

Microcirculation coronaire et pathologie cardiovasculaire

P. Garot, E. Teiger, P. Dupouy, E. Aptecar, L. Hittinger et J.-L. Dubois-Randé

Fédération de Cardiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Abstract

Coronary Microcirculation and Cardiovascular Pathology

The recent arrival of new techniques for exploring the coronary microcirculation has facilitated assessment of both the incidence and consequences of disorders of this network in a large number of cardiovascular diseases. The microcirculation is affected in numerous cardiomyopathies in the presence of different cardiovascular risk factors and also following cardiac transplantation. Dysfunction of the microcirculation may correspond to a reduction in the surface of the maximum section of coronary arterioles, which involves multiple mechanisms, although this phenomenon does not appear to play a role in ischaemic heart disease. Reduced coronary flow is most frequently related to vascular rarefaction of multifactorial origin, including greater or lesser degrees of intimal proliferation, perivascular fibrosis, hypertrophy of the media and extrinsic compression.

Résumé

L'avènement récent de nouvelles méthodes d'exploration de la microcirculation coronaire a permis d'évaluer l'incidence et les conséquences de son atteinte dans nombre de pathologies cardiovasculaires. L'atteinte microcirculatoire est présente dans diverses cardiomyopathies, en présence de différents facteurs de risque cardiovasculaire et après transplantation cardiaque. L'atteinte de la microcirculation peut correspondre à une diminution de la surface de section maximale des artéries coronaires dont le mécanisme est multiple mais ce phénomène ne semble pas intervenir dans les cardiopathies ischémiques. La réduction du débit coronaire est le plus souvent liée à une raréfaction vasculaire dont l'origine multifactorielle associe dans des proportions variables une prolifération intimale, une fibrose périvasculaire, une hypertrophie de la média et une compression extrinsèque.

1. La microcirculation : physiologie et méthodes d'exploration

1.1 Éléments de physiologie de la circulation coronaire

La circulation coronaire doit répondre à la demande métabolique du myocarde en lui apportant l'oxygène et les métabolites nécessaires à son fonctionnement afin d'assurer le débit à l'organisme entier. Elle constitue en cela une entité singulière et essentielle qui se doit d'être dotée d'un système d'autorégulation précis et rapide capable de s'adapter à toutes les circonstances physiologiques. La circulation coronaire se distingue des autres circulations locales par trois caracté-

ristiques essentielles : le métabolisme myocardique est presque exclusivement aérobie, l'extraction d'oxygène par le myocarde est quasi maximale dès l'état basal et l'activité mécanique cardiaque interfère en permanence avec la perfusion du myocarde. Ainsi, toute demande accrue d'oxygène ne peut être assurée que par une augmentation quasi immédiate du débit coronaire de façon à assurer l'adéquation entre les besoins et la demande en oxygène du myocarde et ne pas générer une situation d'ischémie notamment à l'effort. La dynamique du débit coronaire doit ainsi nécessairement être à l'écoute d'un système de couplage très étroit entre les besoins et la demande métabolique du myocarde. Cette "autorégulation métabolique" est assurée par les artéries et capillaires (microcirculation coronaire) qui constituent le système de résistance, tandis que les artères de taille supérieure représentent un système de conductance où siègent la plupart des processus pathologiques à l'origine des pathologies cardiovasculaires majeures comme les sténoses coronaires.

1.2 Autorégulation du débit coronaire : pression de perfusion coronaire

La pression de perfusion coronaire est un déterminant fondamental du débit sanguin local. La circulation coronaire est dotée d'un système d'autorégulation qui autorise un ajustement quasi immédiat du tonus des vaisseaux de résistance en réponse à une augmentation ou à une diminution de la pression de perfusion coronaire pour une demande en oxygène maintenue constante. Cet ajustement intrinsèque du débit sanguin coronaire conduit au retour rapide du débit coronaire à une valeur très proche de sa valeur initiale.^[1] Le débit coronaire dépend également de la résistance qu'oppose le lit vasculaire d'aval influencé par la compression que le myocarde exerce en systole sur les vaisseaux. La pression de perfusion coronaire "effective" et la pression artérioloveineuse sont ainsi influencées par les pressions intratissulaires (intramyocardique) et intracavitaires (intraventriculaire). Lorsque celles-ci sont supérieures à la pression régnant dans le sinus coronaire un gradient de

perfusion s'établit entre la pression intracoronaire et la pression intramyocardique ou intraventriculaire.

1.3 Régulation métabolique du débit coronaire

La régulation métabolique constitue la base de l'adéquation des besoins aux apports en oxygène du myocarde en augmentant ou diminuant parallèlement et à pression constante, le débit coronaire et la consommation en oxygène du myocarde. Métabolisme cardiaque et circulation coronaire sont en effet très étroitement liés. La consommation en oxygène du myocarde (MVO_2) est déterminée par le produit du débit coronaire et de la différence artério-veineuse du contenu en oxygène qui est quasi maximale à l'état basal. Ceci explique qu'en réponse à une MVO_2 accrue, l'augmentation du débit coronaire soit seule capable de satisfaire l'augmentation des besoins par une vasodilatation fonctionnelle liée à une "adaptation métabolique" du tonus des artéries. Les principaux médiateurs de cette régulation sont l'adénosine,^[2] le dioxyde de carbone,^[3] l'oxygène et les protons^[4] (pH).

1.4 Concept de réserve coronaire

La capacité maximale du débit coronaire à s'élever au-dessus de sa valeur basale à travail myocardique, MVO_2 et pression de perfusion coronaire constants, définit la réserve coronaire (RC).^[5] Elle représente le rapport du débit coronaire maximal après injection d'un vasodilatateur artéiolaire sur le débit coronaire basal. Ce concept repose donc sur le phénomène d'autorégulation. La baisse de la RC peut traduire un déséquilibre du rapport demande/apport en oxygène du myocarde qui peut schématiquement être lié à une augmentation du débit coronaire basal ou à une baisse du débit coronaire maximal, la surface de section maximale de la microcirculation étant normale. La première situation peut traduire une augmentation de la contractilité myocardique, accompagner une hypertrophie ventriculaire gauche ou une anémie. La baisse du débit coronaire maximal concerne les sténoses des gros troncs coronaires,^[6] les poly-

globulies, les tachycardies extrêmes et les compressions extrinsèques (élévation des pressions intracavitaires) ou intrinsèques (fibrose) de la microcirculation. La baisse du débit coronaire maximal ne traduit pas (excepté pour les sténoses coronaires épicardiques) une réduction de la surface de section maximale de la microcirculation.

2. Méthodes d'exploration de la microcirculation coronaire

Aucune méthode ne permet d'étudier de façon directe la microcirculation chez l'homme. La plupart des informations sont ainsi déduites des mesures de débits ou pressions intracoronaires et de leurs variations induites par des tests pharmacologiques ou physiologiques. Les méthodes d'exploration de la microcirculation coronaire chez l'homme sont de deux ordres : (i) les explorations invasives qui permettent la mesure des vitesses et des pressions à partir desquelles est mesurée la RC et (ii) l'imagerie de perfusion qui autorise l'étude de la circulation myocardique régionale.

2.1 Les explorations invasives

2.1.1 Mesure des vitesses, guide Doppler intracoronaire

La technique de mesure par les guides "Doppler" permet d'accéder à la vitesse de circulation des globules rouges dans les artères coronaires. L'injection dans la coronaire d'une quantité définie d'adénosine provoque une vasodilatation artériolaire "maximale" et majore ainsi le débit et les vitesses intracoronaires sans modifier la MVO_2 ni la pression de perfusion coronaire. Le rapport entre le débit coronaire maximal et le débit coronaire basal mesuré avant l'injection définit la RC.

2.1.2 Mesure des pressions, guide de pression intracoronaire

La mesure des pressions requiert l'emploi d'un guide spécifique muni d'un capteur de pression qui mesure concomitamment la pression post-sténotique et la pression artérielle aortique (fig. 1). La mesure des pressions "transsténotiques" à l'état basal et après injection d'adénosine permet de

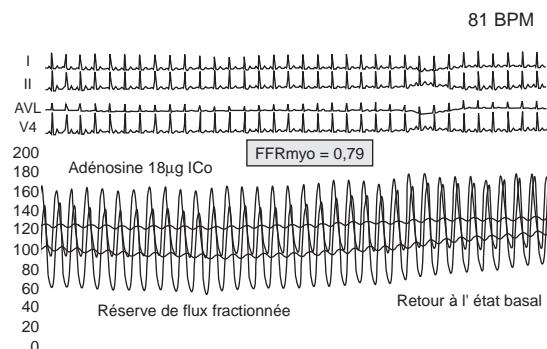


Fig. 1. Le gradient transsténotique ou aortocoronaire est mesuré entre l'extrémité du cathéter située dans l'ostium coronaire et le capteur de pression situé au-delà de la sténose coronaire. Dans cet exemple, il est évalué à 20mm Hg. Pression aortique systolique = 163mm Hg ; pression aortique moyenne = 121mm Hg. **BPM** = battements par minute ; **FFRmyo** = la réserve de flux fractionnée myocardique ; **ICo** = intracoronaire.

définir le gradient de pression transsténotique maximal ou indice de réserve coronaire fractionnée (RCF) qui, comme la RC issue des vitesses intracoronaires, reflète la "qualité" de la microcirculation et analyse le retentissement d'une sténose sur la circulation coronaire^[7] (fig. 2). La RCF a l'avantage d'être moins sujette aux variations de conditions hémodynamiques locales et aux turbulences post-sténotiques.^[8]

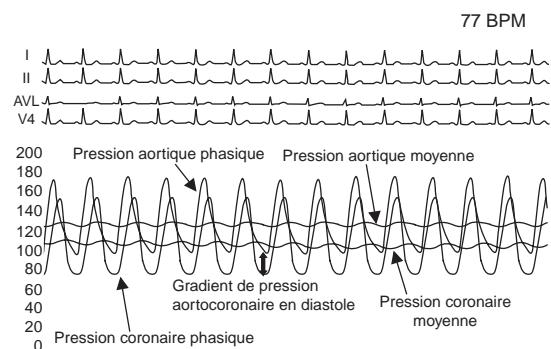


Fig. 2. Le gradient transsténotique à l'état basal est évalué à 15mm Hg. Néanmoins, la réserve de flux fractionnée est mesurée à 0,79 ($N > 0,75$). La lésion coronaire évaluée n'est donc pas significative. Pression aortique systolique = 171mm Hg ; pression aortique moyenne = 124mm Hg. **BPM** = battements par minute.

2.2 L'imagerie de perfusion myocardique

Plusieurs techniques ont été développées. L'échocardiographie, la tomodensitométrie ultra-rapide, la scintigraphie à émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique permettent d'accéder à la perfusion coronaire transmurale et sont à ce titre prometteuses. Seules l'échocardiographie et la scintigraphie par émission de positons sont utilisées en routine chez l'homme.

2.2.1 L'échocardiographie de contraste, l'échocardiographie transœsophagienne

L'échocardiographie de contraste myocardique (ECM) permet d'évaluer la perfusion myocardique régionale et l'intégrité de la microcirculation coronaire. Son principe repose sur l'injection d'un marqueur intravasculaire qui permet de rehausser le signal ultrasonore (agent de contraste) dans les tissus normalement perfusés. Les agents de contraste constitués de microbulles dont la taille est proche de celle des éléments figurés du sang permettent d'amplifier considérablement la réflexion des ultrasons. L'avènement plus récent de produits injectables par voie intraveineuse rend la technique moins coûteuse et moins "invasive". Les échos ultrasonores réfléchis par les microbulles circulant dans la microcirculation coronaire permettent l'opacification du myocarde normo-perfusé alors que les anomalies de perfusion sont visualisées sous la forme d'un défaut du signal de contraste. Cette technique permet également d'évaluer la répartition transmurale du débit coronaire ce qui lui confère en particulier l'aptitude à détecter les nécroses peu étendues ou sous-endocardiques. L'ECM bénéficie de l'apparition de l'imagerie de seconde harmonique qui améliore encore la qualité des images et augmente de façon substantielle le rendement diagnostique de la méthode.

L'échocardiographie transœsophagienne (ETO) a permis de mesurer expérimentalement la vitesse d'écoulement du sang dans l'artère interventriculaire antérieure et dans le sinus coronaire. Cette méthode semble approcher la RC avec une précision et une reproductibilité des mesures comparables à celles des autres techniques.^[9] Cette application peut avoir des implications cliniques intéressantes

dans l'évaluation des cardiomyopathies. Plus récemment, une "simple" échographie transthoracique^[10] a également permis de mesurer expérimentalement la RC dans l'artère interventriculaire antérieure.

2.2.2 La scintigraphie par émission de positons

La scintigraphie par émission de positons (TEP) permet de visualiser la répartition topographique de différents marqueurs des fonctions myocardiques tels que la perfusion, le métabolisme énergétique et la neurotransmission. Cette technique permet d'apprécier très précisément l'étendue et la gravité d'une ischémie myocardique et d'étudier la viabilité myocardique. La TEP pallie un certain nombre des inconvénients de la scintigraphie conventionnelle qui repose sur l'émission de simples photons car elle utilise des traceurs radioactifs composant naturellement la plupart des molécules physiologiques (carbone 11, oxygène 15, azote 13...) qui sont incorporés sans modifier la structure des traceurs administrés. Pour l'étude de la perfusion myocardique, sont préférentiellement utilisés l'ammoniaque marqué à l'azote 13 et le rubidium 82 qui sont employés comme des microsphères chimiques. La résolution spatiale de la TEP permet d'établir la distribution de la radioactivité dans l'espace avec un élément de base de 0,1cm² permettant une mesure fiable des débits sanguins coronaires régionaux. L'utilisation de traceurs à courte période comme l'eau marquée à l'oxygène 15 permet de répéter la mesure après test pharmacologique accédant ainsi à la RC.^[11] Cependant, si la TEP semble plus performante que la scintigraphie à simple photon, son utilisation en routine n'est pas envisageable compte tenu des surcoûts qu'elle génère.

3. Microcirculation coronaire et pathologie cardiovasculaire

La microcirculation est altérée dans les cardiopathies ischémiques, les cardiomyopathies, chez les transplantés cardiaques et chez les sujets présentant de façon isolée ou associée un diabète, une hypercholestérolémie, une hypertension artérielle (HTA) ou un tabagisme actif. Cette atteinte peut se traduire par une diminution de la

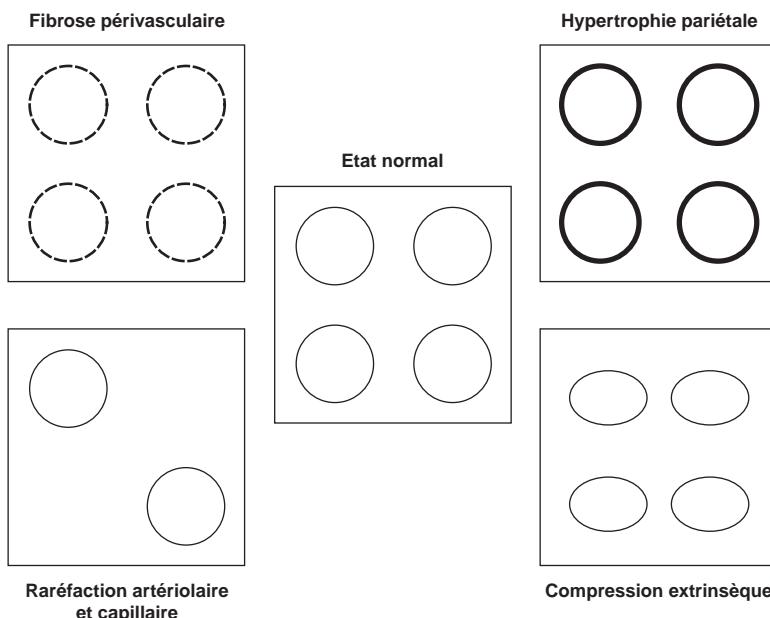


Fig. 3. Représentation schématique des facteurs aboutissant à une réduction de la surface de section maximale des artéries coronaires.

surface de section maximale des artéries coronaires dont le mécanisme est multiple (fig. 3) mais ce mécanisme ne semble pas intervenir dans le cadre des cardiopathies ischémiques. Plusieurs facteurs semblent intervenir de concert pour réduire la surface de section maximale du lit coronaire et le débit coronaire maximal. Ainsi, la raréfaction vasculaire par un processus occlusif ou liée à une prolifération intime, la fibrose péri-vasculaire qui engaine les artéries et limite leur dilatation, l'hypertrophie concentrique de la média qui réduit la surface lumineuse résiduelle et la compression extrinsèque par l'œdème ou la fibrose interstitielle sont le plus souvent intriquées.

3.1 Cardiomyopathies ischémiques

3.1.1 Coronaropathies : sténoses coronaires athéroscléreuses

Les sténoses coronaires épicardiques perturbent l'écoulement sanguin et altèrent la RC en diminuant le débit coronaire maximal, le débit coronaire basal étant sensiblement normal. Cette dimi-

nution de la RC est réversible après levée de l'obstacle. Si l'angioplastie par ballonnet ne parvient pas toujours à restaurer une RC normale dans un territoire viable, plusieurs études^[12,13] ont montré que la mise en place d'endoprothèse(s) coronaire(s) permet le plus souvent de normaliser la RC. L'objectif de l'angioplastie qui lève l'obstacle au flux circulant est de normaliser la RC. Ces études tentent d'établir si l'angioplastie au ballonnet seul pourrait constituer une alternative à la mise en place systématique d'endoprothèses vasculaires qui ne semble pas toujours justifiée ou bénéfique.

3.1.2 Infarctus du myocarde : non-reperfusion et intégrité de la microcirculation

Des altérations intrinsèques de la microcirculation expliquent la baisse de la RC souvent retrouvée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le principal objectif du traitement de l'infarctus aigu est de recanaliser précocement l'artère occluse pour reperfuser le myocarde ischémique. Le succès de la recanalisation est alors généralement défini comme un flux coronaire

rétabli (grade TIMI 3) dans l'artère de l'infarctus. Cependant, des patients ayant une artère coronaire perméable (TIMI 3) peuvent avoir une perfusion myocardique inexiste ou incomplète du fait de lésions microcirculatoires liées à l'ischémie et probablement à la reperfusion du myocarde. La non-reperfusion traduit une altération aiguë et profonde de la microcirculation qui équivaut en terme de perfusion myocardique à une pseudo-occlusion de l'artère. Ainsi, la non-reperfusion constitue un facteur pronostique de récupération contractile défavorable. En effet, la récupération contractile est alors compromise et le remodelage ventriculaire plus important. Si la récupération contractile au décours de l'infarctus dépend de la précocité de restauration et de la qualité du flux de remplissage coronaire, le dogme selon lequel l'obtention d'un flux TIMI 3 représenterait une condition nécessaire et suffisante à une récupération contractile différée est désormais remis en cause. En effet, des études récentes ont montré que, parmi les patients présentant un flux TIMI 3 après rétablissement de la perméabilité coronaire, seuls ceux qui avaient une perfusion tissulaire adéquate dans la zone à risque entrevoyaient une récupération contractile satisfaisante alors que d'autres ayant pourtant fait l'objet d'une recanalisation optimale dans les mêmes délais avaient une perfusion incomplète ou absente et une récupération contractile compromise.^[14-16] La perfusion tissulaire précoce ou différée est en fait un prérequis à la récupération fonctionnelle. La viabilité myocardique et l'intégrité microcirculatoire sont intimement liées. La méthode de recanalisation semble influer sur la qualité de la reperfusion :^[17] Agati et al.^[18] ont montré que 72% des patients ayant un flux complet (TIMI 3) en fin de thrombolysé présentaient un défaut de perfusion dans la zone à risque contre 31% de ceux traités par angioplastie directe ($p < 0,00001$) ce qui s'est traduit chez ces derniers par une moindre extension de la zone nécrosée. Il est établi que la récupération contractile après revascularisation dépend de la précocité de la recanalisation, de l'importance de la zone à risque, de la qualité de la circulation collatérale et de l'intégrité de la microcirculation

sujette aux thromboses et aux lésions de reperfusion délétères dans la zone infarcie.^[16] Asanuma et al.^[19] ont montré que l'atteinte de la microcirculation pendant la période ischémique pouvait se compliquer après recanalisation de micro-hémorragies intramyocardiques compromettant alors définitivement la récupération contractile. D'autres études^[20] ont avancé que la prise de contraste précoce n'impliquait pas nécessairement une récupération fonctionnelle. Dans certains cas, l'échocardiographie-dobutamine à faible dose pourrait rétablir le pronostic en distinguant de façon plus précise que la prise de contraste précoce les zones viables qui récupéreront effectivement une contractilité satisfaisante. A l'inverse, Sklenar et al.^[21] ont montré que la prise de contraste après infarctus du myocarde constituait un meilleur indice de récupération fonctionnelle que la réserve contractile mesurée par l'échocardiographie-dobutamine surtout en présence d'une sténose résiduelle qui limitait l'habileté de cette dernière à détecter le muscle viable en sous-estimant son importance.

3.2 Cardiomyopathies

3.2.1 *Cardiopathies hypertrophiques et hypertension artérielle*

Physiologiquement, le débit coronaire augmente parallèlement à la pression aortique et à la demande métabolique. Il est ainsi étroitement lié à la pression de perfusion et à la surface de section artériolaire maximale. L'augmentation de pression artérielle ne diminue pas en elle-même la RC puisque débit basal et débit maximal évoluent dans le même sens.^[22] Toutefois, si chez l'hypertendu le débit coronaire de base est augmenté, il est normal lorsqu'il est rapporté à la masse myocardique en présence d'hypertrophie ventriculaire. Dans tous les cas (valeur absolue ou indexée) la RC est identique.^[5] Par ailleurs, la masse myocardique qui ne détermine ni la demande métabolique ni le débit coronaire de base ne peut en soi influer sur la RC. Dans l'HTA, la RC est cependant souvent altérée et la résistance coronaire minimale (pression de perfusion coronaire rapportée au débit coronaire

après vasodilatation maximale) souvent augmentée. Cette altération de la RC plus marquée chez les sujets ayant une franche hypertrophie^[23] est liée à une baisse du débit coronaire maximal. Une étude récente^[24] a montré qu'elle survenait précocement y compris chez les sujets jeunes atteints d'une simple HTA débutante. L'altération de la RC multifactorielle est liée à une augmentation systolo-diastolique des pressions intramyocardiques qui limite le débit coronaire et le débit myocardique ventriculaire, à l'épaississement de la média qui réduit le calibre de la lumière artériolaire, à la fibrose périvasculaire qui gêne la vasodilatation, à un certain degré de raréfaction artériolaire et à une résistance à la vasodilatation maximale. L'augmentation des pressions diastoliques entraîne une compression accrue dans les couches sous-endocardiques qui altère localement la RC alors même qu'elle est normale dans les couches sous-épicardiques. Ces anomalies expliquent la symptomatologie clinique de ces cardiomyopathies qui associent une limitation de la capacité à l'effort et des douleurs angineuses sans lésion sténosante des troncs coronaires épicardiques. La réduction du calibre des artères épicardiques, la diminution de surface de section maximale de la microcirculation et les perturbations de la vasodilatation des artères résistives gênent l'augmentation du débit coronaire avec pour corollaire des épisodes ischémiques^[25] susceptibles d'altérer progressivement la fonction systolo-diastolique du ventricule gauche. L'altération de la RC^[26] expliquerait les "faux positifs" de la scintigraphie myocardique chez le sujet hypertendu sans lésion sténosante. Elle est aussi facteur d'arythmies ventriculaires dont la gravité est liée à l'importance de sa réduction et au degré d'hypertrophie pariétale.

3.2.2 Cardiopathies restrictives et péricardites restrictives

Les cardiopathies et péricardites restrictives induisent des perturbations du flux coronaire^[27] et altèrent la RC. La décélération du flux diastolique est abaissée dans les cardiopathies et les péricardites restrictives. Cet indice semble, au-delà

d'une valeur seuil, être plutôt en faveur d'une cardiopathie restrictive avec une bonne sensibilité et spécificité. En revanche, l'accélération du flux diastolique ne serait altérée qu'en cas de péricardite restrictive alors qu'elle serait normale chez les sujets atteints de cardiopathie restrictive.

3.2.3 Diabète

Les anomalies de la circulation coronaire sont très tôt rencontrées dans l'expression de la maladie diabétique. Ainsi, Pitkanen et al.^[28] ont montré que les sujets jeunes présentant un diabète insulinodépendant non compliqué (pas de microalbuminurie, rétinopathie ou coronaropathie évidente) avaient une RC diminuée d'environ 30% par rapport à une population témoin. Le débit coronaire basal du sujet diabétique est comparable à celui du sujet sain. L'altération de la RC provient donc de la baisse du débit coronaire maximal. Chez les sujets atteints de diabète non insulinodépendant, la baisse de RC semble plus marquée chez les hommes que chez les femmes et inversement proportionnelle au taux d'hémoglobine glycosylée reflétant l'importance de l'équilibre glycémique. Certaines morts subites inexpliquées ont été rapportées chez le diabétique à la neuropathie qui induirait une instabilité rythmique et altérerait la circulation coronaire. La dénervation sympathique du myocarde serait en partie responsable de l'altération du flux sanguin myocardique régional et de la diminution de la RC. Chez le diabétique comme dans bien d'autres situations pathologiques, l'altération de la microcirculation semble le fait d'une diminution de la surface de section maximale du lit coronaire secondaire à la prolifération intimale, d'une fibrose périvasculaire et d'une compression extrinsèque par l'œdème et la fibrose interstitielle.

3.2.4 Hypercholestérolémies

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, l'intégrité de la microcirculation coronaire est souvent compromise malgré l'absence d'argument évoquant une réelle ischémie myocardique. Yokoyama et al.^[29] ont montré que l'altération de la RC était précoce et indépendante de l'état anatomique des artères coronaires de ces patients.

Ils ont trouvé une forte corrélation entre le taux de cholestérol total et de ses fractions LDL et le degré d'altération de la RC et ont souligné le fait que cette altération de la RC était plus marquée lorsque l'hypercholestérolémie était héréditaire. Enfin, Pitkanen et al.^[30] ont rapporté une RC diminuée de 35% dans la population de sujets atteints d'hypercholestérolémie par rapport à une population de sujets témoins. Ils ont également décrit une relation inversée linéaire entre le taux de cholestérol et la RC.

3.2.5 Tabagisme

Czernin et al.^[31] ont étudié les effets de l'exposition au tabagisme sur la RC. Ils ont décrit une élévation du tonus coronaire vasomoteur lors de l'hyperémie induite par un test au dipyridamole et une altération de la RC chez les sujets faisant l'objet d'une courte exposition au tabac. Cependant, ils ont également remarqué que chez les sujets exposés de façon brève, l'exposition prolongée ne semblait pas atténuer plus encore la capacité vasomotrice coronaire. La réponse hyperémique au dipyridamole conservée suggère que la relaxation endothélium-indépendante des cellules musculaires lisses artériolaires serait préservée alors que la réponse anormale au test au froid indiquerait que la vasomotricité médiée par l'action de l'endothélium serait altérée proportionnellement à la durée d'exposition au tabac. Cette altération de la RC en rapport avec une longue exposition au tabagisme serait réversible lors de l'arrêt de l'intoxication.

3.2.6 Transplantation cardiaque

La RC diminue progressivement après transplantation cardiaque. Elle est liée à une atteinte microcirculatoire qui est retrouvée chez la plupart des sujets greffés depuis plus de 3 ans. Dans les premiers mois suivant la greffe, l'atteinte de la microcirculation serait rare excepté en présence de signes de rejet caractérisés.^[32] Si la RC est effondrée lors des épisodes de rejets aigus, elle récupère rapidement des valeurs normales après le traitement. La RC différée n'est pas dépendante du nombre d'épisodes de rejet.^[33] La RC reste normale à l'exercice dans les premiers mois suivant

la transplantation alors qu'elle diminue au-delà d'un an de greffe. La RC mesurée à la papavérine est conservée alors qu'elle est diminuée à l'effort, ce qui amène à penser qu'une dysfonction endothéliale d'installation progressive se développe après transplantation.^[34] La réponse vasomotrice des artères coronaires saines à une stimulation sympathique type "test au froid" est classiquement une vasodilatation. Celle-ci peut manquer précocelement après la transplantation du fait de la dénervation qui interdit toute réponse de l'organe à la stimulation sympathique. De même, la vasodilatation endothélium-dépendante secondaire à l'injection d'acétylcholine disparaît précocement (dans les deux mois suivants la greffe) et peut être remplacée par une réponse inverse de type vasoconstriction témoignant d'une dysfonction endothéliale. L'incidence des rejets d'organe avait été rapprochée au développement d'athérosclérose sur le greffon et à la réponse vasomotrice à l'acétylcholine. Il est désormais établi que la réponse vasoconstrictrice à l'acétylcholine ne permet pas de prédire l'apparition d'athérosclérose sur les artères du greffon.^[35] L'artériopathie du greffon entraîne une altération marquée de la RC indépendamment du délai de la greffe. Enfin, la dysfonction endothéliale qui précède la "maladie du greffon" et implique l'activation de médiateurs vasoactifs surviendrait dans un cas sur trois après la greffe. Weis et al.^[36] ont montré que la dysfonction microcirculatoire endothélium-indépendante était un facteur pronostique déterminant de la performance contractile du greffon et ce, indépendamment de la présence de sténose(s) sur les troncs épicardiques. Ces résultats renforcent le concept selon lequel l'atteinte de la microcirculation et l'atteinte des artères épicardiques sont deux entités distinctes avec des conséquences fonctionnelles propres. Cette hypothèse est encore renforcée depuis que Klauss et al.^[37] ont montré que la réponse à l'adénosine était indépendante de l'état morphologique des artères épicardiques indemnes de sténose, et en particulier de l'épaisseur intimale mesurée par échographie endocoronaire.

4. Conclusion

L'altération de la microcirculation coronaire est impliquée dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Ces anomalies microcirculatoires précédent dans bien des cas et ce, de façon tout à fait asymptomatique, la survenue des événements cliniques (ischémie, rejet de greffe, inadaptation à l'effort...). L'amélioration des connaissances et l'avènement de méthodes d'exploration fiables suscitent l'espoir d'intervenir dès les premiers stades de la maladie afin de prévenir l'apparition des dommages irréversibles.

Références

- Hoffman JIE, Spann JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990; 70: 331-90
- Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: a possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol* 1963; 204: 317-22
- Ledingham IMCA, McBride TI, Parrat JR, et al. The effects of hypercapnia on myocardial blood flow and metabolism. *J Physiol* 1970; 210: 87-105
- Tarnow J, Brückner JB, Eberlein HJ, et al. Blood pH and PaCO_2 as chemical factors in myocardial blood flow control. *Basic Res Cardiol* 1975; 70: 685-96
- Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984; 70: 153-9
- Pijls NHJ, van Son JAM, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87 (4): 1354-67
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334 (26): 1703-8
- de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; 94 (8): 1842-9
- Zehetgruber M, Porenta G, Mundigler G, et al. Transesophageal versus intracoronary Doppler measurements for calculation of coronary flow reserve. *Cardiovasc Res* 1997; 36 (1): 21-7
- Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Non-invasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 97 (16): 1557-62
- Merlet P, Mazover B, Hittinger L, et al. Assessment of coronary reserve in man: comparison between positron emission tomography with oxygen-15-labeled water and intracoronary Doppler technique. *J Nucl Med* 1993; 34 (11): 1899-904
- The F.R.O.ST Study group. The French Randomized Optimal Stenting Trial (F.R.O.ST) of a multicenter, prospective, randomized study comparing systematic stenting to angiography/coronary flow guided stenting. *Circulation* 1998; 98 Suppl.: I-228
- de Bruyne B, Groothuis W, Sousa E, et al. Debate II: a randomized study to evaluate provisional stenting after guided balloon angioplasty. *Circulation* 1998; 98 Suppl.: I-498
- Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93 (11): 1993-9
- 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 (2): 223-8
- Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, et al. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (4): 890-7
- Ohnishi Y, Butterfield MC, Saffitz JE, et al. deleterious effects of a systemic lytic state on reperfused myocardium. Minimization of reperfusion injury and enhanced recovery of myocardial function by direct angioplasty. *Circulation* 1995; 92 (3): 500-10
- Agati L, Voci P, Hickle P, et al. Tissue-type plasminogen activator therapy versus primary coronary angioplasty: impact on myocardial tissue perfusion and regional function 1 month after uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (2): 338-43
- Asanuma T, Tanabe K, Ochiai K, et al. Relationship between progressive microvascular damage and intramyocardial hemorrhage in patients with reperfused anterior myocardial infarction: myocardial contrast echocardiographic study. *Circulation* 1997; 96 (2): 448-53
- Bolognese L, Antonucci D, Rovai D, et al. Myocardial contrast echocardiography versusdobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (7): 1677-83
- Sklenar J, Camarano G, Goodman NC, et al. Contractile versus microvascular reserve for the determination of the extent of myocardial salvage after reperfusion. The effect of residual coronary stenosis. *Circulation* 1996; 94 (6): 1430-40
- McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990; 81: 1319-30
- Antony I, Nitenberg A, Foult JM, et al. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 514-20
- Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (1): 147-53
- Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (5): 1089-96
- Houghton JL, Franck MJ, Carr AA, et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43-51

27. Akasaka T, Yoshida K, Yamamuro A, et al. Phasic coronary flow characteristics in patients with constrictive pericarditis: comparison with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96 (6): 1874-81
28. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998; 47 (2): 248-54
29. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; 94 (12): 3232-8
30. Pitkanen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (7): 1705-11
31. Czernin J, Sun K, Brunken R, et al. Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 91 (12): 2891-7
32. Nitenberg A, Tavolaro O, Loisance D, et al. Maximal coronary vasodilator capacity of orthotopic heart transplants in patients with and without rejection. *Am J Cardiol* 1989; 64 (8): 513-8
33. Nitenberg A, Aptecar E, Benvenuti C, et al. Effects of time and previous acute rejection episodes on coronary vascular reserve in human heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (6): 1333-8
34. Vassali G, Gallino A, Kiowski W, et al. Reduced coronary flow reserve during exercise in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1997; 95 (3): 607-13
35. Nitenberg A, Benvenuti C, Aptecar E, et al. Acetylcholine-induced constriction of angiographically normal coronary arteries is not time-dependent in transplant recipients. Effects of stepwise infusion at 1, 6, 12 and more than 24 months after transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (1): 151-8
36. Weis M, Hartmann A, Olbrich HG, et al. Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65 (1): 103-8
37. Klauss V, Ackermann K, Hennecke KH, et al. Epicardial intimal thickening in transplant coronary artery disease and resistance vessel response to adenosine: a combined intravascular ultrasound and doppler study. *Circulation* 1997; 96 (9 Suppl.): II-159-64

Correspondance et réimpression : Pr J.-L. Dubois-Randé,
Fédération de Cardiologie, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue
du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil,
France.