CA (n=38)	Patients sans CA (n=92)	p
Masse VG	226.05+/-109.32	164.51+/-61.74	0.003
DTD VG (indexé)	31.73+/-5.36	29.42+/-5.49	0.086
DTS VG	20.72+/-5.54	18.56+/-4.52	0.077
FE VG	52.77+/-11.92	56.26+/-8.61	0.130
Calcifications	11/18	25/36	0.510
VOLUME OG	61.3+/-27.43	46.8+/-20.67	0.017
DTD VD	28.2+/-5.41	27.2+/-4.63	0.387
DTS VD	20.8+/-5.69	21.4+/-4.05	0.649
FRS VD	35.7+/-15.88	41+/-13.07	0.107
FEVD	57+/-14.72	59.1+/-14.11	0.522

VG : ventricule gauche, DTD : diamètre télédiastolique, DTS : diamètre télé systolique, FE : fraction d'éjection, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, FRS: fraction de raccourcissement de surface

Après analyse multivariée, la régression logistique a retenu trois facteurs de risque indépendants de complications athérosclérotiques : l'âge, le diabète et l'hyperphosphorémie (tableau IV).

Tableau 4 : facteurs de risques de complications athérosclérotiques chez les patients hémodialysés en analyse multivariée

Facteurs de risque	Exp (B)	Intervalle de confiance à 95%	p
Age	1,049	1,006 – 1,093	0,025
Diabète	3,259	1,174 – 9,048	0,023
Hyperphosphorémie	2,596	1,019 – 6,612	0,046

DISCUSSION

Cette étude a montré que les CA touchaient un tiers des patients hémodialysés et que ces complications étaient associées avec trois facteurs de risques indépendants : l'âge, le diabète et l'hyperphosphorémie

La prévalence des complications athérosclérotiques est variable dans la littérature [1, 5, 14]. L'étude de Collado a montré des chiffres proches de ceux retrouvés dans notre étude ; avec une prévalence de la coronaropathie de 19% (16% dans notre étude) [5]. A l'inverse, dans l'étude d'Alfred, la prévalence des complications athérosclérotiques était plus importante avec une

prévalence des atteintes coronaire, vasculaire périphérique et cérébrale respectivement de 40%, 23% et 19% [14]. Ces divergences pourraient s'expliquer par des arguments ethniques, géographiques et des arguments liés à l'âge des patients étudiés. En effet, les patients inclus dans l'étude d'Alfred sont des patients nord américains, ayant plus de facteurs de risque et sont plus âgés (en moyenne 10 ans de plus que les patients de notre étude) [14]. Par contre, dans l'étude de Collado les caractéristiques de la population étudiée sont semblables à la notre [5]. Cette étude a retrouvé que les facteurs de risque classiques associés significativement aux complications athérosclérotiques étaient l'âge, le diabète, le tabagisme, l'obésité, la dyslipidémie, l'élévation de la pression artérielle systolique et la dyslipidémie, avec l'âge et le diabète comme facteurs de risque indépendants.

L'âge avancé est associé aux complications cardiovasculaires chez les patients dialysés. En effet, selon le registre Rein, les sujets âgés présentaient un taux élevé de troubles du d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [15].

Le tabagisme constitue un facteur indépendant de survenue de complications athérosclérotiques chez les patients traités par dialyse, mais aussi à des stades moins évolués de la maladie rénale chronique [16].

L'atteinte vasculaire est une des caractéristiques principales des patients diabétiques en IRC. Différentes études récentes soulignent l'impact particulièrement délétère du diabète sur la survie des patients en IRC [17,18]. Dans notre étude, le diabète multiplie le risque de survenue de CA par 3.

La dyslipidémie est une complication fréquente de l'IRC. Cette dyslipidémie secondaire consiste en des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines qui sont communes chez les patients urémiques chroniques au stade d'hémodialyse.

Les anomalies lipidiques se traduisent en général par des taux de triglycérides élevé, des taux de HDL-cholesterol bas et de LDL-cholesterol élevés, une lipoprotéine (a) élevée, l'hypertriglycéridémie étant l'anomalie la plus fréquente [19]. Dans ce travail, l'hypertriglycéridémie était très significativement associée aux CA.

L'HTA est un facteur prédictif important de la maladie coronaire chez les patients urémiques [16] Elle est également responsable d'artériopathies et contribue au développement de la plaque d'athérosclérose [20]. L'élévation de la pression artérielle systolique qui est un témoin de la rigidité artérielle a été retrouvée liée aux événements athérosclérotiques dans ce travail. Cette rigidité artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, aussi bien dans la population générale que chez les patients dialysés [21]. L'athérosclérose des hémodialysés chroniques ne peut s'expliquer uniquement par les facteurs de risque classiques [8, 9]. Des facteurs de risque non traditionnels

sont également impliqués dans sa genèse. Ceux retrouvés dans notre étude étaient : l'hypoalbuminémie, une CRP ≥ 8 mg/L, l'acidose métabolique et l'hyperphosphorémie qui était un facteur non traditionnel indépendant de complications athérosclérotiques.

Les perturbations phosphocalciques observées dans la maladie rénale chronique et particulièrement l'hyperphosphorémie, jouent un rôle central dans l'apparition des calcifications vasculaires qui favorisent la maladie athéroscléreuse [16]. Dans notre étude, l'hyperphosphorémie multiplie par trois le risque de CA. Par ailleurs, de nombreux travaux ont permis d'établir une relation de causalité entre l'hyperphosphorémie et les accidents cardiovasculaires chez les patients dialysés. [16,22, 23].

L'IRC est une condition favorisant d'inflammation chronique. L'inflammation joue un rôle primordial dans la genèse et l'évolution de l'athérosclérose [24]. Des taux anormalement élevés de CRP ont été rapportés chez 30% à 60% des patients avec IRC [25].

L'élévation de la CRP est associée à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la population dialysée. L'étude CREED (cardiovascular extended evaluation in dialysis) a montré que les niveaux de CRP étaient corrélés au nombre de plaques d'athérosclérose chez les patients hémodialysés [25]. Notre travail a retrouvé qu'une CRP ≥ 8 mg/L était associée à la survenue de CA. Cette même valeur de CRP a été notée dans une autre étude bien que celle-ci ait étudié toutes les complications cardiovasculaires y compris les CA [5].

REFERENCES

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn, Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32:853-906.
2. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RD, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:1053-62.
3. Parfrey PS, Harnett JD. Long-term cardiac morbidity and mortality during dialysis therapy. *Adv Nephrol* 1994; 23:311-31.
4. USRDS US Renal Data System 1999. Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD.
5. Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM et al. Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors. *Nefrologia* 2010; 30(3):342-8.
6. Noshad H, Argani H, Nezami N, Ghojzadeh M, Zomorodi A, Bohlouli A et al. Arterial Atherosclerosis in Patients With Chronic Kidney Disease and Its Relationship With Serum and Tissue. *IJKD* 2009; 3:203-9
7. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N*

L'hypoalbuminémie significativement associé aux CA dans notre étude, est un facteur de risque également confirmé dans de nombreuses études [5, 14]. Dans l'étude HEMO, les patients ayant les concentrations d'albumine sérique les plus basses avaient une plus grande prévalence de maladies coronaires [14]. De plus, les patients dialysés avec un taux d'albumine sérique < 35 g/l ont un risque relatif de mortalité multiplié par 4. L'hypoalbuminémie s'explique en partie par l'acidose métabolique qui inhibe la synthèse protéique. Cette acidose métabolique engendre aussi l'insulinorésistance qui est un facteur important de l'athérosclérose [26].

CONCLUSION

Dans cette étude, les complications athérosclérotiques étaient fréquentes chez les patients hémodialysés et étaient dominées par la maladie coronaire. Ces complications peuvent être expliquées par la forte prévalence des facteurs de risques classiques.

L'impact des facteurs de risque non traditionnels notamment l'hypoalbuminémie, l'hyperphosphorémie et l'inflammation chronique a aussi été démontré dans ce travail. Une stratégie préventive précoce et un traitement agressif de l'ensemble de ces facteurs de risque devrait être entrepris des premiers stades de l'insuffisance rénale afin de réduire l'apparition des complications athérosclérotiques.

Pas de conflit d'intérêt

- Engl *J Med* 1974; 290(13):697-701.
8. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dial* 1999; 12:69-76.
9. [9] Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:454-7.
10. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(3):217-24.
11. Joki N, Hase M, Fukazawa M, Nakamura R, Ishikawa H, Tanaka Y et al. Progression of coronary atherosclerosis is accelerated in hemodialyzed patients than chronic renal insufficiency patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:171A.
12. Francesco L, Pietro P, Lucia D. Prevention of Cardiovascular Complications in Dialysis Patients. *Busines Briefing: European Pharmacotherapy* 2003:1-3.
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension: *J Hypertens* 2007; 25:1751-62.
14. Alfred K, Cheung M- J, Sarnak G-Y, Johanna T-D. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-62.

15. Couchoud C, Villar E, Frimar L, Fargot Campagna A, Stengel B. L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France 2006. Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 43: 414 - 8
16. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. Am J Kidney Dis 2005; 45: 1-154.
17. Villar E, Zaoui P. Diabète et maladie rénale chronique: ce que nous apprend l'épidémiologie. Nephrol Ther 2010; 6: 585-90.
18. Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O et al. Diabetic Nephropathy a Predicted Risk Factor? Circ J 2009; 73: 2056-60.
19. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of Lipid Metabolism in Chronic Nephropathies: Mechanisms, Diagnosis and Treatment. Kidney Blood Press Res 2010; 33: 100-10.
20. Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M. Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. Ann Cardiol Angeiol 2009 ; 58: 40-52.
21. London G, Marchais S, Guerin A, Metivier F. Hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique et dialyse. Nephrol Ther 2007; 3: 156-61.
22. Brunet P. Insuffisance rénale chronique : de la maladie osseuse à la maladie osseuse et vasculaire. Med Nucl 2009; 33: 33-38.
23. Negri AL. Phosphate binders, cardiovascular calcifications and mortality: do we need another survival study with sevelamer? J Nephrol 2010; 23: 653-57.
24. Fitsum GE, Kalbacher E, Fouque D. Insulinorésistance et inflammation en insuffisance rénale. Nephrol Ther 2009; 5: 346-52.
25. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al ; Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens. 2000; 18 (9):1207-13
26. Combe C, Vendrely B, Dubus I. et al. Métabolisme protéique et insuffisance rénale chronique EMC- Néphrologie 2000 ; 1 : 2-15

SAVE THE DATE

JOINT CONGRESS BETWEEN THE PAN-AFRICAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
AND
TUNISIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY

3 - 7 October 2015



**Médina Yasmine Hammamet
Tunisia**

www.pascar-tscvcs2015.org



Les Thrombi intra cardiaques : étude de 30 cas

Intracardiac Thrombus: study of 30 cases

Z.Lakhal, A.Zaimi*, H.Feliouni*, N.Mouine, I.Asfalou, M.Raissouni, A. Chaib*, A.Benyass, E.Zbir.

* *service de soins intensifs et de rythmologie , Services de cardiologie- hôpital militaire d'instruction Mohammed V- Rabat*

Résumé

Introduction : Les thrombi représentent la cause la plus fréquente de masse intracardiaque dont la reconnaissance, la prévention et le traitement approprié demeurent importants en raison du risque potentiel d'embolie systémique. L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiocliniques et échocardiographiques, ainsi que les aspects étiologiques des thrombi intracardiaques chez des patients hospitalisés dans le service de cardiologie de l'hôpital militaire de Rabat sur une période de 2 ans, et de mettre au point les moyens thérapeutiques préventifs et curatifs de ces thrombi intracardiaques.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective a inclus 30 patients hospitalisés entre Avril 2011 et Aout 2013 présentant un thrombus intracardiaque, découvert de façon fortuite ou après une complication embolique, quelque soit la cardiopathie sous jacente.

Résultats : L'âge moyen de nos patients est de 52.3 ans, avec nette prédominance masculine (70% d'hommes et 30% de femmes). La localisation la plus fréquente des thrombi est au niveau du ventricule gauche retrouvé dans 56% des cas, 38% au niveau de l'oreillette gauche et seulement 6% au niveau des cavités droites. La cause la plus fréquente est la cardiopathie ischémique (50% des cas) puis la cardiopathie valvulaire (37%) représentée uniquement par le rétrécissement mitral dans notre série. La fibrillation atriale est présente chez 11 patients, dont 9 cas d'origine valvulaire sur rétrécissement mitral. Tous nos patients sont mis sous traitement anticoagulant dont 25% ont fait l'objet d'une thrombectomie au décours d'une chirurgie valvulaire. La disparition du thrombus est obtenue chez tous nos patients après une durée moyenne du traitement anticoagulant de 1.12 mois. Une complication embolique sous forme d'accident vasculaire cérébral ischémique est survenue dans 18% des cas.

Conclusion : notre étude apporte des résultats qui sont en accord avec les données de la littérature, et suggère que l'absence, le retard ou le défaut d'observance du traitement anticoagulant aux différents stades d'une cardiopathie favoriseraient la thrombose intracardiaque et les complications qui pourraient en découler.

Mots-clés

Thrombus
Intracardiaque,
fibrillation atriale,
embolie, traitement
anticoagulant

Summary

Introduction: Thrombus are the most common cause of intracardiac mass whose knowledge, prevention and appropriate treatment remain important because of its potential causes of systemic embolism. The aim of our study is to describe epidemiological and echocardiographic characteristics and etiological aspects of intra cardiac thrombus in patients hospitalized for heart disease, over a period of 2 years, and focus preventive and curative therapeutic means of these intra cardiac thrombus.

Materials and methods: Its a retrospective study included 30 patients hospitalized between April 2011 and August 2013 in Cardiology Department, Mohammed V Military hospital with an intracardiac thrombus, discovered incidentally or after an embolic complication of heart disease.

Results: The average age of patients was 52.3 years with male predominance (70% men and 30% women). The most common location of thrombus is left ventricle [56% of cases], 38% in left atrium and only 6% in the right cavities. The most common cause is coronary artery disease (50% of cases) and valvular heart disease (37%) represented by mitral stenosis. Atrial fibrillation was present in 11 patients where 9 cases have valvular mitral stenosis. All patients had anticoagulant therapy, 25% were subject of a thrombectomy with valve surgery. The disappearance of thrombus was obtained in all patients after a mean of 1.12 months of duration of treatment. Embolic complications as ischemic stroke occurred in 18% of cases.

Conclusion: Our study provides results that are in agreement with the literature, and suggests that absence, delay or anticoagulant treatment adherence failure at various steps of heart disease would promote intra cardiac thrombus and complications.

Keywords

Intracardiac thrombus,
atrial fibrillation, emboli,
anticoagulant treatment.

Correspondance

A. Chaib

Service de soins intensifs et de rythmologie. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat.
alichaib@hotmail.com

INTRODUCTION

La thrombose intracardiaque est responsable d'évènements cliniques emboliques et d'une hausse de la mortalité, indépendamment de la cardiopathie ou de la maladie générale sous-jacente. Sa découverte est souvent faite après la survenue de phénomènes thromboemboliques, mais également lors du bilan d'une cardiopathie ou d'une maladie systémique. Le traitement repose alors sur les médicaments anticoagulants. Compte-tenu du risque hémorragique de ces derniers, la certitude diagnostique est importante. L'échodoppler cardiaque demeure la modalité d'imagerie la plus utilisée pour établir le diagnostic. Lorsque les images sont techniquement adéquates, elle a une sensibilité de 90 à 95 % et une spécificité de 85 à 90 %.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

il s'agit d'une étude rétrospective, menée sur une période de 2 ans, colligeant 30 patients hospitalisés dans le service de cardiologie de l'hôpital militaire de Rabat, présentant un thrombus intra cavitaire découvert de façon fortuite ou après une complication embolique, quelque soit la cardiopathie sous-jacente. Ont été inclus tous les cas ayant satisfait aux critères échographiques suivant : opacité échodense intracavitaire, vue au moins sur deux incidences différentes [1], en dehors des structures anatomiques habituelles du coeur [2] et réduction de sa taille voire disparition après une anticoagulation efficace.

Les paramètres recueillis sont les paramètres démographiques (âge, sexe), les données de l'échographie transthoracique (ETT) [topographie du thrombus, sa taille et sa mobilité, la cinétique segmentaire et globale du VG, la présence ou non d'une dilatation cavitaire gauche, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), les données cliniques présumant des étiologies ainsi que l'évolution clinique et échographique des thrombi].

RÉSULTATS

Notre série comporte 30 cas, se répartissant en 21 hommes et 9 femmes (sexe ratio= 2.3). L'âge moyen des patients est de 52.3 ans.

La localisation la plus fréquente des thrombi est au niveau du ventricule gauche, retrouvée dans 56% des cas, puis au niveau de l'oreillette gauche retrouvée dans 37% des cas, et seulement 0.6% au niveau des cavités droites.

La découverte de ces thrombi a été fortuite grâce à l'échocardiographie transthoracique dans 94% des cas et seulement 6% des cas révélés par un accident embolique

représenté par l'AVCI. Nous rapportant que chez 2 de nos patients porteurs d'un rétrécissement mitral le diagnostic de thrombus a été retenu grâce à l'ETO car il avait une localisation intra auriculaire gauche non vu à l'ETT.



Figure 1 : Thrombus intra OG sur RM vu à l'ETO

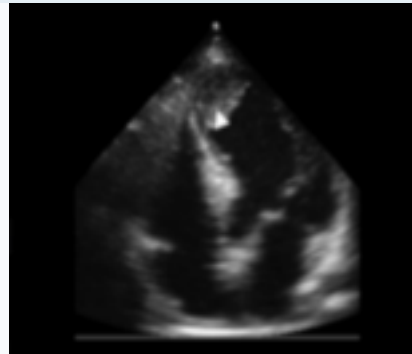


Figure 2 : Thrombus intra VG apical

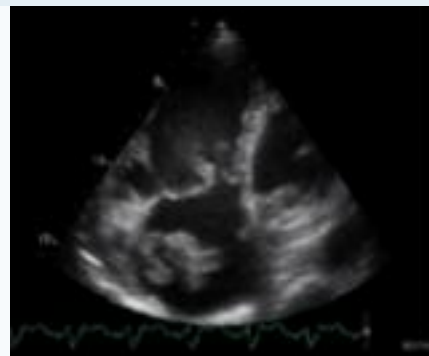


Figure 3 : Thrombus intra OD (ETT).



Figure 4 : Thrombus intra OG visualisé par ETO.

La cause la plus fréquente est la cardiopathie ischémique (53% des cas) représentée essentiellement par la cardiomyopathie au stade dilatée puis la cardiopathie valvulaire dont on a retrouvé que le rétrécissement mitral (37%). Nous n'avons noté que 2 cas de fibrillation atriale non valvulaire. Nous résumons dans le tableau 1 les facteurs considérés comme favorisant la thrombose intracardiaque retrouvés dans notre série.

Tableau 1 : le siège des thrombi en fonction des étiologies retrouvées dans notre série.

Étiologie	Siège du thrombus	Nombre de cas
Cardiopathie ischémique	VG	16 (dont 12 cas de CMD)
RM	OG	11
FA non valvulaire	OG – OD	2
CMD autoimmune	VG	1

CMD: cardiomyopathie dilatée; VG: ventricule gauche; OG: oreillette gauche

ACFA: arythmie complète par fibrillation auriculaire; OD : oreillette droite,

RM : rétrécissement mitral

Concernant les patients souffrant de cardiopathie ischémique, on a eu 4 cas d'IDM récent avec un VG non dilaté et une FE légèrement altérée (43% en moyenne) et 12 cas de CMD avec un DTDVG supérieur à 60 mm et une FE inférieure ou égale à 35%. Dans tous ces cas, le thrombus était collé à des plaques akinétiques, sans anévrisme ni dyskinesie, et tous de localisation apicale. Pour nos patients porteurs d'un rétrécissement mitral qui sont au nombre de 11, le diamètre de l'OG est supérieur à 45mm dans tous les cas, avec présence d'une fibrillation auriculaire chez 9 patients, et seulement 2 cas sont en rythme sinusal.

On a trouvé un diamètre moyen de l'OG à 46mm chez nos 2 patients souffrant d'une FA non valvulaire mais sur

cardiopathie hypertensive, et qui étaient sous traitement anticoagulant (AVK) malheureusement mal suivi.

Tous nos patients ont été mis sous traitement anticoagulant à base d'héparine pendant 5 à 7 jours, dont 70% ont reçus de l'héparine non fractionnée (HNF), et 30% sont mis sous héparine à bas poids moléculaire (HBPM). Nous avons procédé au relais par anti-vitamine K après une semaine du début de l'héparine.

Vingt cinq pourcent des patients ont fait l'objet d'une thrombectomie au décours d'une chirurgie valvulaire avec thrombus intra OG. L'intervalle de temps entre l'instauration du traitement anticoagulant et la disparition du thrombus varie entre 7 jours et 2 mois, soit une moyenne de 1,12 mois. La disparition du thrombus est plus précoce chez les patients présentant un thrombus frais récent et peu adhérent quelque soit sa taille et le type d'héparine utilisé.

Cinq patients ont présenté une complication embolique à type d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI), confirmé par TDM cérébrale, dont 2 patients chez qui l'AVCI est le mode de révélation de la maladie, et 3 patients chez qui l'AVCI est survenu sous traitement anticoagulant au cours de leur hospitalisation. A noter que la TDM cérébrale n'a été réalisée que chez les patients qui ont présenté des signes d'appel neurologiques fonctionnels ou physiques.

Dans notre série, nous ne rapportant aucun cas de décès.



Figure 5 : Complication embolique d'un thrombus intraOG sous forme d'AVCI frontal (TDM cérébrale)

DISCUSSION

La thrombose représente la cause la plus fréquente des masses intracardiaques. Par ordre de fréquence, ils se localisent dans le ventricule gauche (VG), dans l'atrium gauche et dans les cavités droites (3). Ce qui concorde avec les résultats de notre étude.

Sur le plan démographique, l'âge moyen retrouvé dans notre série est similaire à celui retrouvé par d'autres auteurs dans la littérature, ainsi que la prédominance masculine (4).

A propos des facteurs favorisant l'apparition des thrombi intracavitaires dans notre série, 53% des patients présentent une cardiopathie ischémique surtout au stade dilatée avec une fraction d'éjection altérée. Kalaria et al [5] affirment que la cardiomyopathie dilatée idiopathique, et l'effondrement de la FEVG sont des facteurs favorisant l'apparition du thrombus intracavitaire. D'après Gibelin et al [6], la prévalence des thrombi intracardiaques chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée est de 20 à 25% pour les caillots intra-auriculaires, et 50% environ pour les caillots intraventriculaires. Dans notre étude, tous les thrombi retrouvés chez les patients présentant une CMD se localisent au niveau du ventricule gauche.

Pour les thrombi de l'oreillette gauche, nous les avons retrouvés chez les patients porteurs d'un rétrécissement mitral, cumulant d'autres facteurs favorisant comme une fibrillation atriale et une oreillette gauche éctasique.

Il est admis qu'une dilatation de l'oreillette gauche supérieure à 45 mm (mode TM), une fibrillation atriale, et une altération sévère de la FEVG, peuvent être responsables de la formation de thrombus d'après Touche et al [7].

Dans notre série, sous anticoagulant (HNF ou HBPM avec relais par les AVK), les thrombi ont disparu chez tous nos patients. Le délai entre l'instauration d'anticoagulant et la disparition du thrombus varie largement entre 7 jours et 2 mois. Des résultats favorables similaires sont rapportés par Napporna et al [8] appuyé par Di Tillio et al [9], qui ont obtenu la disparition des thrombi entre le 15ème et le 54ème jour du début de l'instauration de l'anticoagulant.

Ralamboson et al [10] ont obtenu une disparition du thrombus chez 7 patients sur 10 en utilisant l'HBPM relayé par un AVK.

Malgré une anticoagulation efficace, trois de nos patients (2 hommes et une femme) ont développé un AVC ischémique confirmé par le scanner cérébral. Le risque de faire un AVC serait corrélé au sexe masculin en cas d'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche [11]. L'explication avancée est la présence d'un thrombus flottant (ball thrombus), mais l'accumulation d'autres éléments favorisant est également décrite par certains auteurs. Benyounes [12] évoque deux facteurs majeurs tels que la FA et le RM, et un facteur modéré tel la calcification annulaire.

L'étude de Framingham rapporte que la fibrillation atriale non valvulaire, multiplie par 5 le risque d'accident ischémique constitué. Ce risque serait multiplié par 17 si la fibrillation est d'étiologie valvulaire avec calcification annulaire mitrale [13].

D'où l'intérêt de la prévention chez tous les patients cumulant des facteurs de risque, basée sur un traitement anticoagulant efficace, en l'occurrence chez les patients présentant une CMD avec un DTDVG supérieur à 65mm et une FEVG inférieure à 30%, ou dans le cas d'un RM très serré avec une OG éctasique même en rythme sinusal. Pour la FA non valvulaire, l'introduction du traitement anticoagulant dépendra du score de CHA2DS2-VASc qui doit être supérieur ou égal à 1, tout en tenant compte du risque hémorragique en établissant le score de HAS-BLED (Tableau 2).

Tableau 2 : stratification du risque embolique et hémorragique respectivement selon les scores

CHA ₂ DS ₂ -VASc		HAS-BLED	
	Score		Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	Hypertension (i.e. uncontrolled BP)	1
Hypertension	1	Abnormal renal/liver function	1 or 2
Aged ≥75 years	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency or predisposition	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INR	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Age (e.g. >65)	1
Aged 65-74 years	1	Drugs (e.g. concomitant aspirin or NSAIDs) or alcohol	1
Sex category (i.e. female gender)	1		
Maximum score	9		9

CONCLUSION

Notre étude apporte des résultats qui sont en accord avec les données de la littérature, et suggère que l'absence, le retard ou le défaut d'observance du traitement, aux différents stades d'une cardiopathie, favoriseraient la formation de thrombus intracardiaque. De même, les difficultés d'une observance et d'une surveillance effectives du traitement anticoagulant contribuent aux développements des différentes complications.

Nous retenons que la cardiopathie ischémique serait la principale cause des thrombi intraventriculaires gauches, tandis que les thrombi de l'oreillette gauche se retrouveraient plutôt dans les cas des valvulopathies associées à une dilatation de l'oreillette, et ce d'autant plus qu'il existe une fibrillation atriale.

Sur le plan de l'exploration et de la caractérisation des thrombi, vu les limites de l'échographie transthoracique, l'acquisition d'une sonde multiplan d'échographie transoesophagienne est essentielle pour le diagnostic et le suivi des thrombi intracardiaques, principalement dans l'oreillette gauche.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

1. Mathema B, Adams C, Chuvat A, et al. Thrombus intraventriculaire gauche. Echocardiographie pratique. Paris : Biopharma, 2008: 192.
2. Klimczak C. 100 pièges en échocardiographie. Paris : Masson, 2005 : 15.
3. J.-F. Deux et al, Masse et thrombus cardiaques en imagerie en coupe, journal de radiologie, volume 90, issu 10, October 2009, page 1480
4. P. Leddet □, P. Couppié , F. De Poli , M. Hanssen, Value of cardiac MRI for intraventricular thrombi's diagnosis, Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 59 (2010) 285-293.
5. Kalaria VG, Passanante MR, Shah T. Effect of mitral regurgitation on left ventricular thrombus formation in dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1998; 135:215-20.
6. Gibelin P. Traitement anticoagulant et cardiomyopathie dilatée. Arch Mal Cœur Vaiss 1995; 88(4): 617-21.
7. Touche T. et al, Cardiomyopathie dilatée, myocardite et dysplasie ventriculaire droite arythmogène. In : ed. Echocardiographie clinique de l'adulte. Paris : Estem , 2003: 621-2.
8. Napporna. G, Kane A, Damorou JM, et al. Les thromboses intraventriculaires compliquant la mycardiopathie idiopathique du péripartum. Ann Cardiol Angéiol 2000; 49(5): 309-14.
9. DI Tillio MR, Sacco RI, Sciacca RR, et al. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. Stroke 1999; 30: 2019-24.
10. S.A. Ralamboson et al. Epidemiological clinical and ultrasound aspects of cardiac intracavitary thrombosis seen in the Hospital Center of Soavinandriana, La Revue Médicale de Madagascar 2011;1(3):58-62
11. Abdo AS, Kemp R, Barham J, et al. Dilated cardiomyopathy and role of antithrombotic therapy. Am J Med Sci 2010; 339(6): 557-60.
12. Benyounes N, Haddour N, Cohen A. Echocardiographie et sources cardiaques d'embolie. Kardiovaskulaire Médezin 2010; 13(1):6-17.
13. Aronow WS, Ahn C, Kronzon, et al. Risk factor for new thromboembolic stroke in patient > 62 years of age with chronic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998; 82: 119-21.

Le spectre des cardiopathies chez l'enfant en Tunisie : cardiopathies rhumatismales ou congénitales ?

Spectrum of childhood heart disease in Tunisia: rheumatic heart disease or congenital heart disease?

Dorra Abid1, Leila Abid1, Faten Triki1, Souad Mallek1, Afef Ben Thabet2, Lamia Gargouri3, Hajer Aloulou4, Amira Bouraoui 2, Salma Ben Ameur4, Amel Ben Hmad2, Abdelmajid Mahfoudh3, Mongia Hachicha4, Abdellatif Gargouri2, Samir Kammoun1

1Cardiology Department - 2 Neonatal Intensive Care Unit
3 Pediatric Intensive Care Unit - 4 Department of Pediatrics
Hedi Chaker Hospital, Sfax, Tunisia

Résumé

Introduction et objectif: Le spectre des maladies cardiaques infantiles varie d'un pays à l'autre et peut changer au fil du temps. A travers cette étude, nous avons cherché à déterminer le profil des maladies cardiaques chez l'enfant tunisien dans notre institution publique.

Méthodes: Tous les patients de moins de 14 ans et référés à notre département de cardiologie à l'hôpital Hédi Chaker de Sfax pour échocardiographie, pendant les trois ans, ont été inclus et analysés. L'accent a été mis sur les nouveaux patients.

Résultats: Pendant la période d'étude, parmi les 1971 patients étudiés, 1607 étaient de nouveaux patients. Dans ce dernier groupe, la proportion des examens normaux était de 56%. Le motif de l'échocardiographie était, de loin, le souffle cardiaque, ce qui représentait 40,8% de l'ensemble des examens.

Chez les patients ayant un résultat anormal, nous avons compté 539 patients atteints de cardiopathie congénitale et 71 patients atteints de maladies cardiaques acquises. Les cardiopathies à shunt gauche-droit étaient les plus fréquentes avec 292 patients (54%). La communication inter-ventriculaire, le canal atrio-ventriculaire, la communication inter-auriculaire et la persistance du canal artériel étaient retrouvés chez 156, 41, 57 et 38 patients respectivement. La tétralogie de Fallot était la plus fréquente des cardiopathies cyanogènes représentant 5,1% de l'ensemble des cardiopathies congénitales, suivie par la transposition des gros vaisseaux représentant 3,7%.

Dans la maladie cardiaque acquise, cardiopathies rhumatismales, cardiomyopathie dilatée et la maladie de Kawasaki ont été la cause de 18%, 29% et 21% respectivement.

Conclusion: Les maladies cardiaques chez les enfants tunisiens sont dominées par une maladie cardiaque congénitale. Les cardiopathies rhumatismales n'étaient pas la cause de la majorité des maladies cardiaques acquises et a été plus faible que prévu. Une étude prospective de prévalence sur une population représentative est nécessaire pour déterminer l'étendue réel des cardiopathies rhumatismales dans notre pays.

Mots-clés

Cardiopathie congénitale, enfance, cardiopathies rhumatismales, cardiopathies acquises, pays en voie de développement

Summary

Introduction and aim: Spectrum of childhood heart disease varies from country to another and may change over time. Through this study we aimed to provide the pattern of childhood heart disease in our public institution.

Methods: All patients under the age of 14 and referred to our department of cardiology in Hedi Chaker Hospital in Sfax for echocardiography, during three years, were included and analyzed. A focus on new referrals was made

Results: During the period of study, among the 1971 patients studied, 1607 were new referrals. In this latter group, the proportion of normal scans was 56%. By far, the most frequent reason of the exam was cardiac murmur, which accounted for 40.8%.

In patients with abnormal finding, we counted 539 patients with congenital heart disease and 71 patients with acquired heart diseases. Left to right shunts were the commonest defect in 292 patients (54%), caused by ventricular septal defect in 156 patients, atrio-ventricular septal defect in 41 patients, atrial septal defect in 57 patients and patent ductus arteriosus in 38 patients. Tetralogy of Fallot was the commonest among the cyanotic defects (5.1%) followed by transposition of great arteries (3.7%).

In acquired heart disease, Rheumatic heart disease, dilated cardiomyopathy and Kawasaki disease were the cause in 18%, 29% and 21% respectively.

Conclusion: Heart diseases in Tunisian children are dominated by congenital heart disease. Rheumatic heart disease was not the majority cause of acquired heart disease and was lower than expected. A population based prevalence study is required to determine the full extent of this problem.

Keywords

Congenital heart disease, childhood, rheumatic disease, acquired heart disease, developing countries

Correspondance

Dr Dorra Abid, cardiology department, Hedi Chaker Hospital, El ain street km 0,5 ; 3029 Sfax Tunisia
Mail: dorraabid@yahoo.com

INTRODUCTION

Heart disease in children is still a major cause of mortality and morbidity. In developed countries, congenital heart disease are the leading cause of mortality while in the developing countries, acquired diseases such as rheumatic fever is still prevalent(1).

Pediatric cardiology in Tunisia suffers from the lack of specialized department for children with heart disease. Sick Infants are cared for in adult cardiology departments like our tertiary center.

Each of congenital heart disease and acquired heart disease need to be assessed by echocardiography as this tool is the gold standard in the diagnosis of heart disease(2). That is why we are interested in the database of echocardiography. Indeed, we had implemented a software for computerization of all reports of echocardiography in our tertiary department since July 2009. The aim of our work was to provide the spectrum of childhood heart disease in Tunisian population. Indeed, there are no published descriptions of pediatric cardiac disease from Tunisia, making it impossible to estimate the proportion of rheumatic heart disease and congenital heart disease.

METHODS

Study population

The study was carried out at the cardiology department in the Hedi Chaker Hospital (the only public department in Sfax). The cardiology department in Sfax (second largest city in Tunisia) serves more than one million of people in Sfax but also a great number of patients coming from the south of Tunisia. Interventional catheterization is also available.

The majority of the exams were performed with a machine ultrasound (Hp sonos5500). From June 2011 another machine was available (Philips HD11xe) and a Vivid E9 was available from October 2012. All these machines had facilities for two-dimensional (2D), M-mode and color flow Doppler imaging.

All children under 14 years of age, examined by echocardiography in the cardiology department of the hospital Hedi Chaker Sfax (Tunisia) during the period between 1 January 2010 and 31 December 2012 (3 years) were analyzed. These patients were either referred for routine studies or emergency studies. Children can be referred to the unit for echocardiography even if they have been not assessed by a chest radiography or electrocardiographic since patients were referred by physicians from other departments. No sedation was used.

All reports of echocardiography have been computerized since July 2009 using the same processing software with a script for adult echocardiography and another script

for children. Information obtained from our records included date of birth of the child, gender, address, source of referral, the reason for the exam and the conclusion of the review. Duplicate records and repeat studies were carefully excluded in order to count a patient only one time. Entire database was transformed into an excel table on which the analysis was made.

A special focus on new referrals was made. In each case, patient was classified as normal or abnormal.

Anatomical variations such as persistence of left superior vena cava, right aortic arch, bicuspidy, abnormal situs and position of the heart was considered as abnormal but were not included in congenital heart disease given the absence of functional disorder. Patients with the following defects: isolated patent foramen ovale not requiring closure; rhythm disturbances without structural defects; isolated mild peripheral pulmonary stenosis; isolated patent ductus arteriosus (PDA) not requiring closure; patent ductus arteriosus in preterm infants and hereditary disorders without cardiac consequences, were not considered as having congenital heart disease.

Since this study used existing and anonymous data, no informed consent was required.

RESULTS

During the study period, 1971 infants were seen in our unit. Among these patients, 1607 were new referrals to our unit (850 boys and 757 girls). In this group, the proportion of normal scans was 56% (917 children had normal exam). In 691 abnormal exams, we counted 539 patients with congenital heart disease and 71 patients with acquired heart diseases.

Indication of echocardiography

Patients were referred by pediatricians in 486 cases in which 268 normal exams (55%). Two hundreds twenty two neonates were referred by neonatologists in which 89 had normal exams (40%). Six hundred sixty nine outpatients examined by cardiologists were recorded in which 423 had normal exams (63%). We receive 104 referrals from several cities and in this group 30 had shown to have normal exam (28%). The remaining 126 children were referred by physicians from other departments with 80% as proportion of normality.

In the new referrals, several indications of echocardiography were noted. By far, the most frequent reason of the exam was cardiac murmur, which accounted for almost 40.8% of all new patients. Indications of exams are summarized in figure 1 with in each indication the proportion of normal exam.

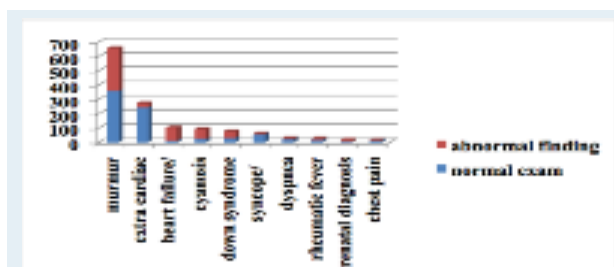


Figure 1: Indication of echocardiography and proportion of normal exam in each indication

Congenital heart disease

In all, 539 patients with congenital heart disease were seen at the period of study. Left to right shunts were the commonest defect in 292 patients (54%), caused by ventricular septal defect in 156 patients, atrio-ventricular septal defect in 41 patients, atrial septal defect in 57 patients and patent ductus arteriosus in 38 patients. (Table 1).

Tableau 1 : Spectrum of congenital heart disease in studied population and average age at diagnosis

Congenital heart disease	Number(%)	Age at diagnosis (years)
Left to right shunt		
Ventricular septal defect(VSD)	156 (29%)	
Large VSD	58	0.35
Restrictive VSD	98	1.76
Atrial septal defect(ASD)	57 (10.5%)	
ASD ostium secundum	50	2.83
ASD sinus venosus with or without partial anomalous pulmonary venous return	7	3.09
Atrio-ventricular septal defect	41 (7.6%)	
Complete atrio-ventricular septal defect	24	0.27
Partial atrio-ventricular septal defect	17	2.07
Patent ductus arteriosus	38 (7%)	2.29
Cyanotic defects		
Fallot's tetralogy	28 (5.1%)	1.7
Double outlet right ventricular	9 (1.6%)	0.08
Pulmonary atresia with ventricular septal defect	14 (2.6%)	0.26
Transposition of the great arteries	20 (3.7%)	0.05
Total anomalous pulmonary venous return	4 (0.7%)	1.54
Truncus arteriosus	3 (0.5%)	0.06
Double discordance	5 (0.6%)	3.5
Single ventricle/Tricuspid atresia	21 (3.9%)	0.7
Heterotaxy	2 (0.3%)	0
Ebstein's anomaly	3 (0.5%)	4.85
Left heart obstructive defects		
Coarctation of the aorta	21 (3.9%)	1.61
Aortic stenosis (valve, sub valvular and supra valvular)	26 (4.8%)	3.7
Interrupted aortic arch	3 (0.5%)	0.008
Hypoplastic left heart syndrome	6 (1%)	0.026
Mitral stenosis	3 (0.5%)	1.64
Congenital mitral regurgitation	1 (0.18%)	0.25
Right heart obstructive defects		
Pulmonary stenosis	60 (11%)	1.45
Pulmonary atresia without ventricular septal defect	4 (0.7%)	0.025
Others		
Complex heart disease	5 (0.6%)	0.27
CHD with Marfan syndrome	1 (0.18%)	11.4
Cantrell syndrome	1 (0.18%)	0
Primitive pulmonary hypertension	1 (0.18%)	0.64
Eisenmenger	2 (0.3%)	3.28
Aorto-pulmonary window	1 (0.18%)	0.32
Cardiac tumor	2 (0.3%)	1.43
Tricuspid regurgitation	1 (0.18%)	5.25
Total	539	1.57

Tetralogy of Fallot was the commonest among the cyanotic defects followed by transposition of great arteries.

Atrio ventricular septal defects were associated to Down syndrome in 23 cases (56%).

Surgical treatment at follow up

In All, new referrals and children with previous scans, 142 patients received cardiosurgical operation and 37 received a catheter interventions. Among these patients, 32 patients travelled abroad to be operated, whereas 35 patients were operated in a private hospital and 75 patients were treated surgically between three public hospitals.

Acquired heart diseases

Seventy one children were diagnosed with an acquired heart disease. Table 2 shows the distribution of different acquired heart diseases

Tableau 2: Distribution of different acquired heart diseases

Acquired heart disease	Number(%)	Mean age at diagnosis (years)
Rheumatic heart disease	13 (18%)	10.9
Dilated cardiomyopathy	21 (29.1%)	4.8
Hypertrophic cardiomyopathy	8 (11.1%)	3.65
Myocarditis	5 (6.9%)	7.15
Pericarditis with effusion	6 (8.3%)	5.65
Kawasaki disease	15 (21%)	4.62
Infective endocarditis without CHD	1 (1.4%)	7.29
Others	2 (2.8%)	10.03
Total	71	6.11

Rheumatic heart disease

Rheumatic heart disease was not the most common AHD encountered. Twenty three infants were referred for rheumatic fever in which four had signs of rheumatic heart disease. During the period of study, 13 children were diagnosed with rheumatic heart disease. The mean age at diagnosis was 10.9 years. The most common valve lesion was mitral regurgitation in 8 cases followed by aortic regurgitation in two patients and mitral stenosis in two other patients, whereas one child had valve disease in mitral, aortic and tricuspid valve.

Cardiomyopathies

Dilated cardiomyopathy was present in 21 patients and was the leading cause of acquired heart disease in the population studied. The mean age at diagnosis was 4.8 years. Among these patients, we diagnosed one child with long QT-syndrome and two patients with a left ventricular non compaction. Two children had a dilated

cardiomyopathy secondary to chemotherapy in one case and secondary to a severe myopathy in the other case. Hypertrophic cardiomyopathy was diagnosed in eight children (mean age was 3.65 years). One 12 years girl was diagnosed after a sudden cardiac arrest.

Kawasaki disease

All patients but one with Kawasaki disease had treated by intravenous immunoglobulin. Coronary lesions were observed in 5 cases.

Infective endocarditis

Only one patient had infective endocarditis without congenital heart disease. Two other patients with restrictive ventricular septal defect had developed infective endocarditis.

DISCUSSION

Echocardiography is easily accessible in our unit to pediatricians and neonatologists for the evaluation of a child with suspected heart disease without necessarily a clinical evaluation by the cardiologist. This fact could help to an early discovery of heart disease. However, it is undeniable that this attitude had increased the normality proportion of the exams. Indeed, a high proportion of normality was observed in case of cardiac murmur (54%) and extracardiac disease (89%).

The main reason of echocardiography was cardiac murmur and it is well known that innocent cardiac murmur in children is frequent. Thus, only 46% of children assessed by echocardiography had abnormal finding, little higher than the 34.4% reported by Venugopalan et al. (3) and lower than the 53% reported by Hansen et al. (4). This result can stress the importance of clinical electrocardiogram and chest X-ray before performing an echocardiography. The number of children with normal finding could decrease if they are first referred to a pediatric cardiology outpatient unit as suggested by Danford et al. (5).

On the other hand, some indications such as heart failure or cyanosis were very efficient to detect heart disease in our study with a high proportion of abnormal finding (87% and 75% respectively). This was consistent with previous studies (3,6).

Congenital heart disease dominates the cause of heart disease in Tunisian children. The prevalence of heart defects found in our study was consistent with that of previous reports. Ventricular septal defects, atrial septal defects and pulmonary valve abnormalities were the most frequently occurring heart defects (7,8,9)

Comparing our rates in those of the metaanalyse of Hoffman (7), it may be noted that frequencies of coarctation of the aorta (3.9 vs 4.09), tetralogy of Fallot (5.1 vs 4,2) and transposition of the great arteries (3.7 vs 3,1) are consistent with those reported . The

atrioventricular canal was also frequent in line with a high frequency of Down syndrome. However, pulmonary atresia (2.6 vs 1.3) and univentricular physiology (3,9 vs 1,7) exceeded the rates observed. These high rates could be explained by some overriding risk factors in our city such as consanguinity, diabetes and above all air pollution as described previously (10). It is, however, difficult to consider this figure as representative of our population since some children with complex heart disease referred by physicians from other cities.

Rheumatic fever was endemic in our country. An outreach program was implemented thirty years ago. This disease had been the leading cause of acquired heart disease in Tunisian children. It is definitely decreasing. In our study, patients referred for rheumatic fever were 23 during a period of three years whereas sixteen children had signs of rheumatic disease at the echocardiography. Unlike other developing countries (3,11,12), we had not found a preponderance of rheumatic heart disease. This result must be interpreted with caution; indeed, Sfax is a great and industrialized city in which access to care is easy. So, we had definitely underestimate the rural children who are affected but have never been examined by a cardiologist and in which the valve disease is discovered at an advanced stage. Oli and al.(13) in his study had observed a wide difference in the prevalence of rheumatic heart disease between low socio-economic group and high socio-economic group.

In Tunisia, unless an echocardiographic screening in school-aged children will be made, prevalence of clinical and subclinical rheumatic heart disease will continue to be unknown. Such studies conducted in Ugandan (14) or in Egypt (15) are good examples as they observed different results from hospital-based studies such as ours. We need to assess the burden of this disease in 21st century and to compare with a previous Tunisian study conducted in 1982(16)

Dilated cardiomyopathy in children is not so rare condition in children. In our case, it represented about 30% of acquired heart disease lower than 20% found in the Nigerian study (11).

In our study, we also found high frequency of Kawasaki disease previously unknown or underestimated in our region. Kawasaki disease is well known in developed countries and is rising in incidence worldwide (17). We are unable to know whether the increased diagnosis of Kawasaki disease in our department is due to the fact that the disease was not well recognized or whether is increasing in incidence. In India, a similar ascertainment was made (18).

Limits

Our study based on patients from an echocardiography database and so not representative of the population prevalence of the various congenital heart diseases and

acquired heart disease in our country. Nevertheless, our study highlighted the problem of heart disease in children and provided a basis for comparison with similar studies. We should follow the developed countries and create a national registry.

CONCLUSION

Our study of 1607 new referrals had allowed providing the spectrum of cardiac disease in Tunisian children. We observed in this study a majority of congenital heart disease. Acquired heart diseases were dominated by

dilated cardiomyopathy, Kawasaki disease. This pattern of distribution is probably changing in our country. Unfortunately, the absence of old studies hampers comparison.

Another important finding in this study was the ascertainment of little proportion of rheumatic heart disease. Actually, a population based prevalence study is required to determine the full extent of this problem.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

1. Roberts K, Colquhoun S, Steer A, Reményi B, Carapetis J. Screening For Rheumatic Heart Disease: Current Approaches And Controversies. *Nat. Rev. Cardiol.* 10, 49-58 (2013)
2. Gandhi A, Sreekantam S. Evaluation Of Suspected Congenital Heart Disease. *Paediatrics And Child Health* 2011; 21(1): 7-12
3. Venugopalana P, Agarwal Ak, Johnston Wj, Riveriac E. Spread Of Heart Diseases Seen In An Open-Access Paediatric Echocardiography Clinic. *International Journal Of Cardiology* 2002; 84: 211-216
4. Hansen Lk, Birkebaek Nh, Oxhøj H. Initial Evaluation Of Children Children. With Heart Murmurs By The Non-Specialized Paediatrician. *Eur J Pediatr* 1995;154:15-7.
5. Danford Da, Nasir A, Gumbiner C. Cost Assessment Of The Evaluation Of Heart Murmurs In Children. *Pediatrics* 1993;2:365-8.
6. Amaral F, Granzotti Ja. Cardiologic Evaluation Of Children With Suspected Heart Disease: Experience Of A Public Outpatient Clinic In Brazil. *Sao Paulo Med J.* 1999;117(3):101-7
7. Hoffman Ji, Kaplan S. The Incidence Of Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-1900.
8. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E. Temporal Variability In Birth Prevalence Of Congenital Heart Defects As Recorded By A General Birth Defects Registry. *J Pediatr* 2003;142: 690-8.
9. Marelli Aj, Mackie As, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital Heart Disease In The General Population: Changing Prevalence And Age Distribution. *Circulation* 2007; 115:163-72.
10. Abid D, Elloumi A, Abid L. Congenital Heart Disease In 37,294 Births In Tunisia: Birth Prevalence And Mortality Rate. *Cardiology In The Young* 2013. In Press
11. Thomas Fb, Ige Oo, Yilgwan C. Childhood Acquired Heart Diseases In Jos, North Central Nigeria. *Niger Med J.* 2013; 54(1): 51-58.
12. Kennedy N, Miller P. The Spectrum Of Paediatric Cardiac Disease Presenting To An Outpatient Clinic In Malawi. *Bmc Res Notes.* 2013; 7(6):53.
13. Oli K, Porteous J. Prevalence Of Rheumatic Heart Disease Among School Children In Addis Ababa. *East Afr Med J* 1999;76:601-5.
14. Beaton, A. Et Al. Echocardiography Screening For Rheumatic Heart Disease In Ugandan Schoolchildren. *Circulation* 2012; 125: 3127-3132
15. Refat M, Rashad Es, El Gazar Fa Et Al. A Clinicoepidemiologic Study Of Heart Disease In School Children Of Menoufia, Egypt. *Ann Saudi Med.* 1994;14:225-9.
16. Ben-Ismaïl M, Fassin D, Mhenni H. Epidemiology And Prevention Of Acute Articular Rheumatism. Apropos Of An Experience In A Suburban Quarter Of Tunisia. *Rev Med Interne.* 1982;3(4):325-30.
17. Luca Nj, Yeung Rs. Epidemiology And Management Of Kawasaki Disease. *Drugs* 2012; 72 (8): 1029-1038
18. Kushner Hi, Macnee Rp, Burns Jc. Kawasaki Disease In India: Increasing Awareness Or Increased Incidence?. *Perspect Biol Med.* 2009;52(1):17-29.

Chirurgie de l'artériopathie du membre supérieur secondaire à des lésions de l'artère sous-clavière

Surgical revascularization of subclavian artery lesion

Raouf Denguir, Jihed Laribi, Zied Daoued, Malek Ben Mrad, Bilel Derbal, Nizar Elleuch, Karim Kaouel, Faker Ghedira, Adel Khayati.

Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire. Hopital La Rabta
Université Tunis El Manar
Faculté de médecine de Tunis

Résumé

L'artériopathie chronique des membres supérieurs (AMS) en rapport avec des lésions occlusives de l'artère sous-clavière est une pathologie peu fréquente dans la pratique courante en chirurgie vasculaire. Nous avons recensé au cours de cette étude rétrospective, 40 patients pris en charge dans le service de chirurgie cardio-vasculaire de l'hôpital la Rabta de janvier 2002 à octobre 2013 présentant des lésions occlusives chroniques des artères sous-clavières et qui ont bénéficié d'une restauration artérielle. Notre série comporte 8 patients (soit 20%) présentant des signes d'insuffisance vertébro-basilaire, 22 patients (soit 55%) présentant des signes d'ischémie artérielle du membre supérieur, 4 patients (soit 10 %) présentant un angor résiduel ou récidivant après pontage aorto-coronarien après un délai moyen de 3 ans (extrêmes de 2 et de 4 ans) et 6 patients (soit 15 %) totalement asymptomatiques. Vingt trois patients ont bénéficié d'une angioplastie transluminale (soit 57%). La revascularisation chirurgicale a été assurée dans 17 cas (soit 43%). La morbidité a été dominée par une ischémie aiguë du membre par occlusion d'un pontage carotido-sous-clavier dans deux cas traités par embolectomie et deux cas de thrombose de stent. Le taux de sauvetage du membre est de 100%. Le follow up moyen dans notre étude était de 21 mois \pm 22,5 avec des extrêmes de 6 et de 102 mois. Le taux global de perméabilité (chirurgie et angioplastie) de notre population a été estimé d'après la courbe de Kaplan-Meier à 85% à un an et à 77% à 5 ans. Le taux de perméabilité primaire étudié par la courbe de Kaplan-Meier pour une revascularisation chirurgicale par pontage a été estimé à 87% à 5 ans. La perméabilité actuarielle est estimée à 80% à un an et à 64% à 4 ans pour l'angioplastie stenting.

Mots-clés

Chirurgie, sous-clavière, pronostic

Summary

Chronic arthritis of upper limb secondary to occlusive lesions of the subclavian artery is an uncommon disease in the common practice in vascular surgery. We identified in this retrospective study, 40 patients treated in the service of cardiovascular surgery at the hospital Rabta from January 2002 to October 2013. Our serie consists of 8 patients (20%) showing signs of vertebrobasilar insufficiency, 22 patients (55%) with signs of arterial ischemia of the upper limb, 4 patients (10%) with residual angina after CABG surgery with a mean period of 3 years (range of 2 and 4 years) and 6 patients (15%) totally asymptomatic. Twenty-three patients underwent balloon angioplasty (57%). Surgical revascularization was achieved in 17 cases (43%). The morbidity was dominated by acute limb ischemia by occlusion of a bypass carotid subclavian in two cases treated by embolectomy and two cases of stent thrombosis. The limb salvage rate is 100%. The average follow up in our study was 22.5 \pm 21 months with extremes of 6 and 102 months. The global patency rate of surgery was 85% at the first year and 77% at 5 years. For angioplasty stenting the patency rate is estimated at 80% at the first year and 64% at 4 years.

Keywords

Surgery, subclavian, outcomes

Correspondance

Raouf Denguir
Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire. Hopital La Rabta
Université Tunis El Manar
denguir.raouf@yahoo.fr

L'artériopathie chronique des membres supérieurs (AMS) en rapport avec des lésions occlusives de l'artère sous-clavière est une pathologie peu fréquente dans la pratique courante en chirurgie vasculaire. Son étiologie est dominée par l'athérosclérose. Elle est caractérisée par une grande latence clinique ce qui explique son caractère asymptomatique ou pauci-symptomatique. Son traitement consiste en une restauration artérielle, chirurgicale ou par des moyens endovasculaires en fonction du siège et de l'étendue des lésions. L'objectif de notre travail est de préciser le profil épidémiologique de cette artériopathie, d'étudier les différentes présentations cliniques, d'élaborer une conduite à tenir thérapeutique et d'évaluer nos résultats à moyen et à long terme.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons recensé au cours de cette étude rétrospective, 40 patients pris en charge dans le service de chirurgie cardio-vasculaire de l'hôpital la Rabta de janvier 2002 à octobre 2013 présentant des lésions occlusives chroniques des artères sous-clavières et qui ont bénéficié d'une restauration artérielle. Les occlusions aiguës, les lésions post traumatiques et les anévrysmes artériels sont pris comme critères d'exclusion. 26 patients étaient de sexe masculin (soit 65%) et 14 de sexe féminin (soit 35%). L'âge moyen de nos patients était de $58,94 \pm 13,85$ (extrêmes allant de 29 à 83 ans)

Nous avons regroupé nos patients en quatre groupes en fonction de la symptomatologie

- Un 1^{er} groupe : comporte 8 patients (soit 20%) présentant des signes d'insuffisance vertébro-basilaire. La symptomatologie était dominée par les vertiges résistantes au traitement médical

- Un 2^{ème} groupe : comporte 22 patients (soit 55%) présentant des signes d'ischémie artérielle du membre supérieur.

- une claudication intermittente : chez 12 patients
- des douleurs de repos : chez 7 patients
- des troubles trophiques : chez 3 patients

- Un 3^{ème} groupe : comporte quatre patients (soit 10 %) présentant un angor résiduel ou récidivant après pontage aorto-coronarien après un délai moyen de 3 ans (extrêmes de 2 et de 4 ans). Une diminution de la tolérance à l'exercice, des douleurs thoraciques à l'effort et un engourdissement avec claudication intermittente du membre supérieur a motivé l'exploration coronarographique.

- Un 4^{ème} groupe : comporte 6 patients totalement asymptomatiques (soit 15 %). La lésion de l'artère sous-clavière gauche a été découverte systématiquement dans le cadre du bilan de coronaropathie avant revascularisation myocardique dans 4 cas et dans le post

- opératoire immédiat d'une revascularisation myocardique dans 2 cas et ceci devant les constatations suivantes ; le faible pouls mammaire gauche en per opératoire et une différence de pression entre l'artère radiale gauche et la fémorale avec un gradient de pression de 60 mm Hg.

Les explorations ont permis de mettre en évidence une thrombose de l'artère sous-clavière chez 14 patients et une sténose serrée chez 26 malades. L'atteinte était pré-vertébrale dans 36 cas (soit 91%) et post-vertébrale dans 4 cas (soit 9%). L'étiologie retenue a été l'athérosclérose dans 39 cas et la maladie de Takayasu dans un cas chez une jeune femme.

Vingt trois patients ont bénéficié d'une angioplastie transluminale (soit 57%) ; La voie d'abord était : Rétrograde dans 21 cas (Une ponction de l'artère humérale dans 10 cas, Une ponction de l'artère radiale dans 7 cas, Un abord chirurgical huméral dans 4 cas) et antérograde dans 2 cas après échec de la procédure par voie rétrograde.

A la sortie, tous nos patients ont eu une association aspirine et clopidogrel pendant un mois relayée par de l'aspirine seule à long terme.

La revascularisation chirurgicale a été assurée dans 17 cas (soit 43%) selon l'étendue de la lésion et la qualité des lits artériels d'amont et d'aval ; Un pontage carotido-axillaire dans 8 cas, Un pontage carotido-sous-clavier dans 6 cas et un pontage carotido-huméral dans 3 cas. Le greffon utilisé était la veine saphène interne inversée dans 11 cas (65%) et prothétique tous en polytétrafluoroéthylène (PTFE) de diamètres 6 ou 8 mm dans les 6 autres cas (35%).

La morbidité est dominée :

- o Un cas d'ischémie aiguë du membre par occlusion d'un pontage carotido-sous-clavier au 20^{ème} jour postopératoire, il a été traité par embolectomie avec évolution favorable.

- o Un cas de thrombose le même jour de l'intervention d'un pontage carotido-sous-clavier veineux, il a été réopéré pour un pontage carotido-sous-clavier prothétique avec une bonne évolution.

- o Deux cas de thrombose de stent compliqués d'une ischémie aiguë du membre et ont été réopérés pour revascularisation par un pontage carotido-axillaire prothétique dans un cas et par un double pontage sous-clavier-axillaire et huméro-radial dans le deuxième cas. Le taux de sauvetage du membre est de 100%.

Le follow up moyen dans notre étude était de 21 mois \pm 22,5 avec des extrêmes de 6 et de 102 mois. Les complications tardives sont marquées par une thrombose d'un pontage carotido-axillaire chez deux patients au 36^{ème} jour post-opératoire et à 3 mois sans retentissement fonctionnel, le recours à une reprise chirurgicale n'a pas été retenue.

Le taux global de perméabilité (chirurgie et angioplastie) de notre population a été estimé d'après la courbe de Kaplan-Meier à 85% à un an et à 77% à 5 ans (figure 1).

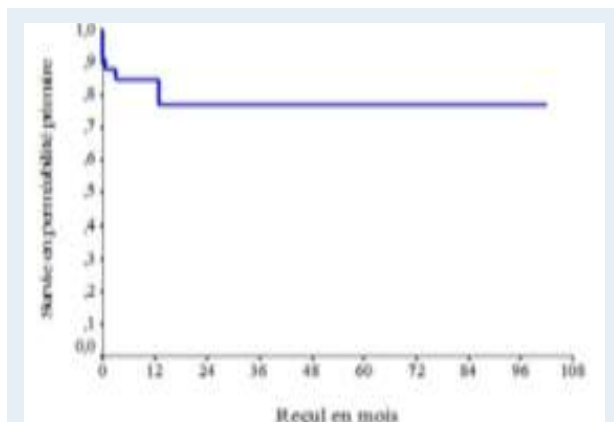


Figure 1 : Probabilité de survie en perméabilité primaire

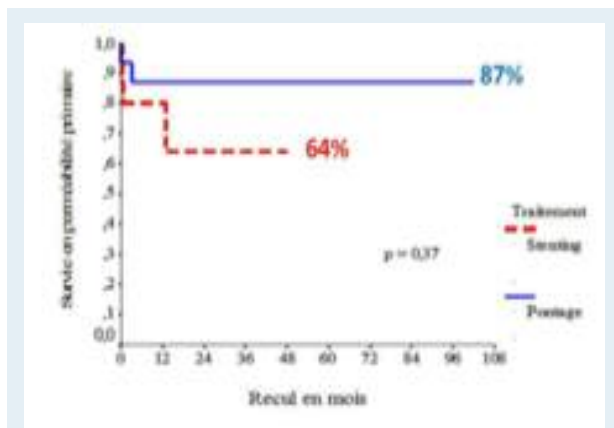


Figure 2: Probabilité de survie en perméabilité primaire pour le pontage et le stenting

DISCUSSION

L'artériopathie chronique des membres supérieurs (AMS) est peu fréquente dans la pratique courante en chirurgie vasculaire et le chirurgien est rarement confronté à ce type de pathologie. La fréquence relative de l'AMS dans notre série est de l'ordre de 3.2% pour l'ensemble des artériopathies des membres.

Dans la majorité des études, la restauration artérielle de ces atteintes ne dépasse pas 4% de toutes les procédures chirurgicales vasculaires (1, 2, 3, 4, 5). Dans notre expérience ces interventions ne représentent que 1.5% des restaurations artérielles des membres. Ce faible pourcentage peut être expliqué par le fait que les lésions

occlusives de l'artère sous-clavière sont d'évolution lente, et le plus souvent asymptomatiques. Nous allons passer en revue les différentes étiologies retrouvées dans la littérature :

- L'athérosclérose est l'étiologie principale, elle a été retrouvée dans 97% des cas dans notre étude, dans 100% des cas dans la série de Linni (6) et dans 74% dans la série de Spinelli (4). Le siège de la lésion est le plus souvent ostial et pré-vertébral

- Les artérites inflammatoires : Il s'agit surtout de la maladie de TAKAYASU : elle est retrouvée dans 3% des cas dans notre étude et dans 5% de l'étude de Hughes (2). L'atteinte sous-clavière est principalement post-vertébrale.

- la maladie de HORTON : C'est une panartérite oblitérante et pluri focale. Elle atteint surtout la femme âgée de plus de 60 ans. L'aspect angiographique très évocateur est celui d'une sténose longue, lisse, régulière, effilée, ou des occlusions en « bec de flûte », touchant préférentiellement les artères sous-clavière post-vertébrales

- Les dysplasies : C'est une cause fréquente de lésion occlusive de l'artère sous-clavière pré-vertébrale. Elle touche essentiellement la femme jeune.

Le nombre de patients opérés asymptomatiques est très faible dans la majorité des études et varie de 0% à 5%. (3, 4, 6, 7). Dans notre série, six patients (soit 15%) étaient totalement asymptomatiques ; La découverte de la lésion était dans le cadre du bilan polyartériel d'une coronaropathie justiciable de revascularisation myocardique dans 4 cas et dans deux cas au décours d'un pontage aorto-coronaire devant la constatation d'un hypodébit dans l'artère mammaire interne gauche.

Les différents tableaux cliniques secondaires à une sténose de l'artère sous-clavière sont :

L'ischémie du membre supérieur :

Elle est variable suivant la qualité de la collatéralité mise en œuvre et donc de la rapidité de l'installation de la lésion occlusive. Dans la plupart des séries présentées, l'ischémie chronique du membre supérieur représente l'indication de revascularisation la plus fréquente, elle varie de 57% à 100% de la population étudiée (2, 3, 4, 8). Les symptômes rapportés sont le plus souvent d'une claudication intermittente, des douleurs de repos et quelques cas de troubles trophiques ne dépassant pas les 8% (3, 8). Dans la population étudiée par Spinelli (4) seulement 15% des patients avaient des troubles trophiques.

L'insuffisance vertébro-basilaire :

Elle est très fréquente, elle est due à la prise en charge de la vascularisation de l'artère sous-clavière post-vertébrale par l'artère vertébrale homolatérale, en raison de l'inversion de son flux sanguin, aux dépens du

système vertébro-basilaire. Ce désordre hémodynamique avait été décrit pour la première fois par Contorni (12) en 1960 qui a mis en évidence par le biais de l'artériographie une circulation rétrograde de l'artère vertébrale alimentant l'artère sous-clavière et ceci a été confirmé par Reivich (13). Le terme de vol sous-clavier a été créé par Fischer (14) en 1962, qui décrit les manifestations cliniques qui accompagnent l'hémodétournement.

Il faut souligner que le diagnostic d'insuffisance vertébro-basilaire est difficile, car il est uniquement posé à partir des signes fonctionnels fugaces mais répétitifs, retrouvés à l'interrogatoire. L'examen neurologique est dans la plupart des cas est normal.

Le vol vertébro sous-clavier est assez fréquent, puisque Becker en a noté 3 % sur 4000 dopplers cervico-céphaliques effectués pour une affection athéroscléreuse, tandis que Bornstein a trouvé 6,4 % sur 500 souffles cervicaux et Lord 6 % sur une étude portant sur 680 artériographies carotidiennes (15).

L'indication de revascularisation pour une insuffisance vertébro-basilaire reste peu fréquente, elle est souvent posée devant les signes cliniques devenus invalidants et résistants au traitement médical ; elle a été posée chez 57% des patients de la série de Linn (7), 47% dans la série d'Alan (9) et 39.2% dans celle d'Edward (6). Dans notre étude l'indication opératoire a été posée chez 8 patients (soit 22.2%).

L' angor récidivant après revascularisation myocardique :

L'inversion du flux dans l'artère mammaire interne, secondaire à une sténose de l'artère sous-clavière proximale, est rare mais de plus en plus diagnostiquée cliniquement et a reçu le nom de «vol coronaro-sous-clavier». Sa fréquence varie de 0.2 à 6.8 %(10) Un vol coronaro sous-clavier doit être suspecté lorsque réapparaissent des symptômes d'insuffisance coronaire avec un gradient de pression humérale chez un malade ayant eu une revascularisation utilisant l'artère mammaire interne. Dans la série de Ferrra (16), 67% des patients ont présenté une angine de poitrine dans un délai variant entre 2 et 5 ans après un pontage aorto-coronaire utilisant l'artère mammaire interne due à une sténose significative de l'artère sous-clavière.

Les lésions asymptomatiques de l'artère sous-clavière pré-vertébrale peuvent être traitées dans certaines circonstances particulières :

- En cas d'atteinte coronarienne associée, proposée pour une revascularisation chirurgicale par l'artère mammaire interne gauche.
- En cas de sténose ou d'occlusion bilatérale, afin de connaître la véritable pression artérielle d'un malade.
- En cas d'atteinte multiple et complexe des TSA proximaux par nécessité.

Dans la littérature le nombre de patients asymptomatiques opérés est très faible et varie de 0% à 5% (3, 4, 6, 7, 9).

- Jusqu'en 1995, la prise en charge des sténoses ou occlusions de l'artère sous-clavière symptomatiques était chirurgicale soit par pontage carotido-sous-clavier soit par transposition carotido-sous-clavier. Depuis cette date les techniques endovasculaires sont de plus en plus réalisées. La transposition sous-clavio-carotidienne directe est la technique chirurgicale de référence. Un pontage carotido-sous-clavier donne également une très bonne perméabilité. L'étude de Laurian et al (10) retient l'indication de revascularisation par une transposition carotido-sous-clavière de première intention dans deux circonstances :

- L'existence d'une pathologie emboligène du membre supérieur où l'abord de l'artère sous-clavière permet l'exclusion de la zone emboligène et la thrombectomie éventuelle ;
- La nécessité de revasculariser au mieux une artère vertébrale en présence d'une ischémie vertébro-basilaire.

Les indications du pontage carotido-sous-clavier paraissent aujourd'hui des contre-indications de la transposition carotido-sous-clavière qui sont la difficulté d'exposition du carrefour vertébro-sous-clavier, l'origine proximale de l'artère vertébrale et l'étendue des lésions sous-clavières. Pour beaucoup d'auteurs, cette intervention est la solution idéale lorsqu'une réimplantation sous-clavio-carotidienne n'est pas techniquement réalisable.

Cette technique est considérée comme la mieux adaptée aux lésions proximales de la sous-clavière gauche et aux lésions du tronc artériel brachio-céphalique. Elle doit être contre indiquée chez l'insuffisant respiratoire en raison du risque de blesser le nerf phrénique.

Dans notre service, la revascularisation chirurgicale par pontage a été la technique de référence et quasi exclusive jusqu'à l'année 2005 et depuis 2006, l'élargissement des indications de l'angioplastie transluminale et les bons résultats rapportés nous ont motivé à utiliser cette technique chaque fois que les lésions s'y prêtent. L'angioplastie transluminale a été le plus souvent indiquée devant des sténoses courtes avec un bon lit d'aval et ceci chez 19 patients (soit 52.7%)

La perméabilité des techniques endovasculaires dépend de plusieurs facteurs qui peuvent s'associer :

- Anatomique : le diamètre du vaisseau, le flux et la qualité du lit d'aval.
- Liés au patient : contexte d'hypercoagulabilité (néoplasie sous-jacente ou présence d'un anticoagulant circulant).
- Du traitement médicamenteux après la procédure adaptée : habituellement les antiagrégants plaquettaires (si possible aspirine+ clopidogrel) associés parfois à un

traitement anticoagulant pendant quelques jours. Le taux de perméabilité à 5 ans dans la série de Linni (7) est de 95%.

La perméabilité actuarielle dans la série de Li (11) est respectivement à 1 et 4 ans est de 95.3% et 84.9%.

La perméabilité de l'angioplastie stenting dans la série de Hwang (12) est de 100% à 2 ans et de 85.7% à 5 ans. Dans notre série la perméabilité actuarielle pour l'angioplastie stenting de l'artère sous-clavière est de 80% à un an et de 64% à 4 ans.

Au cours des pontages carotido-sous-claviers, de rares complications ont été notées ; Une lésion du nerf phrénique a été noté dans 2.7% de la série de Risty (13) avec une bonne évolution ultérieure spontanée au bout de 6 mois et un lachage d'anastomose a été retrouvé dans 5.5% dans la même série. Dans la majorité des études (4, 14, 15) la mortalité est inférieure à 5.6%.

Dans la majorité des séries la perméabilité des pontages carotido-sous-claviers varie de 82.6% à 90% à 5 ans (4, 17,18).

Dans la série de Ziomek (19), 36 revascularisations chirurgicales par pontage ont été pratiquées, les pontages prothétiques ont une perméabilité actuarielle à

5 ans meilleure que les pontages veineux (91,1 % versus 58,3 %). Une fréquence accrue d'accidents hémisphériques est constatée lors des occlusions des pontages veineux (39 %) par rapport aux pontages prothétiques (6%).

CONCLUSION

L'artériopathie chronique des membres supérieurs (AMS) en rapport avec des lésions occlusives de l'artère sous-clavière est une pathologie peu fréquente dans la pratique courante en chirurgie vasculaire. Elle est caractérisée par une grande latence clinique ce qui explique son caractère asymptomatique ou paucisymptomatique. L'indication opératoire est réservée à un faible pourcentage de patients. Les moyens endovasculaires ont complètement supplanté la chirurgie qui reste réservée aux lésions très étendues et anatomiquement difficiles.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

- Garrett HE, Morris GC, Howell JF, DeBackey ME. Revascularization of upper extremity with autogenous vein bypasses graft. *Arch Surg* 1965; 91:751-7.
- Hughes K, Hamdan A, Schermerhorn M et al. Bypass for chronic ischemia of the upper extremity: Results in 20 patients. *J Vasc Surg* 2007; 46:303-7.
- Bergqvist D, Ericsson BF, Konrad MD, Bergentz SE. Arterial Surgery of the upper Extremity. *World J Surg* 1983; 7:786-91.
- Spinelli F, Benedetto F, Passari G et al. Bypass Surgery for the treatment of Upper Limb Chronic Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:165-70.
- Cron J, Becquemin JP. Chirurgie des artères du membre supérieur. *Encycl Med Chir* 2000;15:43-29.
- Linni K, Ugurluoglu A, Mader N et al. Traitement endovasculaire versus chirurgie pour lésions proximales de l'artère sous-clavière. *Ann Vasc Surg* 2008; 22:837-44.
- Edward B, Diethrich MD, Garrett EH et al. Occlusive Disease of the common carotid and subclavian arteries Treated by Carotid-Subclavian Bypass. *Am J Surg* 1967; 114:801-8.
- Synn YA, Roderick T, Chalmers A. Is there a conduit of preference for a bypass Between the Carotid and Subclavian Arteries. *Am J Surg* 1993; 166:157-61.
- Fischer CM. A New Vascular Syndrome-The subclavian Steal. *N Engl J Med* 1961; 265:912-13.
- Laurian C, Cron J, Gigou F et al. Lésions artériocléreuses de l'artère sous clavière place de la transposition sous clavier-carotidienne. *J Med Vasc* 1998;23:263-68.
- Li Y, Yin Q, Zbn W et al. Endovascular Stenting for atherosclerotic subclavian Artery Stenosis in Patients with Other Craniocervical Artery Stenosis. *J Thrombolysis* 2012; 12:789-4.
- Cantorni L. IL Circolo Collaterale Vertebro-Vertebral enell'obliterazione dell' arteriasucclavia alla sua origine. *Minerva Chir* 1960;15:268-271.
- Reivich M, Holling HE, Roberts B, Toole JF. Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. *N Engl J Med* 1961;265:878-13.
- Hwang HY, Hyun JK, Lee What et al. Left Subclavian Artery Stenosis in Coronary Artery Bypass: Prevalence and Revascularization Strategies. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1146-50.
- Risty G, Thomas H, Cogbill H et al. Carotid-Subclavian Arterial reconstruction: Concomitant Ipsilateral Carotid Endarterectomy increases risk of perioperative stroke. *Surg* 2007; 5:393-60.
- Ferrara F, Francesco M, Corrado A et al. Percutaneous Angioplasty and Stentig of left Subclavian Artery Lesions for the Treatment of Patients with Concomitant and Coronary Subclavian Steal Syndrome. *Cardiovasc Intercent Radiol* 2006;29:348-53.
- Iscovisi X, Fabiani JN, Renoudin JN et al. Prevertebral lesions of subclavian artery:long term results of reconstructive surgery and percutaneous angioplasty. *J Vasc Surg* 1985; 10:138-8.
- Battisti G, Stio F, Brescia A et al. Il furtodella succlavia: note di fisiopatologia a nostra asperienza neltrattamento con il by-bass intersucclavia. *Ann Ital Chir* 1986; 58:183-203.
- Ziomek S, Quinones-Baldrich W, Busuttill W et al. The superiority of synthetic Arterial graft over autologous veins in carotid subclavian bypass. *J Vasc Surg* 1986; 3:140-5.