

■ Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

Anomalies de la microcirculation : réalité clinique, évaluation et prise en charge thérapeutique

RÉSUMÉ : Liée à l'altération fonctionnelle et/ou quantitative des microvaisseaux, la dysfonction microcirculatoire coronaire associe une ischémie myocardique à la normalité des artères épicaardiques en coronarographie. À nette prédominance féminine, cette pathologie est associée à une altération du pronostic, celle-ci étant en rapport avec une insuffisance de diagnostic et donc de prise en charge. Sa recherche par un test invasif (mesure de réserve coronaire lors d'une coronarographie) ou non invasif (PET-scanner, IRM) doit être réalisée en cas de tableau évocateur afin de proposer un traitement adapté.



R. GALLET

Service de Cardiologie interventionnelle,
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL

Depuis les années 1990, les pathologies cardiovasculaires sont devenues la première cause de mortalité dans le monde [1]. Néanmoins, le phénotype de cette maladie évolue. Ainsi, de plus en plus de patients bénéficiant d'une coronarographie pour l'exploration d'un angor ou d'une dyspnée avec identification d'une ischémie myocardique n'ont pas de lésion sur les artères coronaires épicaardiques [2, 3]. Malgré cette absence de lésion, le pronostic de ces patients n'est pas nécessairement bon.

En effet, si l'athérosclérose a longtemps été considérée comme une maladie touchant les artères épicaardiques [4], il est maintenant acquis que cette pathologie touche l'ensemble de la circulation coronaire, y compris les microvaisseaux. Ainsi, les symptômes et l'altération du pronostic observés chez ces patients malgré des artères épicaardiques normales sont dus à des anomalies de la microcirculation coronaire. Cette revue fait le point sur la physiopathologie, la clinique, l'évaluation et, enfin, la prise en charge de ces anomalies microcirculatoires.

■ Réalité clinique

1. Physiopathologie/épidémiologie

La circulation coronaire est composée de plusieurs segments de vaisseaux distincts dont la taille va progressivement diminuer. Ainsi, les artères proximales épicaardiques ($> 400 \mu\text{m}$) donnent naissance aux pré-artérioles ($100\text{-}400 \mu\text{m}$) et aux petites artérioles intramurales ($10\text{-}100 \mu\text{m}$) qui vont interagir avec les capillaires ($< 10 \mu\text{m}$) [5]. Les artères épicaardiques ont une fonction de conductance avec des résistances à l'écoulement minime, leur diamètre étant contrôlé par les forces de cisaillement et la fonction endothéliale.

À l'inverse, les pré-artérioles et artérioles sont responsables de la majorité des résistances à l'écoulement, et sont impliquées dans la régulation et la distribution du flux sanguin en réponse aux variations de pression de perfusion et de demande en oxygène. Ainsi, ces vaisseaux permettent de maintenir un débit sanguin coronaire constant en cas de diminution de la pression de perfusion

Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

(par exemple, en rapport avec de l'athérosclérose des artères épicaardiques) ou en cas d'augmentation de la demande en oxygène (stress, effort). La dysfonction microcirculatoire va donc altérer l'augmentation du flux sanguin coronaire en réponse à l'augmentation de la demande en oxygène et pourra ainsi être responsable de symptômes de type ischémique.

2. Épidémiologie et facteurs de risque

Les facteurs de risque de dysfonction microcirculatoire semblent similaires à ceux de la maladie coronaire [6]. Parmi ces facteurs de risque, l'âge est associé à une augmentation de la différentielle de pression artérielle et à un remodelage artériel aboutissant à une diminution de la réserve coronaire [7]. À cela s'ajoutent une augmentation de la rigidité artérielle et un épaississement de la média. L'hypertension est quant à elle responsable d'un remodelage des petites artères avec augmentation des résistances vasculaires et raréfaction des microvaisseaux [8, 9].

Concernant le diabète, les complications microvasculaires en sont une des principales causes de morbidité (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Celles-ci sont également présentes au niveau cardiovasculaire et atteignent la microcirculation coronaire [10, 11]. De plus, l'hyperglycémie chronique altère les capacités vasodilatatrices endothélium-dépendantes et non endothélium-dépendantes des vaisseaux coronaires [12].

Il est important de noter que, contrairement à la maladie athéromateuse coronaire épicaardique, il existe pour la dysfonction microcirculatoire une nette prédominance féminine, en termes de prévalence mais également en termes de morbidité [6]. En effet, les femmes chez lesquelles une coronarographie est réalisée dans un contexte de syndrome coronaire aigu ont plus de chance de ne pas avoir de lésions signi-

ficatives que les hommes. Ces résultats faussement rassurants sont à l'origine d'une prise en charge inadéquate de ces patientes.

De la même façon, dans l'ischémie stable, le pourcentage de coronarographie sans lésion significative est 4 fois plus élevé chez les femmes (environ 40 %) que chez les hommes (10 %) [13]. Par ailleurs, que ce soit dans l'ischémie stable ou en post-syndrome coronaire aigu, les femmes ayant une coronarographie sans lésion significative ont une morbidité et un risque de réhospitalisation nettement supérieurs à ceux des hommes. Ce surrisque peut en partie être expliqué par le sous-diagnostic de la dysfonction circulatoire aboutissant à une insuffisance de traitement.

3. Clinique

Cliniquement, les patients souffrant de dysfonction microvasculaire peuvent présenter des symptômes angineux typiques mais également des manifestations plus atypiques telles que la dyspnée, la fatigabilité à l'effort ou l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, les symptômes peuvent se prolonger à l'arrêt de l'effort, voire survenir au repos, et l'association de plusieurs types de symptômes est fréquente. L'évolution naturelle de la dysfonction microvasculaire comprend une longue phase pendant laquelle la maladie est asymptomatique. Lorsqu'elle devient symptomatique, les symptômes angineux sont présents dans 30 à 60 % des cas [14].

Enfin, il faut noter que les dérivés nitrés sont moins efficaces dans cette pathologie car leur effet vasodilatateur concerne essentiellement les artères épicaardiques. Étant donné la variation importante de présentation de la dysfonction microvasculaire, des critères cliniques devant la faire suspecter ont été définis par le COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group) [15].

Évaluation de la microcirculation

1. Non invasive

Le diagnostic non invasif repose sur l'analyse de la fonction vasomotrice par mesure du débit sanguin myocardique global et régional, au repos et en hyperhémie maximale, permettant ainsi d'évaluer la réserve de flux coronaire (CFR) et les résistances microvasculaires. La dysfonction microvasculaire est en pratique définie par une altération de la CFR (< 2) sans lésion coronaire épicaardique.

● Tests d'ischémie

La réalisation d'un test d'ischémie "traditionnel" est une recommandation de classe 1 pour les patients suspects de maladie coronaire. La positivité d'un test d'ischémie est également généralement requise pour le diagnostic de dysfonction microvasculaire. Néanmoins, plusieurs études ont démontré que l'échographie ou la scintigraphie de stress n'étaient ni sensibles ni spécifiques pour le diagnostic d'anomalies de la microcirculation [14, 16]. Ainsi, de nouveaux examens ont été évalués pour l'analyse des anomalies de la microcirculation.

● PET

La tomographie par émission de positron est l'examen de référence pour la mise en évidence de la dysfonction microcirculatoire. Elle nécessite l'utilisation d'isotopes tels que l'azote 13, le rubidium-82, le 18F-flurpiridaz et l'oxygène 15. L'acquisition dynamique de l'extraction et la rétention de ces traceurs permet de calculer un débit sanguin myocardique en mL/min/g. Cette mesure de débit a été validée en comparaison à la technique expérimentale de référence qui est l'injection de micosphère [17]. Ce débit peut être mesuré à l'état basal ou en hyperhémie maximale permettant ainsi d'évaluer la réserve de flux coronaire. Par ailleurs, des évaluations segmentaires peuvent être réalisées en analysant la distribution relative du traceur de façon quantitative ou semi-quantitative [17, 18].

● IRM

L'IRM peut également être utilisée selon le même principe que la tomographie par émission de positron [19]. Néanmoins, l'analyse est techniquement difficile et longue. Le principe est de réaliser des séquences de perfusion utilisant le 1^{er} passage au repos et après vasodilatation pharmacologique. Cette technique permet une analyse globale et régionale de la perfusion myocardique, de façon semi-quantitative ou quantitative [19]. L'avantage de l'IRM est une meilleure résolution spatiale, l'absence d'irradiation et la possibilité d'analyser dans le même temps les autres structures ainsi que la fonction cardiaque.

● Scanner

Le scanner peut maintenant être utilisé pour l'analyse de la fonction microcirculatoire [19]. Le principe est le même que pour l'IRM mais avec utilisation de produit de contraste iodé. L'avantage de cette technique est qu'elle permet l'analyse de la microcirculation et des artères coronaires épiscopiques lors du même examen, mais au prix d'une irradiation.

2. Invasive

Puisqu'elle permet l'analyse des coronaires et de la microcirculation, la coronarographie est un examen de choix pour le diagnostic de la dysfonction microvasculaire. Plusieurs indices peuvent être mesurés à l'aide de guides dédiés.

La mesure invasive de la réserve de flux coronaire (iCFR) est réalisée à l'aide d'un guide équipé d'un capteur Doppler ou par thermodilution permettant de mesurer le flux coronaire au repos et après vasodilatation (par adénosine, endothélium-indépendante ou par acétylcholine, endothélium-dépendante). Une iCFR anormale après adénosine ($< 2,3$) ou un spasme après injection d'acétylcholine seront recherchés [15, 20].

L'index de résistances microvasculaires est défini par le quotient de la pression

coronaire distale divisée par l'inverse du temps de transit en hyperhémie maximale. Cette mesure nécessite l'utilisation d'un guide avec capteur de pression et de température. La valeur seuil d'augmentation de l'index de résistances microvasculaires est 25U [21].

L'iFR (*Instantaneous wave free ratio*) est un index évaluant la sévérité d'une sténose épiscopique par analyse de la pression en diastole. Cet examen peut également être utilisé pour l'analyse de la microcirculation [22]. On évaluera l'augmentation de flux coronaire au début de la diastole liée à la réexpansion des capillaires. Ainsi, cette mesure pourra mettre en évidence une raréfaction capillaire.

Concernant la fraction de réserve de flux, celle-ci est habituellement utilisée pour évaluer des sténoses épiscopiques mais pas pour évaluer la microcirculation. Il convient néanmoins de noter que la dysfonction microvasculaire peut être responsable d'une pseudo-normalisation de la FFR.

Critères diagnostiques et classification

1. Diagnostic

Étant donné le polymorphisme des manifestations liées aux anomalies microcirculatoires, des critères diagnostiques ont été établis pour diagnostiquer un angor lié à une dysfonction microvasculaire [15]. Ceux-ci comprennent la présence de symptômes évocateurs associés à la documentation d'une ischémie myocardique, et ce, sans lésion coronaire épiscopique mais avec une altération de la microcirculation (*tableau I*).

2. Classification

La dysfonction microcirculatoire peut se rencontrer dans plusieurs situations (*tableau II*) [5].

Critères devant faire suspecter un angor d'origine microvasculaire

- Symptômes d'ischémie myocardique :
 - angor d'effort ou de repos ;
 - équivalent d'angor (blockpnée, dyspnée).
- Absence de lésion coronaire significative ($< 50\%$ ou $FFR \geq 0,80$) :
 - coronarographie ;
 - coroscanner.
- Ischémie myocardique documentée :
 - modifications ECG per-critiques ;
 - test d'ischémie positif cliniquement, électriquement ou en imagerie.
- Dysfonction microvasculaire :
 - altération de la CFR ;
 - spasme microvasculaire à l'acétylcholine (reproduction des symptômes, modification ECG, pas de spasme épiscopique) ;
 - augmentation des résistances microvasculaires (IMR > 25) ;
 - *slow-flow* coronaire (TIMI FC > 25).

Tableau I : Critères diagnostiques d'angor d'origine microvasculaire.

Classification de la dysfonction microvasculaire

MVD sans maladie coronaire obstructive ni pathologie myocardique : 1^{re} étape fonctionnelle de la maladie coronaire liée aux FDRV.

MVD associée à une pathologie myocardique : liée à la présence d'une hypertrophie, d'une fibrose interstitielle, d'un remodelage des artérioles et à une raréfaction capillaire.

MVD associée à une maladie coronaire obstructive : associée à la maladie coronaire stable ou aux syndromes coronaires aigus.

MVD liée aux procédures interventionnelles : survient après revascularisation coronaire et est liée à de l'embolisation distale et/ou une réaction vasospastique au niveau microvasculaire.

Tableau II : Classification des différents types de dysfonction microvasculaire (MVD). FDRV : facteurs de risque cardiovasculaire.

>>> Tout d'abord elle peut être présente en l'absence de lésion coronaire épiscopique associée. Cette forme est présente chez des patients présentant des facteurs de risque traditionnels et un

■ Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

facteur de risque d'événement cardiovasculaire, d'une part, et de développement de lésions coronaires épicaardiques, d'autre part [23-25].

>>> La dysfonction microvasculaire peut également être présente en association avec une maladie artérielle coronaire. Elle est alors en partie responsable de la variabilité des symptômes angineux chez les patients. Elle peut également conduire à la persistance des symptômes après angioplastie d'une lésion significative chez des patients angineux. Dans le cas précis de l'infarctus du myocarde, la dysfonction microvasculaire liée à l'embolisation distale, à la vasoconstriction et à l'inflammation locale est responsable du *no-reflow* qui va empêcher une reperfusion efficace de la zone à risque et être ainsi un des principaux facteurs de mauvais pronostic post-infarctus [26].

>>> Le troisième cas est lié à la présence d'une maladie myocardique. En effet, certaines pathologies myocardiques caractérisées le plus souvent par une hypertrophie myocardique vont aboutir à une dysfonction microcirculatoire liée à l'hypertrophie elle-même, mais également à la fibrose interstitielle, la rigidification artérielle, la raréfaction capillaire, ces phénomènes étant liés, d'une part, à la maladie myocardique elle-même et, d'autre part, aux éventuels facteurs de risque cardiovasculaire surajoutés.

À cette dysfonction microcirculatoire s'ajoute une augmentation de la consommation myocardique en oxygène liée à l'hypertrophie myocardique pouvant aboutir à une inadéquation importante entre demande et apport. Parmi les pathologies myocardiques les plus fréquemment impliquées, on trouve l'hypertrophie liée au rétrécissement aortique serré, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et la cardiomyopathie hypertrophique.

Enfin, la dysfonction microvasculaire peut être la conséquence d'une intervention intracoronaire (angioplastie).

Dans ce cas, elle est la conséquence de l'embolisation distale de débris ou de thrombi et de vasoconstriction des microvaisseaux. La dysfonction microcirculatoire peut dans ce cas durer jusqu'à plusieurs semaines mais elle est généralement réversible.

■ Traitement

1. Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire

En raison de l'association étroite entre dysfonction microvasculaire et facteurs de risque cardiovasculaire, la prise en charge agressive de ces facteurs de risque est nécessaire. Cette prise en charge comprend l'arrêt total et définitif du tabac, le contrôle du poids et de la pression artérielle, l'équilibration des désordres métaboliques (diabète et dyslipidémie) ainsi que la reprise d'une activité physique [27]. Il a été démontré que le contrôle des facteurs de risque, notamment métabolique, était associé à une diminution de l'ischémie [28] et à une amélioration de la fonction microcirculatoire [29, 30].

2. Traitement antiagrégant plaquettaire

L'aspirine est un traitement de base de l'athérosclérose coronaire [31]. Étant donné l'association forte entre l'athérosclérose coronarienne et la dysfonction microcirculatoire, l'aspirine est un élément important du traitement de la dysfonction microcirculatoire.

3. Traitements vasodilatateurs et anti-ischémiques

Les bêtabloquants ainsi que les dérivés nitrés doivent être considérés en 1^{re} intention comme traitements à visée anti-ischémique [31]. En cas de composante vasospastique importante, les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés en remplacement des bêtabloquants. Ils peuvent également leur être associés en cas de contrôle insuffisant. Les antagonistes des

récepteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient avoir un effet sur la dysfonction microcirculatoire en bloquant l'activité vasoconstrictrice importante de l'angiotensine II.

■ Conclusion

La dysfonction microcirculatoire est une pathologie fréquente, altérant le pronostic et sous-diagnostiquée. À prédominance féminine, elle doit être systématiquement recherchée en cas de signes objectifs d'ischémie sans lésion significative à la coronarographie.

BIBLIOGRAPHIE

1. BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2018;137:e67-e492.
2. MADDOX TM, STANISLAWSKI MA, GRUNWALD GK *et al.* Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2014; 312:1754-63.
3. PATEL MR, PETERSON ED, DAI D *et al.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 2010;362:886-895.
4. JESPERSEN L, HVELPLUND A, ABILDSTROM SZ *et al.* Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*, 2012;33:734-744.
5. CAMICI PG, CREA F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 2007;356: 830-840.
6. DEAN J, CRUZ SD, MEHTA PK *et al.* Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:406-414.
7. MOREAU P, D'USCIO LV, LUSCHER TF. Structure and reactivity of small arteries in aging. *Cardiovasc Res*, 1998;37:247-253.
8. D'USCIO LV, BARTON M, SHAW S *et al.* Structure and function of small arteries in salt-induced hypertension: effects of chronic endothelin-subtype-A-receptor blockade. *Hypertension*, 1997;30:905-911.

9. RIZZONI D, PALOMBO C, PORTERI E *et al.* Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2003;21:625-631.
10. SUCATO V, EVOLA S, NOVO G *et al.* [Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in diabetic patients with cardiac syndrome X: comparison by current methods]. *Recenti Prog Med*, 2013;104:63-68.
11. SUCATO V, EVOLA S, QUAGLIANA A *et al.* Comparison of coronary artery flow impairment in diabetic and hypertensive patients with stable microvascular angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014;18:3687-3689.
12. DI CARLI MF, JANISSE J, GRUNBERGER G *et al.* Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1387-1393.
13. DAVIS KB, CHAITMAN B, RYAN T *et al.* Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol*, 1995;25:1000-1009.
14. SARA JD, WIDMER RJ, MATSUZAWA Y *et al.* Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:1445-1453.
15. ONG P, CAMICI PG, BELTRAME JF *et al.* International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*, 2018;250:16-20.
16. MYGIND ND, MICHELSEN MM, PENA A *et al.* Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study. *J Am Heart Assoc*, 2016;5:e003064.
17. SCHINDLER TH, SCHELBERT HR, QUERCIOLO A *et al.* Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010;3:623-640.
18. SCHINDLER TH, ZHANG XL, VINCENTI G *et al.* Diagnostic value of PET-measured heterogeneity in myocardial blood flows during cold pressor testing for the identification of coronary vasomotor dysfunction. *J Nucl Cardiol*, 2007;14:688-697.
19. FEHER A, SINUSAS AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017;10.
20. EGASHIRA K, INOU T, HIROOKA Y *et al.* Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1993;91:29-37.
21. LEE JM, JUNG JH, HWANG D *et al.* Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1158-1169.
22. BROEDY CJ, HERNANDEZ-PEREZ F, SEGOVIA J *et al.* Identification of capillary rarefaction using intracoronary wave intensity analysis with resultant prognostic implications for cardiac allograft patients. *Eur Heart J*, 2018;39:1807-1814.
23. HERZOG BA, HUSMANN L, VALENTA I *et al.* Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:150-156.
24. MURTHY VL, NAYA M, FOSTER CR *et al.* Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012;5:1025-1034.
25. ZIADI MC, DEKEMP RA, WILLIAMS KA *et al.* Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:740-748.
26. MONTECUCCO F, CARBONE F, SCHINDLER TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*, 2016;37:1268-1283.
27. STAMPFER MJ, HU FB, MANSON JE *et al.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*, 2000;343:16-22.
28. SHAW LJ, BERMAN DS, MARON DJ *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008;117:1283-1291.
29. QUERCIOLO A, MONTECUCCO F, PATAKY Z *et al.* Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *Eur Heart J*, 2013;34: 2063-2073.
30. GUETHLIN M, KASEL AM, COPPENRATH K *et al.* Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation*, 1999;99:475-481.
31. TASK FORCE M, MONTALESCOT G, SECHTEM U *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.