



J.M. FOULT  
Hôpital Américain, NEUILLY.

**On appelle sténose “significative” une sténose qui altère la réserve coronaire, c’est-à-dire qui entrave une élévation normale du débit coronaire. Cette définition fonctionnelle correspond, en principe, à une sténose réduisant le calibre intraluminal du vaisseau de 50 %, mais, chez un patient donné, il existe de fréquents écarts entre les résultats anatomiques et les résultats fonctionnels.**

**Ces écarts tiennent, d’une part, aux limites intrinsèques des techniques d’évaluation anatomiques (coronarographie, scanner) et, d’autre part, au fait que les tests fonctionnels (et notamment la scintigraphie), réalisés à l’effort et non pas au repos, explorent – en plus de la sévérité hémodynamique de la sténose – la qualité de la fonction endothéliale, puissant marqueur du risque.**

## Physiopathologie d’une sténose coronaire significative

Lorsque “l’artériographie coronaire” apparaît dans les années 70, la question du caractère “significatif” d’une sténose ne se pose pas réellement : les patients concernés sont le plus souvent en angor réfractaire et les images servent principalement à poser l’indication d’un pontage aorto-coronaire, alors seule alternative thérapeutique au traitement médical.

Les années 80 voient l’avènement quasi simultané de deux progrès décisifs : l’angioplastie coronaire, bouleversement thérapeutique s’il en est, et la découverte de l’“ischémie silencieuse” dont la valeur diagnostique et pronostique s’imposera progressivement.

Ces deux évolutions majeures auront pour conséquence – entre autres – de conduire à une augmentation très importante du nombre de coronarographies ; cet examen sera ainsi réalisé chez des sujets de moins en moins symptomatiques, conduisant dès lors à une interrogation nouvelle : que faire lorsqu’on met en évidence une ou plusieurs sténoses chez un sujet ne se plaignant de rien ou de pas grand-chose ? La question du caractère “significatif” des lésions est posée.

Les premières réponses seront “hémodynamiques” ; elles datent des années 80 et reposent en grande partie sur des travaux expérimentaux réalisés chez l’animal. On en propose ici un bref récapitulatif.

### ■ EXPERIENCE INITIALE : NOTION D’AUTOREGULATION CORONAIRE

Chez un chien anesthésié, on met en place un dispositif permettant d’occlure une grosse artère coronaire de façon réversible, ainsi qu’un système de mesure du débit coronaire en continu. Lorsqu’on occlut l’artère brutalement, le débit tombe à zéro. Si on lève l’occlusion au bout de 20 secondes, le débit remonte, mais au lieu de revenir à sa valeur initiale, il augmente fortement au-delà de celle-ci, puis finalement revient à la normale en environ 3 minutes (*fig. 1*). On appelle “réaction hyperémique” l’élévation transitoire du débit dans une artère



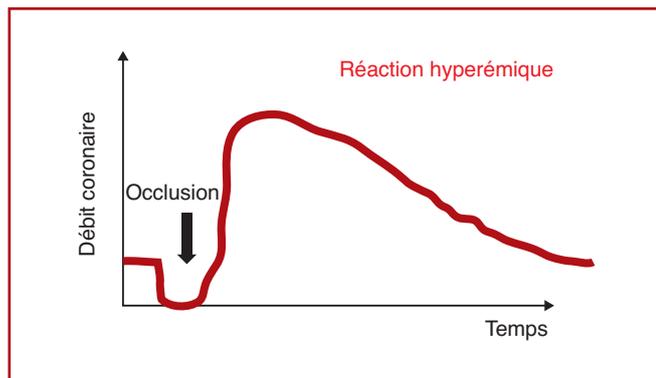


Fig. 1 : Réaction hyperémique dans une artère coronaire occluse.

à la suite de l'occlusion momentanée de celle-ci. Cette réaction est due à une forte dilatation de la circulation de résistance.

### >>> Rappel: circulation de conductance versus circulation de résistance

Chez un sujet sain, les gros vaisseaux coronaires (1 mm de diamètre et plus) n'opposent pas de résistance significative à l'écoulement du sang, quelles que soient les circonstances : repos, effort, émotion, etc.

C'est la circulation distale, ou microcirculation, qui représente l'essentiel de la résistance à l'écoulement du débit sanguin. Ces vaisseaux de résistance, qui mesurent typiquement 100 à 200 microns de diamètre, sont situés dans l'épaisseur du myocarde.

Les mécanismes de régulation des circulations de résistance et de conductance sont très différents, qu'il s'agisse de l'impact du système nerveux autonome, de la régulation hormonale ou du rôle de l'endothélium.

Au moment de l'occlusion, la pression chute dans le réseau artériel. Cette chute de pression induit la mise en route d'un processus dit d'"autorégulation". L'autorégulation coronaire est un mécanisme sophistiqué visant au maintien du débit coronaire quelles que soient les circonstances. Lorsque le débit chute, l'autorégulation induit une dilatation des vaisseaux distaux. Si le vaisseau d'amont est occlus, cette vasodilatation distale est bien entendu inefficace : elle ne permet pas le maintien du débit. Mais, à la levée de l'obstacle, le débit augmente fortement ; la pression se normalise alors, mettant fin au stimulus hyperémique et le débit revient à son état basal.

(NB : De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du mécanisme liant chute de pression et dilatation coronaire dis-

tale ; il semble que l'adénosine soit un médiateur important dans ce processus).

### ■ DEUXIEME EXPERIENCE : ETUDE DU COMPORTEMENT DU DEBIT CORONAIRE EN PRESENCE D'UNE STENOSE DE DEGRE CROISSANT

En reprenant un schéma expérimental voisin, on mesure toujours le débit coronaire en continu, mais cette fois-ci en présence de sténoses "expérimentales" calibrées et de degré croissant. On constate que le débit reste stable y compris en présence de sténoses de 50, 60, 70 et 80 %. Il s'infléchit pour des sténoses de 85 %, puis chute brutalement.

Ce résultat s'explique lui aussi par la mise en route de l'auto-régulation. Une sténose coronaire crée un "gradient de pression" : la pression en amont de la sténose est égale à la pression aortique. Mais la pression en aval de cette sténose est d'autant plus basse que la sténose est serrée : cette diminution de pression, comme dans l'expérience initiale, met en route l'autorégulation, ce qui crée une vasodilatation distale proportionnelle à la réduction de pression, visant au maintien du débit coronaire en plateau.

Lorsque la pression en aval de la sténose est trop basse, c'est-à-dire lorsqu'elle a épuisé les capacités de dilatation de la circulation distale, l'autorégulation est débordée : le débit chute. C'est ce que l'on observe pour des sténoses d'environ 85 %, dans les conditions d'une expérimentation animale "idéale".

### Le concept de "pression motrice efficace"

La pression effectivement utile à l'irrigation du muscle cardiaque, mesurée en aval d'une sténose coronaire, est fonction :

- de la pression aortique,
- du gradient de pression imposé par la sténose,
- des "contre-pressions" résultant de la pression veineuse coronaire et de la pression exercée par le myocarde sur la circulation distale.

Le réseau veineux coronaire se draine dans le sinus coronaire, qui se draine lui-même dans l'oreillette droite. De ce fait, une élévation des pressions pulmonaires dans le contexte d'une insuffisance cardiaque par exemple, réduira d'autant la pression motrice efficace dans le réseau coronaire. De la même façon, toute augmentation de pression exercée par le myocarde sur la circulation distale viendra en réduction de la pression motrice efficace.



## ► Qu'appelle-t-on une sténose coronaire significative ?

### POINTS FORTS

- La définition d'une sténose significative est hémodynamique : c'est une sténose qui diminue la réserve coronaire.
- La définition "anatomique" d'une sténose significative, 50 % de réduction du diamètre intraluminal, est un substitut commode mais pas un équivalent, les techniques d'imagerie (coronarographie, scanner) ont leurs limites.
- L'évaluation "fonctionnelle" des sténoses (par scintigraphie notamment) permet de préciser l'impact des lésions athéromateuses sur le débit coronaire et d'évaluer indirectement l'état de la fonction endothéliale, élément déterminant du risque.

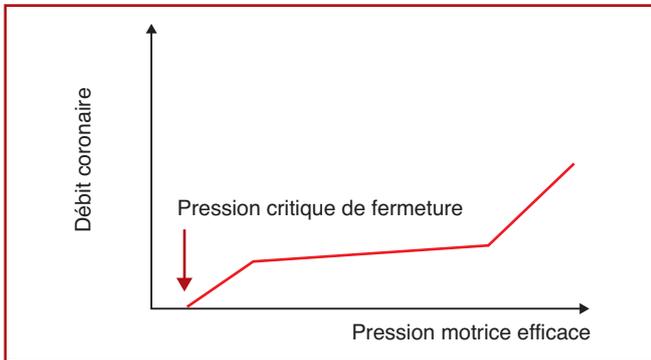


Fig. 2 : Relation pression motrice/débit coronaire.

La **figure 2** montre la relation pression motrice efficace/débit coronaire. On voit que le débit est très stable à l'intérieur d'un intervalle de pressions relativement large, entre 70 et 150 mmHg. Au-delà, les limites de l'autorégulation sont dépassées : le débit varie avec la pression.

Du côté de la borne basse, on observe que le débit s'annule alors même que la pression motrice n'est pas égale à zéro : c'est la "pression critique de fermeture" (Zero flow pressure). Le maintien de la perméabilité de la circulation distale requiert une pression minimale, de l'ordre de 40 mmHg, en dessous de laquelle le débit s'annule.

### ■ TROISIEME EXPERIENCE : ETUDE DES VARIATIONS DU DEBIT CORONAIRE EN PRESENCE DE STENOSES DE DEGRE CROISSANT, EN SITUATION DE "STRESS" : LE CONCEPT DE RESERVE CORONAIRE

Par situation de "stress", on entend toute situation de haut débit coronaire, que cette élévation soit commandée par un accroissement de la demande (effort, émotion) ou par une intervention pharmacologique (dipyridamole, adénosine). Dans ces condi-

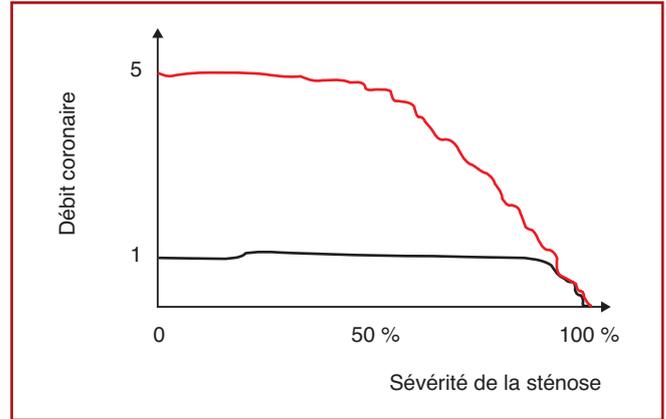


Fig. 3 : Variations du débit coronaire en fonction de la sévérité coronaire chez le chien anesthésié.

tions, on constate que le débit "maximal" commence à être affecté par des sténoses de 40 %. Le débit maximal est ensuite d'autant plus bas que la sténose est serrée. Il se superpose à la courbe du débit basal (débit de repos) pour des sténoses supérieures à 85 %.

### Le concept de réserve coronaire

La réserve coronaire est définie comme la capacité du débit coronaire à augmenter au-dessus de sa valeur de base : c'est le rapport du débit "maximal" sur le débit de base. Expérimentalement, la réserve coronaire normale d'un chien anesthésié se situe autour de 5.

Les capacités de dilatation de la circulation distale font qu'elles permettent une multiplication du débit basal par un facteur 5. Tant que la sténose est inférieure à 50 %, le débit maximal n'est pas réellement affecté. Mais au-delà, il diminue avec la sévérité de la sténose : la réserve coronaire d'une sténose de 65 % n'est que de 3, celle d'une sténose de 75 % se situe autour de 2. Pour des sténoses comprises entre 40 et 80 %, la pente est très "raide" : à de faibles variations anatomiques correspondent de fortes différences de débit coronaire (**fig. 3**) (le débit varie comme la puissance quatrième du rayon de la sténose).

### ■ DEFINITION D'UNE STENOSE CORONAIRE "SIGNIFICATIVE" : CRITERE ANATOMIQUE OU FONCTIONNEL ?

L'ensemble des travaux que l'on a tenté de résumer ci-dessus a permis d'aboutir à une conclusion simple : une sténose coronaire "significative" est une sténose qui affecte la réserve coronaire, autrement dit une sténose réduisant le diamètre du vais-

seau de 50 % ou davantage. Cette définition, élaborée dans des conditions expérimentales parfaites, pouvait-elle s'appliquer à la diversité des situations cliniques qui font notre quotidien ? Notamment, y a-t-il une bonne superposition entre la définition "hémodynamique" d'une sténose significative (réduction de la réserve coronaire) et sa définition "anatomique" (réduction du diamètre artériel de plus de 50 %) ?

La première étude clinique comparant sévérité anatomique et fonctionnelle de sténoses coronaires fut celle de M.L. Marcus, publiée en 1984 dans le *New England Journal of Medicine* sous le titre : "L'interprétation visuelle d'une sténose coronaire permet-elle de prédire sa signification physiologique ?". Cette étude princeps fit grand bruit : aucune corrélation significative ne fut retrouvée entre la sévérité des sténoses – exprimée par le pourcentage des diamètres – et leur sévérité fonctionnelle, mesurée par la réserve coronaire.

Plusieurs autres études, utilisant des méthodes et des populations différentes, vinrent par la suite confirmer ce résultat : la sévérité "radiologique" d'une sténose et son impact fonctionnel sont, dans l'ensemble, mal corrélés. 25 ans plus tard et dans la même idée, on montre que moins de la moitié des sténoses jugées "significatives" au scanner sont responsables d'une ischémie myocardique.

Ces écarts entre résultats "anatomiques" (il faudrait dire radiologiques) et fonctionnels ont plusieurs explications [1] :

- La coronarographie n'est pas une technique idéale pour apprécier la sévérité anatomique d'une sténose car il s'agit d'une imagerie "en projection", l'équivalent d'une ombre, où les différents éléments traversés par le faisceau de rayons X sont "empilés" (superposés) dans l'image, avec des résultats différents selon l'angle d'incidence du faisceau X. Notamment, les discordances entre coronarographie et ultrasons intracoronaires – actuellement la technique de référence – sont bien documentées.
- Le critère retenu pour analyser une image de coronarographie (ou de scanner), s'agissant du pourcentage des diamètres, est pour le moins "réducteur" : les plaques athéromateuses sont fréquemment excentrées, irrégulières, plus ou moins longues, etc. Rendre compte de cette diversité par un critère unique (le pourcentage des diamètres) présente d'incontestables limites, attestées par la très médiocre reproductibilité de lecture des résultats d'une coronarographie, que l'on fasse relire la coronarographie par deux observateurs distincts ou par le même observateur.

- Même en faisant l'hypothèse d'une sténose "parfaite", il faut rappeler que la résolution spatiale de la coronarographie est de 0,2 mm, ce qui signifie qu'une sténose chiffrée à 50 % en coronarographie fait en réalité entre 45 et 55 %, compte tenu de l'erreur liée à l'imprécision sur la mesure. Pour un vaisseau de 3 mm de diamètre, il s'agit d'un écart de 0,3 mm, indiscernable par la rétine humaine. Avec un scanner "64 barrettes", dont la résolution est au mieux de 0,450 mm, une sténose chiffrée à 50 % se situe quelque part entre 35 et 65 %. Les techniques anatomiques ont donc des limites physiques bien réelles, qui peuvent à elles seules expliquer certains écarts avec les résultats des tests fonctionnels.

- Une autre explication aux différences constatées entre coronarographie et réserve coronaire, ou plus généralement entre tests anatomiques et fonctionnels, tient au fait que les images "anatomiques" sont enregistrées au repos, alors que les tests fonctionnels sont, par définition, réalisés en situation de "stress" (effort et/ou test pharmacologique). Cette différence est essentielle : il faut se souvenir que la plupart des sténoses sont excentrées, c'est-à-dire qu'elles n'occupent pas la totalité de la circonférence du vaisseau, de sorte qu'il persiste dans plus de 9 cas sur 10 un arc de paroi vasculaire "sain". Cet arc de paroi vasculaire non sténotique est tapissé par un film unicellulaire : l'endothélium.

### Le rôle de l'endothélium coronaire

L'endothélium coronaire a plusieurs fonctions dont le contrôle de la vasomotricité "débit-dépendante" : normalement, lorsque le débit coronaire augmente, l'endothélium provoque une augmentation du calibre des gros vaisseaux coronaires proportionnelle à cette élévation de débit. Si les fonctions endothéliales sont altérées (par exemple par un processus athéromateux débutant), l'endothélium non seulement n'induit plus de dilatation débit-dépendante, mais crée au contraire une vasoconstriction – paradoxale – débit-dépendante !

Deux sténoses identiques dont la sévérité serait chiffrée à "50 %" peuvent ainsi se comporter très différemment en situation de stress : l'une se dilatera à l'effort (son endothélium est "sain"), passant ainsi de 50 à 40 %, et deviendra "non-significative", ne provoquant pas d'ischémie. L'autre au contraire, si ses fonctions endothéliales sont pathologiques, sera le siège d'une vasoconstriction à l'effort, faisant passer sa sévérité de 50 à 60 % : cette sténose devient "significative" à l'effort, elle crée de l'ischémie myocardique.

La compréhension du rôle de l'endothélium coronaire donne donc un éclairage appréciable sur certaines réalités cliniques bien connues :

## ► Qu'appelle-t-on une sténose coronaire significative ?

● Le seuil de déclenchement de l'angor est éminemment variable d'une période à une autre chez certains patients, alors même qu'en bonne logique, il ne devrait pas y avoir de "fluctuations" de la sévérité de leurs sténoses. C'est la fonction endothéliale, très sensible à de faibles variations de l'environnement biologique (exposition au tabac, niveau de pression artérielle, cholestérolémie, etc.), qui explique ces variations. De modestes différences dans les habitudes de vie peuvent ainsi modifier le seuil de l'angor, simplement par action sur la vasomotricité coronaire.

● Le rôle de la fonction endothéliale permet également de comprendre le résultat des grandes études portant sur les statines, qui réduisent la morbi-mortalité de l'insuffisance coronaire de 30 % et plus, sans modifier notablement l'anatomie des sténoses. Cela indique assez clairement que, pour paraphraser un illustre confrère, "l'anatomie n'est pas la destinée...".

Dans une étude récente [2], 893 patients ont été soumis à deux traitements par des doses différentes de statines. Outre les effets biologiques attendus, les auteurs observent une diminution du nombre des épisodes ischémiques et une diminution parallèle des accidents cardiaques au cours d'un suivi de 12 mois. L'amélioration de la fonction endothéliale constitue probablement le lien entre la diminution du nombre des épisodes ischémiques et des accidents cardiaques. En restaurant les fonctions endothéliales, les statines réduisent la vasoconstriction d'effort et donc l'ischémie, et minorent également le risque de rupture endothéliale, point d'appel commun de la plupart des syndromes coronaires aigus : angor instable, infarctus et mort subite.

L'ensemble de ces informations permet d'intégrer un dernier point, dont l'impact sur les pratiques quotidiennes n'est pas mineur. Comme on l'a vu plus haut, une fonction endothéliale en mauvais état signifie à la fois :

- un risque d'ischémie : le vaisseau coronaire subit une vasoconstriction à l'effort (au lieu de se dilater),
- un risque de syndrome coronaire aigu, par rupture endothéliale sur plaque athéromateuse.

**Ischémie et risque évolutif sont donc liés : pour deux sténoses de degré comparable, celle dont la fonction endothéliale est préservée sera peu ou pas "ischémisante" et aura un risque de rupture faible, celle dont l'endothélium est pathologique créera de l'ischémie et aura un risque de rupture élevé.**

Cela explique que les tests "fonctionnels", et en particulier la scintigraphie myocardique, informent à la fois sur l'ischémie

et le risque évolutif. La très remarquable valeur pronostique de la scintigraphie myocardique tient au fait que cette technique explore non seulement la sévérité fonctionnelle des sténoses, mais aussi l'état de la fonction endothéliale et donc le risque d'accident aigu.

Dans la pratique quotidienne, nombre de décisions de revascularisation, notamment par stenting, sont prises au seul vu des résultats de la coronarographie. On se base dans ces cas sur le "coup d'œil" du coronarographe, son appréciation visuelle de la sévérité de la ou des sténoses. Cette pratique donne-t-elle de bons résultats ? Est-elle favorable aux patients ainsi traités ? Les données de la littérature conduisent à une réponse négative ; dans des conditions cliniques stables, le stenting systématique de sténoses jugées visuellement "significatives" n'apporte aucun bénéfice objectif en termes de survie ou de risque d'infarctus [3, 4].

Si, au contraire, on tient compte de l'étendue de l'ischémie (scintigraphique), les résultats sont tout autres : les patients non ou faiblement ischémiques ne tirent aucun bénéfice du stenting, quelle que soit la sévérité des sténoses sous-jacentes. S'il y a peu ou pas d'ischémie (moins de 10 % du myocarde), le risque d'infarctus, de décès ou de revascularisation ultérieure est plutôt augmenté par le stenting. Les résultats s'inversent au-delà de 10-12 % de myocarde ischémique ; dans ces conditions, le bénéfice du stenting est manifeste, avec des réductions de mortalité allant jusqu'à 50 % [5].

La scintigraphie myocardique apparaît désormais non plus tant comme un examen permettant de savoir si un patient est "coronarien" ou pas, mais surtout comme une méthode permettant de déterminer si ce patient est exposé à un risque ischémique et si, de ce fait, il bénéficiera ou non d'une revascularisation. ■

## Bibliographie

1. DI CARLI MF *et al.* CT coronary angiography : where does it fit ? *J Nucl Med*, 2006 ; 47 : 1 397-8.
2. DEEDVANIA P *et al.* Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease : results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*, 2007 ; 115 : 700-7.
3. KATRITSIS DG *et al.* Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease : a meta-analysis. *Circulation*, 2005 ; 111 : 2906-12.
4. BODEN WE *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1 503-16.
5. HACHAMOVITCH R *et al.* Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2900-6.