

Remerciements

Louange à **Dieu**, le tout puissant clément et miséricordieux, qui a guidé nos pas vers le juste chemin de la vérité et du savoir et qui nous a accordé sa grâce et sa bénédiction.

Ce travail n'a pu se réaliser que grâce à ceux qui m'ont soutenu et encouragé et que je voudrais remercier très longuement...

À **Mes parents** à qui je dois tout et pour lesquels je ne pourrais jamais être assez reconnaissant

À **Mon épouse et mes enfants**, qui ont supporté mes humeurs, mes exigences et mes longues absences durant la réalisation de ce travail.

À mon chef de service **le Professeur Mohamed Tahar BOUAFIA**. Vous êtes à l'origine de ce travail et vous m'avez fait le grand honneur de le diriger. Merci de votre soutien, votre disponibilité. Votre aisance médicale, votre rigueur scientifique et vos précieux conseils ont été une grande aide dans l'élaboration de cette thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À la présidente du jury **Madame le Professeur Naima HAMMOUDI**. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de présider ce jury. Je vous remercie d'avoir consacré de votre temps à la correction de ce travail. Merci pour votre soutien, vos conseils et votre disponibilité. Soyez assurée de ma plus grande gratitude. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Au **Professeur Ahcène CHIBANE**. Merci pour vos encouragements constants et pour votre optimisme qui m'ont aidé à réaliser ce travail. Merci d'avoir accepté de consacrer de votre temps à la correction de ce travail.

Aux **Professeurs agrégés Brahim KICHOU** et **Mounir BOUAME**. Vous me faites le très grand honneur de faire partie du jury.

À tout le personnel médical et paramédical du service de Cardiologie du CHU Frantz FANON de BLIDA, tout particulièrement l'équipe de l'unité de cathétérisme et de cardiologie interventionnelle, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Au **Docteur Abderrezak BOUAMRA** (Service épidémiologie. CHU Blida) pour la réalisation de l'étude statistique.

À vous tous, je vous remercie et je vous exprime mon profond respect et ma reconnaissance.

Mémoire

Je dédie cette thèse à la mémoire de mon cousin **RACHID** fauché par une longue maladie.

Il était victime d'une cardiopathie depuis son enfance. Il avait bénéficié de plusieurs chirurgies et a pu mener une vie stable et avoir deux beaux garçons.

Il exprimait toujours un air d'assurance de m'avoir à ses cotés même durant mes premiers pas en cardiologie. Il a ainsi très probablement participé, d'une manière ou d'une autre, à la construction de cet amour que je voue pour cette spécialité.

Et pourtant, à l'âge de 43 ans, il succomba à sa maladie alors que je perfectionnais mes connaissances en cardiologie ailleurs. Je n'étais pas à son chevet comme il l'avait toujours souhaité.

Que Dieu lui accorde sa grâce et sa bénédiction et l'accueille dans son vaste paradis.

INDEX DES ABREVIATIONS

- ATL : Angioplastie transluminale
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- BMS : Bare Metal Stent (stent métallique non actif)
- BVS : Bioresorbable Vascular Scaffold (Stent biorésorbable)
- CE : Cellules endothéliales
- CFR : Coronary Flow Reserve (reserve coronaire)
- CMH : Cardiomyopathie hypertrophique
- CML : Cellules musculaires lisses
- DES : Drug eluting stent (stent actif)
- DMC : Dysfonction de la microcirculation
- FCS : Flux coronaire sanguin
- IMR : Index of microcirculatory resistance
- IPPr : Infarctus péri-procédural
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IVUS : Intra Vascular Ultra Sound (échographie endocoronaire)
- MC : Microcirculation coronaire
- NSTEMI : Syndrome coronarien aigu sans élévation de ST
- NO : Monoxyde d'azote
- PET : Tomographie par émission des positrons
- PKC : Protéine Kinase C
- PLC : Phospholipase C
- STEMI : Syndrome coronarien avec élévation de ST

INTRODUCTION.

Les spécimens de l'histologie et les manuels d'anatomie évoquent toujours des figures statiques du réseau vasculaire. Cependant, le concept d'un système statique est grossièrement trompeur puisque les vaisseaux sanguins et leurs arrangements en réseaux exhibent, un degré élevé d'adaptation de tonus et de structure de la paroi vasculaire.^{1,2,3} Il est pertinent de distinguer les adaptations physiologiques qui maintiennent un statut adéquat de la perfusion, des mauvaises adaptations qui peuvent être rencontrées dans des conditions pathologiques, comme celles observées lors de l'élévation persistante de la pression artérielle. Il est également important de signaler les différences entre les mécanismes de régulation au niveau des vaisseaux larges, de ceux de la microcirculation. Même si les mécanismes de régulation de la microcirculation dépendent largement de la taille, du type, de la structure et de l'ampleur des variations du tonus vasomoteur, il semble bien que ces mécanismes s'intensifient au fur et à mesure que la taille des vaisseaux diminue.^{4,5} Cette partie de la circulation coronaire, exhibant une telle plasticité structurelle et fonctionnelle, a simplement besoin d'une attention supplémentaire des sciences fondamentales et cliniques, en vue de développement d'approches diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

La microcirculation coronaire, qui reste insaisissable par les techniques conventionnelles d'imagerie, est beaucoup plus vaste que le réseau coronaire épicaudique qui peut être visualisé angiographiquement. L'importance clinique de la dysfonction de la microcirculation coronaire n'est pas entièrement appréciée ou du moins n'a pas eu autant d'attention que celle portée sur les atteintes obstructives, probablement due au manque de techniques capables de fournir de tangibles évidences de son rôle crucial. Toutefois, les évidences recueillies à travers ces dernières décennies indiquent que les anomalies structurelles et fonctionnelles de la microcirculation coronaire peuvent aboutir à l'ischémie myocardique souvent comparable à celle induite par l'atteinte obstructive des artères épicaudiques. En effet, l'élévation des marqueurs de résistance microvasculaire peut porter atteinte au flux coronaire et déclencher l'angine de poitrine, les modifications électriques de l'ischémie et les défauts de perfusion myocardiques et aboutir ainsi à la dysfonction du ventricule gauche chez des patients qui par ailleurs n'ont pas d'atteintes obstructives épicaudiques. Cette condition, souvent dénommée «angor avec artères

coronaires saines» ou plutôt «syndrome X» englobe différents mécanismes pathogéniques impliquant la microcirculation coronaire, tout en continuant à laisser perplexes les scientifiques depuis des années au point de représenter un véritable «mystère» non résolu plutôt qu'une réalité clinique.^{6,7} De ce fait, la dysfonction de la microcirculation peut se produire en conjonction avec plusieurs autres mécanismes aboutissant aux différentes atteintes cardiaques.

Selon une récente étude, près de 40% des patients chez qui une coronaropathie fut suspectée présentaient un réseau coronaire d'apparence sain (sténose < 20%) et ce malgré le fait que 84% des patients avaient présenté un test d'ischémie non invasif anormal.⁸ Les auteurs avaient conclu que le cathétérisme cardiaque présentait un mauvais rendement diagnostic.⁹ Et pourtant, une proportion majeure de ces patients peut souffrir des maladies de la microcirculation. Cette dernière, qui se trouve au-delà des artères épicaardiques, est souvent considérée en clinique comme une boîte noire : *if I don't see it, I don't believe it !*. Cette idée fautive a besoin d'être abandonnée car la microcirculation joue un rôle crucial dans le *matching* de la perfusion avec la demande myocardique en énergie.^{10, 11}

En effet, durant les vingt dernières années, un nombre considérable de travaux utilisant les techniques invasives comme celles non invasives pour l'exploration de la physiologie coronaire, ont produit une banque de données bien riche afin de mieux comprendre la dysfonction de la microcirculation. Plus particulièrement, les études qui utilisent la Tomographie par Emission de Positrons (PET) ont permis de définir les plages normales du flux coronaire myocardique absolu (ml/min/g) et de la réserve coronaire chez des volontaires sains d'âge et de sexe différents.¹² La disponibilité de ces paramètres a autorisé l'investigation de la physiologie coronaire chez des sujets qui présentent des signes suggestifs d'ischémie myocardique malgré leur angiographie coronaire normale.¹³

Qu'en est-il de la dysfonction de la microcirculation coronaire iatrogène ?

L'angioplastie transluminale (ATL) coronaire percutanée est devenue une technique de revascularisation myocardique de référence. Les améliorations successives dont elle a fait l'objet ces dernières années font qu'elle puisse désormais être envisagée chez la plupart des patients, dans des situations cliniques variées et pour une grande majorité des lésions coronaires.

Les stents coronaires ont contribué, depuis leur introduction il y a plus de trente ans, à une amélioration considérable de la sécurité et de l'efficacité de l'angioplastie coronaire.^{14, 15} Ils empêchent efficacement les occlusions aiguës et éliminent presque complètement la nécessité d'opérations de pontage aorto-coronariens en urgence.^{16, 17}

Plusieurs études ont apporté des évidences tangibles concernant la responsabilité de l'embolisation distale et la libération des molécules vasoactives dans la microcirculation coronaire pendant une procédure d'angioplastie.^{18,19,20,21} En outre, la réduction considérable des événements de no-reflow ainsi que les infarctus péri-procéduraux avec les dispositifs de protection distale contre l'embolisation (notamment dans l'angioplastie des greffons saphènes) justifie la théorie que les événements emboliques liés à l'angioplastie altèrent l'intégrité de la microcirculation et la viabilité des myocytes.²² Malheureusement, il n'existe pas de données concernant le suivi à long terme qui pourraient fournir d'amples informations sur les implications cliniques de cette atteinte de la microcirculation coronaire après angioplastie.

Dans une récente méta-analyse, Testa et al. ont évalué la survenue et le pronostic de l'élévation du taux de troponine chez des patients candidats à une angioplastie, avec au préalable des taux de troponine de base normaux. L'élévation du taux de troponine est survenue dans un tiers des cas. A 18 mois de suivi, l'élévation de la troponine après angioplastie était associée à 50% de risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, avait doublé le risque de décès et triplé le risque d'infarctus du myocarde ainsi que 50 % d'augmentation du risque de ré-intervention.²³ Enfin, il est évident que chez les patients souffrant de coronaropathies stables avec des tests d'effort positifs, candidats à une angioplastie élective, la réserve du flux coronaire ne se rétablit pas immédiatement après angioplastie malgré une recanalisation réussie, suggérant ainsi la persistance de la dysfonction de la microcirculation coronaire telle objectivée sous tomographie par émission de positrons (PET).²⁴

Ces données inquiétantes contrastent avec la jubilation des cardiologues interventionnels qui, en fin d'angioplastie, expriment leur satisfaction de la réussite de la procédure en se contentant du simple résultat angiographique. Et pourtant, les données actuelles, en utilisant les nouvelles techniques invasives et/ou non invasives d'exploration de la microcirculation coronaire, prouvent que le geste d'angioplastie coronaire peut bien entraîner une dysfonction de la microcirculation, et ce dans les différentes situations cliniques. (Voir chapitre 4).

Le travail que nous proposons s'intéresse à cette dysfonction de la microcirculation coronaire iatrogène. Il aura pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de cette atteinte et d'essayer d'éclaircir, voire de proposer des réponses à la problématique liant la responsabilité du geste d'angioplastie à la dysfonction de la microcirculation dans l'angor stable.

CHAPITRE 1 : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE.

1. 1. INTRODUCTION

La circulation coronaire (CC) doit répondre à la demande métabolique du myocarde en apportant l'oxygène et les métabolites nécessaires à son fonctionnement. Elle constitue une entité singulière dotée d'un système d'autorégulation précis et rapide, permettant une adaptation immédiate aux circonstances de demande métabolique accrue. Les changements de tonus vasculaire permettent de maintenir l'équilibre entre la demande métabolique et l'apport sanguin au cours des changements physiologiques du travail cardiaque.^{25, 26} Le système vasculaire cardiaque est élargi en taille et en nombre des microvaisseaux suite à l'entraînement physique alors que la réduction soutenue d'activité physique conduit à son involution.^{25, 26}

La CC représente 5% du débit cardiaque et est schématiquement divisée en deux compartiments :

- Le premier compartiment correspond aux vaisseaux épicaux (diamètre > 400 μm) dans lequel les résistances sont minimales (vaisseaux dits « de conductance »). La pression au sein de ce compartiment est donc à peu près la même que la pression aortique.
- Le second compartiment correspond aux microvaisseaux (diamètre < 400 μm) au sein duquel les résistances sont majeures (vaisseaux dits « de résistance »).

On s'intéressera dans ce chapitre exclusivement à ce second compartiment.

1. 2. ASPECTS FONCTIONNELS DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE

Le flux coronaire est la résultante de la différence de pression entre le sinus aortique et le sinus coronaire (ou la pression intra auriculaire droite). Le compartiment épicaux comprend les vaisseaux dont le diamètre varie de 0.5 à 5 mm. La fonction principale de ce compartiment est l'acheminement du sang vers les

artérioles. En effet, en l'absence de sténoses obstructives, les artères épicaudiques offrent très peu de résistance (10 %) à l'écoulement du flux coronaire et servent principalement comme artères de «conductance».

Les capillaires et les veinules sont également responsables de seulement 10 % de résistance et fonctionnent comme un système capacitif retenant 90 % du volume total sanguin myocardique.

Dans les conditions normales, la résistance vasculaire coronaire est principalement contrôlée par les pré-artérioles (diamètre < 500 µm) et les artérioles (diamètre < 200 µm). Il existe un chevauchement significatif entre les mécanismes régulateurs de flux vers la microcirculation. Il y a tendance, pour chaque compartiment microvasculaire, à posséder un mécanisme régulateur prédominant, de telle façon qu'en cas de dysfonction ou d'inhibition d'un de ces mécanismes, d'autres mécanismes « compensateurs » deviennent actifs. C'est le principe du « fonctionnement en série ».

Les pré-artérioles (diamètre < 500 µm) sont épicaudiques (extra myocardiques) et réagissent aux changements de pression intra vasculaire afin de préserver une perfusion adéquate du lit artériolaire d'aval. Elles sont responsables de 25 % du total des résistances vasculaires.²⁷

Les artérioles (diamètre < 200 µm) sont la véritable composante intra myocardique de régulation du flux sanguin et représentent 55 % du total des résistances. Elles sont souvent subdivisées en deux catégories selon leurs diamètres et les mécanismes de régulation de leur tonus.^{27, 28}

La vasomotricité endothélium-dépendante prévaut au niveau des larges artérioles (100-200 µm) et transmet les stimuli aux récepteurs vasomoteurs avec production d'une vasodilatation suivie d'une augmentation de flux coronaire et vice versa.²⁹

Les artérioles de taille moyenne (40-100 µm) réagissent principalement aux modifications de la pression intraluminaire transmises par les barorécepteurs localisés au niveau des cellules musculaires lisses de la média induisant une vasoconstriction suite à l'augmentation de la pression intra lumenale et inversement.³⁰ Ce mécanisme est connu sous le terme de « contrôle myogénique ».³¹ Bien que ce dernier mécanisme est prépondérant à ce niveau, la régulation endothélium-dépendante est également présente.³²

Enfin, le tonus des petites artérioles ($<40 \mu\text{m}$) est modulé par l'activité métabolique du myocarde.²⁹ En tant que telle, l'augmentation de l'activité métabolique conduit à une vasodilatation des petites artérioles aboutissant à la réduction de la pression des artérioles moyennes ainsi qu'une vasodilatation « myogénique » qui à son tour augmente le flux secondairement à la vasodilatation endothélium-dépendante.^{27,33} Ces mécanismes permettent effectivement et efficacement la régulation de la perfusion myocardique au repos comme aux différents niveaux de variations de la demande métabolique myocardique.

1.3 .REGULATION DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE

Le rapport entre le diamètre de base et le diamètre maximal de l'artériole coronaire est déterminé par l'état contractile des cellules musculaires lisses qui est gouverné par (Voir figure 1):

- Les propriétés intrinsèques des cellules musculaires lisses (contrôle myogénique) :
- Les signaux métaboliques des tissus adjacents (contrôle métabolique).
- Les cellules endothéliales (CE) agissant tel un transducteur des forces exercées par le flux sanguin tout au long du vaisseau (réponse endothéliale).
- Et enfin les substances vasoactives circulantes et le système nerveux autonome.

Tant que l'extraction d'oxygène est déjà maximale aux conditions de base (repos), l'augmentation de la demande en oxygène ne peut être assurée que par l'augmentation de flux sanguin coronaire (FCS). Ceci est effectué par la réduction du tonus vasculaire de repos à travers des mécanismes vasodilatateurs. Plus de 80% du total des résistances de la circulation coronaire réside dans les petites artères, les artérioles et les capillaires. Ces parties de l'arbre vasculaire coronaire présentent la plus haute sensibilité aux substances vasoactives ainsi que le changement le plus extensif du diamètre.^{5, 34}

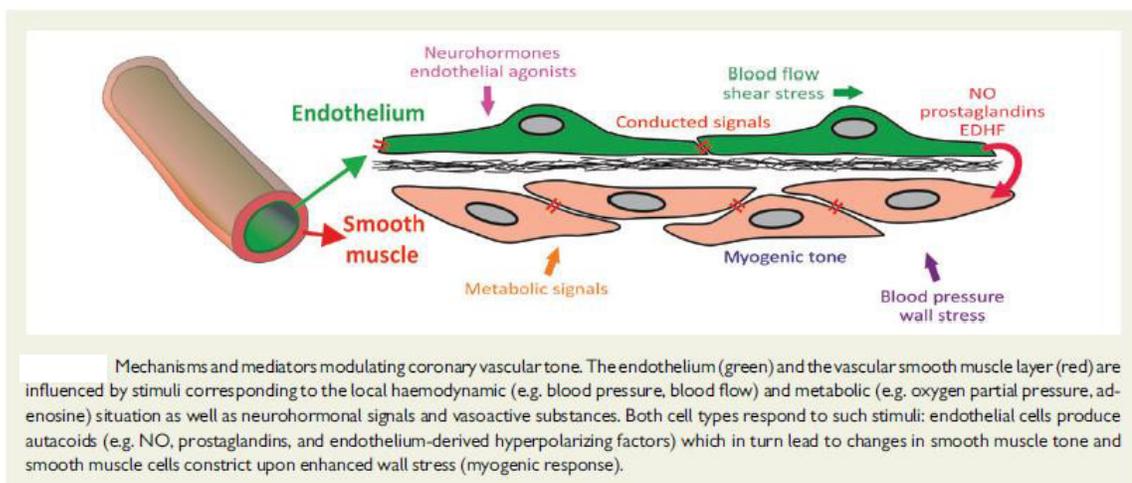


Figure 1 : médiateurs et mécanismes de régulation du tonus coronaire

a. Facteurs myogéniques :

Le maintien de la pression intraluminale de la microcirculation dans des limites définies est nécessaire pour assurer un transport adéquat des substances nutritives aux tissus. Le tonus vasculaire est généré, principalement dans les artères de résistance, par la réponse myogénique aux pressions de distension secondaires à la tension pariétale.^{35, 36} Ce tonus « myogénique » crée non seulement une réserve vasodilatatrice mais contrôle également la pression capillaire afin de prévenir l'œdème tissulaire. Le principal mécanisme de ce tonus est la dépolarisation membranaire des cellules musculaires lisses (CML) en réponse aux stress suite à l'ouverture des canaux non spécifiques aux cations, provoquant des courants entrants de Na^+ et/ou Ca^{2+} .³⁷

Dans les artérioles de calibre moyen, le mécanisme principal impliqué dans la régulation de la MC est la variation de tonus des CML en réponse aux changements de la pression intraluminale.³⁸ L'élévation de la pression intraluminale active des récepteurs à la surface des CML, provoquant leur dépolarisation via les canaux calciques de type L qui permettent un influx intra cellulaire massif du Ca^{2+} .^{39, 40} Il est bien établi que les artérioles de moyen calibre (50-80 μm) possèdent le plus grand degré du tonus myogénique.²⁹ L'hypothèse explicative est la possible distribution de la concentration des canaux calciques de type L dans la MC. Il a été démontré une relation inverse entre le diamètre des vaisseaux et la concentration des canaux calciques de type L.⁴¹

La phospholipase C (PLC) peut être également impliquée dans la réponse myogénique.⁴² Le mécanisme exact demeure encore non expliqué mais il semblerait qu'une cascade enzymatique aboutissant à la dépolarisation membranaire des CML via la protéine kinase C (PKC). La calphostine C, inhibitrice de la PKC, bloque la réponse myogénique alors que les agonistes de la PKC l'améliore.^{43, 35}

L'hétérogénéité trans-murale est évidente. Plusieurs études ont suggéré que la réponse myogénique est réduite au niveau de l'endocarde par rapport à l'épicarde, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'endocarde est beaucoup plus disposé aux lésions d'ischémie.³¹ Les canaux K^{+ATP} , en plus de leur rôle dans la régulation métabolique, ont été également impliqués comme médiateur de la réponse myogénique puisque le blocage de ces canaux par la glibenclamide inhibe la réponse myogénique.⁴⁴

En résumé, la réponse myogénique est indépendante de l'endothélium. Elle dépend de la concentration du Ca^{2+} intra cellulaire médiée par le voltage des canaux calciques de type L au niveau de la membrane des CML. PKC et PLC semblent également jouer un rôle important.

b. Facteurs métaboliques :

D'une manière générale, le flux coronaire est linéairement lié à la demande du myocarde en oxygène. Toute augmentation de l'activité métabolique du myocarde doit être conditionnée par une augmentation des apports en oxygène et en nutriments fournis par le sang au myocarde.

La production de l'énergie dans un cœur normal est principalement dépendante de la phosphorylation oxydative des mitochondries. À l'inverse des tissus musculaires striés qui présentent un métabolisme très ralenti en cas d'absence d'exercice, la fonction continue et ininterrompue du tissu myocardique consomme des quantités considérables d'oxygène à l'état basal même (repos). Le cœur s'est adapté à ces conditions en conservant une extraction d'oxygène très élevée au repos, et par conséquent, toute augmentation de la demande en oxygène ne peut être assurée que par l'augmentation parallèle de la perfusion myocardique.²⁹

L'adénosine était auparavant désignée comme le médiateur principal de la réponse métabolique.^{45,46} Cependant, le blocage des récepteurs à l'adénosine ou le

renforcement de ces voies de vasodilatation, en interférant avec la dégradation de l'adénosine conduit seulement à des modulations limitées de la vasodilatation globale en expérimentation⁴⁷ tout en ne diminuant pas entièrement la grandeur de l'hyperhémie fonctionnelle, ce qui laisse supposer que d'autres substances peuvent compenser l'adénosine.⁴⁸ En outre, l'addition de l'adénosine déminase permet toujours à la MC de préserver sa capacité à s'autoréguler, suggérant donc que l'adénosine n'est non plus indispensable à l'autorégulation.⁴⁹

Il apparaît donc qu'il est probable que le rôle de l'adénosine dans la réponse métabolique est un mécanisme de « sauvegarde » agissant avec d'autres médiateurs qui possèdent un rôle plus important. Quand les voies de monoxyde d'azote (nitric oxyde NO) et de l'adénosine sont bloquées, il n'y a pas de diminution de flux alors que si les canaux K^{+ATP} sont bloqués, le NO et l'adénosine augmentent le FCS durant l'exercice.⁵⁰

Les canaux K^{+ATP} sont présents sur les CML et sont activés par l'acidose, l'ischémie et l'hypoxie ainsi que d'autres stimuli tels l'adénosine et la prostacycline.⁵¹ L'activation de ces canaux conduit à la sortie du K^{+} des CML en hyperpolarisant ainsi leurs membranes, conduisant à l'inhibition des canaux calciques voltage dépendants, et ainsi la réduction de la concentration intracellulaire du calcium provoquant la relaxation des cellules musculaires et vasodilatation.⁵² En revanche, le blocage de ces canaux par la glibenclamide aboutit à la réduction du flux sanguin de base et vasoconstriction, ce qui laisse penser que les canaux K^{+ATP} jouent également un rôle important dans le maintien du tonus de base.^{53, 54}

Le NO a été également désigné pour jouer un rôle dans la réponse métabolique de la MC puisque le niveau de NO augmente en réponse à l'accroissement de l'activité métabolique.⁵⁵ Toutefois, le blocage de NO n'a pas d'effet sur la vasodilatation de la MC bien que la vasodilatation des artères épigardiques soit diminuée.⁵⁶ Il apparaît ainsi que le NO n'est pas un médiateur essentiel dans la réponse métabolique.

c. Facteurs endothéliaux :

Les CE contribuent d'une manière importante dans la modulation du tonus vasculaire en libérant des substances vasoactives et ainsi l'évaluation de la fonction des CE en clinique demeure un outil pertinent.^{57,58,59} Les médiateurs endothéliaux incluent le NO, prostaglandines et un troisième mécanisme qui est plus présent dans les petits vaisseaux et agit via l'hyperpolarisation des CML : il s'agit de l'endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF.^{60,61,62,63,64,65} Ces mécanismes sont actifs en condition de base et leur action est renforcée sous l'effet des agonistes vasoactifs (bradykinine et acétylcholine) ou la stimulation mécanique.⁶³

Le NO est synthétisé par « *the calcium-calmodulin regulated endothelial NO synthase* » qui est activée par phosphorylation.⁶⁶ La dernière voie peut faire référence à la dilatation médiée par le NO suite à la stimulation mécanique des CE telles les contraintes de cisaillement (flow-mediated dilatation).

Récemment, l'EDHF a attiré une attention particulière puisqu'il peut compenser la perte de NO dans les conditions où la biodisponibilité de ce dernier est déficiente.^{67,68,69,70} Sa nature exacte est encore débattue impliquant plusieurs entités chimiques incluant *CYP450-derived epoxyeicosatrienic acids*, *ions de potassium*, *H₂O₂*, *C-type natriuretic peptide* et *H₂S*.^{71,72} En outre, la dilatation médiée par EDHF peut également être suscitée par hyperpolarisation endothéliale transférée directement de l'endothélium vers le muscle lisse à travers des connexines créant des jonctions myo-endothéliales.^{73,74} De plus, les CE sont intensément couplées grâce à des jonctions et donc la dilatation médiée par EDHF est transférée tout le long du vaisseau créant des réponses cellulaires « orchestrées ». ^{75,76,77}

d. Substances vasoactives :

Substances vasodilatatrices

Le premier agent vasodilatateur dérivé de l'endothélium à être découvert était la prostacycline.⁷⁸ Elle est synthétisée au niveau des CE et des CML à partir de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase. Sa liaison aux récepteurs des CML stimule l'augmentation de l'AMP_c intracellulaire via l'adényl cyclase et en

conséquence la suppression du calcium intracellulaire provoquant la relaxation des CML.⁷⁹

Le monoxyde d'azote (NO) fut considéré le principal facteur relaxant dérivé de l'endothélium.⁸⁰ Le NO agit sur les guanylate-cyclases solubles causant la relaxation du muscle lisse en inhibant le transport du calcium vers la cellule, provoquant ainsi une réduction des niveaux du calcium intracellulaire et par conséquent une vasodilatation.⁸¹ En plus des forces de cisaillement, la libération de NO est stimulée par la thrombine, la sérotonine, l'adénosine diphosphate (ADP), l'histamine et la bradykinine.⁸² Le NO possède des propriétés anti-inflammatoires qui semblent protéger l'endothélium de l'adhésion et l'infiltration des leucocytes par l'inhibition des molécules d'adhésion et les cytokines chimio-attractives.⁸³ Le NO inhibe également la différenciation des monocytes en macrophages. Toutes ces actions sont importantes dans le développement de la plaque d'athérosclérose et donc ce n'est pas surprenant que la réduction de la production de NO est associée avec et le développement et la progression de l'athérosclérose.⁸⁴

Substances vasoconstrictrices :

L'endothélium produit une grande variété de substances vasoconstrictrices telles la thromboxane A₂, la prostaglandine, l'angiotensine II et l'endothéline 1(ET1).⁸⁶ L'ET1 participe dans la régulation du tonus de base des artères coronaires.^{87,88} Elle est considérée comme la substance vasoconstrictrice la plus puissante connue à ce jour, qui stimule aussi l'adhésion des leucocytes, le recrutement et la migration des CML.⁸⁹

Le maintien d'un tonus artériel basal et un endothélium sain dépend d'un équilibre fin entre ces substances endothéliales vasodilatatrices / vasoconstrictrices et tout déséquilibre conduit à la dysfonction endothéliale.

e. Système nerveux autonome (SNA) :

La contribution du SNA et les catécholamines circulantes sur le tonus de base au niveau des artères coronaires saines est négligeable.^{90,91} Cependant, l'extraction myocardique d'oxygène est renforcée durant l'effort après dénervation cardiaque, indiquant une augmentation insuffisante du FCS. Ceci suggère que l'activité sympathique contribue à l'hyperhémie de stress probablement à travers les

récepteurs β adrénergiques.²⁶ En outre, les artères coronaires expriment des récepteurs α adrénergiques qui provoquent une vasoconstriction et rivalisent avec la vasodilatation métabolique. Cela est évoqué durant l'exercice tel indiqué par une augmentation plus importante du FCS avec des récepteurs α adrénergiques bloqués. D'une manière surprenante, l'influence vasoconstrictrice adrénergique est encore observée dans les tissus ischémiés et probablement accentuée au niveau des tissus malades.⁹²

CHAPITRE 2 : EXPLORATIONS DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE.

2. 1. INTRODUCTION

Il n'existe aucune technique qui permet de visualiser la MC coronaire *in vivo* chez l'homme. L'exploration de la MC coronaire chez l'homme est basée sur des évaluations fonctionnelles plus qu'anatomiques dûe aux difficultés d'expérimentation sur la MC *in vivo*. L'angiographie sélective coronaire objective seulement les gros conduits vasculaires. Les vaisseaux de résistance sont trop petits pour être cathétérisés sélectivement, par conséquent des méthodes indirectes sont employées, utilisant des indices qui reflètent le statut fonctionnel. La tentative d'identifier une procédure simple qui permet de mesurer le flux coronaire avec précision avait mobilisé les chercheurs pendant plusieurs années et actuellement, une large variété d'investigations dans ce sens existe.

Plusieurs techniques utilisées dans le cadre de la recherche permettent l'évaluation du flux sanguin coronaire ou myocardique. Ce sont des méthodes *invasives* et *non invasives* et varient en fonction de la complexité de réalisation et de l'interprétation des résultats.

Certains auteurs distinguent des méthodes fonctionnelles de celles anatomiques selon donc les résultats obtenus des techniques invasives ou non. Car la dysfonction de la MC (DMC) résulte souvent des anomalies fonctionnelles et pas nécessairement structurelles, ou la combinaison des deux mécanismes. Par conséquent, même s'il existe une technique qui pourrait visualiser clairement l'anatomie de la MC *in vivo* chez l'homme, elle demeure une évaluation incomplète. Un test fonctionnel fiable peut fournir des évaluations pragmatiques qui reflètent la DMC indépendamment de la cause qu'elle soit structurelle ou fonctionnelle.

Nous exposerons ces méthodes selon qu'elles soient invasives ou non invasives.

2. 2. METHODES NON INVASIVES

Il existe plusieurs techniques non invasives qui ont été développées et qui évaluent le flux coronaire et myocardique. L'avantage principal de ces techniques, par rapport à celles invasives, est le fait de pouvoir reproduire plusieurs séries de mesures chez le même patient sans instrumentation ni temps supplémentaire. Toutefois, ces techniques non invasives peuvent manquer de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de la dysfonction vasomotrice coronaire et, en général, elles sont incapables de différencier entre les anomalies épicaudiques de celles de la MC.⁹³

La tomographie par émission des positrons (PET) est la technique non invasive la plus établie qui permet une quantification précise de la perfusion myocardique, du FSC et la détermination du flux régional absolu au repos et/ou après divers stimuli. Actuellement, la PET est le gold standard pour l'évaluation de la perfusion myocardique absolue.^{94,95} Une méta-analyse récente confirme la capacité de cette technique à détecter la dysfonction de la microcirculation coronaire (DMC) chez des sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, dans les cardiomyopathies ainsi que les atteintes vasculaires sur un cœur transplanté.⁹⁶

L'imagerie par résonance magnétique de perfusion myocardique (MRMPI) est de plus en plus utilisée pour l'exploration de la MC dans les travaux de recherches. Cette technique présente une bonne corrélation avec les mesures de flux coronaire effectuées par PET.⁹⁷ Les données sont comparables à la mesure de la Fractional Flow reserve (FFR) dans la détection des sténoses épicaudiques hémodynamiquement significatives.⁹⁸ La MRMPI présente une meilleure résolution temporo-spatiale par rapport à la PET et expose beaucoup moins aux irradiations.

L'échographie myocardique de contraste est un autre moyen précieux de mesure de flux coronaire en employant des traceurs. Ces derniers consistent en un gaz bourré de microbulles d'albumine qui possède les mêmes propriétés hémodynamiques des globules rouges.^{99,100} Au cours d'une perfusion intraveineuse continue de contraste, une haute impulsion d'énergie faite d'ultrasons peut être délivrée ce qui détruit les microbulles. La fréquence à laquelle les microbulles réapparaissent reflète la vitesse des globules rouges et par conséquent le flux sanguin myocardique.¹⁰¹

2. 3. METHODES INVASIVES

En utilisant des mesures simples de l'angiographie coronaire comme le TIMI flow grade (TFG), TIMI frame count (TFC) et myocardial perfusion grade (MPG), des informations sur le statut de la MC peuvent être obtenues.¹⁰² La technique de thermodilution du sinus coronaire peut être utilisée pour la mesure du flux sanguin global du myocarde.

Intravascular untra sound (IVUS) peut être utile pour identifier les plaques d'athéromes pas nécessairement visibles en angiographie conventionnelle et fournir une estimation supplémentaire et précise de la surface luminale en coupe transversale des artères. Cette surface peut être ensuite utilisée avec les vitesses du flux coronaire pour le calcul du FCS et sa réserve.¹⁰³

Le guide doppler possède à son extrémité des cristaux piézo-électriques fins capables de transmettre et de recevoir des ondes ultrasonores à fréquences variables.^{104, 105} La mesure intra coronaire de la vitesse et de la pression du flux permet l'exploration globale de la physiologie coronaire.¹⁰⁶ La réserve du flux coronaire (CFR) est largement utilisée mais ne peut pas distinguer entre les résistances épicaudiques et microcirculatoires^{104,107,108} et est dépendante des conditions de charge. La combinaison des indices de pression distale coronaire avec des paramètres de flux par la thermodilution durant l'hyperhémie permet de contourner ces problèmes.¹⁰⁹ Ainsi l'utilisation des guides de pressions et de température permet la mesure simultanée de la CFR par thermodilution, de la fractional flow reserve (FFR) par mesure de pressions et le calcul de l'*index of microvascular resistance* (IMR).^{110, 111,112} L'IMR est défini comme le rapport entre la pression coronaire distale et l'inverse du temps moyen de transit en hyperhémie mesuré par thermodilution.¹¹¹ L'IMR, ainsi que *hyperaemic microvascular resistance* (HMR)^{113,114} sont considérés comme des facteurs prédictifs à long terme impliquant la résistance de la MC, et déterminent la progression de certaines pathologies et leurs pronostics tel le phénomène de « No-reflow ».^{4, 28}

2. 4. INDEX OF MICROCIRCULATORY RESISTANCE

Cette méthode a été d'abord expérimentée sur des modèles animaux et a conclu à une forte corrélation entre l'inverse de la moyenne du temps du transit et le flux absolu. Les

investigateurs ont ensuite montré que la réserve de flux coronaire mesurée par la thermodilution (CFR) et définie comme le rapport entre la moyenne du temps du transit de flux au repos sur celui d'hyperhémie est bien corrélé à la CFR standard. Ces expérimentations ont ensuite été validées chez l'homme.^{110, 115}

L'utilisation de la CFR pour évaluer d'une manière indépendante la microcirculation est cependant limitée puisque elle interroge simultanément les flux des deux compartiments à savoir les conduits épicaudiques et la microcirculation.¹⁰³ Ainsi, cet index nouveau de la résistance de la microcirculation (IMR) estimée plutôt par le rapport entre la pression distale sur l'inverse de la moyenne du temps du transit en hyperhémie a été non seulement testé et validé chez l'homme, mais a montré sa reproductibilité et son indépendance des perturbations hémodynamiques.¹¹⁶

La mesure simultanée de la FFR et de l'IMR fournit donc une évaluation compréhensive et spécifique de la physiologie coronaire dans ses compartiments épicaudique et microvasculaire respectivement.^{111, 116}

Beaucoup plus loin, d'autres travaux ont prouvé que l'IMR est totalement indépendante des sténoses épicaudiques.^{117, 118, 119}

a. Développement de la méthode IMR

Les progrès technologiques au niveau des guides doppler coronaaires de pression ont permis la mesure simultanée de la pression de l'artère coronaire et de son débit. Avec un logiciel disponible et installé sur la console, le capteur de pression du guide agit comme un « *thermistor* » proximal. De cette manière, le temps de transit moyen (Tmn) d'une solution saline injectée en intra-coronaire à température ambiante peut être déterminé à partir d'une courbe de thermodilution. (Voir figure 2).¹²⁰

De Bruyne et Pijls et al ont appliqué cette technique de thermodilution sur un modèle expérimental et ont trouvé une forte corrélation entre l'inverse du Tmn et le débit coronaire absolu.^{110, 115} Ils ont également montré que la réserve coronaire dérivée de la thermodilution (CFR thermo), définie comme le rapport entre le temps de transit au repos (TmRest) et le temps de transit moyen en hyperhémie (TmnHyp), bien corrélée avec la CFR standard, aussi bien dans le modèle animal expérimental que chez l'homme.

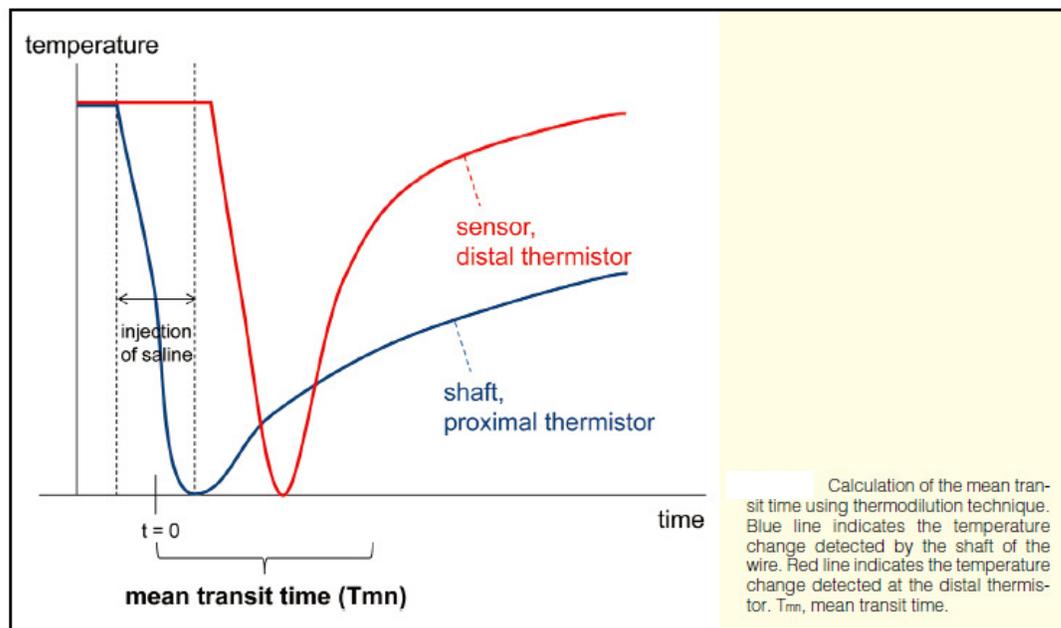


Figure 2 : Technique de thermodilution

En outre, Fearon et al ont élucidé l'utilité de la CFR_{therm} dans les modèles de porc à thorax ouvert.^{111,121} Cette CFR a montré une meilleure corrélation avec la CFR dérivée du flux coronaire absolu qu'avec la CFR dérivée de vitesse doppler, ce qui a encore validé la technique de thermodilution comme un procédé d'estimation du débit coronaire.¹²¹

La dérivation de l'IMR est basée sur la loi d'Ohm (la différence de potentiel entre un conducteur idéal est proportionnelle au courant qui traverse le conducteur) appliquée à la MC coronaire. Etant donné que l'écoulement est inversement proportionnel au temps de transit moyen, l'IMR est donc défini comme pression coronaire distale moyenne (P_d) divisée par l'inverse du T_{mn} ou sous forme de P_d multiplié par T_{mnHyp} . (Voir figure 3).¹²⁰

b. Avantages de l'IMR par rapport à la CFR

- Stabilité hémodynamique : la CFR est affectée par les modifications hémodynamiques en raison du paramètre de repos inclus dans sa formule.^{104,122} L'IMR a montré une reproductibilité supérieure et moins de dépendance hémodynamique chez l'homme sous diverses perturbations hémodynamiques, y compris une stimulation ventriculaire rapide, une

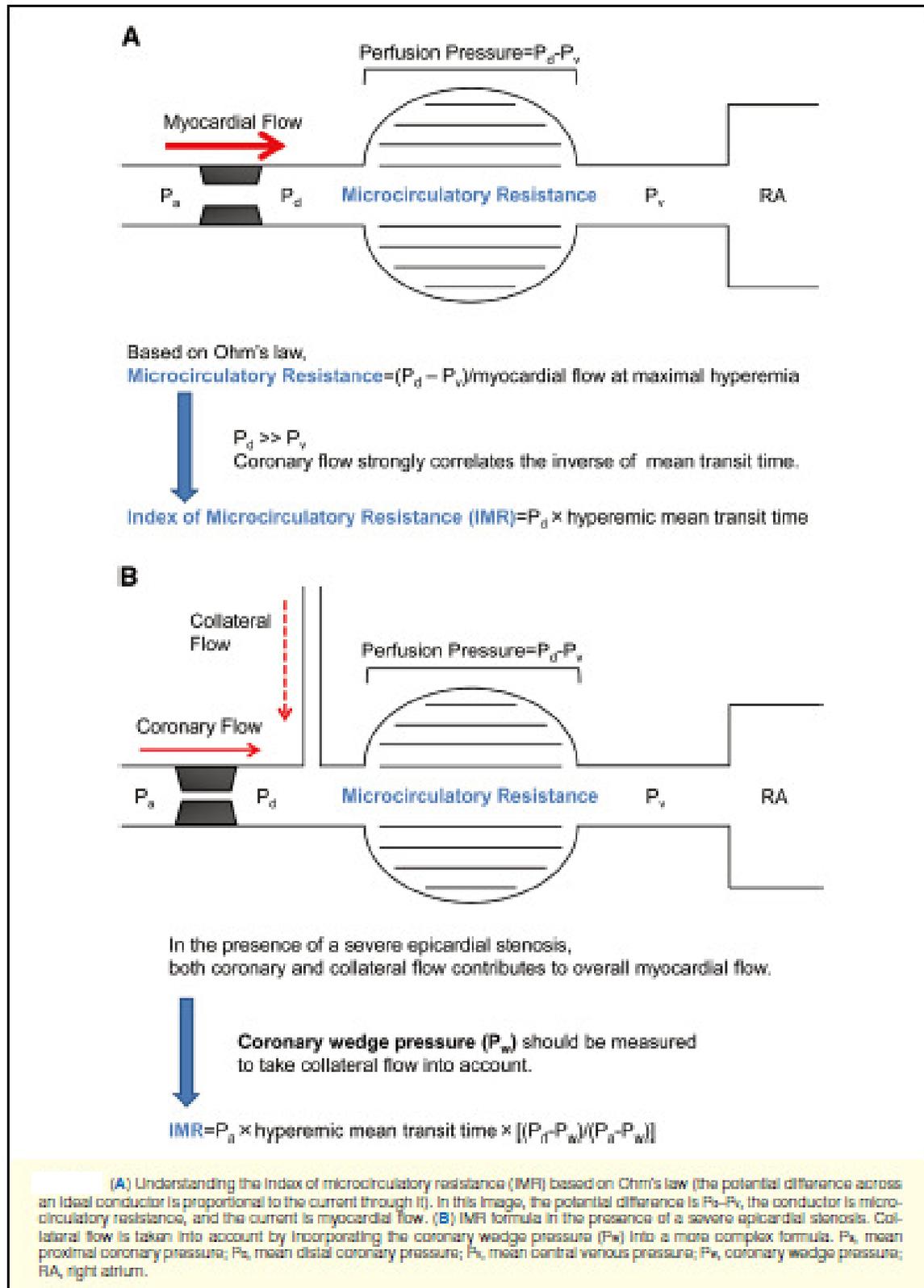


Figure 3 : Calcul IMR

perfusion intraveineuse de nitroprussiate et la perfusion de dobutamine intraveineuse.¹²³

- Effet de la sténose épiscopardique : la CFR interroge l'ensemble de la circulation coronaire et donc est affectée par les sténoses épiscopardiques comme par la DMC.¹⁰⁴ L'IMR calculé dans sa forme la plus simple, est faussement élevé en présence d'une sténose épiscopardique significative parce que Tmn est une mesure du débit coronaire seul. En présence d'une sténose épiscopardique sévère, le débit coronaire et le débit collatéral contribuent ensemble à la circulation générale du myocarde, et si l'on ne tient pas compte du débit collatéral, le dénominateur dans le calcul de la résistance sera sous estimé et la résistance sera sus estimée. Cependant, lorsque la circulation collatérale est prise en compte en intégrant la pression collatérale dans une formule plus complexe (Voir figure 3.b), l'IMR reste stable même après augmentation de la sévérité d'une sténose épiscopardique à la fois dans un modèle expérimental¹¹⁷ et chez les humains.^{118, 119,124} Récemment, Young et al ont décrit une méthode d'estimation d'IMR sans mesure de la pression collatérale en présence d'une sténose épiscopardique significative et a montré une excellente corrélation avec la véritable IMR.¹²⁵

CHAPITRE 3 : ANGIOPLASTIE CORONAIRE

3. 1. INTRODUCTION

L'angioplastie coronaire ou l'intervention coronaire percutanée (PCI) est une technique de revascularisation myocardique qui a été décrite initialement par Andreas Gruentzig en 1977. Elle a fait des progrès significatifs ces trois dernières décennies.

Grâce aux études comparatives randomisées de l'angioplastie par rapport à la chirurgie cardiaque, la PCI a acquis un niveau de preuve suffisant de son efficacité. Les récents progrès techniques ont rendu la PCI plus sûre et donné la possibilité de traiter la majorité des lésions coronaires.

3. 2. HISTORIQUE

- La première PCI au ballon a été réalisée chez l'homme en 1977 par le professeur Gruentzig.
- Le premier stent a été implanté chez l'homme en 1986 par Jaques Puel (Toulouse)¹²⁶
- Les études pionnières (STRESS¹²⁷ et BENESTENT¹²⁸ qui ont démontré le bénéfice du stentig : « la prévention des occlusions coronaires en cours d'intervention et la prévention de la resténose ». Cependant, les stents conventionnels, s'ils réduisent significativement le risque de resténose, se sont avérés insuffisants pour l'éradiquer complètement.
- Le traitement antiagrégant plaquettaire : Le docteur Barragan a eu l'idée d'associer deux antiagrégants plaquettaires, l'Acide Acetyl Salicylique (Aspirine) et la Ticlopidine, afin d'éviter les thromboses intra-stent.
- L'avènement des stents actifs : le concept des stents pharmacologiquement actifs était né. La première substance testée est le sirolimus avec absence de resténose dans le groupe traité par le stent actif (étude RAVEL).¹²⁹

3. 3. MÉCANISME D'ACTION DE L'ANGIOPLASTIE

Le but de l'angioplastie est le rétablissement d'un diamètre endoluminal le plus satisfaisant possible au niveau d'un segment artériel sténosé. Le traitement s'effectue donc « in situ » ce qui la différencie de la chirurgie.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour y parvenir avec des modes d'action différents :

a. Angioplastie au ballon : réalisée à l'aide d'un dispositif introduit à l'intérieur de la lumière d'une artère coronaire sténosée développant une contrainte de pression sur toute la circonférence de l'artère et dont l'objectif est de restituer au vaisseau un calibre normal.

Le ballon exerce sur la sténose trois types d'effets :

- Un tassement et/ou une rupture de la plaque athéromateuse, qui s'accompagne presque obligatoirement d'une dissection sous intimale.
- Un refoulement du matériel athéromateux vers la périphérie de l'artère et les zones adjacentes à la sténose.
- Un étirement des parois saines adjacentes.

Ces trois mécanismes jouent un rôle variable dans la levée de l'obstacle selon le type du matériel composant la sténose.

L'angioplastie au ballon entraîne également une « désendothélialisation » de la paroi artérielle. Il en résulte une situation à risque thrombogène qui doit être contrôlée par un traitement anti thrombotique adéquat.

b. Angioplastie avec stent : les endoprothèses coronaires (stents) ont révolutionné la cardiologie interventionnelle en diminuant significativement les complications de l'angioplastie au ballonnet estimée alors à 40%.¹³⁰ Elles constituent un véritable système d'étayage qui maintient la paroi artérielle en place grâce à leur support en empêchant le retour élastique (recoil) de la paroi et en réduisant l'incidence de la resténose. Elles constituent le traitement de choix des dissections coronaires en les « recollant » contre la paroi.

En 1986, Puel et Sigwart implantèrent le premier stent coronaire métallique chez l'homme.

C. Athérectomie rotative à haute vitesse : parmi toutes les techniques développées, celle qui reste utilisée de nos jours est l'athérectomie rotative (Rotablator®). Certaines lésions coronaires ne peuvent être traitées de façon adéquate par l'angioplastie au ballonnet et la pose de stent intra coronaire seules.

Ces lésions sont souvent très calcifiées ou fibreuses et non dilatables. Ce qui peut souvent conduire à la dissection de l'artère ou le déploiement incomplet du stent avec des résultats négatifs qui en résultent.

L'athérectomie rotative demeure un dispositif utile dans le traitement percutané de telles lésions complexes, généralement avant la pose de stent intra coronaire. L'ablation de la plaque est assurée par une fraise métallique recouverte de copeaux en diamant qui tourne à haute vitesse (140 000 à 180 000 tours/min). Les matériaux d'athérosclérose qui en résultent sont dispersés dans la circulation coronaire distale.

131

3. 4. VOIES D'ABORDS

L'angioplastie coronaire peut être réalisée par voie fémorale ou radiale, droite ou gauche, et moins couramment via l'artère cubitale ou humérale.

L'abord fémoral est celui qui offre le plus grand confort technique pour l'opérateur, tant au niveau de la ponction que de la manipulation des sondes. La voie radiale offre la possibilité de mobiliser précocement le patient et a l'avantage de réduire considérablement les complications hémorragiques au point de ponction. Elle nécessite d'une part l'injection d'anticoagulant pour éviter la thrombose de l'artère radiale et d'autre part de dérivés nitrés et de vérapamil pour éviter un éventuel spasme.

Deux essais randomisés contrôlés ont signalé une mortalité plus faible avec la voie transradiale qu'avec l'accès fémoral pour les angioplasties au cours de l'infarctus du myocarde (STEMI) :

Un essai multicentrique randomisé portant sur 1001 patients avec STEMI a permis de confirmer des taux significativement plus faibles en terme de mortalité cardiaque (5.2% vs 9.2%) et de saignements (7.8% vs 12.2%) avec l'accès radial par rapport à la voie fémorale. ¹³²

L'étude RIVAL est l'essai qui a comparé l'efficacité et le taux de saignements des voies d'abord fémorale et radiale dans le STEMI et le NSTEMI. L'accès radial était associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues (1.3% vs 3.2%) et a réduit la mortalité par infarctus du myocarde ou AVC (2.7% vs 4.6%) dans les STEMI mais pas dans les NSTEMI. Dans les deux groupes, l'accès radial a été associé à une réduction de saignements majeurs et à une diminution des complications vasculaires en rapport avec les sites d'accès.¹³³

Par ailleurs, d'autres travaux ont montré que la voie radiale permet sans complications majeures les procédures d'angioplastie en ambulatoire.^{134, 135}

Pour l'approche fémorale, afin de limiter les complications hémorragiques au point de ponction, des systèmes de fermeture percutanée ont été développés, il peut s'agir de colles biologiques (Angio-Seal®), de systèmes de sutures vraies (Perclose®) ou de bagues en nitinol (StarClose®).

3. 5. DIFFÉRENTS TYPES D'ENDOPROTHÈSES

On distingue actuellement trois types de stents : les stents nus ou inactifs, les stents recouverts d'une substance pharmacologique (stents actifs) et enfin les stents biorésorbables.

a. Stents nus : ils sont sertis industriellement sur un ballon et déployés par le gonflage de celui-ci. En fonction du dessin de la prothèse et de la façon dont il est assemblé, on distingue les stents tubulaires, cellulaires et mono filamentaires (coils). Les caractéristiques mécaniques du stent (force radiale et flexibilité) dépendent de ces caractéristiques. Schématiquement, les stents tubulaires sont les plus rigides et sont ceux qui offrent le meilleur support. Les mono filaments sont les plus flexibles au prix d'un support moindre. Les modèles cellulaires ont le plus souvent des propriétés intermédiaires.

Certains stents sont par ailleurs dotés de marqueurs radio-opaques pour faciliter leur mise en place.

La composition des stents nus est un autre élément important. Ils sont composés soit en acier inoxydable (316L), soit en alliage, le plus souvent de cobalt et de chrome. Les stents en cobalt-chrome se sont développés afin de limiter la réponse inflammatoire et cicatricielle au contact du stent.

Au début, ces stents en métal nu (BMS) se compliquaient d'un taux de resténose intra stent de 20 à 30 % nécessitant ainsi une nouvelle intervention.¹³⁰ Cette resténose se produisait à la suite d'une hyperplasie néo-intimale à l'intérieur de l'endoprothèse coronaire, provoquée par la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires.

b. Stents actifs : En 2002, les stents dits actifs, à élution médicamenteuse (DES) font leur apparition. Ils inhibent le développement de l'hyperplasie intimale en libérant des produits médicamenteux antiprolifératifs et anti-inflammatoires directement dans la paroi du vaisseau. Ils ont pour but de minimiser la resténose et donc la nécessité d'une nouvelle intervention.

Le stent actif est constitué d'un stent en acier ou en cobalt-chrome, d'un polymère permettant le relargage progressif de la drogue et enfin la drogue elle-même.

Les études animales initiales¹³⁶ ont démontré un avantage certain du DES sur le BMS puisque le taux de resténose est passé à 4-6 % contre 20-30 % auparavant avec le BMS. De même, une méta-analyse des essais randomisés à un an après implantation des stents actifs retrouve une réduction de 74% du risque de revascularisation de la lésion (TLR) avec le DES par rapport à l'utilisation de BMS.¹³⁷

Malgré l'enthousiasme initial généré par les DES, on s'aperçoit qu'ils ont des limites dans leur efficacité puisqu'ils sont à l'origine d'une endothélialisation incomplète et donc d'une thrombose de stent. Des études animales ont montré une endothélialisation complète avec les stents nus à 28 jours, alors qu'elle reste incomplète avec les stents actifs à 180 jours.¹³⁸

Il a été donc recommandé que les patients traités par DES reçoivent une bithérapie antiplaquettaire pendant au moins six mois, suivi d'un traitement par aspirine à vie, selon le type de stent implanté et les comorbidités pré existantes qui peuvent accroître le risque de thrombose de stent.¹³⁹ En dépit de ce schéma thérapeutique, le risque de thrombose tardive des stents actifs persiste, défini comme la thrombose de stent qui se produit après 30 jours.

Les conséquences cliniques potentiellement catastrophiques de thrombose de stent comme l'infarctus du myocarde et la mort orientent donc les recherches vers le développement sur la sécurité et l'efficacité en combinant de manière optimale la plateforme du stent et la cinétique de libération des drogues.

D'importants changements dans la plateforme des stents surviennent. Ils touchent la conception, la structure et la composition aboutissant ainsi à des progrès techniques très appréciables. Le cobalt-chrome ou la platine-chrome représentent des alliages attrayants en raison de leur biocompatibilité connue, leur stabilité chimique, leur résistance à la corrosion, leur radio-opacité accrue et leur résistance radiale. Ces matériaux permettent d'utiliser des plateformes avec des mailles plus fines qui donnent moins de lésions artérielles et réduisent d'avantage le risque de resténose ¹⁴⁰ tout en présentant une thrombogénéicité inférieure. ¹⁴¹

La plateforme du stent idéal comprend donc une armature mince avec un bas profil, une conception flexible hautement délivrable, une radio-opacité élevée et une haute résistance radiale avec un recul minime. ¹⁴²

Les agents antiprolifératifs qui sont utilisés pour les plateformes de stents actifs sont des molécules hautement lipophiles. Ils sont distribués dans la paroi artérielle afin d'exercer des effets immunosuppresseurs ou antiprolifératifs sur les cellules musculaires lisses inhibant ainsi l'hyperplasie néo-intimale.

La première génération utilisée est le sirolimus ou le paclitaxel comme agents antiprolifératifs. Ils ont réduit significativement le taux de resténose. Cependant, plusieurs études signalent une augmentation du risque de thrombose tardive et très tardive. ¹⁴³

Stents actifs de seconde génération : de nouvelles générations de stents actifs se développent.

De grands essais randomisés avec des agents comme l'everolimus, le zotarolimus ou le biolimus ont montré une amélioration des résultats cliniques par rapport à ceux de la première génération. Les risques de décès, d'infarctus du myocarde, de revascularisation et de thrombose diminuent. ^{144, 145, 146, 147, 148,149, 150}

Stents avec polymère biodégradable ou sans polymère : les polymères de revêtement qui sont appliqués à la surface du stent servent de vecteur de médicaments et permettent leur libération contrôlée. Des progrès sont faits également dans la technologie des polymères, visant à réduire les réactions inflammatoires et la thrombose par l'amélioration de leur biocompatibilité. Ils dictent la cinétique de libération du médicament sur une période de quelques semaines à quelques mois.

Toutefois, les réactions d'hypersensibilité peuvent contribuer à un risque accru de retard d'endothélialisation et de thrombose de stent. ¹⁵¹

La recherche ciblait donc le développement de polymères biodégradables qui offrent une perspective de libération contrôlée sans les effets indésirables associés du polymère.

Deux méta-analyses suggèrent une réduction significative du risque de thrombose 4 ans après implantation de stent¹⁵² et une réduction significative des resténoses chez les patients traités par des stents à polymères biodégradables.¹⁵³

Une autre approche apparaît donc pour éliminer les inconvénients associés aux polymères et qui est le développement des stents sans polymères.

c. Stents biorésorbables : la dernière étape dans le développement est un échafaudage (scaffold) entièrement biorésorbable (BVS). Des données récentes suggèrent que les endoprothèses coronaires métalliques peuvent modifier la dynamique d'écoulement en abolissant la réactivité vasculaire et en limitant le potentiel maximal de vasodilatation.¹⁵⁴ D'autres données suggèrent une inflammation persistante et des anomalies de la fonction endothéliale suite à la pose des stents métalliques, ce qui peut entraîner des effets délétères.¹⁵⁵

Actuellement, plus de 16 BVS différents sont développés et étudiés par les fabricants. Quatre matériaux en sont utilisés dont le poly-lactique levo-acide (PLLA) qui forme la base de plusieurs dispositifs et sont les plus largement étudiés. D'autres matériaux comprennent le magnésium, les polyanhydrides et les polycarbonates.

Le premier BVS étudié est l'ABSORB® BVS (Abbott vascular, Santa Clara, Californie). Il est le premier échafaudage biorésorbable avec des résultats cliniques et radiologiques semblables à ceux du stent actif, mais avec l'avantage potentiel d'être entièrement résorbé.¹⁵⁶

Plusieurs modifications de la conception à la suite de la cohorte ABSORB ont été apportées. La deuxième génération a été étudiée dans l'essai clinique ABSORB cohorte B avec d'excellents résultats clinique à 2 ans.¹⁵⁷

Il reste des défis importants pour le biorésorbable à relever afin d'égaliser la performance initiale et les caractéristiques de manipulation des stents métalliques classiques avec leur installation (délivrabilité) dans les vaisseaux tortueux et potentiellement calcifiés. La force radiale doit être également améliorée. En outre, il reste à démontrer que ces échafaudages biorésorbables peuvent vraiment restaurer l'intégrité et la fonction vasculaires.

3. 6. EXPLORATIONS ENDOCORONAIRES

a. Échographie intra vasculaire endocoronaire IVUS :

Bien que la coronarographie donne une appréciation du rétrécissement de la lumière dans des plans multiples, elle ne fournit cependant que des informations limitées sur la paroi du vaisseau où réside le processus d'athérosclérose.

L'IVUS a été développé pour fournir des informations sur la plaque, la paroi du vaisseau et le degré de rétrécissement de la lumière. Il fournit une coupe transversale tomographique, permettant aux opérateurs de recueillir des données qualitatives et quantitatives importantes et potentiellement précieuses pour évaluer la sévérité de la sténose et déterminer la véritable composition de la plaque d'athérosclérose.

Aucune étude n'a montré un intérêt significatif en matière de morbidité lors d'une utilisation systématique.

b. Tomographie par cohérence optique OCT :

Elle utilise l'imagerie à base de lumière pour capturer des images avec une résolution au micromètre de la paroi de l'artère. Elle dispose d'une résolution 10 fois plus élevée que l'IVUS mais est incapable de pénétrer aussi profondément dans la paroi du vaisseau. Cette méthode permet de mieux évaluer les mailles, l'apposition et la couverture néo-intimale du stent.

c. Fractional Flow Reserve FFR :

Elle permet de caractériser l'atteinte hémodynamique de la lésion coronaire et de comparer la pression en distalité de la lésion avec la pression aortique après une hyperhémie coronarienne maximale provoquée par des médicaments vasodilatateurs.

Une mesure FFR inférieure à 0.8 pendant une hyperhémie maximale (induite généralement par injection intra coronaire d'adénosine) est compatible avec une lésion hémodynamiquement significative. Cette détermination est utile pour décider d'effectuer une angioplastie d'une lésion angiographiquement intermédiaire.

L'étude FAME (FFR versus l'angiographie pour l'orientation des angioplasties chez les patients multi tronculaires) a montré que la mesure de routine de la FFR lors des procédures d'angioplastie a réduit le risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de revascularisations répétées de 30% et le risque de décès par infarctus du myocarde

de 35% par rapport à la pratique utilisant la seule angiographie pour guider les décisions de stenting. A 2 ans de suivi, l'essai FAME continue de montrer des réductions significatives du critère combiné de décès et d'infarctus du myocarde avec l'utilisation de la FFR en comparaison avec la seule angiographie standard.¹⁵⁸

L'étude FAME a montré par ailleurs qu'il y a moins de lésions fonctionnellement significatives chez les personnes âgées bien qu'il y ait plus de lésions serrées angiographiquement.¹⁵⁹

L'étude FAME 2 randomisée a été faite chez des patients stables qui avaient au moins une sténose avec une FFR inférieure à 0.8. Ces sujets bénéficiaient soit d'une angioplastie guidée, soit d'un traitement médical optimal seul. Un critère composé de la mortalité toutes causes, de l'infarctus du myocarde non mortel ou de la revascularisation en urgence dans les deux ans était significativement plus faible dans le groupe d'angioplastie guidée par FFR que dans le groupe de traitement médical seul (8.1% vs 19.5%). Il est important de noter qu'il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité seule et le taux d'infarctus du myocarde.¹⁶⁰

3. 7. SUCCÈS D'ANGIOPLASTIE

Le succès d'une procédure d'angioplastie est défini par trois critères interconnectés : angiographiques (ou techniques), procéduraux et cliniques.

a. Succès angiographique : l'angioplastie réussie produit un élargissement suffisant de la lumière vasculaire au site dilaté afin d'améliorer le flux sanguin coronaire. Une angioplastie au ballon réussie est définie par une réduction d'au moins de 50% du diamètre de degré de la sténose avec un flux angiographique final TIMI 3 sans thrombus résiduel, ni dissection ou occlusion d'une branche fille.¹⁶¹

Une angioplastie avec stenting réussie est définie comme une sténose résiduelle n'excédant pas 10%, sans dissection, embolisation distale, thrombus angiographique ou une occlusion d'une branche fille significative avec un flux angiographique final TIMI 3.^{162, 163, 164}

b. Succès procédural: une angioplastie réussie doit obtenir un succès angiographie sans complications cliniques majeures intra-hospitalières tels le décès,

infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou chirurgie de pontage en urgence).^{161, 165}

c. Succès clinique : à court terme, un succès clinique requiert les deux succès précédents avec soulagement des signes et / ou symptômes d'infarctus du myocarde. A long terme, il requiert la persistance des critères du court terme au-delà de 9 mois après la procédure.¹⁶⁶

3. 8. COMPLICATIONS

Dans l'ensemble, la fréquence des complications de tout ordre a diminué de façon spectaculaire au cours des dernières années grâce à l'amélioration du matériel et à la plus grande expérience des opérateurs, et ce bien que les lésions traitées soient beaucoup plus complexes.

Nous exposerons une liste non exhaustive des complications, de la plus grave à la moins grave :

a. Décès : est devenu exceptionnel. Varie de 0.65% pour l'angioplastie élective à 4.81% en cas de STEMI .¹⁶⁷ Les facteurs favorisants incluent l'âge avancé, les comorbidités (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque), l'atteinte multitronculaire et selon certaines indications de l'angioplastie (STEMI, choc cardiogénique)^{14, 168, 169, 170, 171}

b. Infarctus du myocarde péri-procédural : incluant l'occlusion aiguë de l'artère, l'occlusion d'une branche fille, la thrombose aiguë du stent, l'embolisation et le no-reflow. Ce dernier est défini par un arrêt aigu du flux coronaire malgré une recanalisation intégrale de l'artère sans dissection, thrombose ou spasme. Il est rencontré essentiellement dans l'angioplastie primaire d'un STEMI, l'angioplastie des pontages veineux et suite au Rotablator®.

c. Recours au pontage en urgence : a drastiquement diminué avec les progrès survenus en matière d'angioplastie. Il est de l'ordre de 0.4% actuellement.¹⁷² Les facteurs favorisants sont le choc cardiogénique, l'atteinte pluri-tronculaire et le type C des lésions.^{173, 174} La mortalité intra-hospitalière en cas de recours au pontage en urgence varie de 7/8% à 14%.^{172, 174, 175}

d. Accident vasculaire cérébral (AVC) : son incidence est de l'ordre de 0,22%.¹⁷⁶ La mortalité intra-hospitalière est de 25% à 30%.^{176, 177} Les facteurs favorisants sont le sexe féminin, l'âge avancé, l'utilisation de thrombolytique avant l'angioplastie, les atteintes cérébrales préexistantes, angioplastie à la phase aigue d'un STEMI et l'utilisation du ballon de contre pulsion intra-aortique.^{176,177} L'AVC ischémique représente 58% des cas alors que l'AVC hémorragique 18% des cas. Dans 24% des cas, le type reste indéterminé.¹⁷⁸

e. Complications vasculaires : notamment en utilisant l'abord fémoral, incluant l'hématome au point d'accès, hématome rétro-péritonéal, pseudo-anévrisme, fistule artério-veineuse et dissection et/ou occlusion de l'artère.¹⁷⁹ L'incidence varie entre 2% et 6% et tend à diminuer avec le temps.^{177, 180,181} Les facteurs prédisposants sont l'âge supérieur à 70 ans, la surface corporelle inférieure à 1.6 m², les procédures d'urgence, l'utilisation des glycoprotéines IIb/IIIa et le sexe féminin.^{177, 180, 181, 182,183} L'accès radial diminue d'une manière significative ces complications par rapport à la voie fémorale.^{184,185}

f. Perforation coronaire : avec un risque avoisinant 0.2%. Elles se rencontrent essentiellement dans l'angioplastie des occlusions chroniques, l'utilisation du Rotablator® ou lors des tortuosités importantes.¹⁸⁶ Elles peuvent être responsables d'un tableau de tamponnade nécessitant un drainage en urgence.¹⁸⁷

g. Complications hémorragiques péri-procédurales : reconnues actuellement comme facteur de mortalité.^{188,189} Les facteurs prédictifs sont liés au patient (âge avancé, petit poids, anémie) aussi bien que le degré d'inhibition des plaquettes et de la thrombine, le site d'accès et la taille du désilet.^{190, 191,192}

h. Néphropathie induite par l'iode : qui est favorisée par l'âge, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive, le diabète et le volume du produit de contraste injecté. Seule la réhydratation avant, durant et après l'angioplastie a montré un effet protecteur.^{193,194,195,196,197} La relation avec le volume du produit de contraste injecté est bien établie.^{198,199}

CHAPITRE 4 : ANGIOPLASTIE CORONAIRE ET DYSFONCTION DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE

4. 1. INTRODUCTION

Plusieurs études ont apporté des évidences tangibles concernant la responsabilité de l'embolisation distale et la libération des molécules vasoactives dans la MC pendant une procédure d'angioplastie.^{18,19,20,21} En outre, la réduction considérable des événements de no-reflow ainsi que les infarctus péri-procéduraux (IPPr) avec les dispositifs de protection distale contre l'embolisation (notamment dans l'angioplastie des greffons saphènes) justifie la théorie que les événements emboliques liés à l'angioplastie altèrent l'intégrité de la MC et la viabilité des myocytes.²² Malheureusement, il n'existe pas de données concernant le suivi à long terme qui pourraient fournir d'amples informations sur les implications cliniques de cette atteinte de la MC après angioplastie. Cela est également vrai pour le débat sur l'entité de l'infarctus péri-procédural (IPPr) avec l'absence d'études évaluant son pronostic dû à l'occlusion d'une branche fille (type 1) ou à l'altération de la MC (type 2).^{200,201} Dans une récente méta-analyse, Testa et al. ont évalué la survenue et le pronostic de l'élévation du taux de troponine chez des patients candidats à une angioplastie, avec des taux de troponine de base normaux. L'élévation du taux de troponine est survenue dans un tiers des cas. A 18 mois de suivi, l'élévation de la troponine après angioplastie était associée à 50% de risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, avait doublé le risque de décès et triplé le risque d'infarctus du myocarde ainsi que 50 % d'augmentation du risque de ré intervention.²³

Enfin, il est évident que chez les patients souffrant de coronaropathies stables avec des tests d'effort positifs, candidats à une angioplastie élective, la CFR ne se rétablit pas immédiatement après angioplastie malgré une recanalisation réussie, suggérant ainsi la persistance de la DMC telle objectivée en PET.²⁴

4. 2. ANGOR STABLE

La DMC survenant après une angioplastie est de plus en plus reconnue notamment avec l'avènement des guides doppler. La majorité des études qui ont exploré l'effet de l'angioplastie sur la MC démontre une réduction globale des résistances de cette dernière. Cependant, une proportion significative de sujets développe une élévation des résistances de la MC, conséquence de la DMC. Wilson et al ont montré que plus de 50% des cas gardaient une CFR anormale après une angioplastie au ballon.²⁰² Il y avait une incidence identique d'altération de la CFR dans l'analyse des sous groupes de l'étude DEBATE. Malgré un résultat angiographique optimal, les patients qui présentaient une CFR altérée courraient un risque plus élevé d'ischémie à 6 mois de suivi.²⁰³ L'étude DEBATE 2 a montré que plus d'un tiers des patients présentaient une CFR altérée en post angioplastie malgré la suppression de l'obstacle épicaudique.^{203, 204}

La mise en place d'endoprothèse coronaire (stenting) après dilatation au ballon n'a pas inversé la CFR anormale.²⁰⁵ Chamuleau et al. ont évalué les résistances de la MC avant et après une angioplastie. Globalement, il y avait une réduction significative des résistances de la MC, mais l'analyse des données au plus près montre que 25% des patients n'avaient pas de changement ou plutôt une augmentation des résistances.²⁰⁶ Manyari et al ont quant à eux montré une persistance des déficits perfusionnels à une semaine après angioplastie chez des patients présentant une atteinte mono-tronculaire. Mais d'une manière intéressante, il y a rétablissement total à 3 mois suggérant une DMC aigue réversible dans le moyen terme après angioplastie.²⁰⁷

Des données similaires concernant des patients mono-tronculaires candidats à une angioplastie ont été trouvées quand les résistances de la MC ont été mesurées par doppler intra coronaire ou par PET. La CFR est altérée au-delà de 3 mois après angioplastie due à une combinaison d'augmentation du flux basal et la réduction du flux hyperhémique.²⁰⁸ Plus récemment, une étude séduisante menée avec l'IRM indique que dans plus de 50% des cas, il y a à l'évidence atteinte de la MC distale en post angioplastie détectée par l'étude du rehaussement tardif. Les auteurs supposaient que c'était dû à l'embolisation distale, cependant toute autre cause de perturbation de la MC peut avoir des résultats similaires en IRM.²⁰⁹

La conclusion de ces études est qu'une proportion substantielle (30-50 %) des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire développe une DMC à un certain degré, qui est associée dans plusieurs cas à un mauvais devenir.

Le système α adrénergique a été impliqué dans la régulation de la MC particulièrement durant l'angioplastie. Il semble que l'addition d'antagoniste des récepteurs α_1 et α_2 apporte une vasodilatation supplémentaire à l'adénosine et par conséquence amélioration de la CFR. Il a été suggéré également que l'un des mécanismes possibles peut être l'activation des récepteurs d'étirement (élongation) au niveau de la paroi vasculaire qui sont stimulés par l'angioplastie. Cela produit une augmentation réflexe du tonus adrénergique ayant comme résultat la vasoconstriction au niveau de la MC, et par conséquence la limitation de la capacité de la MC à se dilater.²¹⁰

L'embolisation distale du matériel provenant de la plaque d'athérome et de thrombi a été également avancée puisque une manipulation minimale et simple des dispositifs intra-coronaires durant l'angioplastie est associée à une moindre altération de la MC, impliquant l'embolisation distale des débris d'athérosclérose ou de thrombi, ou bien la libération des substances vasoactives à partir de la plaque d'athérome.²¹¹

4. 3. ANGOR INSTABLE/ SCA SANS ELEVATION DE ST

Il existe des processus physiopathologiques additionnels en cas d'angor instable/SCA sans élévation de ST (NSTEMI) par rapport à l'angor stable à prendre en considération et qui pourraient affecter la MC. La rupture de la plaque d'athérome provoque la formation dynamique de thrombus qui affecte le flux sanguin et l'installation de l'ischémie qui s'en suit. Il y a également une grande variété de substances vasoactives qui peuvent être libérées à partir de la plaque d'athérome et qui pourraient avoir un effet néfaste sur la distalité de la MC.²¹²

La DMC chez les patients avec un SCA a été décrite d'abord dans un petit groupe de patients qui présentaient une élévation du segment ST, un flux sanguin pauvre sans gradient de pression à travers la sténose épicaudique, suggérant une DMC pure, avec une amélioration de la perfusion de la MC en cas d'injection intra-coronaire de papavérine.²¹³ Il existe une relation entre une augmentation significative des résistances de la MC et l'ischémie chez des patients présentant un angor instable, ce

qui va contre la traditionnelle pensée qu'en cas d'une compensation d'une d'ischémie aiguë survient une vasodilatation.²¹⁴

4. 4. SCA AVEC ELEVATION DE ST ET ANGIOPLASTIE PRIMAIRE

Il y a une DMC importante dans ce groupe de patients comparativement à ceux d'angor stable ou instable. Une importante perturbation de la MC est diagnostiquée par le grade TIMI survient dans plus de 20% des cas. Cependant, si des marqueurs plus sensibles de l'intégrité microvasculaire sont utilisés, comme l'échocardiographie myocardique de contraste, 37% des patients ont un flux sanguin pauvre et par conséquent une mauvaise amélioration fonctionnelle.²¹⁵

L'angioplastie primaire est le traitement de choix des SCA avec élévation de ST offrant une amélioration significative du pronostic comparativement à la thrombolyse.²¹⁶ L'un des mécanismes probables des mauvais résultats de l'angioplastie primaire (flux sanguin ralenti en post angioplastie) est l'embolisation distale des thrombi et du matériel provenant de la plaque d'athérome.²¹⁷ Toutefois, les dispositifs de protection distale désignés pour prévenir l'embolisation distale dudit matériel de la plaque d'athérome et des thrombi, ont drastiquement échoué à démontrer un quelconque bénéfice clinique de leur utilisation dans l'angioplastie primaire, ce qui laisse supposer que d'autres mécanismes physiopathologiques supplémentaires peuvent également être responsables. La DMC survenue immédiatement après une angioplastie primaire est un marqueur sensible de la dysfonction du VG à moyen terme, ainsi qu'un facteur prédictif de l'extension transmurale de l'infarctus.²¹⁸

En plus de la DMC locale au sein du territoire de l'infarctus, il semble qu'il existe une DMC globale probablement secondaire à une augmentation de l'activité sympathique.²¹⁰ Le degré des lésions microvasculaires est directement lié à la grandeur de l'ischémie précédant la reperfusion et qui semble médiée par la dysfonction endothéliale.²¹⁹ En outre, la présence de l'angor précédant l'infarctus aigu du myocarde, connu sous le terme de pré conditionnement, semble protéger contre la DMC.²²⁰ La forme la plus sévère des lésions microvasculaires associée à la reperfusion en cas de SCA avec élévation de ST est le phénomène du « No-reflow ».

4. 5. PHENOMENE DU « NO-REFLOW »

Ce phénomène représente les circonstances dans lesquelles l'artère est ré-ouverte avec succès avec un flux sanguin vers la distalité ralenti ou inexistant, suggérant la dysfonction des résistances du lit vasculaire. Ce phénomène a été décrit déjà chez le chien après reperfusion d'un infarctus provoqué.²²¹ La première observation chez l'homme fut lors des scintigraphies de contrôles des patients thrombolysés suite à un STEMI.²²² Le même phénomène fut décrit en angiographie après thrombolyse d'un STEMI en 1986.²²³ L'incidence varie de 0.6% à 20% et dépend du scénario clinique dans lequel l'angioplastie est effectuée et le type de procédure.²²⁴ L'incidence est nettement plus importante en cas d'angioplastie primaire d'un STEMI, d'un greffon veineux et suite à l'athérectomie rotative. La mortalité quadruple et le risque d'insuffisance cardiaque augmente significativement.^{224,225,226} Comme les méthodes diagnostiques sont nettement meilleures qu'auparavant tels l'échocardiographie de contraste ou l'utilisation des guides doppler intra-coronaire, l'incidence actuelle paraît clairement plus importante.^{227,228}

Le mécanisme responsable ou plutôt les mécanismes sont encore mal définis et mal compris. Plusieurs facteurs différents ont été incriminés comme l'embolisation distale du matériel de la plaque d'athérome et des thrombi,^{229,230} interactions entre plaquettes, leucocytes et molécules d'adhésion des cellules endothéliales. Un degré d'inflammation élevé est associé à un mauvais pronostic chez des patients présentant un STEMI²³¹ et l'évidence est bien établie concernant le niveau élevé de la CRP avant l'angioplastie qui augmente l'incidence des infarctus péri-procéduraux et l'obstruction micro-vasculaire²²⁷ médiée par la dysfonction endothéliale.²³² Il n'est pas assez clair si la DMC est causée par l'inflammation, ou si l'inflammation est secondaire à un autre processus, lui-même responsable de la DMC.²³³ Une autre hypothèse intéressante est la libération des substances vasoactives à partir de la plaque tels le facteur tissulaire, la sérotonine, l'endothéline 1 et autres agents pro-thrombotiques et vasoconstricteurs.²¹² Il semblerait en clinique que la combinaison et l'interaction de tous ces facteurs contribue à la survenue du no-reflow.

A noter que même si le mécanisme est multifactoriel, le consensus dans le traitement de STEMI est la restauration du flux vers la surface ischémique qui provoque spécialement les dommages microvasculaires et la nécrose des myocytes, connu sous le nom de « lésions de reperfusion ».^{234,235}

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE 5 : PROBLEMATIQUE

Depuis les premiers résultats publiés sur l'angioplastie au ballon, de nombreux progrès ont permis une relative sécurité dans l'angioplastie des lésions, même les plus complexes comme ceux montrés dans l'étude Syntax.²³⁶ Ces progrès peuvent être résumés en quelques lignes :

- Réduction des diamètres des introducteurs et matériels et développement de l'approche transradiale durant les années 90.²³⁷
- Utilisation des stents, d'abord métalliques, depuis 1996 réduisant les risques de complication avec l'angioplastie au ballon, ensuite actifs depuis 2002 réduisant le risque de resténose et de ré intervention.²³⁸
- Développement et utilisation des thérapeutiques anti-thrombotiques (aspirine dès les années 80 ensuite les inhibiteurs de l'ADP : Ticlopidine fin 90 puis Clopidogrel début 2000, les antiGPIIbIIIa à la même période.
- Développement des techniques et matériels dédiés aux lésions complexes comme les occlusions chroniques et les lésions calcifiées à la fin des années 2000.²³⁹
- Développement ces dernières années de moyens diagnostiques morphologiques comme l'IVUS et l'OCT et fonctionnels comme la FFR.

Cependant, il existe extrêmement peu d'avancées en matière de protection myocardique, notamment la protection de la microcirculation au décours du geste d'angioplastie.

Et pourtant, l'infarctus péri procédural d'une angioplastie élective qu'il soit induit par une atteinte de la microcirculation ou autres (embolisation distale, perte d'une collatérale.....) est corrélé à un mauvais pronostic à long terme et l'augmentation de la mortalité est significativement associée avec l'élévation de la troponine post procédurale.²⁴⁰ Des études en IRM ont montré également une réduction immédiate de la perfusion de la MC suivant une angioplastie simple et réussie.²⁴¹

Certains travaux ont montré une diminution du taux de troponine après l'angioplastie en précédant le geste par la prescription des doses de charge de

certaines substances pharmacologiques réputées être protectrices de la microcirculation, telles que la Pravastatine²⁴² l'Enalapril²⁴³ la Trimétazidine²⁴⁴ l'adénosine²⁴⁵ ou encore plus récemment en 2014 le Nicorandil.²⁴⁶

L'index of Microcirculatory resistance (IMR) est utilisé récemment non seulement comme un indice d'atteinte de la microcirculation en post procédure d'une angioplastie élective chez un patient souffrant d'un angor stable²¹¹ mais également comme facteur prédictif de l'atteinte de la microcirculation post procédurale quelque soit son statut basal (avant l'angioplastie^{247,248} ou post procédurale immédiat.²⁴⁹)

Jusqu'à présent, les facteurs prédictifs de l'atteinte de la microcirculation post procédurale d'une angioplastie élective chez un patient souffrant d'un angor stable ont été très peu étudiés. Le travail que nous proposons aura pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de cette atteinte et d'essayer d'éclaircir, voire de proposer des réponses à la problématique liant la responsabilité du geste d'angioplastie à la dysfonction de la microcirculation dans l'angor stable.

CHAPITRE 6 : PATIENTS ET METHODES

6. 1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

a. Objectif principal

Étudier les facteurs prédictifs de l'atteinte de la microcirculation coronaire mesurée par Index of Microcirculatory resistance (IMR) après angioplastie élective chez des patients souffrant d'angor stable.

b. Objectifs secondaires

- Déterminer la fréquence de l'atteinte de la microcirculation mesurée par IMR après geste d'angioplastie chez les patients souffrant d'angor stable.
- Étudier la corrélation de l'IMR pré et post-angioplastie en fonction de cette dernière.
- Étudier la fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires dans la population étudiée.

6. 2. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude cohorte mono centrique observationnelle avec recrutement des patients à partir du service de cardiologie du CHU de Blida, suivis pendant 48 heures.

6. 3. POPULATION DE L'ÉTUDE

a. Critères d'inclusion :

- Âge ≥ 18 ans.
- Sexe masculin/féminin.
- Angine de poitrine stable répondant à la dernière définition publiée dans les recommandations européennes de prise en charge de l'angor stable en 2013²⁵⁰ avec ou sans test d'ischémie préalable.

- Lésion serrée mono-tronculaire.
- Candidat à une angioplastie avec mise en place d'une endoprothèse (stent).
- FFR < 0.8.

b. Critères de non inclusion :

- Syndrome coronaire aigu avec surélévation du segment ST à la phase aigue.
- Antécédent de syndrome coronaire aigu avec surélévation du segment ST.
- Syndrome coronaire aigu sans élévation de segment ST.
- Antécédent de syndrome coronaire aigu sans élévation de segment ST.
- Sténose du tronc commun gauche.
- Occlusion totale d'une artère coronaire.
- Angioplastie complexe avec un Syntax score supérieur à 22.
- Angioplastie de lésions relevant normalement de la chirurgie chez un patient récusé par un Euroscore élevé.
- Contre indication ou allergie aux anti- agrégants plaquettaires.

6. 4. MODALITÉS DE RECRUTEMENT

Ce sont les patients du service de cardiologie et de médecine interne du CHU Frantz Fanon de Blida qui bénéficient d'une exploration coronaire angiographique.

Le CHU de Blida est situé à 45 km au sud ouest d'Alger. Le service de cardiologie accueille les malades qui proviennent de la région de Blida et de toutes les régions du pays mais plus particulièrement les patients résidant dans les wilayas de l'ouest.

Tous les types de pathologies cardiovasculaires sont pris en charge par l'équipe soignante du service qui est composé d'infirmiers, d'internes en médecine, de résidents en cardiologie et en médecine interne, de médecins spécialistes en cardiologie et en médecine interne, des maitres assistants et maitres de conférences A dans les deux spécialités ainsi que le Professeur cardiologue chef du service.

Les patients adressés pour coronarographie à la recherche d'une coronaropathie stable subissent d'abord un screening au niveau de la consultation dédiée spécialement à vérifier l'indication et les contre-indications à la coronarographie. Ils

sont ensuite convoqués pour un rendez-vous d'hospitalisation de deux jours durant lesquels ils bénéficieront de la coronarographie et d'angioplastie si nécessaire. Cette dernière est tributaire de l'obtention d'un consentement éclairé signé par le patient.

Les dossiers des patients qui présentent des lésions intermédiaires à l'angiographie seront regroupés et discutés au staff médico-chirurgical. Ceux dont l'indication d'une FFR est retenue conformément aux recommandations de l'ESC 2014 sur la revascularisation myocardique²⁵¹ seront convoqués une journée dédiée pour cette procédure afin d'optimiser l'utilisation du matériel approprié et notamment de l'adénosine, indispensable pour la provocation de l'hyperhémie.

Les lésions dont la valeur de la FFR est inférieure à 0.8 sont considérées comme significatives. Les patients bénéficient de l'angioplastie ad hoc et seront considérés comme éligible à être inclus dans de cette étude.

Parmi les 77 patients souffrant d'angor stable chez qui l'indication de la FFR était retenue entre mars 2015 et décembre 2016, 52 patients présentaient une FFR positive (inférieure à 0.8) et donc inclus dans notre travail. Les 25 autres, avec une FFR négative n'ont pas bénéficié d'angioplastie et ont été traités médicalement.

Il n'y a pas eu besoin d'établir un consentement éclairé puisqu'il n'y a aucune procédure supplémentaire pour le patient ni d'administration pharmacologique autre que celles utilisées habituellement dans les procédures d'angioplasties. La mesure de la FFR et l'angioplastie qui s'en suit, programmées pour de tels patients dans les pratiques conventionnelles et habituelles de la cardiologie interventionnelle, fournissent les données nécessaires à la réalisation de ce travail.

Par ailleurs, le dosage de troponine 24 heures après la procédure est toujours précédé de l'obtention d'un accord verbal des patients.

6. 5. ESTIMATION DU NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES

Pour un seuil d'IMR à 27 U, l'incidence d'infarctus péri procéduraux est $P1=57\%$ si $IMR \geq 27U$ et $P0=5,5\%$ si $IMR < 27U$ avec un $OR = 22,7$ (IC95% [3.8-133.9]) selon Martin Ng et al²⁴⁷ et pour un risque d'erreur de première espèce $\alpha=5\%$ et une puissance à 95% ($\beta=5\%$), nous aurons besoin d'enrôler au moins 36 patients.

6. 6. PROTOCOLE

6. 6. 1. Procédure d'angioplastie

a. Moyens

- **Moyens humains**

- L'équipe médicale de l'unité de cardiologie interventionnelle du service de cardiologie et de médecine interne du CHU Frantz Fanon (Blida), composée de trois maîtres assistants, un assistant de santé publique et trois résidents en formation.
- L'équipe paramédicale de la même unité est composée de trois infirmiers diplômés d'état, quatre aides soignants et une anesthésiste.

- **Moyens matériels**

- Salle d'angiographie GE Innova 2100 mise en service en 2009.
- Equipement pour FFR de marque St Jude Medical® composé d'un terminal équipé de « the RADI analyzer software package » qui permet le calcul des paramètres étudiés et des guides de pression 0,014 (Certus Pressure Wire; St Jude Medical ®)
- Matériel pour les abords fémoraux.
- Sondes diagnostiques et cathéters d'angioplastie.
- Guides d'angioplastie souples et rigides.
- Ballons compliants et non compliants monorail et coaxiaux.
- Stents nus, actifs et couverts.
- Contre pulsion intra aortique.
- Appareil d'échocardiographie doppler Vvid9® de General Electric®.
- Appareil de dosage de troponine : Alere Triage® MeterPro (Cardiac Panel), mis en service en 2014.

b. Technique d'angioplastie :

Le déroulement des angioplasties doit se faire dans les mêmes conditions avec standardisation de la procédure en pré et en post angioplastie.

- Voie d'abord : l'angioplastie coronaire peut être pratiquée par voie fémorale ou radiale. Après la ponction artérielle, un introducteur à valve souple (désilet) est mis en place et y reste durant tout le geste d'angioplastie. C'est à travers celui-ci que les cathéters guides sont montés jusqu'aux coronaires. En

fin de procédure, le désilet est retiré immédiatement après le geste suivi d'une compression manuelle avec mise en place d'un pansement compressif.

Afin d'éviter les biais de mesures de paramètres et d'uniformiser le protocole, toutes les procédures d'angioplastie sont effectuées par voie fémorale droite. Le diamètre des introducteurs est de 6 French.

- Cathéters guides : également appelés « sondes porteuses ». Ils servent à cathétériser l'ostium coronaire de l'artère sur laquelle siège la lésion cible.
- Guides d'angioplastie : il s'agit d'un fil métallique permettant de franchir la lésion et de faire coulisser les ballons et les stents. Une large gamme de guides est disponible en salle de cathétérisme. Cependant, vu que le guide de pression 0,014 (Certus Pressure Wire; St Jude Medical®) est utilisé pour la mesure des paramètres CFR ; FFR et IMR (cf plus bas : mesures des paramètres) l'angioplastie est généralement réalisée avec ce même guide. En cas de besoin d'un second guide (angioplastie d'une bifurcation par exemple), un second guide, souple et flexible en général (soft) est utilisé. Les lésions complexes et les occlusions coronaires étant exclues de la population d'étude, les guides rigides et /ou recouverts d'un revêtement hydrophile ne sont pas utilisés.
- Cathéters à ballonnet : est glissé sur le guide qui a préalablement franchi la lésion et introduit dans la lumière interne du cathéter guide.
- Endoprothèses coronaires : les stents peuvent être mis en place soit sans pré-dilatation (stenting direct) soit après une dilatation au ballonnet. La technique du « stenting direct » est préconisée car elle permet de réduire la durée de la procédure et donc la quantité d'irradiation du patient et la quantité de produit de contraste injecté. Cette technique n'est cependant pas toujours possible, notamment en cas de lésions calcifiées exposant au risque de mauvais déploiement du stent ou en cas de lésions très serrées avec impossibilité de franchissement de la lésion par le stent. Dans ces deux situations, la pré dilatation au ballon est privilégiée.

Le bon déploiement des stents est habituellement contrôlé par coronarographie standard. Dans certains cas, il est parfois nécessaire d'avoir recours à la post dilatation en cas de mauvais déploiement des stents. Celle-ci s'effectue avec des ballons non compliants.

- Environnement pharmacologique : tous les patients étaient sous clopidogrel et aspirine au moins 24 heures avant la procédure vu que l'angioplastie est

programmée. Chez les patients qui n'étaient pas pré traités, une dose de charge de 600 mg de clopidogrel est administrée au malade per os en salle de cathétérisme juste avant la ponction artérielle.

En début de procédure, une injection intra coronaire 100-200 µg nitroglycerin est effectuée afin d'éliminer et/ou prévenir un spasme artériel et d'obtenir un calibrage reproductible de la taille de l'artère.

Un bolus d'héparine non fractionnée (5000 UI) est systématiquement administré en début de procédure, une fois que l'introducteur artériel est mis en place conformément aux recommandations²⁵². Un bolus supplémentaire peut être administré si la dilatation dure plus d'une heure.

Un bolus d'aspirine de 325 mg en intraveineux est également administré systématiquement à tous les patients.²⁵²

- Définition d'un succès d'angioplastie :
 - succès angiographique : l'angioplastie réussie produit un élargissement suffisant de la lumière vasculaire au site dilaté afin d'améliorer le flux sanguin coronaire. Une angioplastie au ballon réussie est définie par une réduction d'au moins de 50% du diamètre du degré de la sténose avec un flux angiographique final TIMI 3 sans thrombus résiduel, ni dissection ou occlusion d'une branche fille.¹⁶¹ Une angioplastie avec stenting réussie est définie comme une sténose résiduelle n'excédant pas 10%, sans dissection, ni embolisation distale ou thrombus angiographique ou une occlusion d'une branche fille significative avec un flux angiographique final TIMI 3.^{164,253,254}
 - succès clinique: une angioplastie réussie doit amener à un succès angiographique sans complications cliniques majeures intra-hospitalières tels le décès, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou la chirurgie de pontage en urgence).^{161,165}
- Surveillance en post angioplastie immédiat et 24 heures après :

La surveillance initiale hospitalière après une angioplastie coronaire a essentiellement pour but de dépister soit une complication immédiate de la procédure (thrombose aigue intra stent), soit une complication au point de ponction (hématome) ou liée à l'utilisation des produits de contraste iodé (allergie, apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale).

Dans notre étude, tous les patients étaient stables. La durée d'hospitalisation après la procédure n'a pas dépassé les 24 heures, sauf complications.

La surveillance dans les heures suivant une angioplastie coronaire est essentiellement clinique (récidive douloureuse, surveillance du point de ponction fémorale, recherche des signes d'allergie). Un électrocardiogramme est systématiquement réalisé immédiatement après la procédure et renouvelé le lendemain matin, même en l'absence de récidive douloureuse, à la recherche notamment des troubles de la repolarisation.

Une prise de sang est également réalisée le lendemain pour doser la troponine ultrasensible, ainsi que le taux de la créatinémie.

c. Mesure des paramètres CFR, FFR et IMR :

- Un cathéter guide 6 French est utilisé pour cathériser l'ostium de la coronaire droite ou du TCG en cas d'atteinte de l'IVA, de la CX ou de la bissectrice.
- D'abord injection systématique de 100-200 µg de nitroglycerin en intra coronaire afin d'éliminer un spasme surajouté et de minimiser les changements de volume coronaire.
- Un guide de pression 0,014 (Certus Pressure Wire®; St Jude Medical®) est introduit dans l'artère coupable, d'abord calibré, puis égalisé à la pression aortique (la pression du cathéter guide) en plaçant le capteur de pression au niveau de l'ostium de l'artère coupable.
- Le guide de pression est ensuite placé au-delà de la sténose coronaire, au niveau du tiers distal de l'artère coronaire.
- Trois injections intra coronaires successives de 3 ml de sérum salé à température ambiante à travers le cathéter guide afin de déterminer la moyenne du temps de transit de flux basal (Tb).
- La préparation de l'adénosine se fait en mélangeant une ampoule d'adénosine 6mg/2ml dans 500 ml de NaCl à 9%, soit 12 µg/ml.
- L'hyperhémie, indispensable à la mesure des différents paramètres hémodynamiques coronaires (FFR, CFR et IMR) en augmentant la réserve coronaire à son seuil maximal (voir figure 2), est induite par injection de l'adénosine en intra-coronaire à raison de 15 cc dans le réseau gauche et 10 cc dans le réseau droit, répétée trois fois.
- La pression proximale (Pa) et la pression distale (Pd) en aval de la lésion (au minimum 3 cm en aval de la lésion au niveau des deux

tiers distaux de l'artère concernée) ainsi que le temps moyen du transit de flux en hyperhémie (Th) sont ainsi recueillis sur la console.

- La pression des collatérales (Pw) peut être obtenue lors de la première inflation du ballon durant l'angioplastie.
- Le recueil et l'analyse des ondes de thermo-dilution ainsi que le calcul des différents paramètres s'effectue à l'aide de « the RADI analyzer software package[®], Saint Jude Medical[®]».
- Les différents paramètres sont calculés ainsi ¹²⁰ :
 - $CFR = T_b/T_h$
 - $FFR = P_d/P_a$
 - $IMR = P_d \times T_h$.
- Ces paramètres seront mesurés après l'angioplastie exactement selon le même protocole.
- Une attention particulière est retenue pour s'assurer que le capteur de pression soit dans la même position entre les mesures afin d'éviter les erreurs d'acquisition du temps de transit.
- L'hyperhémie dans ce travail est provoquée par l'injection en intra coronaire de l'adénosine et non en perfusion intraveineuse continue à raison de 140µg/kg/min puisque la voie intra coronaire a montré qu'elle provoquait une hyperhémie maximale semblable à la voie intraveineuse.^{255,256} Cette voie intra coronaire est également retenue par le rapport de la Haute Autorité de santé (France) dans son rapport sur la FFR en 2015.²⁵⁷

d. Suivi :

- Il est assuré durant les 24 heures suivant l'ATL. Un ECG est réléié immédiatement après l'ATL et avant la sortie. Un dosage de taux de troponines est effectué avant la sortie afin de détecter un infarctus périprocédural. la définition de l'infarctus péri-procédural a été maintes fois revisitée et a été retenus comme une élévation de plus de trois fois le 99^{ème} percentile.²⁶⁵ Nous avons retenu la dernière définition publiée dans les recommandations européennes en 2012 comme une élévation au-delà de 5 fois le 99^{ème} percentile.³²⁶

6. 6. 2 Facteurs étudiés

a. Critère de jugement:

L'atteinte de la microcirculation dans notre travail est définie par un IMR > 27. L'IMR est reconnu comme un indice fiable traduisant l'atteinte de la microcirculation coronaire. Il est validé chez l'homme et est indépendant des conditions de charges et des sténoses épicaudiques. Les patients dont l'IMR post angioplastie se situe au tertile le plus haut sont considérés comme ayant une dysfonction de la microcirculation.^{248,259} Nous avons retenu un IMR \geq 27 comme significatif d'une atteinte de la microcirculation puisque ce seuil a été considéré comme fortement prédictif d'un infarctus péri procédural.²⁴⁷

b. Facteurs prédictifs:

Les facteurs prédictifs de l'atteinte de la MC coronaire sont définis comme suit :

- Épidémiologiques :
 - Le sexe masculin ou féminin.
 - Le diabète : retenu si la glycémie à jeûn est supérieure à 1.26 g/l contrôlé à deux reprises selon la American Diabetic Association (ADA) ou si le patient est sous thérapeutique antidiabétique.
 - L'hypertension artérielle : mesurée au repos, chez un patient en position couchée ou en position assise depuis au moins 5 minutes avec un brassard adapté à la taille de son bras et au moyen d'un appareil validé. Elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg selon la JNC8²⁶⁰ ou si le patient est sous thérapeutique antihypertensive.
 - Dyslipidémie : l'hypercholestérolémie est définie par un taux de cholestérol à jeûn depuis au moins 12 heures supérieur à 2 g/l ou par un traitement hypolipémiant en cours. Un taux de HDL (High Density Lipoprotein cholesterol) supérieur à 0.4 g/l chez l'homme et supérieur à 0.5 g/l chez la femme est considéré comme valeur normale. Un taux de triglycérides (TG) supérieur à 1.5 g/l est considéré comme pathologique. Un taux de LDL (Low Density Lipoprotein

cholesterol) calculé selon la méthode de Friedewald : $LDL=CT-(HDL+TG/5)$ supérieur à 1.6 g/l est considéré comme pathologique.²⁶¹

- Le tabagisme avoué : le tabac à fumer est quantifié en paquets-années. Le patient dont le sevrage date de moins d'un an est considéré comme fumeur.²⁶² Le tabac à chiquer est difficilement quantifiable du fait qu'il n'est souvent pas avoué et de l'inexistence de critères à ce sujet.
- L'indice de masse corporelle (IMC) : il s'agit du rapport du poids du patient en kilogrammes rapporté à sa taille en mètres carré (Kg/m^2). La surcharge pondérale est définie par une valeur d'IMC de 25 à 29.9 Kg/m^2 et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30 Kg/m^2 .^{263,264}
 - Électro-cardiographiques : afin d'apprécier :
 - Le rythme sinusal défini par la présence d'une onde P devant chaque complexe QRS positive en DII avec un espace PR constant. La fibrillation auriculaire est définie par la disparition des ondes P qui sont remplacées par une trémulation de la ligne isoélectrique (ondes f).
 - Une hypertrophie ventriculaire gauche retenue devant un indice de Cornell (onde R en AVL+ onde S en V3) supérieur à 20mm chez la femme et 28 mm chez l'homme.
 - Les troubles de repolarisation de type modifications du segment ST ou inversion de l'onde T.
 - Écho-cardiographiques :
 - La masse ventriculaire gauche (MVG) calculée selon la formule de l'American Society of Echocardiography : **Masse VG=0.8 [1,04 (DTD +SIV+PP)³ – DTD³]+ 0,6**. Une HVG est retenue si la MVG est supérieure à 110 g chez l'homme et 95 g chez la femme selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE).
 - Une dysfonction systolique du VG est définie par une fraction d'éjection (FE) calculée selon la méthode de Simpson inférieure à 50 %.
 - Les troubles de la cinétique segmentaire (hypicinésie, akinésie ou dyskinésie) seront reportés s'ils sont présents ou pas selon l'appréciation de l'opérateur.
 - Biologiques :
 - Numération formule sanguine : taux de globules blancs [taux normal : 4000-10000/ mm^3], taux de plaquettes [taux normal : 150000-450000/ mm^3], taux d'hémoglobine [taux normal 13-17.5 g/dl chez l'homme et 11.5-15.5 g/dl chez la femme).

- Dosage de la protéine C-Réactive (CRP) : un seuil > 6mg/l est considéré comme élevé.
- Dosage de la créatinémie avec calcul de la clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault pour les patients âgés de moins de 65 ans ($[(140 - \text{âge en années} / 7,2 * \text{créatinine en mg/l}] * \text{poids en kg} * 0,85$ (si sexe féminin)) ou la formule de MDRD (modification of Diet in Renal Disease) pour les patients âgés de plus de 65 ans ($186 * (\text{Créat} / 88,4)^{-1,154} * \text{Age}^{-0,203} * (0,742 \text{ si sexe féminin}) * (1,212 \text{ si sujet noir})$). Une valeur de la clairance à la créatinine en dessous de 80 ml/mn définit une insuffisance rénale selon les recommandations de l’OMS. C’est cette valeur qui est retenue dans notre travail.
- Procéduraux :
 - Pré dilatation ou non.
 - Diamètres et longueurs des ballons en pré-dilatation : le diamètre varie de 0.5 à 03 mm. La longueur varie de 06 à 30 mm.
 - Nombre d’inflations en pré-dilatation.
 - Types et nombre de stents utilisés par patient.
 - Diamètres et longueurs des stents implantés : les diamètres utilisés sont 2.5, 2.75, 3.0 et 3.5 mm. Les longueurs utilisées sont : 09, 12, 15, 18, 23, 28, 30, 34 et 38mm.
 - Post dilatation ou non.
 - Diamètres et longueurs des ballons en post-dilatation,
 - Nombre d’inflations en post dilatation.

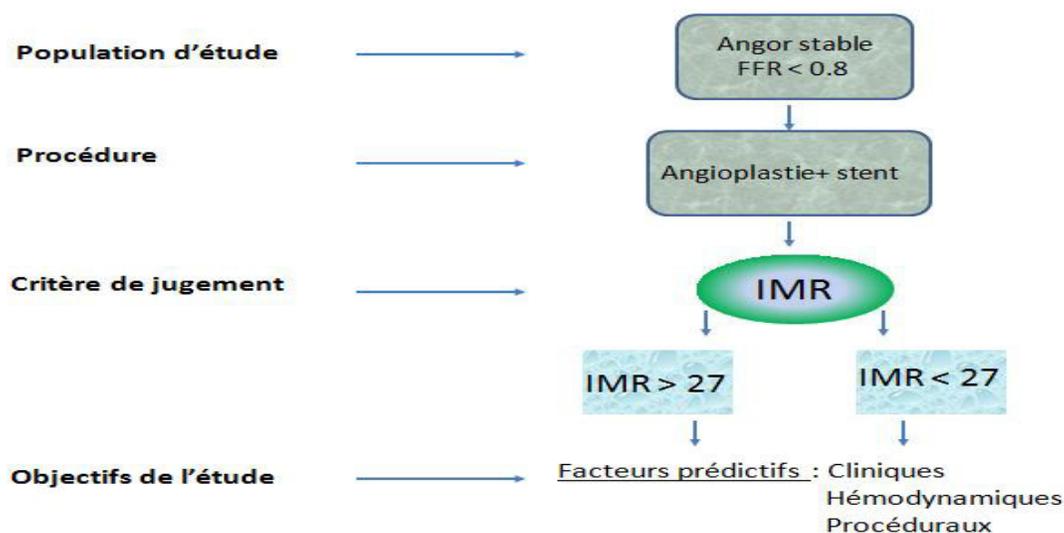


Figure4: Récapitulatif du protocole de l'étude

6. 6. 3. Recueil des données

Se fait sur une fiche d'observation pour chaque patient inclus (annexe1).

Avant l'angioplastie :

- Données démographiques du patient (sexe ; date de naissance ; poids en kilogrammes (kg) et taille en centimètres (cm) ; calcul de son Body Masse Index (BMI) qui est le rapport du poids (kg) sur le carré de la taille (cm) ; wilaya de résidence).
- Facteurs de risque cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie tabagisme, statut hormonal chez les femmes et statut hémodynamique (pression artérielle et fréquence cardiaque).
- Liste détaillée et exhaustive de la thérapeutique notamment : les antiagrégants plaquettaires (aspirine et clopidogrel) ; les bêtabloquants (BB-) ; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ; les bloqueurs de récepteurs AT2 de l'angiotensine (ARA2) ; les inhibiteurs calciques (IC) ; les diurétiques et les statines.
- Bilan biologique : NFS; CRP; dosage de la créatinémie avec calcul de la clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault pour les patients âgés de moins de 65 ans ou la formule de MDRD (modification of Diet in Renal Disease) pour les patients âgés de plus de 65 ans; bilan lipidique complet comprenant le taux CT, le taux de HDL, le taux de TG et le taux de LDL.
- Analyse de l'électrocardiogramme : le rythme (sinusal ou non) ; une hypertrophie ventriculaire gauche (indice de Cornell (onde R en AVL+ onde S en V3) supérieur à 20mm chez la femme et 28 mm chez l'homme) ; des troubles de la repolarisation à type de modifications du segment ST ou inversion de l'onde T.
- Description de l'échocardiographie doppler : la masse ventriculaire gauche (MVG) : une HVG est retenue si la MVG est supérieure à 110 g chez l'homme et 95 g chez la femme selon les recommandations de l'American Society of Echography (ASE) ; ainsi que la fraction d'éjection (FE) du VG (une dysfonction systolique du VG est définie si la FE est inférieure à 50 %). Enfin, les troubles de la cinétique segmentaires (hypocinésie, akinésie ou dyskinésie) seront reportés si présents ou non.

Durant l'angioplastie :

- Type de voie d'abord : fémorale ou radiale.
- Type d'antiagrégant plaquettaire (aspirine et /ou Clopidogrel).
- Dose de charge d'antiagrégants plaquettaires ou pas.
- Artère coronaire à dilater : le tronc commun gauche (TCG) ; l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) ; la circonflexe (CX) ; la bissectrice (BX) et la coronaire droite (CD).
- Préciser s'il s'agissait d'une angioplastie de bifurcation ou non.
- Mesures de la FFR, CFR et IMR.
- Si pré dilatation : préciser la taille et la longueur du ballon ainsi que le nombre d'inflations.
- Type de stent actif ou non actif ; sa marque commerciale ; sa taille et sa longueur ainsi que le nombre de stents utilisés.
- Si post dilatation : préciser la taille et la longueur du ballon ainsi que le nombre d'inflations.

Après l'angioplastie :

- Mesures de la FFR, CFR et IMR en fin de procédure.
- Symptomatologie (douleur thoracique) post angioplastie immédiate et 24 heures après.
- Électrocardiogramme post angioplastie immédiate et 24 heures après : préciser le rythme (sinusal ou pas) et les troubles de la repolarisation (mouvements de segment ST, inversion de l'onde T).
- Taux de troponines ultra sensibles mesuré à 18-24 heures après angioplastie.

6.6.4. Analyse statistique

a. Présentation des résultats :

Les statistiques descriptives usuelles seront utilisées pour décrire chaque paramètre étudié :

- Variables qualitatives : pourcentages et nombre de patients considérés.
- Variables quantitatives : moyenne arithmétique, déviation standard de la variable, minimum, maximum, médiane et nombre de patients considérés.

Les différents paramètres d'intérêt seront donnés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les variables quantitatives «Age....» seront transformées en variables qualitatives ordinales.

b. Conduite de l'analyse :

Pour l'ensemble des tests, un seuil de significativité à 0.05 sera retenu. Tous les tests seront réalisés en situation bilatérale.

La comparaison des groupes de sujets fera appel :

- Au test de χ^2 dans le cas de la comparaison de deux variables qualitatives (tranches d'âge, sexe, comorbidités associées...) ;
- Au test de student et/ou test d'analyse de la variance pour la comparaison d'une variable quantitative et d'une variable qualitative (âge moyen, IMC....) et au test de U de Mann Whitney dans le cas d'inégalité des variances ou si la distribution ne suit pas la loi normale.
- A la corrélation entre l'IMR pré et post angioplastie.

La conduite de l'analyse comprendra :

- Une description des sujets ayant bénéficié d'une angioplastie durant la période de l'étude : âge, sexe, poids, taille, comorbidité associée, tabagisme, symptomatologie clinique, thérapeutiques prescrites, paramètres hémodynamiques et anatomiques ;
- Les paramètres étudiés seront donnés avec leur intervalle de confiance à 95 % ;
- Une analyse univariée avec comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant une atteinte de la microcirculation à ceux ne présentant pas d'atteinte ;
- Une analyse multivariée faisant appel à la régression logistique afin de calculer les risques relatifs ajustés des différents facteurs prédictifs.

RESULTATS

CHAPITRE 7 : RESULTATS

7. 1. INTRODUCTION

Pour répondre aux objectifs de notre étude, nous avons inclus 52 patients qui présentaient une FFR positive (inférieure à 0.8), parmi les 77 patients souffrant d'angor stable, chez qui l'indication de la FFR était retenue entre mars 2015 et décembre 2016.

Ces patients ont donc tous bénéficié d'une angioplastie coronaire ad hoc avec succès et mise en place d'au moins un stent.

La mesure de l'IMR est réalisée avec succès pour tous les patients avant et après angioplastie.

18 patients parmi les 52 inclus ont présenté un IMR supérieur à 27.

Le suivi de ces patients était de 24 heures. Le dosage du taux de troponine est réalisé pour tous les patients avant la sortie.

L'échocardiographie doppler est réalisée également avant la sortie pour tous les patients afin d'apprécier la fraction d'éjection du VG. Cependant, ce paramètre n'a pas été inclus dans l'analyse des résultats. Nous pensons que l'effet délétère de l'atteinte de la MC et/ou l'effet bénéfique de la revascularisation sur la fonction globale du VG ne peuvent être estimés qu'au-delà de quatre semaines.

Dans un premier temps, nous exposerons une analyse descriptive de la population étudiée, ainsi que les paramètres relatifs à l'angioplastie.

Ensuite, l'analyse des résultats en univariée d'abord (pour les facteurs prédictifs et les facteurs associés) pour finir avec une analyse par régression logistique.

7. 2. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

a. Sexe

| Sexe du patient | Effectifs | Pourcentage |
|-----------------|-----------|-------------|
| Masculin | 42 | 80.8% |
| Féminin | 10 | 19.2% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau 1: Répartition des patients selon le sexe

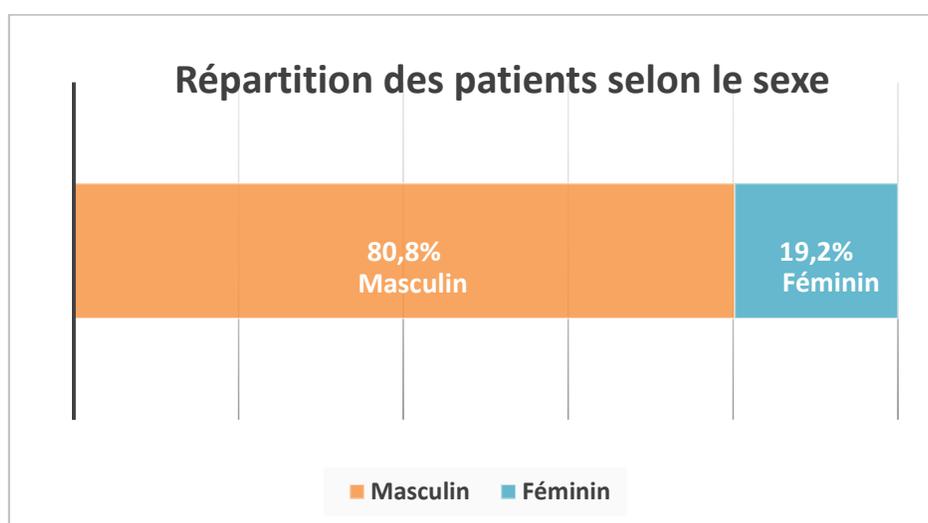


Figure 5: Répartition des patients selon le sexe

Commentaire :

Les quatre cinquièmes de la population étaient représentés par des hommes.

La prédominance masculine était nette avec un sexe ratio de 4.2.

b. Âge

| | Moyenne | Mode | Ecart-type | Minimum | Maximum |
|-----|-----------|--------|------------|---------|---------|
| Âge | 62.29 ans | 59 ans | 9.736 ans | 40 ans | 79 ans |

| Tranches d'âge | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------|-----------|-------------|
| Moins de 50 ans | 6 | 11.5% |
| De 50 à 60 ans | 12 | 23.1% |
| Au-delà de 60 ans | 34 | 65.4% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau II: Répartition des patients selon l'âge

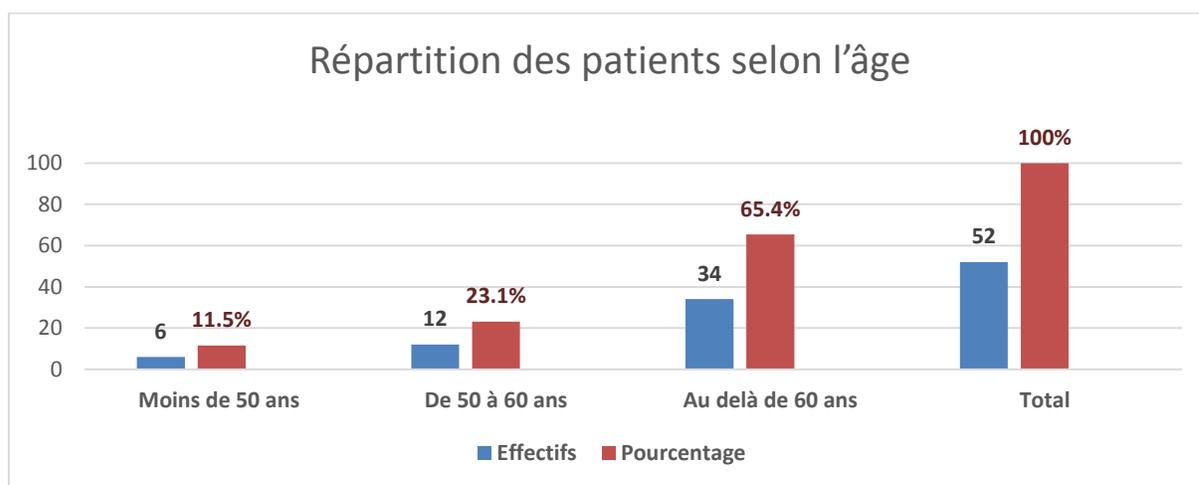


Figure6: Répartition des patients selon l'âge

Commentaire :

La moyenne d'âge de la population était de 62 ans avec des extrêmes entre 40 et 79 ans.

Près de deux tiers des patients étaient âgés de plus de 60 ans.

Les sujets de moins de 50 ans ne représentaient que 11.5%.

c. Lieu de résidence

| Lieu de résidence | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------|-----------|-------------|
| Blida | 14 | 26.9% |
| Autre | 38 | 73.1% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau III: Répartition des patients selon le lieu de résidence

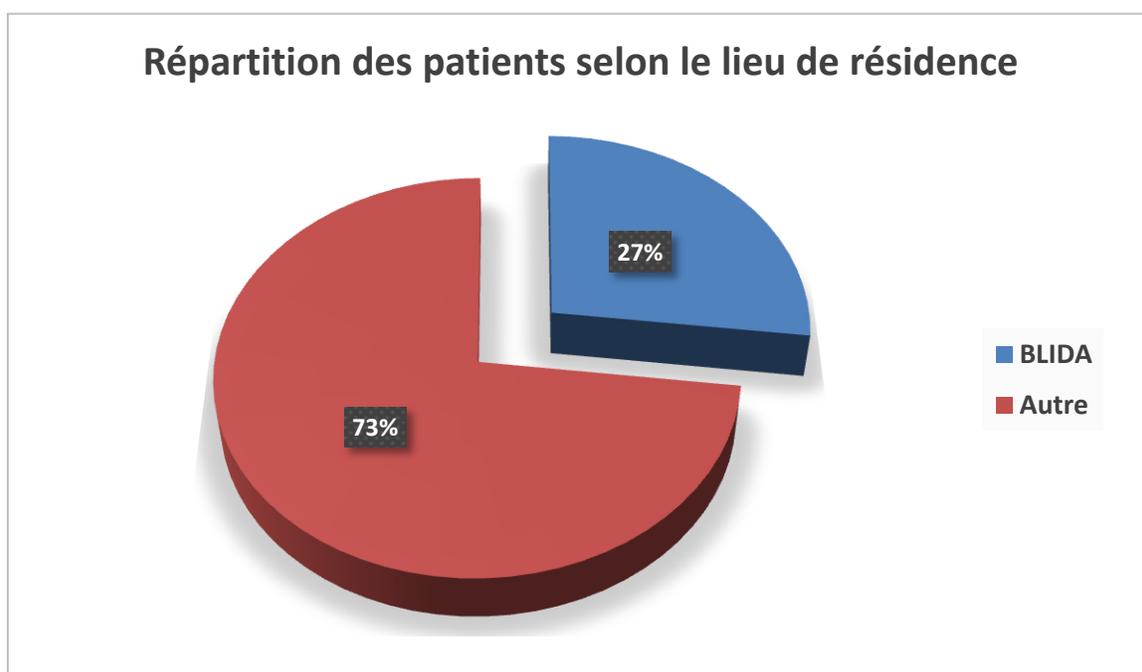


Figure 7: Répartition des patients selon le lieu de résidence

Commentaire :

Près de un patient sur quatre seulement résidait dans la wilaya de Blida.

Les trois quarts des patients résidaient hors wilaya de Blida.

d. Hypertension artérielle

| HTA | Effectifs | Pourcentage |
|-------|-----------|-------------|
| Oui | 39 | 75% |
| Non | 13 | 25% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau IV : Répartition des patients selon l'HTA

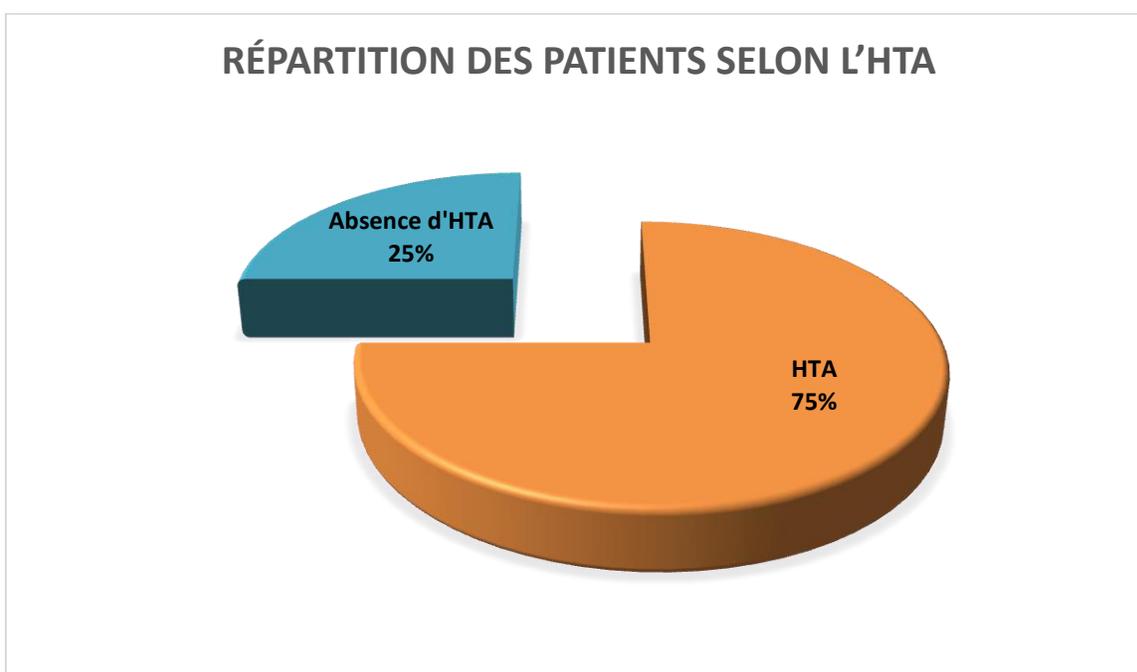


Figure 8 : Répartition des patients selon l'HTA

Commentaire :

L'hypertension artérielle affectait les trois quarts de la population d'étude.

e. Influence de l'âge sur l'hypertension artérielle

| L'âge | HTA | | Total |
|-------------------|-------|-------|-------|
| | Oui | Non | |
| Moins de 50 ans | 66.7% | 33.3% | 100% |
| De 50 à 60 ans | 50% | 50% | 100% |
| Au-delà de 60 ans | 85.3% | 14.7% | 100% |
| Total | 75% | 25% | 100% |

Tableau V: influence de l'âge sur l'HTA

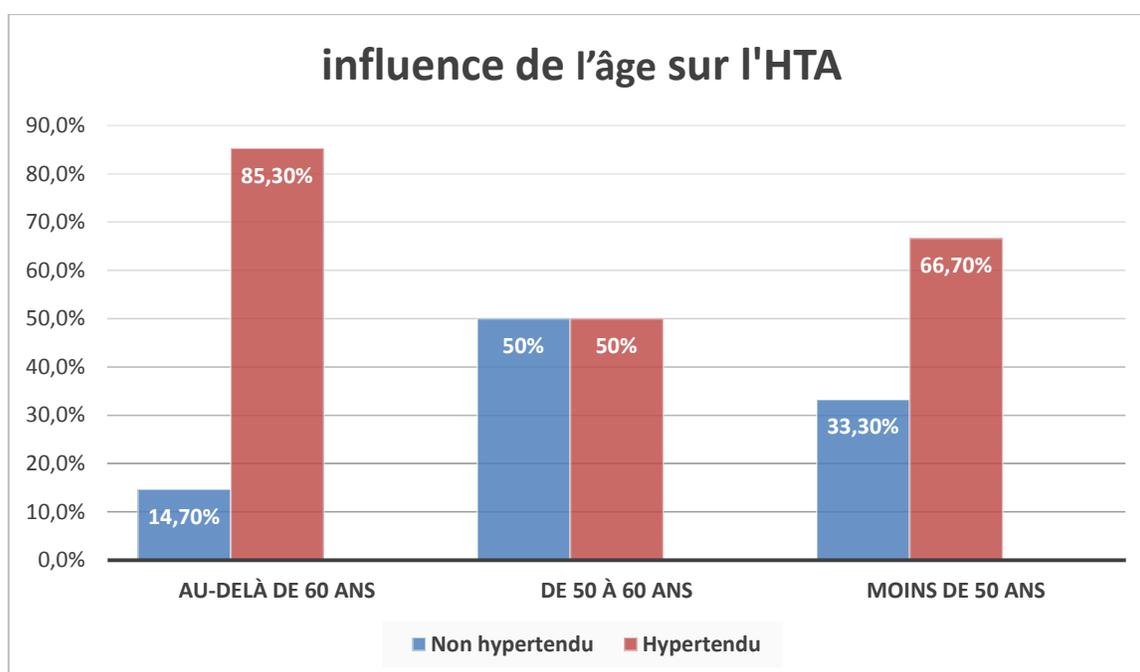


Figure 9: influence de l'âge sur l'HTA

Commentaire :

L'hypertension artérielle affectait surtout les sujets âgés au-delà de 60 ans.

Elle concernait plus de 85% des patients âgés de plus de 60ans.

66,7% des patients âgés de moins de 50 ans étaient hypertendus.

L'hypertension artérielle touchait de manière égale les patients âgés entre 50 et 60 ans.

f. Diabète

| Diabète | Effectifs | Pourcentage |
|---------|-----------|-------------|
| Oui | 29 | 55.8% |
| Non | 23 | 44.2% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau VI : Répartition des patients selon le diabète

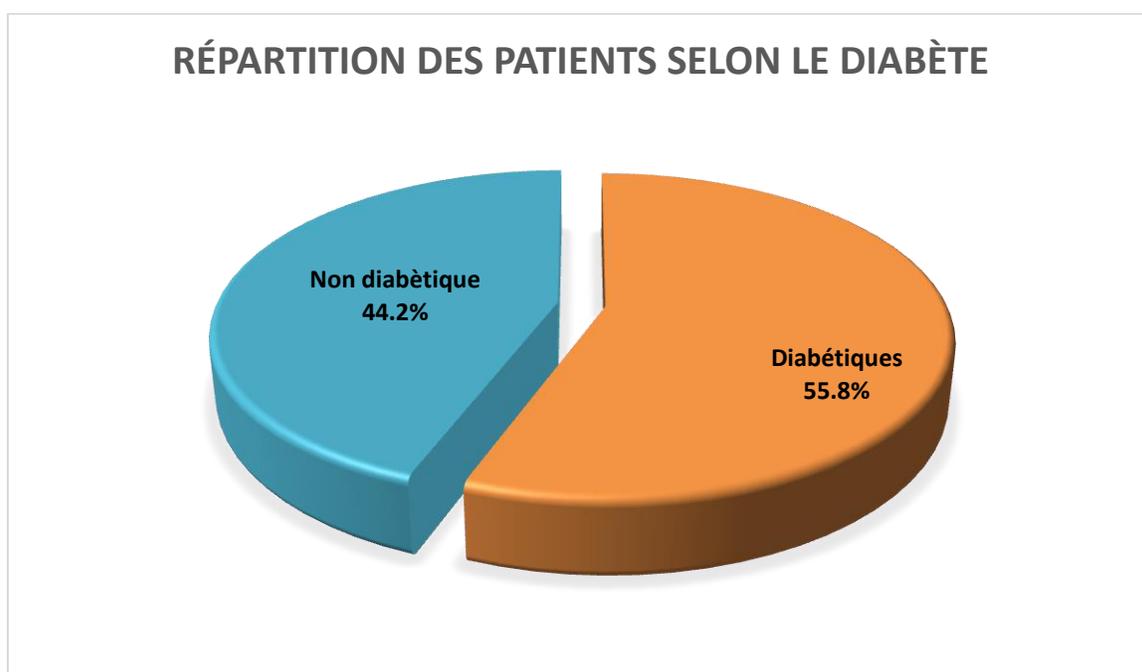


Figure 10 : Répartition des patients selon le diabète

Commentaire :

Plus que la moitié de la population étudiée était des diabétiques.

g. Cholestérolémie totale

| Cholestérol total | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------|-----------|-------------|
| Elevé | 5 | 9.6% |
| Normale | 47 | 90.4% |

Tableau VII: Répartition des patients selon le taux de cholestérol total

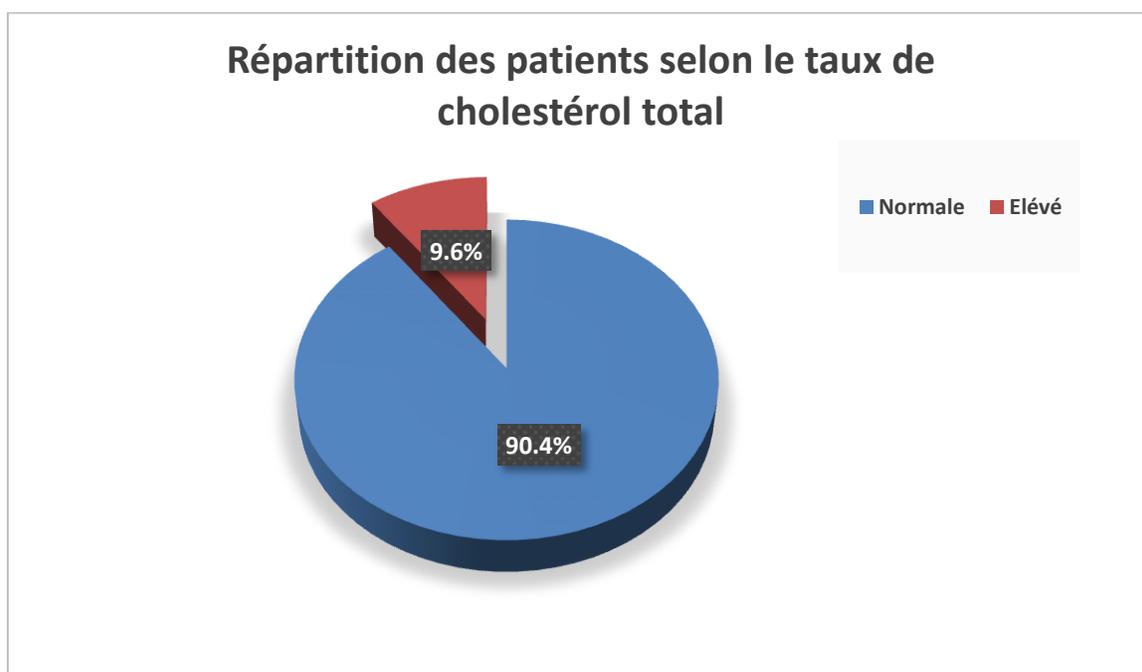


Figure 11: Répartition des patients selon le taux de cholestérol total

Commentaire :

L'hypercholestérolémie ne concernait qu'un patient sur dix.

h. Fractions de cholestérol

| Fractions de cholestérol | Bas | Correct | Elevé |
|--------------------------|-------|---------|-------|
| HDL | 63.5% | 36.5% | |
| TG | | 80.8% | 19.2% |
| LDL | | 92.2% | 3.8% |

Tableau VIII: Répartition selon les fractions du cholestérol

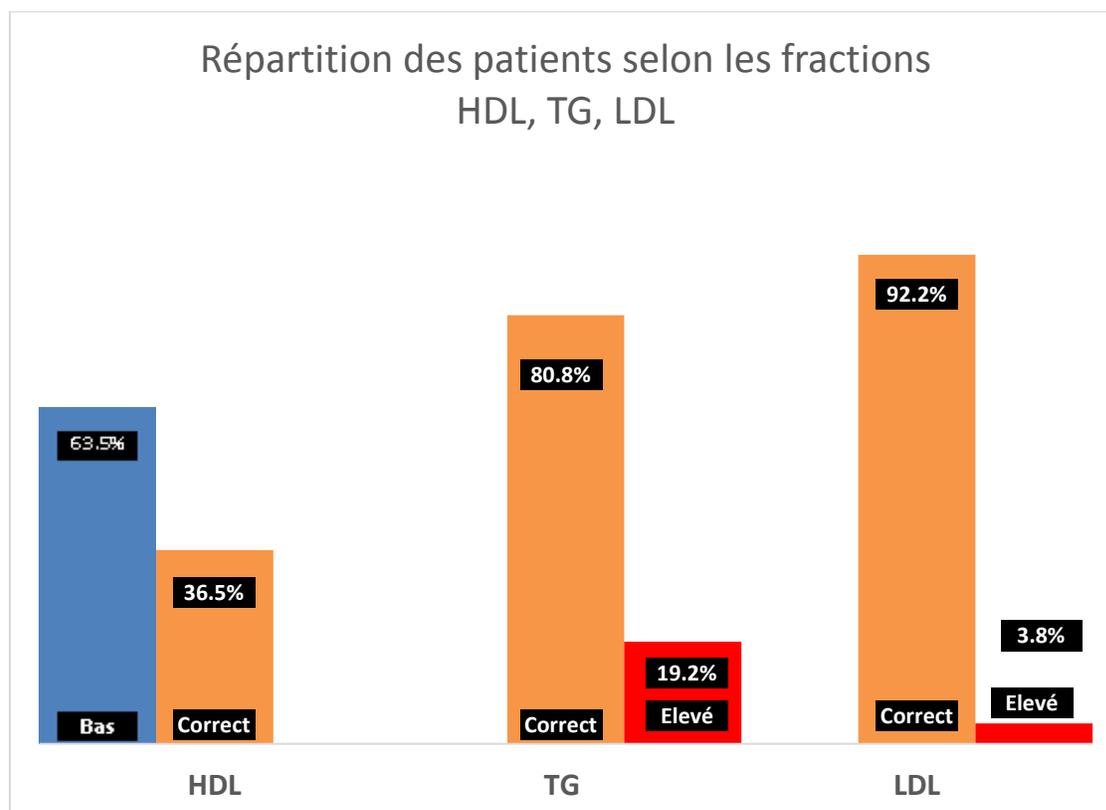


Figure 12: Répartition selon les fractions du cholestérol

Commentaire :

Le HDL cholestérol n'était correct que chez 36.5% de patients.

Le LDL cholestérol était correct chez neuf patients sur dix de la population étudiée.

Les triglycérides étaient augmentés chez plus de 20% des patients.

i. Indice de masse corporelle

| IMC | Effectifs | Pourcentage |
|----------|-----------|-------------|
| Normale | 21 | 40.4% |
| Surpoids | 20 | 38.5% |
| Obésité | 11 | 21.1% |
| Total | 52 | 100% |
| Min | Moyenne | Max |
| 18.82 | 26.6 | 38.43 |

Tableau IX: répartition des patients selon IMC

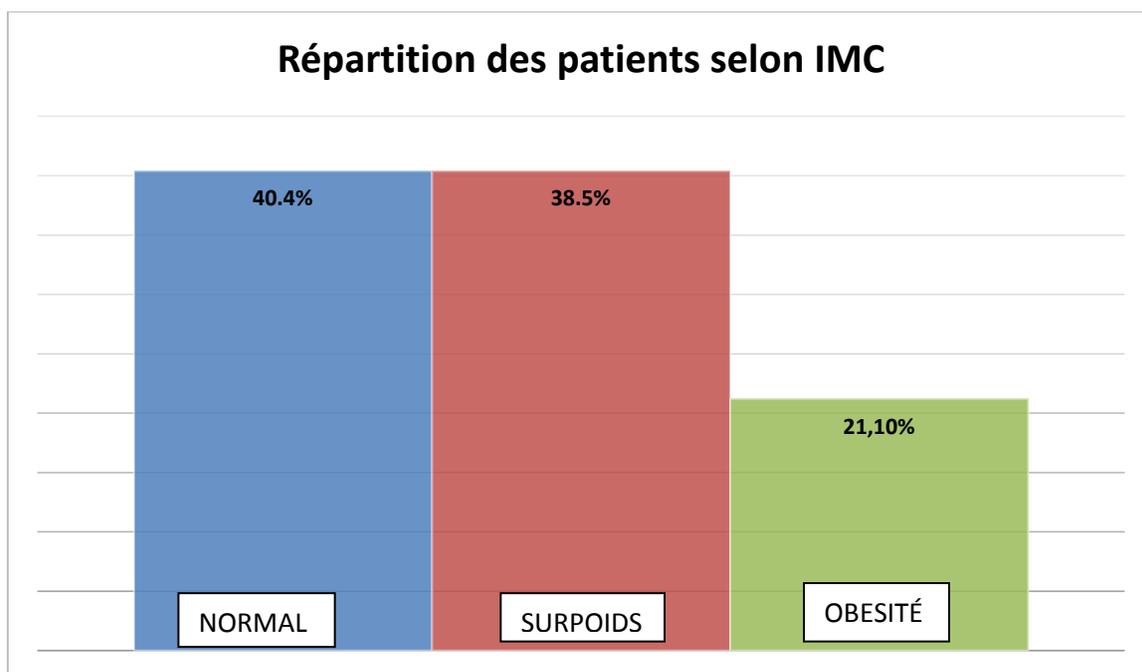


Figure 13: répartition des patients selon IMC

Commentaire :

Plus d'un tiers de la population étaient en surpoids.

Un patient sur cinq était obèse.

j. Influence de l'âge sur le poids

| L'âge | IMC | | | Total |
|-------------------|--------|----------|---------|-------|
| | Normal | Surpoids | Obésité | |
| Moins de 50 ans | 33.3% | 50% | 16.7% | 100% |
| De 50 à 60 ans | 75% | 25% | 0% | 100% |
| Au-delà de 60 ans | 29.4% | 41.2% | 29.4% | 100% |
| Total | 40.4% | 38.5% | 21.2% | 100% |

Tableau X : Répartition des patients selon l'âge et le poids

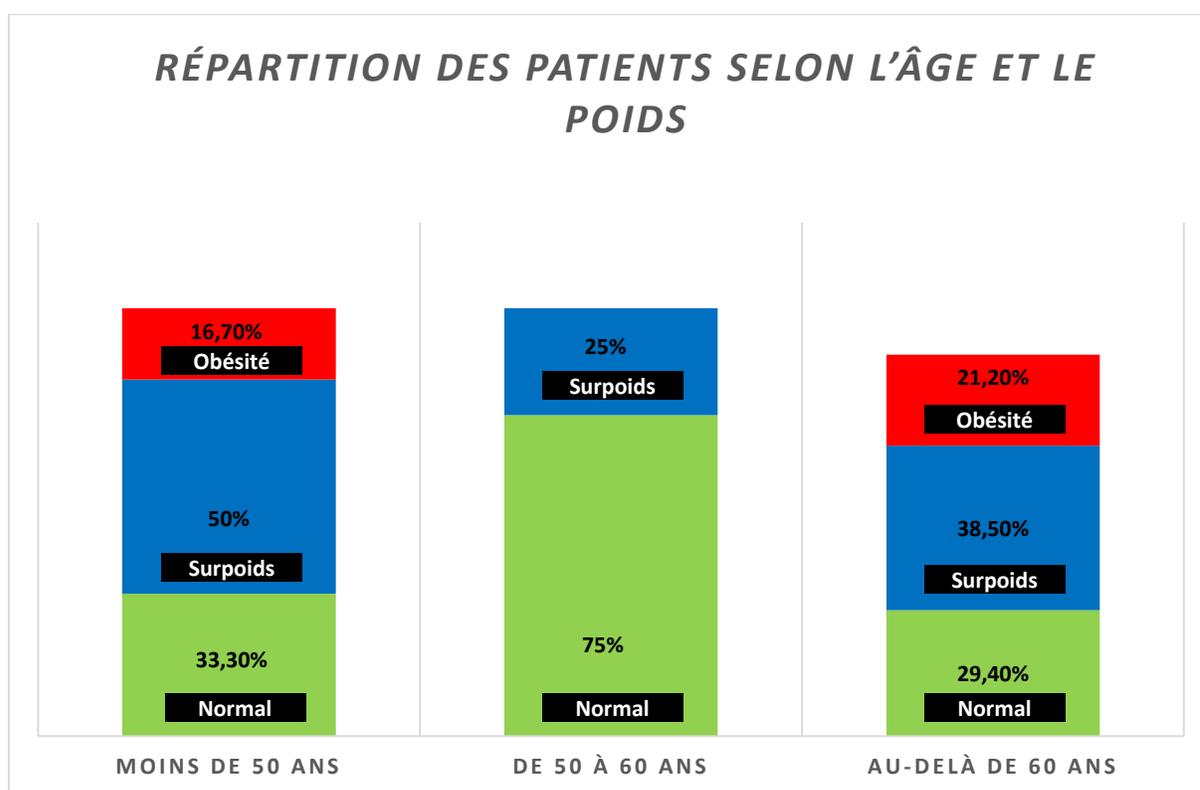


Figure 14 : Répartition des patients selon l'âge et le poids

Commentaire :

Le surpoids était présent dans les trois tranches d'âge.

L'obésité était plus présente dans la population âgée de plus de 60 ans avec un taux de 21.2%.

k. Tabagisme

| Tabagisme | Effectifs | Pourcentage |
|-----------|-----------|-------------|
| Oui | 15 | 28.8% |
| Non | 37 | 71.2% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XI : Répartition des patients selon le tabagisme

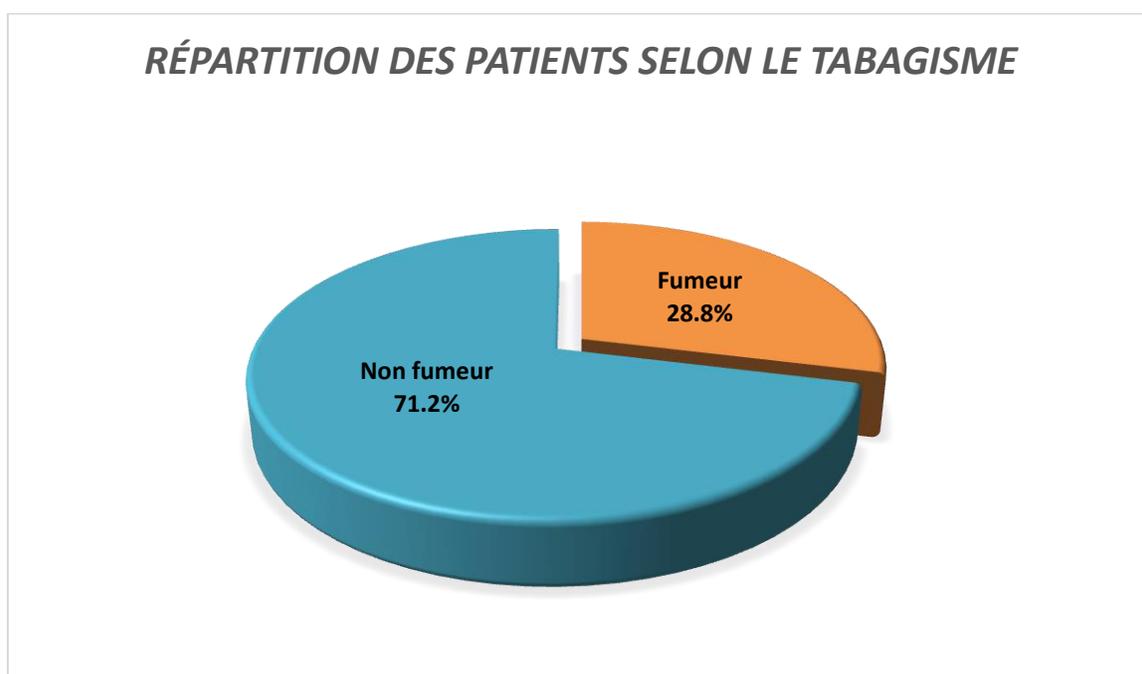


Figure 15 : Répartition des patients selon le tabagisme

Commentaires :

Le tabagisme concernait près du tiers de la population étudiée.

I. Tabagisme selon le sexe

| | Masculin | Féminin | Total |
|-------------|----------|---------|-------|
| Fumeurs | 100% | 00% | 100% |
| Non fumeurs | 73% | 27% | 100% |
| Total | 100% | 100% | 100% |

Tableau XII : Répartition des patients selon le sexe et le tabagisme

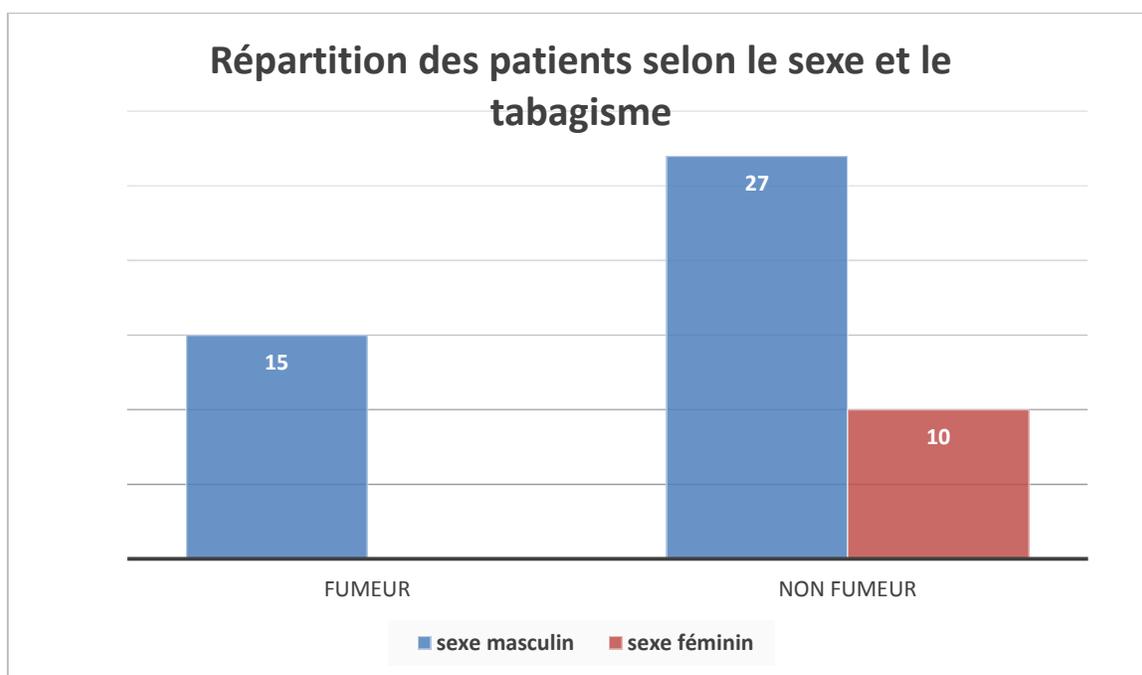


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe et le tabagisme

Commentaire :

Le tabagisme concernait exclusivement le sexe masculin de la population étudiée.

m. Facteurs de risque cardiovasculaires

| FDR Cvx | Oui | Non | Total |
|--------------|--------|----------|---------|
| HTA | 75% | 25% | 100% |
| Diabète | 55.8% | 44.2% | 100% |
| Tabac | 28.8% | 71.2% | 100% |
| Dyslipidémie | 9.6% | 90.4% | 100% |
| IMC | Normal | Surpoids | Obésité |
| | 40.4% | 38.5% | 21.2% |
| | | | 100% |

Tableau XIII: répartition des patients selon les facteurs de risque cardio-vasculaire

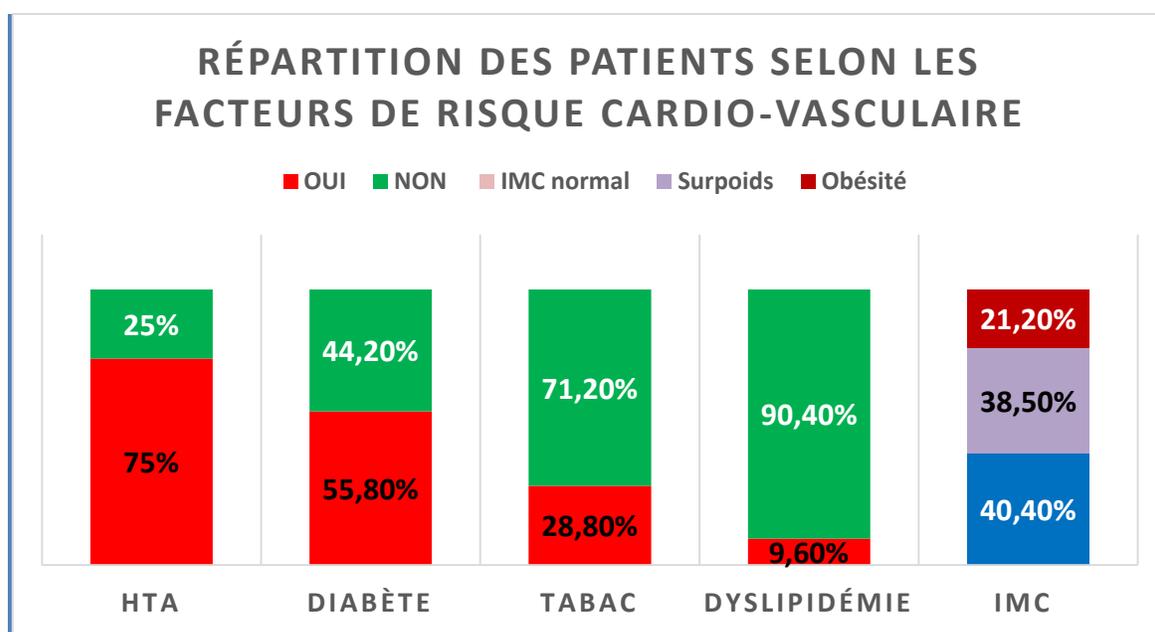


Figure 17 : répartition des patients selon les facteurs de risque cardio-vasculaire

Commentaire :

L'hypertension artérielle représentait le facteur de risque prédominant concernant près de trois patients sur quatre.

Les diabétiques représentaient plus que la moitié de la population étudiée.

Le tabagisme, exclusivement masculin, concernait près d'un tiers de la population étudiée.

La dyslipidémie affectait seulement un patient sur dix.

7. 3. CARACTERISTIQUES ECG, ETT ET BIOLOGIQUES

a. Eléctrocardiogramme

| ECG | Effectif | Pourcentage |
|----------------------------|----------|-------------|
| HVG | 1 | 1.9% |
| Troubles de repolarisation | 10 | 19.2% |
| ≥ deux signes | 1 | 1.9% |
| Aucun | 40 | 76.9% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XIV: Répartition des patients selon l'ECG

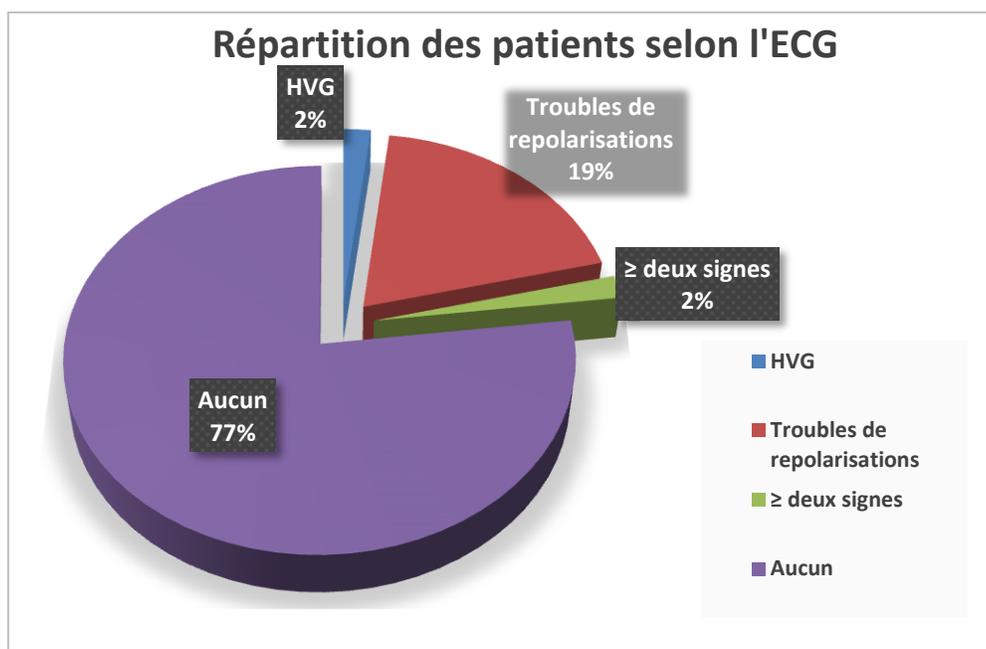


Figure 18 : Répartition des patients selon l'ECG

Commentaire :

Plus de trois quarts des patients présentaient un ECG sans anomalies.

Les troubles de la repolarisation concernaient un cinquième des ECG.

L'hypertrophie ventriculaire ne s'était exprimée que sur 2% des ECG.

b. Échocardiographie : hypertrophie ventriculaire gauche

| HVG | Effectifs | Pourcentage |
|----------|-----------|-------------|
| Absente | 36 | 69.2% |
| Présente | 16 | 30.8% |

Tableau XV: Répartition des patients selon l'HVG

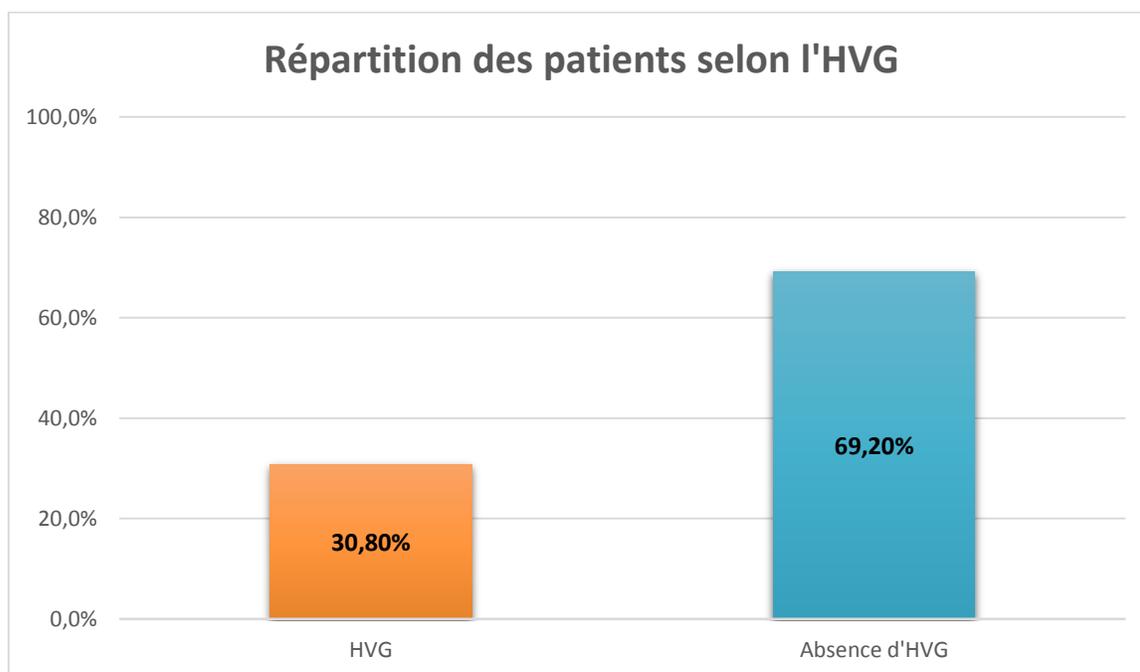


Figure 19 : Répartition des patients selon l'HVG

Commentaire :

L'hypertrophie ventriculaire gauche détectée en échocardiographie doppler concernait 30% de la population étudiée.

c. Échocardiographie : fraction d'éjection

| Fonction VG | Effectifs | Pourcentage |
|--------------|-----------|-------------|
| Altérée | 6 | 11.5% |
| Normale | 46 | 88.5% |
| FEVG Moyenne | FEVG Min | FEVG Max |
| 60.32 % | 20% | 78% |

Tableau XVI : Répartition des patients selon la fonction VG

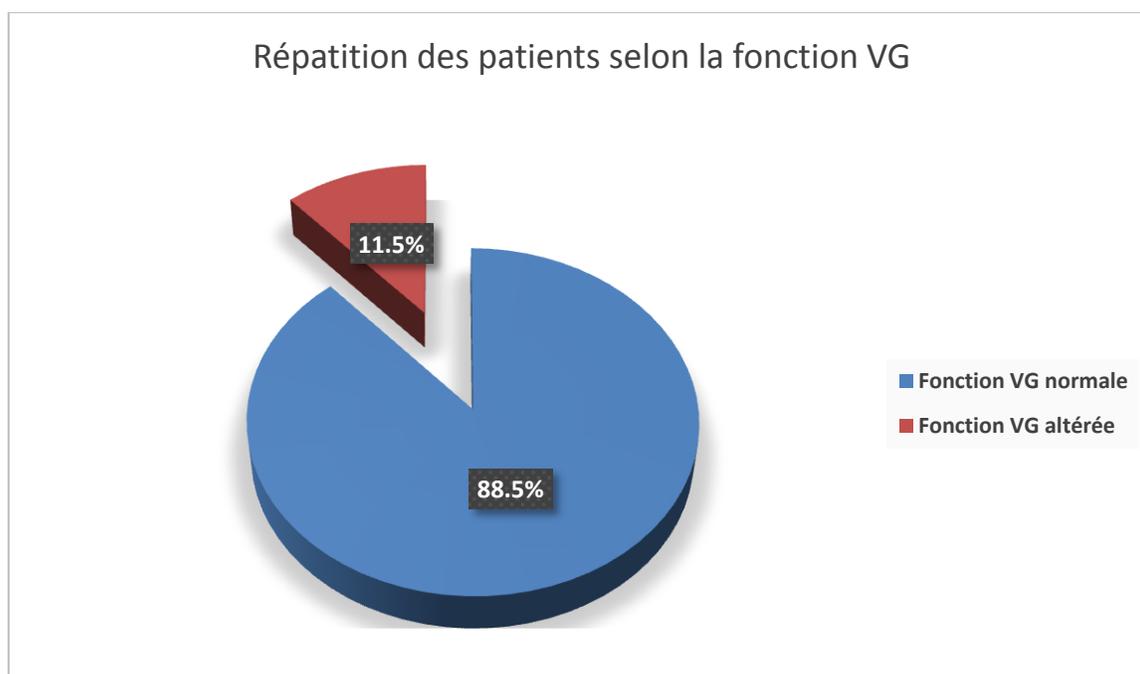


Figure 20 : Répartition des patients selon la fonction VG

Commentaire :

La fraction d'éjection du ventricule gauche était normale chez quatre patients sur cinq de la population étudiée.

La moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche était de 60.32% avec des extrêmes de 20% et de 70%.

d. Échocardiographie : cinétique segmentaire

| Troubles de la cinétique | Effectifs | Pourcentage |
|--------------------------|-----------|-------------|
| Présents | 16 | 30.8% |
| Absents | 36 | 69.2% |

Tableau XVII: Répartition des patients selon les troubles de la cinétique

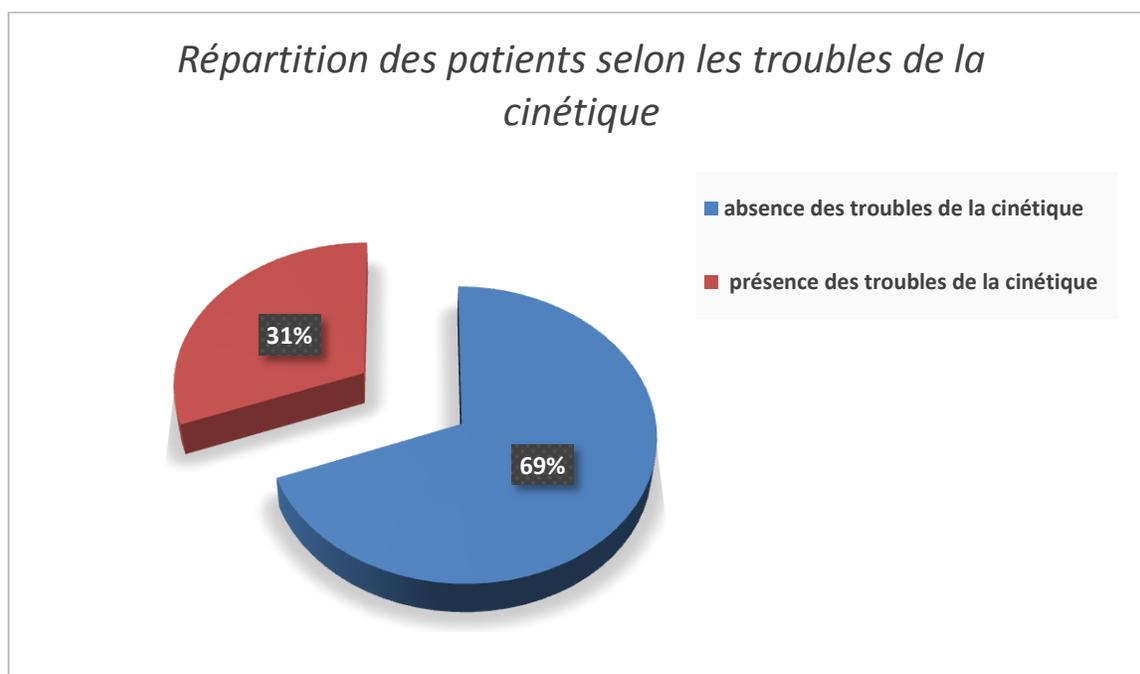


Figure 21: Répartition des patients selon les troubles de la cinétique

Commentaires :

Près d'un tiers des patients présentaient des troubles de cinétique segmentaire en échocardiographie doppler.

e. Fonction rénale

| La fonction rénale | Effectifs | Pourcentage |
|--------------------|-----------|-------------|
| Normale | 33 | 63.5% |
| Altérée | 19 | 33.5% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XVIII : Répartition des patients selon la fonction rénale

| Clairance à la créatinine selon Cockcroft et MDRD(ml/min) | Moyenne | Min | Max |
|---|---------|-------|--------|
| | 78.09 | 36.34 | 142.36 |

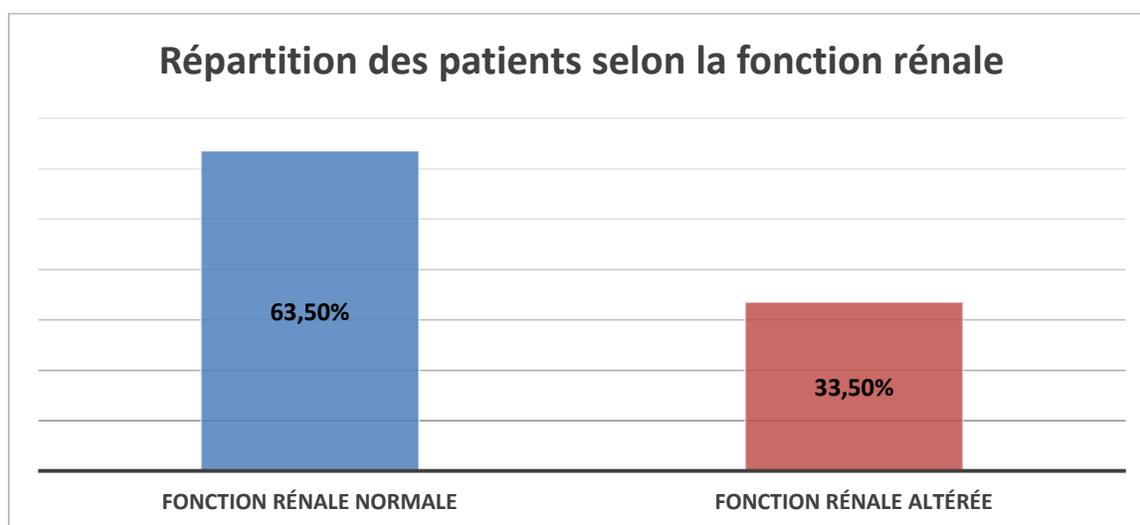


Figure 22 : Répartition des patients selon la fonction rénale

Commentaire :

Un tiers des patients présentaient une altération de la fonction rénale.

La moyenne de la clairance à la créatinine était de 78.09ml/min (ml/mi/1.73m²) avec des extrêmes de 36.34 et 142.36 ml/min (ml/min/1.73m²).

f. Protéine C réactive

| CRP | Effectifs | Pourcentage |
|---------|-----------|-------------|
| Normale | 44 | 84.6% |
| Elevée | 8 | 15.4% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XIX : Répartition des patients selon le taux de CRP

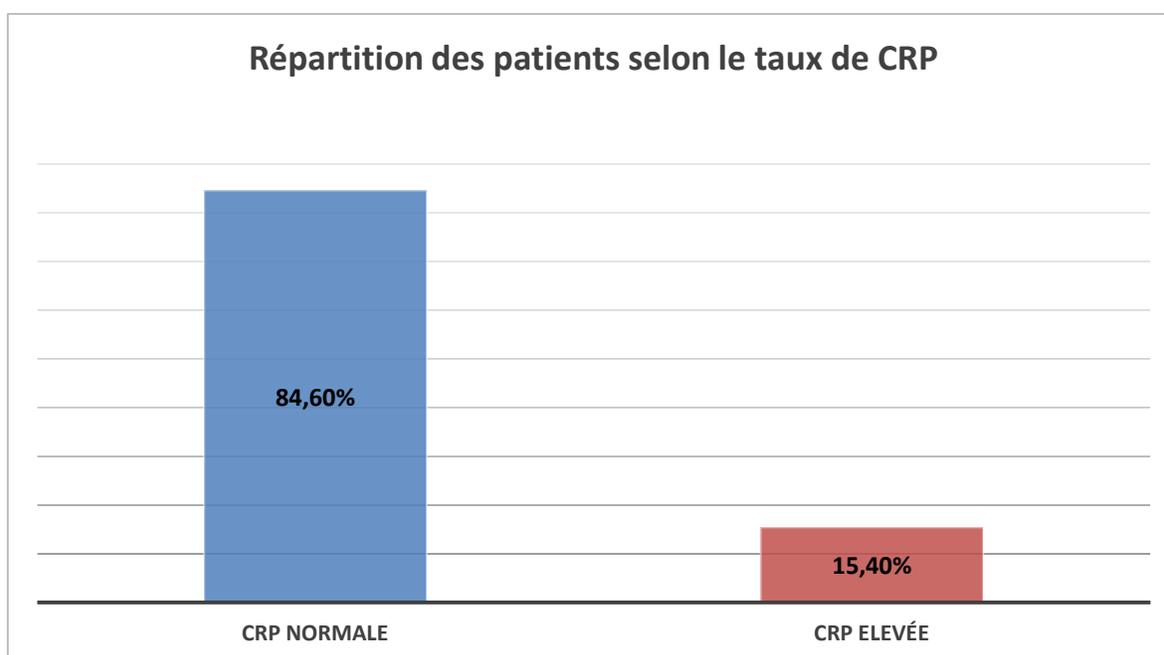


Figure 23 : Répartition des patients selon le taux de CRP

Commentaire :

Près de neuf patients sur dix présentaient un taux de CRP normal.

7. 4. L'ANGIOPLASTIE

7. 4. 1. Artères dilatées

| Artère coupable | Effectifs | Pourcentage |
|-----------------|-----------|-------------|
| IVA | 29 | 55.8% |
| CX | 8 | 15.4% |
| CD | 13 | 25% |
| ≥ 2 artères | 2 | 3.8% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XX: Répartition des patients selon l'artère dilatée

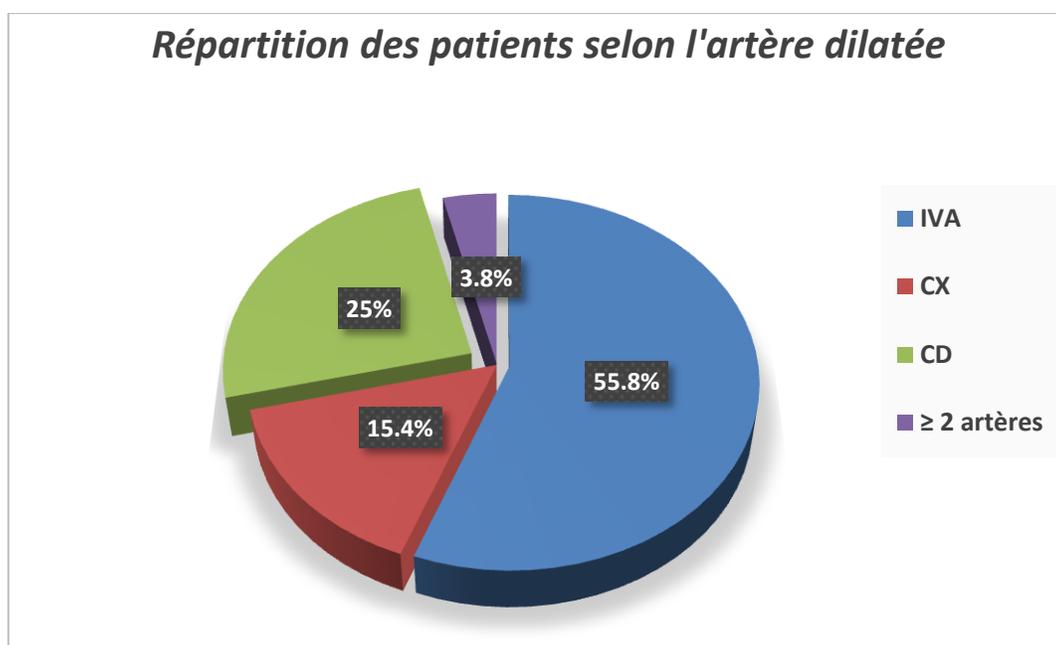


Figure 24 : Répartition des patients selon l'artère dilatée

Commentaire :

L'artère inter ventriculaire antérieure est le siège des lésions les plus fréquemment dilatées avec plus de 55% des cas.

Le siège des lésions concerne la coronaire droite chez un patient sur quatre et l'artère circonflexe chez près d'un patient sur sept.

Seulement 3.8% des cas associent deux lésions simultanément.

Aucune lésion siégeant sur le tronc commun gauche n'a été incluse.

7. 4. 2. Stents utilisés

a. Nombre de stents par patient

| Nombre de stents par patient | Effectifs | Pourcentage |
|------------------------------|-----------|-------------|
| Un seul stent | 44 | 84.6% |
| Plusieurs stents | 8 | 15.4% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXI: Répartition des patients selon le nombre de stents implantés

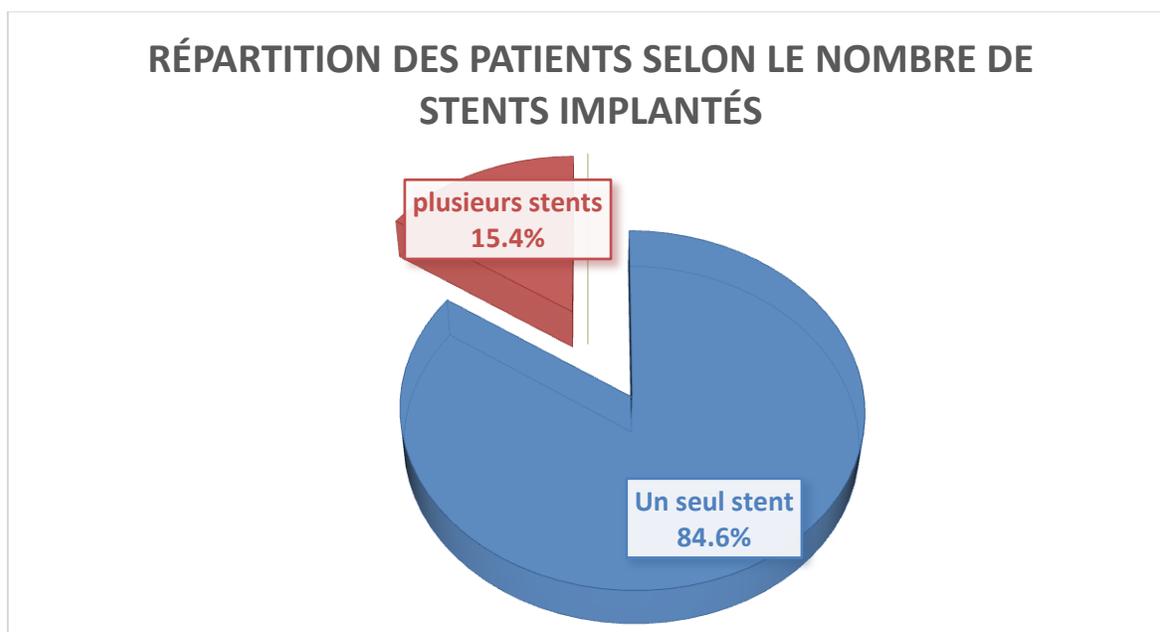


Figure 25 : Répartition des patients selon le nombre de stents implantés

Commentaire :

Plus de huit patients sur dix ont bénéficié d'un seul stent.

Il a été nécessaire d'implanter plus d'un stent simultanément chez un même patient dans plus de 15.4% des cas.

b. Type de stents

| Stent | Effectifs | Pourcentage |
|-----------|-----------|-------------|
| Actif | 42 | 80.8% |
| Non actif | 10 | 19.2% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXII : Répartition des patients selon le type du stent utilisé

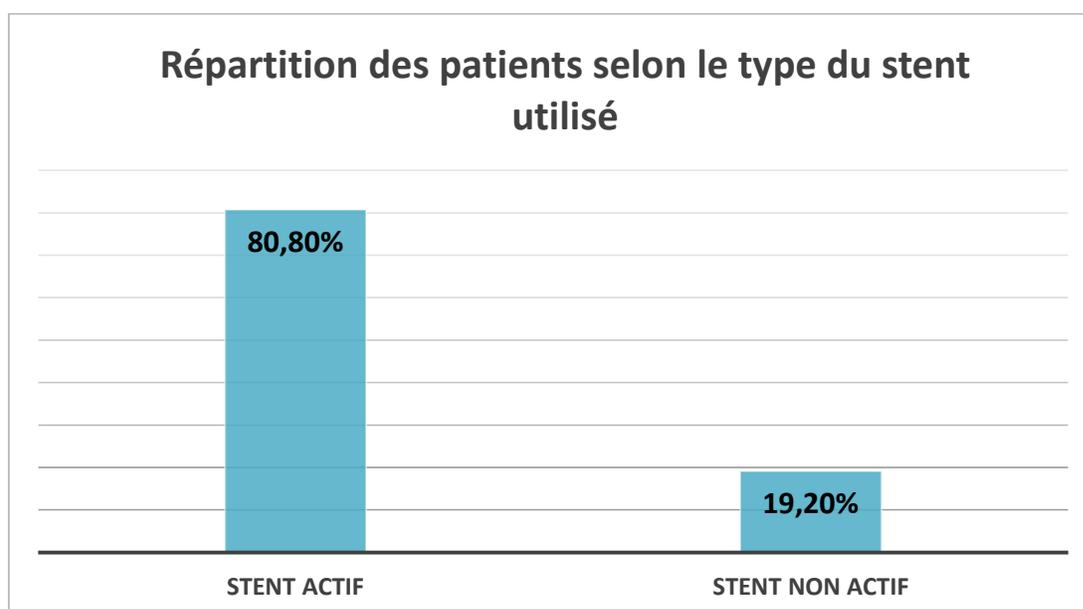


Figure 26 : Répartition des patients selon le type du stent utilisé

Commentaire :

Le stent actif a été implanté chez plus de quatre patients sur cinq de la population étudiée.

Seulement un cinquième des patients a bénéficié d'un stent non actif.

c. Longueur du stent

| Longueur du stent | Effectifs | Pourcentage | |
|-------------------|-----------|-------------|-------|
| < 10 mm | 3 | 5.8% | |
| 11mm-20mm | 23 | 44.2% | |
| ≥ 20 mm | 26 | 50% | |
| | Moyenne | Min | Max |
| Longueur | 22.5 mm | 8 mm | 48 mm |

Tableau XXIII: Répartition des patients selon les dimensions du stent utilisé

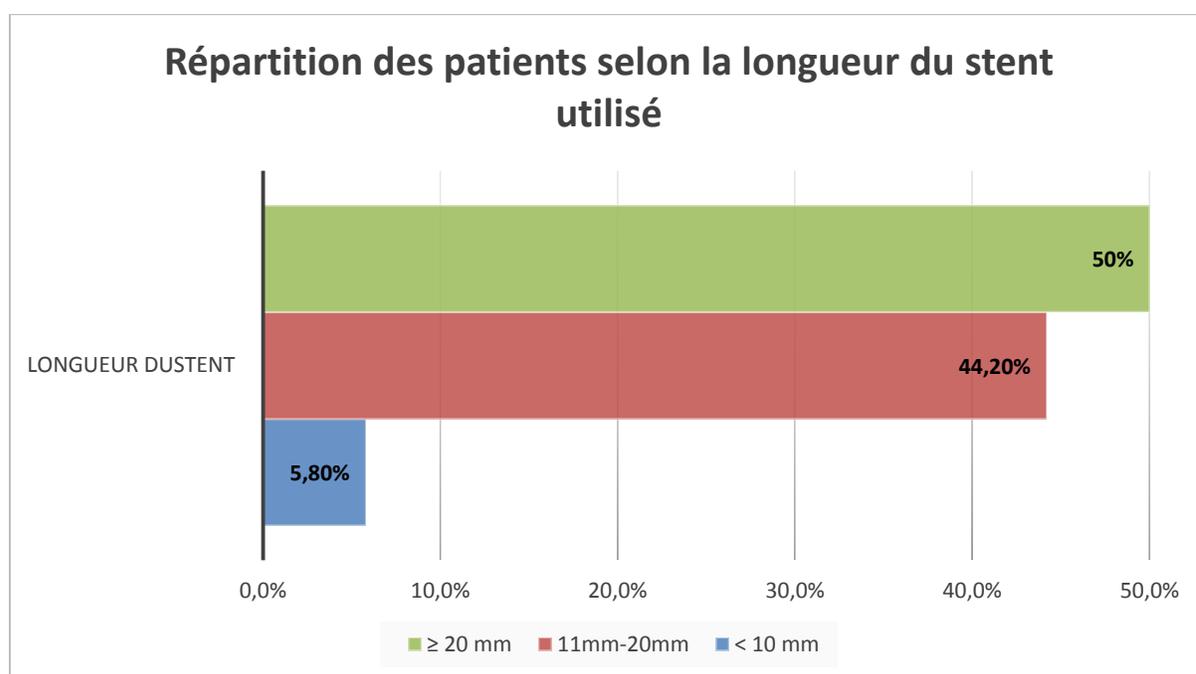


Figure 27 : Répartition des patients selon les dimensions du stent utilisé

Commentaires :

La moyenne de la longueur des stents implantés était de 22.5 mm avec des extrêmes de 08 et 48 mm.

d. Diamètre du stent

| Diamètre du stent | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------|-----------|-------------|
| < 2.5 mm | 19 | 36.5% |
| 2.6 mm -3 mm | 16 | 30.8% |
| > 3 mm | 17 | 32.7% |
| Total | 52 | 100 % |
| Min | Moyenne | Max |
| 2.25 | 2.96 | 4 |

Tableau XXIV: Répartition des patients selon le diamètre du stent

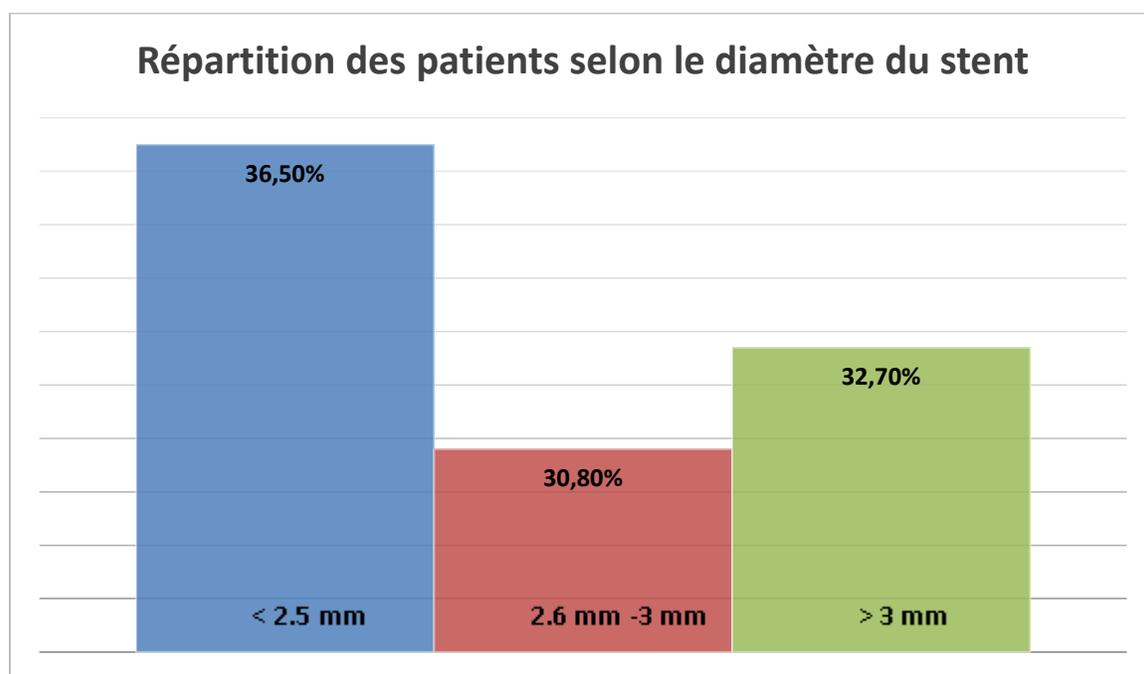


Figure 28 : Répartition des patients selon le diamètre du stent

Commentaire :

Une répartition quasi égale entre les trois classes du diamètre de stent avec une légère prédominance pour la classe inférieure ou égale à 2.5mm.

La moyenne du diamètre des stents implantée est de 2.96mm avec des extrêmes de 2.25 et 04 mm.

e. Marques de stents

| Marque du stent | Effectifs | Pourcentage |
|-----------------|-----------|-------------|
| Resolute® | 5 | 9.6% |
| Xience® | 24 | 46.2% |
| Promus® | 3 | 5.8% |
| Absorb® | 10 | 19.2% |
| Nu | 10 | 19.2% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXV: répartition des patients selon la marque du stent

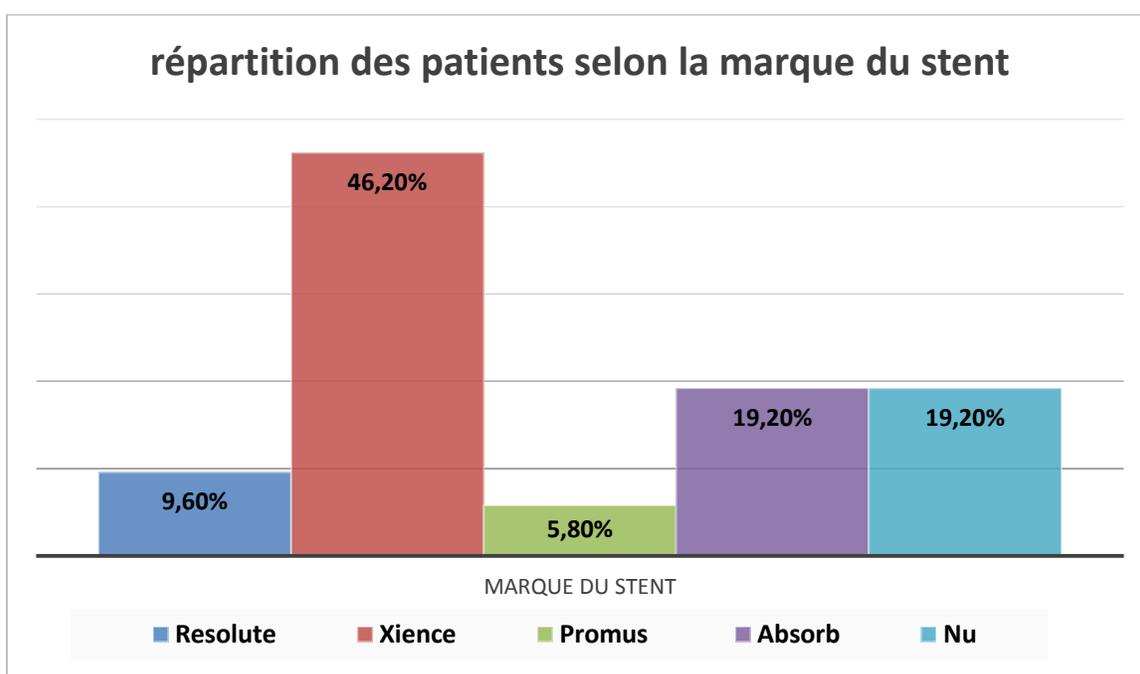


Figure 29 : répartition des patients selon la marque du stent

Commentaire :

Le stent Xience® a été utilisé chez près de la moitié des lésions.

Le stent biorésorbable Absorb® a été autant utilisé que les stents non actifs et concernait une lésion sur cinq.

Une lésion sur dix a été dilatée avec le stent Resolute®.

Seulement 5.8% des stents utilisés sont de type Promus®.

7. 4. 3. Paramètres étudiés : CFR, FFR ET IMR

| Paramètres avant ATL | Moyenne | Min | Max |
|----------------------|---------|------|-------|
| FFR | 0.63 | 0.2 | 0.87 |
| CFR | 1.87 | 0.38 | 4 |
| IMR | 21.66 | 5.76 | 49.02 |

Tableau XXVI : FFR.CFR.IMR avant ATL

| Paramètres après ATL | Moyenne | Min | Max |
|----------------------|---------|------|------|
| FFR | 0.8 | 0.68 | 1 |
| CFR | 1.65 | 0.2 | 4.8 |
| IMR | 23.43 | 7.67 | 58.2 |

Tableau XXVII FFR.CFR.IMR après ATL

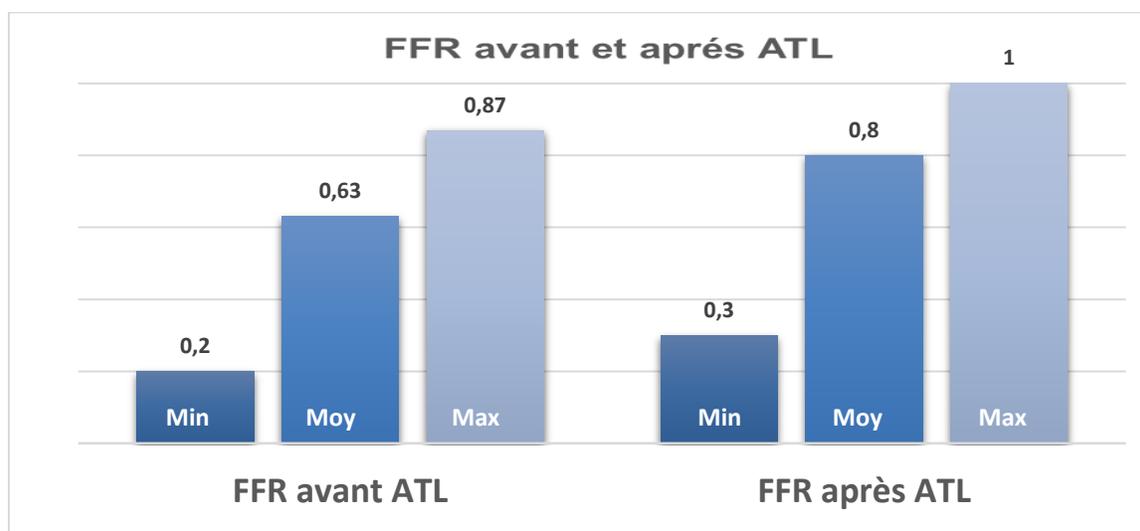


Figure 30 : FFR.CFR.IMR avant ATL

Commentaire :

La moyenne de la FFR avant angioplastie s'établit à 0.63 ± 16 avec des extrêmes de 0.2 et 0.87.

La moyenne de la FFR après angioplastie est de 0.8 ± 11 avec des extrêmes de 0.68 et 1.

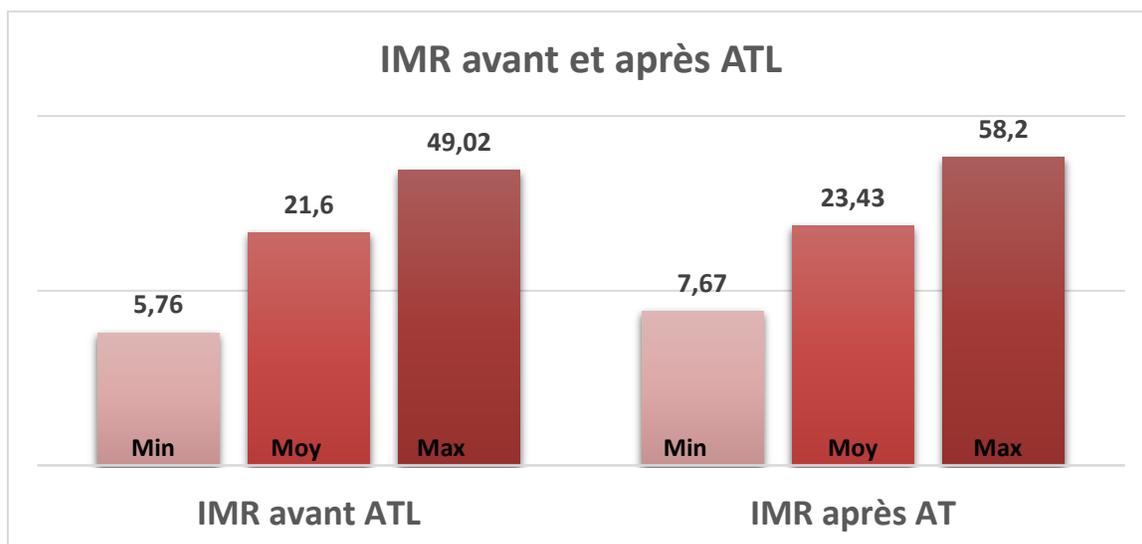


Figure 31 : FFR.CFR.IMR après ATL

Commentaire :

La moyenne de l'IMR avant angioplastie était de 21.6 ± 10.47 avec des extrêmes de 5.76 et 49.02.

La moyenne de l'IMR après angioplastie s'établissait à 23.43 ± 11.15 avec des extrêmes de 7.67 et 58.2.

7. 4. 4. Procédure d'angioplastie

a. Pré-dilatation et post-dilatation

| Pré-dilatation | Effectif | Pourcentage |
|----------------|----------|-------------|
| Oui | 34 | 65.4% |
| Non | 18 | 34.6% |
| Moyenne | Min | Max |
| 1.35 | 1 | 2 |

Tableau XXVIII: Répartition des patients selon la pré-dilatation

| Post -dilatation | Effectif | Pourcentage |
|------------------|----------|-------------|
| Oui | 33 | 63.5% |
| Non | 19 | 36.5% |
| Moyenne | Min | Max |
| 2.33 | 1 | 8 |

Tableau XXIX : Répartition des patients selon la post-dilatation

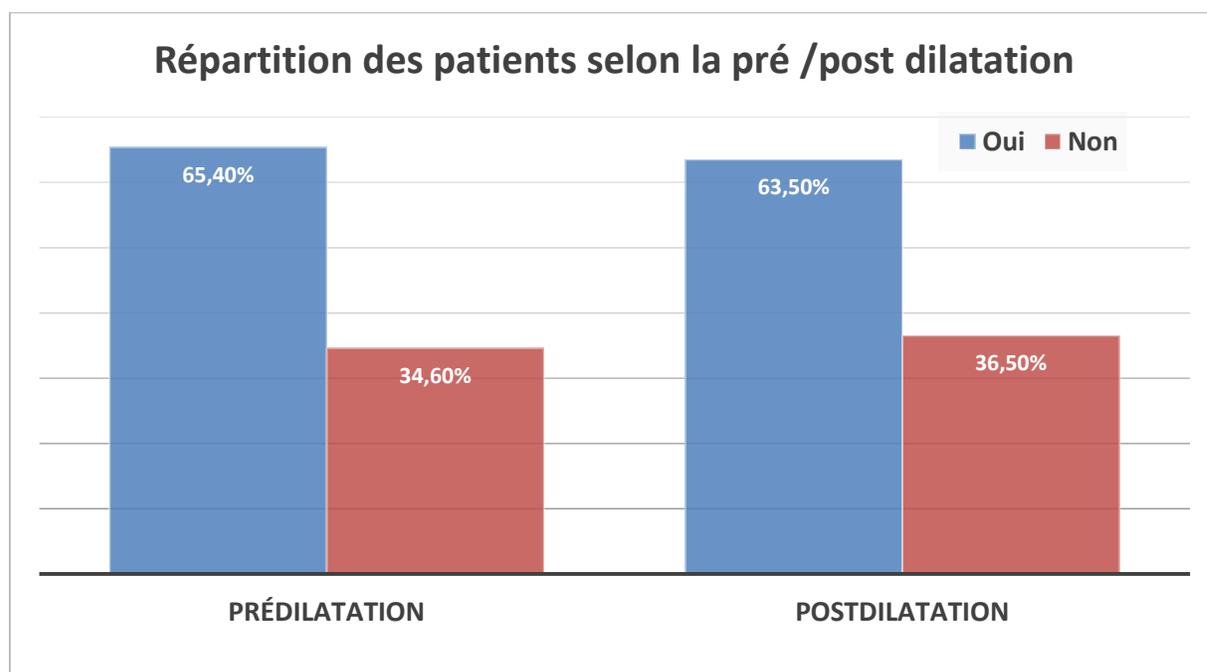


Figure 32 : Répartition des patients selon la pré-dilatation et la post-dilatation

Commentaire :

La pré-dilatation était effectuée dans plus de 65,4% des cas.

Idem pour la post-dilatation qui était pratiquée pour six patients sur dix.

7. 4. 5. Suites d'angioplasties

a. Angor post-angioplastie

| Angor post ATL immédiat | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------------|-----------|-------------|
| Oui | 13 | 25% |
| Non | 39 | 75% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXX: Répartition des patients selon l'angor post ATL immédiat

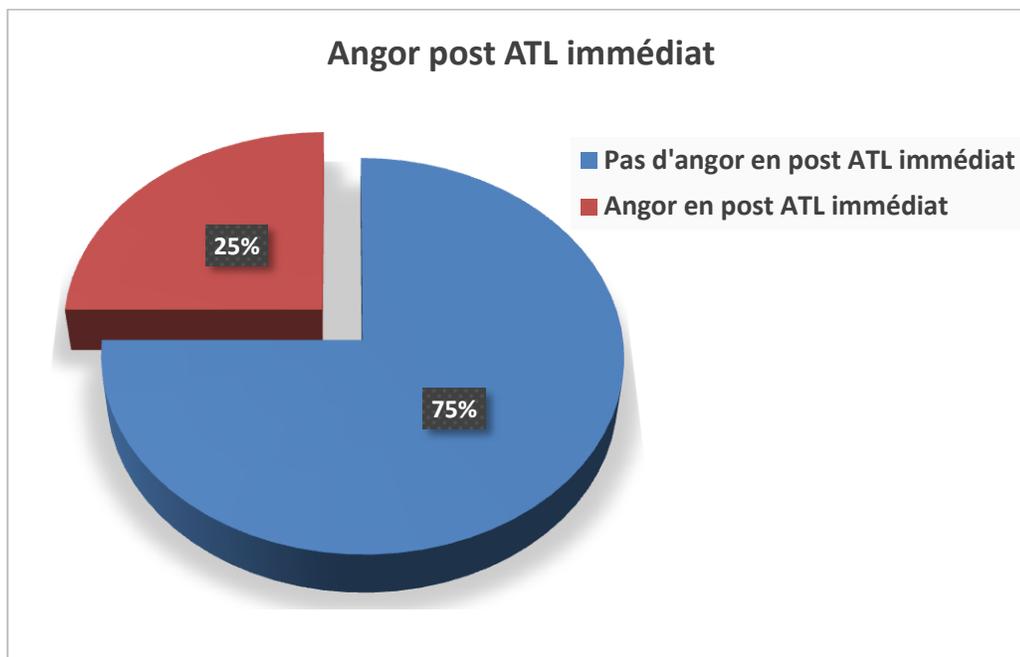


Figure 33 : Répartition des patients selon l'angor post ATL immédiat

Commentaire :

Un patient sur quatre avait souffert d'un angor immédiatement après l'angioplastie.

Trois patients sur quatre étaient asymptomatiques immédiatement après l'angioplastie.

b. Troubles de le repolarisation après angioplastie

| Troubles de repolarisation post ATL | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------------------------|-----------|-------------|
| Oui | 12 | 23.1% |
| Non | 40 | 76.9% |
| Totale | 52 | 100% |

Tableau XXXI: Répartition des patients selon les troubles de repolarisation post ATL

| Troubles de repolarisation après 24H | Effectifs | Pourcentage |
|--------------------------------------|-----------|-------------|
| Oui | 9 | 17.3% |
| Non | 43 | 82.7% |
| Totale | 52 | 100% |

Tableau XXXII: Répartition des patients selon les troubles de repolarisation 24 H après ATL

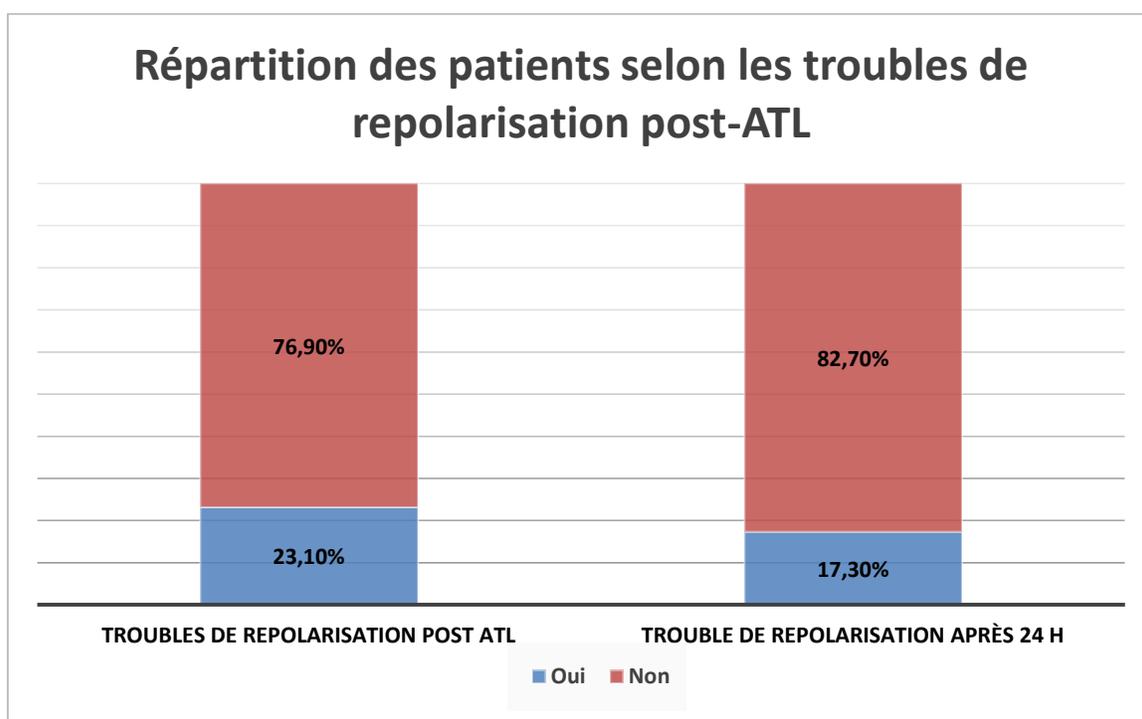


Figure 34 : Répartition des patients selon les troubles de repolarisation post ATL

Commentaire :

Près d'un patient sur quatre avait souffert d'un angor immédiatement après angioplastie alors que les trois quarts étaient asymptomatiques.

L'angor 24 heures après l'angioplastie était absent chez un patient sur cinq et ne concernait donc que 17.3%.

c. Troponine après angioplastie

| Troponine 24heures après ATL | Effectifs | Pourcentage |
|------------------------------|-----------|-------------|
| Normale | 22 | 42.3% |
| Élevée | 30 | 57.7% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXXIII : Répartition des patients selon le taux des troponine 24 heures après ATL

| Troponine 24 H après ATL | Moyenne | Min | Max |
|--------------------------|---------|------|------|
| | 0.47 | 0.01 | 4.76 |

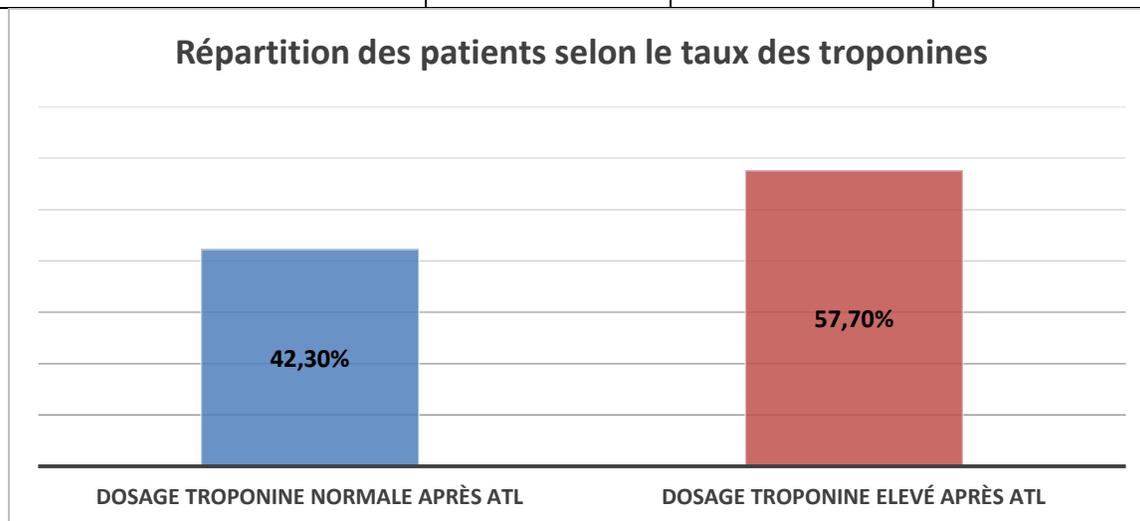


Figure 35 : Répartition des patients selon le taux des troponine 24 heures après ATL

Commentaires :

La moyenne du taux de troponine 24 heures après angioplastie était de 0.47ng avec des extrêmes de 0.01 et 4.76ng.

Le taux de troponine était élevé dans plus de la moitié de la population étudiée.

7. 5. ANALYSE DES RÉSULTATS

7. 5. 1. Introduction

L'analyse des résultats se déroule en deux temps :

1. Une analyse univariée avec comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant une atteinte de la microcirculation à ceux ne présentant pas d'atteinte.
2. Une analyse multivariée faisant appel à la régression logistique afin de calculer les risques relatifs ajustés des différents facteurs prédictifs.

Certaines variables quantitatives ont été analysées comme telles (comparaison entre moyennes) et après leur transformation en variables qualitatives. Il s'agit de l'âge, l'HVG, la cholestérolémie totale et ses fractions ainsi que la longueur du stent.

7. 5. 2. Analyse univariée

7. 5. 2. 1. Facteurs prédictifs de l'atteinte de la MC

a. IMR et âge

| Classe d'IMR | Âge | | Total |
|--------------|-----------------|----------------|-------|
| | Moins de 62 ans | Plus de 62 ans | |
| Normal | 16 | 18 | 34 |
| Altéré | 4 | 14 | 18 |
| Total | 20 | 32 | 52 |

Tableau XXXIV : Tableau croisé IMR classe \times âge > 61 ans

| | | |
|-----------|---------------------|---------|
| OR : 3.11 | IC : (0.85 – 11.41) | p= 0.08 |
|-----------|---------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de MC et les tranches d'âge supérieure ou inférieure à 62 ans avec :

OR=3.11 (IC 95% 0.85-11.41), p=0.08.

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou pas de la MC selon les moyennes d'âge avec :

64.67 ± 9.7 versus 61.03 ± 9.61 , $p=0.2$.

b. IMR et sexe

| Classe d'IMR | Sexe du patient | | Total |
|--------------|-----------------|---------|-------|
| | Masculin | Féminin | |
| Normal | 29 | 5 | 34 |
| Altéré | 13 | 5 | 18 |
| Total | 42 | 10 | 52 |

Tableau XXXV: Tableau croisé IMR classe × sexe du patient

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 2.23 | IC : (0.55 – 9.06) | p= 0.25 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le sexe avec :

$OR=2.23$ (IC 95% 0.55-9.06), $p=0.25$.

c. IMR et lieu de résidence

| Classe d'IMR | Adresse du patient | | Total |
|--------------|--------------------|-------|-------|
| | Blida | Autre | |
| Normal | 7 | 27 | 34 |
| Altéré | 7 | 11 | 18 |
| Total | 14 | 38 | 52 |

Tableau XXXVI: Tableau croisé IMR classe × adresse personnelle du patient

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 2.42 | IC : (0.69 – 9.09) | p= 0.16 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le lieu de résidence avec :

$OR=2.42$ (IC95% 0.69-9.09), $p=0.16$.

d. IMR et hypertension artérielle

| Classe d'IMR | HTA | | Total |
|--------------|-----|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 25 | 9 | 34 |
| Altéré | 14 | 4 | 18 |
| Total | 39 | 13 | 52 |

Tableau XXXVII: Tableau croisé IMR classe × HTA

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 1.26 | IC : (0.32 – 4.76) | p= 0.74 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la présence d'hypertension artérielle avec

OR=1.26 (IC95% 0.32-4.76), p=0.74.

e. IMR et diabète

| IMR | Diabète | | Total |
|--------|---------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 17 | 17 | 34 |
| Altéré | 12 | 6 | 18 |
| Total | 29 | 23 | 52 |

Tableau XXXVIII: Tableau croisé IMR classe × diabète

| | | |
|--------|-------------------|---------|
| OR : 2 | IC : (0.6 – 6.66) | p= 0.25 |
|--------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la présence du diabète avec :

OR=2 (IC95% 0.6-6.66), p=0.25.

f. IMR et tabagisme

| IMR | Tabagisme | | Total |
|--------|-----------|------------|-------|
| | Fumeur | Non-fumeur | |
| Normal | 11 | 23 | 34 |
| Altéré | 4 | 14 | 18 |
| Total | 15 | 37 | 52 |

Tableau XXXIX: Tableau croisé IMR classe × tabagisme

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 1.67 | IC : (0.45 – 6.29) | p= 0.44 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le tabagisme avec :

$$OR=1.67 (IC95\% 0.45-6.29), p=0.44.$$

g. IMR et fonction rénale

| IMR | Fonction rénale | | Total |
|--------|-----------------|---------|-------|
| | Normale | Altérée | |
| Normal | 22 | 12 | 34 |
| Altéré | 11 | 7 | 18 |
| Total | 33 | 19 | 52 |

Tableau XL : Tableau croisé IMR classe × fonction rénale

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.17 | IC : (0.36 – 3.8) | p= 0.79 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la fonction rénale avec

$$OR=1.17 (IC95\% 0.36-3.8), p=0.79.$$

h. IMR et cholestérolémie totale

| IMR | Cholestérol total | | Total |
|--------|-------------------|-------|-------|
| | Normal | Elevé | |
| Normal | 32 | 2 | 34 |
| Altéré | 15 | 3 | 18 |
| Total | 47 | 5 | 52 |

Tableau XLI : Tableau croisé IMR classe × cholestérol total

| | | |
|----------|---------------------|---------|
| OR : 3.2 | IC : (0.48 – 21.21) | p= 0.21 |
|----------|---------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la cholestérolémie avec

$$OR=3.2 (IC95\% 0.48-21.21), p=0.21.$$

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon les moyennes de la cholestérolémie avec :

1.55 ± 0.44 versus 1.43 ± 0.37 , $P=0.12$.

i. IMR et HDL

| IMR | HDL | | Total |
|--------|-----|---------|-------|
| | Bas | Correct | |
| Normal | 21 | 13 | 34 |
| Altéré | 12 | 6 | 18 |
| Total | 33 | 19 | 52 |

Tableau XLII : Tableau croisé IMR classe \times HDL

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 1.25 | IC : (0.37 – 4.16) | p= 0.72 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le taux d'HDL avec :

$OR=1.25$ (IC95% 0.37-4.16), $p=0.72$.

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon les moyennes du taux d'HDL avec :

0.43 ± 0.16 versus 0.39 ± 0.09 , $p=0.46$.

j. IMR et LDL

| IMR | LDL | | Total |
|--------|--------|-------|-------|
| | Normal | Elevé | |
| Normal | 32 | 2 | 34 |
| Altéré | 18 | 0 | 18 |
| Total | 50 | 2 | 52 |

Tableau XLIII : Tableau croisé IMR classe \times LDL

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.06 | IC : (0.97– 1.15) | p= 0.29 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le taux de LDL avec :

$$OR=1.06 (IC95\% 0.97-1.15), p=0.29.$$

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon les moyennes du taux de LDL avec :

$$0.9\pm 0.32 \text{ versus } 0.9\pm 0.34, p=0.99$$

k. IMR et triglycérides

| IMR | TG | | Total |
|--------|--------|-------|-------|
| | Normal | Elevé | |
| Normal | 28 | 6 | 34 |
| Altéré | 14 | 4 | 18 |
| Total | 42 | 10 | 52 |

Tableau XLIV: Tableau croisé IMR classe xTG

| | | |
|-----------|------------------|---------|
| OR : 1.33 | IC : (0.32– 5.5) | p= 0.69 |
|-----------|------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le taux des triglycérides avec :

$$OR=1.33 (IC95\% 0.32-5.5), p=0.69.$$

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon les moyennes des taux des triglycérides avec :

$$1.29\pm 0.45 \text{ versus } 1.12\pm 0.49, p=0.08.$$

l. IMR et protéine C réactive

| IMR | CRP | | Total |
|--------|--------|-------|-------|
| | Normal | Elevé | |
| Normal | 29 | 5 | 34 |
| Altéré | 15 | 3 | 18 |
| Total | 44 | 8 | 52 |

Tableau XLV: Tableau croisé IMR classe xCRP

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.16 | IC : (0.24– 5.52) | p= 0.85 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le taux de la CRP avec :

$$OR=1.16 \text{ (IC95\% 0.24-5.52), } p=0.85$$

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon les moyennes des taux de la CRP avec :

$$4.78 \pm 1.83 \text{ versus } 5.15 \pm 4.04, p=0.5$$

m. IMR et hypertrophie ventriculaire gauche

| IMR | HVG | | Total |
|--------|-------------|--------------|-------|
| | HVG absente | HVG présente | |
| Normal | 27 | 7 | 34 |
| Altéré | 9 | 9 | 18 |
| Total | 36 | 16 | 52 |

Tableau XLVI: Tableau croisé IMR classe xHVG

| | | |
|-----------|--------------------|----------|
| OR : 3.86 | IC : (1.11– 13.37) | p= 0.029 |
|-----------|--------------------|----------|

Commentaire :

Il existe une relation significative entre l'altération de la MC et la présence d'HVG avec :

$$OR=3.86 \text{ (IC95\% 1.11-13.37), } p=0.029$$

n. IMR et fraction d'éjection

| IMR | FEVG | | Total |
|--------|---------|---------|-------|
| | Altérée | Normale | |
| Normal | 5 | 29 | 34 |
| Altéré | 1 | 17 | 18 |
| Total | 6 | 46 | 52 |

Tableau XLVII: Tableau croisé IMR classe xFEVG

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 2.93 | IC : (0.32– 27.23) | p= 0.32 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la fraction d'éjection du VG avec :

$$OR=2.93 \text{ (IC95\% 0.32-27.23), } p=0.32$$

o. IMR et troubles de la cinétique

| IMR | Trouble de la cinétique | | Total |
|--------|-------------------------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 11 | 23 | 34 |
| Altéré | 5 | 13 | 18 |
| Total | 16 | 36 | 52 |

Tableau XLVIII: Tableau croisé IMR classe xtrouble de cinétique

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.24 | IC : (0.35– 4.37) | p= 0.73 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

IL n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et les troubles de la cinétique segmentaire du VG avec :

$$OR=1.24 \text{ (IC95\% 0.35-4.37), } p=0.73$$

p. IMR et pré-dilatation

| IMR | Pré-dilatation | | Total |
|--------|----------------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 22 | 12 | 34 |
| Altéré | 12 | 6 | 18 |
| Total | 34 | 18 | 52 |

Tableau XLIX: Tableau croisé IMR classe xpré-dilatation

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.08 | IC : (0.27– 3.12) | p= 0.88 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la pré-dilatation avec :

$$OR=1.08 \text{ (IC95\% 0.27-3.12), } p=0.88$$

q. IMR et post-dilatation

| IMR | Post dilatation | | Total |
|--------|-----------------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 22 | 12 | 34 |
| Altéré | 11 | 7 | 18 |
| Total | 44 | 8 | 52 |

Tableau L: Tableau croisé IMR classe \times post-dilatation

| | | |
|-----------|------------------|---------|
| OR : 1.17 | IC : (0.36– 3.8) | p= 0.79 |
|-----------|------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et la post-dilatation avec :

$$OR=1.17 (IC95\% 0.36-3.8), p=0.79$$

r. IMR et longueur du stent

| IMR | Stent 18 mm | | Total |
|--------|---------------------|--------------------|-------|
| | Stents courts <18mm | Stents longs >18mm | |
| Normal | 22 | 12 | 34 |
| Altéré | 5 | 13 | 18 |
| Total | 27 | 25 | 52 |

Tableau LI: Tableau croisé IMR classe \times longueur de stent

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 4.77 | IC : (1.37– 16.61) | p= 0.01 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il existe une relation significative entre l'altération de la MC et la longueur du stent implanté (inférieur ou supérieur à 18 mm) avec :

$$OR=4.77 (IC95\% 1.37-16.61), p=0.01$$

Par contre, il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon les moyennes de la longueur du stent implanté avec :

$$26.11 \pm 11.42 \text{ versus } 20.41 \pm 8.82, p=0.07$$

s. IMR et nombre de stents

| IMR | Nombre de stent | | Total |
|--------|-----------------|------------------|-------|
| | Un seul stent | Plusieurs stents | |
| Normal | 30 | 4 | 34 |
| Altéré | 14 | 4 | 18 |
| Total | 44 | 8 | 52 |

Tableau LII: Tableau croisé IMR classe x nombre de stent

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 2.14 | IC : (0.47– 9.84) | p= 0.32 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le nombre de stents implantés par patient avec :

$$OR=2.14 (IC95\% 0.47-9.84), p=0.32$$

Il n'existe pas de différence significative entre l'altération ou non de la MC selon la moyenne du nombre de stents implantés par patient avec :

$$1.25\pm0.49 \text{ versus } 1.12\pm0.33, p=0.29$$

t. IMR et stent biorésorbable

| IMR | Stent biorésorbable | | Total |
|--------|---------------------|-----|-------|
| | oui | non | |
| Normal | 9 | 25 | 34 |
| Altéré | 1 | 17 | 18 |
| Total | 10 | 42 | 52 |

Tableau LIII: Tableau croisé IMR classe x stent biorésorbable

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 6.12 | IC : (0.71– 52.85) | p= 0.06 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'altération de la MC et le stent biorésorbable avec :

$$OR=6.12 (IC95\% 0.71-52.85), p=0.06$$

7. 5. 2. 2. Facteurs associés à l'atteinte de la MC

a. IMR et troubles de la repolarisation

| IMR | Troubles de repolarisation en post ATL | | Total |
|--------|--|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 7 | 27 | 34 |
| Altéré | 5 | 13 | 18 |
| Total | 12 | 40 | 52 |

Tableau LIV: Tableau croisé IMR classe xtrouble de repolarisation en post ATL

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.49 | IC : (0.39– 5.58) | p= 0.55 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'apparition des troubles de la repolarisation immédiatement après ATL et l'altération de la MC avec :

$$OR=1.49 (IC95\% 0.39-5.58), p=0.55$$

b. IMR et angor post-angioplastie

| IMR | Angor post ATL | | Total |
|--------|----------------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 5 | 29 | 34 |
| Altéré | 8 | 10 | 18 |
| Total | 13 | 39 | 52 |

Tableau LV: Tableau croisé IMR classe x angor post ATL

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 4.63 | IC : (1.23– 17.54) | P=0.018 |
|-----------|--------------------|---------|

Commentaire :

Il existe une relation significative entre l'apparition d'un angor immédiatement après ATL et l'altération de la MC avec :

$$OR=4.63 (IC95\% 1.23-17.54), p=0.018$$

c. IMR et troponine 24 h après angioplastie

| IMR | Troponine 24 h après ATL | | Total |
|--------|--------------------------|-------|-------|
| | Normale | Elevé | |
| Normal | 16 | 18 | 34 |
| Altéré | 6 | 12 | 18 |
| Total | 22 | 30 | 52 |

Tableau LVI: Tableau croisé IMR classe adresse × troponine 24 h après ATL

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.77 | IC : (0.54– 5.83) | p= 0.34 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre l'élévation du taux de la troponine 24 heures après ATL et l'altération de la MC avec :

$$OR=1.77 (IC95\ 0.54-5.83), p=0.34$$

d. IMR et troubles de la repolarisation 24 h après angioplastie

| IMR | Trouble de repolarisation 24 h après ATL | | Total |
|--------|--|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 5 | 29 | 34 |
| Altéré | 4 | 14 | 18 |
| Total | 9 | 43 | 52 |

Tableau LVII : Tableau croisé IMR classe × troubles de la repolarisation 24 h après ATL

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.66 | IC : (0.38– 7.14) | p= 0.49 |
|-----------|-------------------|---------|

Commentaire :

Il n'existe pas de relation significative entre les troubles de la repolarisation 424 heures après ATL et l'altération de la MC avec :

$$OR=1.66 (IC95\% 0.38-7.14), p=0.49$$

RESULTATS DE L'ANALYSE UNIVARIEE

| Caractéristiques | Catégories | IMR altéré | | IMR normal | | OR | IC à 95% | p |
|--------------------------|------------|------------|-------|------------|-------|------|------------|-------|
| | | n | % | N | % | | | |
| Age | < 62 ans | 4 | 22.2 | 16 | 47.1 | 3.11 | 0.85-11.41 | 0.08 |
| | ≥ 62 ans | 14 | 77.8 | 18 | 52.9 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Adresse | Blida | 7 | 38.9 | 7 | 20.6 | 2.43 | 0.69-9.09 | 0.16 |
| | Autre | 11 | 61.1 | 27 | 79.4 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Sexe | Féminin | 5 | 27.8 | 5 | 14.7 | 2.23 | 0.55-9.06 | 0.25 |
| | Masculin | 13 | 72.2 | 29 | 85.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| HTA | Oui | 14 | 77.8 | 25 | 73.5 | 1.26 | 0.32-4.76 | 0.74 |
| | Non | 4 | 22.2 | 9 | 26.5 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Diabète | Oui | 12 | 66.7 | 17 | 50 | 2 | 0.6-6.66 | 0.25 |
| | Non | 6 | 33.3 | 17 | 50 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Tabac | Oui | 4 | 22.2 | 11 | 32.2 | 1.67 | 0.45-6.29 | 0.44 |
| | Non | 14 | 77.8 | 23 | 67.8 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Dysfonctionnement rénale | Normal | 11 | 61.1 | 22 | 64.7 | 1.17 | 0.36-3.8 | 0.79 |
| | Altéré | 7 | 38.9 | 12 | 35.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| HVG | Oui | 9 | 50.0 | 7 | 20.6 | 3.86 | 1.11-13.37 | 0.029 |
| | Non | 9 | 50.0 | 27 | 79.4 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Fraction d'éjection | conservée | 17 | 94.5 | 29 | 85.3 | 2.93 | 0.32-27.23 | 0.32 |
| | altérée | 1 | 5.5 | 5 | 14.7 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Troubles de la cinétique | Oui | 5 | 27.8 | 11 | 32.2 | 1.24 | 0.35-4.37 | 0.73 |
| | Non | 13 | 72.2 | 23 | 67.8 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Longueur de stents | < 18 mm | 5 | 27.8 | 22 | 64.7 | 4.77 | 1.37-16.61 | 0.01 |
| | >18 mm | 13 | 72.2 | 12 | 35.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Stent biorésorbable | Oui | 1 | 05.0 | 9 | 26.5 | 6.12 | 0.71-52.85 | 0.06 |
| | Non | 17 | 95.0 | 25 | 73.5 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Prédilatation | Oui | 12 | 66.7 | 22 | 64.7 | 1.08 | 0.27-3.12 | 0.88 |
| | Non | 6 | 33.3 | 12 | 35.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Postdilatation | Oui | 11 | 61.1 | 22 | 64.7 | 1.17 | 0.36-3.8 | 0.79 |
| | Non | 7 | 38.9 | 12 | 35.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |

| | | | | | | | | |
|---|--------------------------|----|--------------------------|----|----------------------------------|------|------------|-------|
| Angor post dilatation | Oui | 8 | 44.4 | 5 | 14.7 | 4.63 | 1.23-17.54 | 0.018 |
| | Non | 10 | 55.6 | 29 | 85.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Troubles de repolarisation Post ATL | Oui | 5 | 27.8 | 27 | 79.4 | 1.49 | 0.39-5.58 | 0.55 |
| | Non | 13 | 72.2 | 7 | 20.6 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Troponine 24 heures Après | Normale | 12 | 66.7 | 16 | 47.1 | 1.77 | 0.54-5.83 | 0.34 |
| | Élevée | 6 | 33.3 | 18 | 52.9 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100.0 | 34 | 100.0 | | | |
| Troubles de repolarisation Après 24 heures. | Oui | 4 | 22.2 | 5 | 14.7 | 1.66 | 0.38-7.14 | 0.49 |
| | Non | 14 | 77.8 | 29 | 85.3 | 1 | | |
| | Total | 18 | 100 | 34 | 100.0 | | | |
| Age | 64.67 ± 9.7 (n = 18) | | 61.03 ± 9.61 (n = 34) | | Test t (distribution normale) | | 0.2 | |
| Cholesterol total | 1.55±0.44 (n = 18) | | 1.43±0.37 (n = 34) | | Test t (distribution normale) | | 0.12 | |
| Hdl | 0.43±0.16 (n = 18) | | 0.39±0.09 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.46 | |
| Ldl | 0.9±0.32 (n = 18) | | 0.9±0.34 (n = 34) | | Test t (distribution normale) | | 0.99 | |
| TG | 1.29±0.45 (n = 18) | | 1.12±0.49 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.08 | |
| HVG | 111±43.43 (n = 18) | | 98.85±43.34 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.32 | |
| CRP | 4.78±1.83 (n = 18) | | 5.15±4.04 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.5 | |
| Longueur de stents | 26.11± 11.42 (n = 18) | | 20.41± 8.82 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.07 | |
| Nombre de stents | 1.25 ± 0.49 (n = 18) | | 1.12 ± 0.33 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.29 | |
| Diamètre de stents | 2.92 ± 0.45 (n = 18) | | 2.98 ± 0.53 (n = 34) | | Test U de Mann-Whitney | | 0.83 | |
| IMC | 26.81±4.29 (n = 18) | | 26.49±4.5 (n = 34) | | Test t (distribution normale) | | 0.80 | |

Tableau LVIII : récapitulatif de l'analyse univariée.

On remarque que seuls l'HVG et la longueur du stent présentent une relation significative avec l'élévation de l'IMR avec un p significatif < 0.05 . Cependant, tous les résultats significatifs à 20% ont été inclus dans la régression logistique.

En post-procédure, seul l'angor post-ATL présente un lien significatif avec l'altération de la MC avec un p significatif à 0.018.

NB : Certaines variables quantitatives ont été analysées comme telles (comparaison entre moyennes) et après leur transformation en variables qualitatives. Il s'agit de l'âge, l'IMC, l'HVG, le taux de cholestérol total et ses fractions, le taux de la CRP, le diamètre, le nombre et la longueur du stent.

RESULTATS DE LA REGRESSION LOGISTIQUE

| Facteur associé | Catégories | Cas | | Témoins | | Analyse bivariée | | | Analyse multivariée | | |
|-------------------|-------------------|-------------------|-----|---------|------|------------------------|------------|-------|---------------------|-----------|-------|
| | | n | % | n | % | OR | IC à 95% | p | OR ajusté | IC 95% | p |
| HVG | Oui | 9 | 50 | 7 | 20.6 | 3.86 | 1.11-13.37 | 0.029 | 6.57 | 1.5-28.77 | 0.012 |
| | Non | 9 | 50 | 27 | 79.4 | 1 | | | | | |
| | Total | 18 | 100 | 34 | 100 | | | | | | |
| Longueur du Stent | 26.11±0.45 (N=18) | 20.41±8.82 (N=34) | | | | Test U de Mann-Whitney | | 0.07 | 1.08 | 1.01-1.16 | 0.023 |

Tableau LIX : récapitulatif de la régression logistique.

Après la régression logistique incluant tous les facteurs significatifs à 20% lors de l'analyse univariée, seuls l'HVG ($p=0.012$) et la longueur du stent ($p=0.023$) présentent un lien significatif avec l'altération de l'IMR.

DISCUSSION

CHAPITRE 8 : DISCUSSION

8. 1. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

a. Age et sexe

La population étudiée dans notre travail est majoritairement masculine à 80.8%. Néanmoins, la taille de notre échantillon est très réduite.

Cette caractéristique se rapproche des données de la littérature.

A titre de comparaison, le sexe masculin représentait plus 75.6% des 109850 patients qui ont bénéficié d'une angioplastie en France en 2014 selon l'étude SNIIRAM.²⁶⁶

La prédominance masculine est retrouvée dans tous les travaux qui ont étudié l'IMR chez l'homme. On retrouve que 87% de l'échantillon est constitué d'hommes dans le travail de Martin K.C et al qui ont étudié le rôle prédictif de l'IMR dans les infarctus péri-procéduraux²⁴⁷ et 78% d'hommes dans le travail de A.S Young et al qui eux ont étudié le calcul de l'IMR en présence des sténoses épicaudiques.¹²⁵

T. Cuisset a étudié l'effet de la pré-dilatation sur l'atteinte de la MC. Sa population d'étude était constituée de 74% d'hommes²¹¹ alors que le même taux a été retrouvé par J. Layland dans son étude sur le rôle de l'IMR de base dans la DMC.²⁴⁸

L'âge moyen de la population étudiée est de 62 ans avec une prédominance de la tranche d'âge au-delà de 60 ans. Cette moyenne est exactement identique à celle retrouvée dans la série d'A.S Young.¹²⁵ La moyenne d'âge était de 63.1 ans dans l'étude de Martin K, C.²⁴⁷ Par contre, elle était de 59 ans chez J. Layland²⁴⁸ et un peu plus âgée chez T. Cuisset avec une moyenne de 67 ans.²¹¹

Dans l'étude SNIIRAM, l'âge moyen des 109850 patients stentés en 2014 en France était de 67.84 ans avec cependant des proportions égales des tranches d'âge par décades à partir de 60 ans.²⁴⁴

b. Facteurs de risque cardiovasculaires

L'hypertension artérielle occupe le premier rang avec une proportion de 75% suivie du diabète qui concerne plus de la moitié des patients. Par ailleurs, le tabagisme concerne près d'un patient sur trois alors que la dyslipidémie ne concerne qu'un patient sur dix.

Il apparaît ainsi clairement dans notre série que le profil cardiovasculaire de nos patients se caractérise par des proportions élevées des facteurs de risque de la maladie coronaire avec essentiellement une hypertension artérielle et un diabète de type 2.

La prévalence de l'HTA en Algérie est estimée à 24.58% selon l'enquête TAHINA effectuée en 2010 ²⁶⁷ qui n'a pas évalué le taux d'hypertendus équilibrés parmi les patients qui se savent hypertendus. Ce taux était estimé à 6% par l'enquête SAHA1 en 2004 ²⁶⁸ alors qu'il dépassait les 50% chez les français en 2006. ²⁶⁹

Il existe une relation quasi linéaire entre la prévalence de l'HTA et l'âge dans notre série.

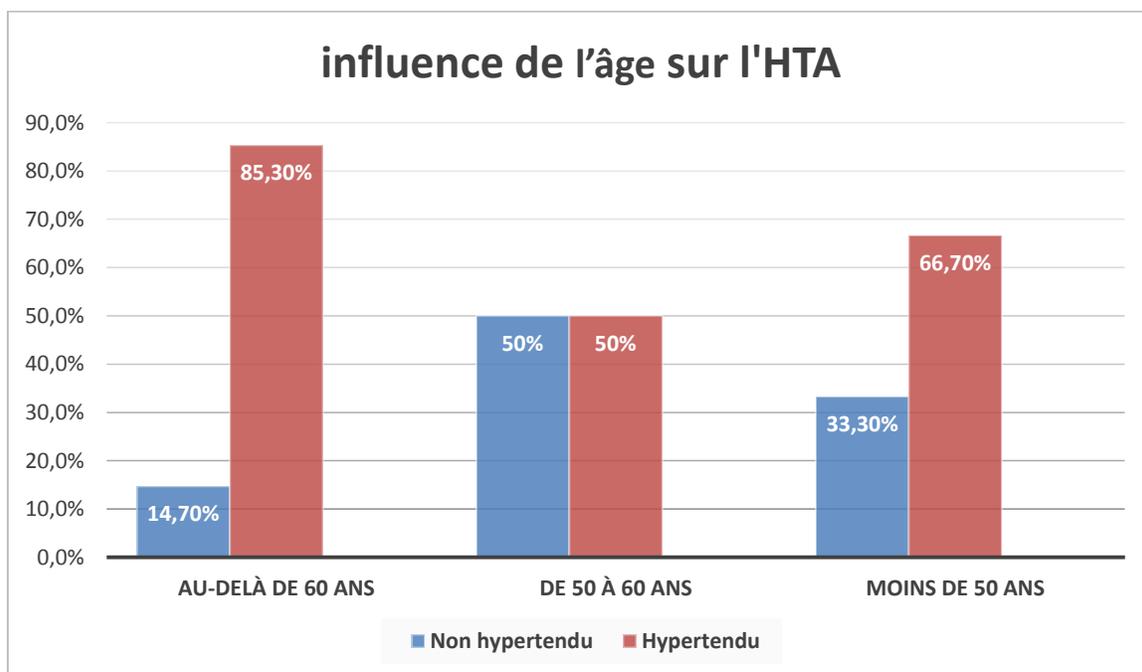


Figure 9: influence de l'âge sur l'HTA

Ce constat est identique à celui retrouvé à l'échelle mondiale comme le témoigne les résultats de l'enquête NHANAS (voir figure 36).²⁷⁰

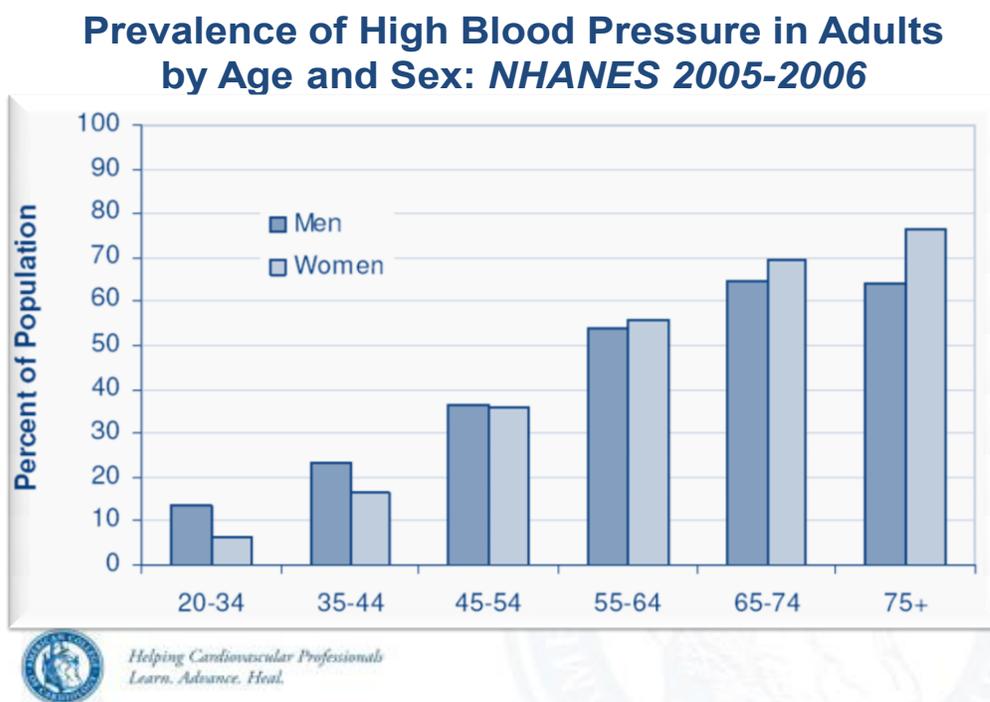


Figure 36 : Prévalence de l'HTA chez l'adulte par âge et sexe : étude NHANES 2005-2006

La prévalence du diabète était estimée à 8.9% par l'enquête SAHA1²⁶⁸ et dépassait les 12.2 selon l'enquête TAHINA.²⁴⁷ On ne dispose pas de données sur le taux des diabétiques équilibrés mais l'OMS en 2017 estime déjà que plus 50% des patients diabétiques ne savent pas qu'ils le sont (diabète méconnu).²⁷¹

La forte présence des diabétiques dans notre série est le témoin direct du déficit du contrôle glycémique dans la population diabétique. Cette maladie métabolique favorise la survenue des complications micro et macro- angiopathiques d'où l'atteinte coronaire.

Dans notre série, on retrouve 38.5% des patients en surpoids et 21.2% des patients étaient obèses. Ces données sont quasi superposables à celle retrouvées dans l'enquête TAHINA avec des taux respectivement à 34.66% et 20.24%.²⁶⁷

Cette prépondérance des facteurs de risque de la maladie coronaire dans notre série est également retrouvée dans les travaux qui ont étudié l'IMR. J. Layland en étudiant le rôle de l'IMR de base dans la DMC avait exactement le même taux d'hypertendus dans son échantillon mais moins de diabétiques.²⁴⁸ Ces taux d'HTA et de diabète sont presque identiques dans les travaux de T. Cuisset²¹¹ en étudiant l'effet de la pré-dilatation sur l'IMR et ceux de Martin K, C et al étudiant le rôle prédictif de l'IMR dans les infarctus péri-procéduraux.²⁴⁷ A. Young et al en prouvant l'indépendance de l'indice IMR des sténoses épicaardiques avaient seulement 29% de diabétiques.¹¹⁹ *Il apparait ainsi que le diabète est plus présent dans notre série, confortant l'hypothèse du déficit du contrôle glycémique, ce qui a aboutit à la multiplication des complications vasculaires notamment coronaires.*

Concernant le tabagisme, le taux de fumeurs de notre série reste légèrement inférieur à celui retrouvé dans ces travaux. La différence est liée au type du modèle social avec dans notre pays non seulement une quasi exclusivité masculine du tabagisme mais aussi une tendance féminine à tenir au secret le fait de fumer sous estimant par conséquent sa proportion.

Le surpoids est prédominant dans notre série avec une moyenne de BMI à 26.5 kg/m². Cette moyenne, en nette augmentation dans notre pays demeure toutefois inférieure aux celles retrouvées dans les populations des travaux sus-cités qui affichent une moyenne avoisinant 28 kg/m². La conséquence logique de cet excès de poids est la dyslipidémie qui dépasse largement les 65% dans la majorité de ces études alors qu'elle ne concernait que 10% des patients dans notre série. Certes, les patients étaient traités dans leur majorité par des hypolipémiants (statines) avant le jour de l'angioplastie, démontrant la prévalence de la prescription de ces molécules en Algérie, mais la différence peut trouver son explication dans les différences des habitudes alimentaires avec un régime méditerranéen chez nos patients contrastant avec le régime à l'occidentale, riche en graisse dans les populations de ces études.

L'âge des patients pourrait bien jouer un rôle dans l'obésité comme le montre notre travail avec une augmentation des taux de surpoids et d'obésité parallèle à l'avancement dans l'âge.

8. 2. PARAMETRES BIOLOGIQUES

Il faut d'abord rappeler que les patients candidats à une angioplastie (mesure de la FFR suivie ou non d'une angioplastie) pour une coronaropathie stable bénéficient d'abord d'un screening lors de la consultation en hôpital de jour et lors de l'admission programmée. Le médecin procède à la vérification minutieuse de l'ensemble du bilan biologique afin de déceler une anomalie, synonyme d'un report de la procédure jusqu'à l'exploration approfondie de cette anomalie. Cependant on s'intéressera juste à la fonction rénale.

La moyenne de la créatinémie dans notre travail est de 10.55 mg/l (92mmol/l) très proche de celle retrouvée dans le travail de A.S Young et al (89 mmol/l) ¹¹⁹ et exactement la même moyenne retrouvée dans le travail de T. Cuisset. ²¹¹ La moyenne de la clairance à la créatinine était de 78 ml/mn/1.73m², résultat quasi superposable à celle de la série de K.C Martin et al ²⁴⁷ mais inférieure à celle de série de J. Layland et al ²⁴⁸ qui était de 112.3 ml/mn/1.73m². Cela représente 36.3% de patients présentant une dysfonction rénale dans notre travail, un taux largement supérieur à celui retrouvé dans le travail de K.C Martin et al. ²⁴⁷

8. 3. PARAMETRES ECHOCARDIOGRAPHIQUES

Les paramètres échographiques n'ont pas été inclus dans les travaux expérimentaux sur l'IMR chez les patients présentant un angor stable. A l'inverse, ils ont été étudiés notamment chez les patients revascularisés suite à un STEMI avec mesure immédiate de l'IMR après recanalisation réussie et étude de l'impact ultérieur de cet indice sur les paramètres échographiques. ^{218, 272, 273}

Dans notre travail, il nous a semblé nécessaire d'introduire ces paramètres échographiques afin d'étudier leur rôle prédictif de la DMC.

Nous nous sommes intéressés donc à certains paramètres qui, à travers la littérature, semblaient être corrélés à l'atteinte de la MC coronaire quelque soit la situation clinique : l'hypertrophie ventriculaire gauche, ^{254, 255, 256} les troubles de la cinétique myocardique et la fraction d'éjection du ventricule gauche avant ATL. ^{218, 272, 273}

L'hypertrophie ventriculaire gauche détectée en échocardiographie doppler concernait 30% de la population étudiée.

Malgré que l'HTA affectait les trois quarts des sujets, seulement le tiers avaient présenté une HVG à l'échocardiographie et beaucoup moins à l'ECG (2%). On sait bien que la sensibilité de l'échocardiographie est supérieure à celle de l'ECG. La prévalence de l'HVG est estimée à environ 30% chez les hypertendus de poids normal selon Eric Abergel,²⁷⁸ un taux quasi identique à celui retrouvé dans notre série.

La moyenne de la fraction d'éjection était de $60.32 \pm 13.66\%$ [20-78%]. Cette moyenne se rapproche de celle retrouvée dans le travail de T. Cuisset comparant le stenting direct au stenting conventionnel et qui était de 64.1%.²¹¹

Près d'un tiers des patients présentaient des troubles de la cinétique segmentaire en échocardiographie doppler.

8. 4. PROCEDURES D'ANGIOPLASTIE

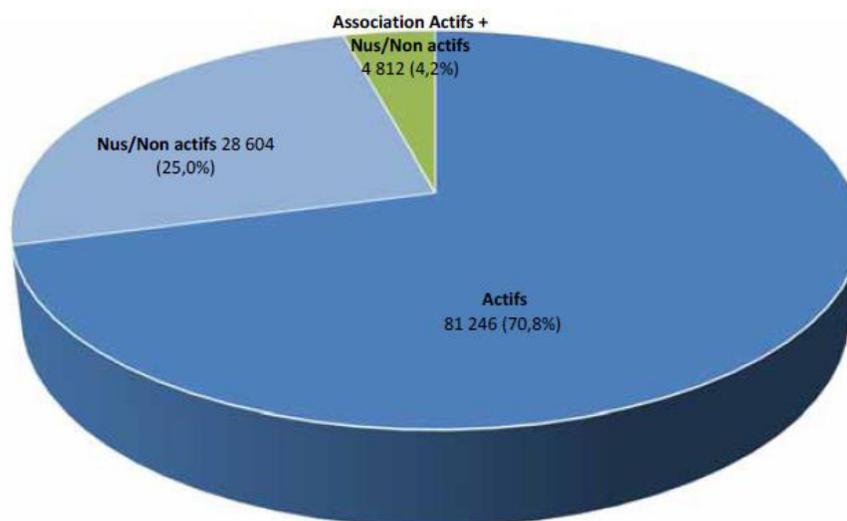
L'implantation des stents actifs prédomine dans notre série (ainsi que dans la pratique courante) avec un taux de 80.8%.

| Stent | Effectifs | Pourcentage |
|-----------|-----------|-------------|
| Actif | 42 | 80.8% |
| Non actif | 10 | 19.2% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXII : Répartition des patients selon le type du stent utilisé

Ce taux est exactement superposable au taux d'implantation des stents actifs en France en 2014 selon l'enquête de la Haute Autorité de Santé effectuée en juin 2016, concernant tous les centres de cardiologie interventionnelle (voir figure 37).²⁶⁶

— Répartition des patients selon le type de stents implanté au cours du séjour hospitalier



N=114 662 patients inclus dans l'étude

Figure 37 : Type de stents implantés selon la HAS 2016

Un peu plus de huit patients sur dix avaient bénéficié d'un seul stent. Il a été nécessaire d'implanter plus d'un stent simultanément chez un même patient dans plus de 15.4% des cas.

| Nombre de stent | Effectifs | Pourcentage |
|------------------|-----------|-------------|
| Un seul stent | 44 | 84.6% |
| Plusieurs stents | 8 | 15.4% |
| Total | 52 | 100% |

Tableau XXI : Répartition des patients selon le nombre de stent utilisé

La moyenne du nombre de stents implantés par patient est de 1.16 ± 0.39 avec des extrêmes de 01 et 03 stents par patient.

Cette moyenne est en dessous de la moyenne du nombre de stents implantés par patients en 2014 en France qui était de 1.5 ± 0.8 selon le même rapport.²⁴⁴ Cette différence pourrait s'expliquer par la substitution de multiplication de stents par l'utilisation des stents longs (cf. longueur de stent).

8. 5. FRACTIONAL FLOW RESERVE : FFR

La fréquence d'utilisation de la FFR dans les centres de cardiologie interventionnelle algériens ne peut être estimée en raison de l'absence de travaux statistiques d'évaluation de cette même discipline.

Selon un état des lieux sur l'activité de la cardiologie interventionnelle présenté lors des congrès nationaux depuis 2012, le matériel nécessaire pour la réalisation de cette technique n'existe que dans trois centres en Algérie dont le nôtre. Dans les deux autres centres, la technique n'est disponible que depuis quelques mois alors qu'elle est pratiquée quasi régulièrement dans notre centre depuis plus de six ans.

Cette activité est grandement perturbée par les interruptions itératives du consommables nécessaires à sa réalisation. En sus, l'adénosine, une molécule indispensable pour la provocation de l'hyperhémie lors de la réalisation de la mesure, n'est pas disponible en Algérie. L'approvisionnement de cette molécule se fait par intermittence, sous forme de dons de la part des firmes commercialisant l'équipement nécessaire de la FFR. Ainsi, cette discontinuité dans la pratique de la technique affecte sérieusement la courbe d'apprentissage et la faculté de la gestion des complications, certes rares, liées à la technique.

La technique de la FFR n'existe pas dans le secteur libéral à ce jour, vu les difficultés citées auparavant, ainsi que le non remboursement du geste par la sécurité sociale.

En 2014, selon la Société Française de Cardiologie, 200 centres français de coronarographie savent pratiquer la mesure de la FFR avec les capteurs de pression de la firme *Saint Jude*® ou de la firme *Volcano*® ou les deux.²⁷⁸

La mesure de la FFR était effectuée dans 1,9 % des coronarographies diagnostiques et 2 % des angioplasties selon le même rapport.

L'indication de la technique FFR est recommandée pour l'identification des lésions hémodynamiquement significatives dans l'angor stable quand l'évidence d'ischémie n'est pas disponible, ou lors de la revascularisation des patients pluri tronculaires.²⁷⁹

Comme discuté dans le chapitre patients et méthodes, dans notre travail, la FFR est indiquée chez des patients présentant un angor stable avec une lésion mono-

tronculaire angiographiquement intermédiaire après discussion du dossier au staff médico-chirurgical.

Parmi les 77 patients chez qui l'indication de la FFR était retenue, 52 patients (67%) présentaient une FFR positive (inférieure à 0.8) et donc inclus dans notre travail. Les 25 (33%) autres patients avec une FFR négative n'ont pas bénéficié d'angioplastie et ont été traités médicalement.

Ces chiffres se rapprochent de ceux décrits dans la littérature. Le suivi à deux ans de l'étude Fame (étude princeps randomisée, multicentrique qui a validé la FFR dans les recommandations et dont les patients étaient tri tronculaires stables), trouvait un taux de lésions avec une FFR négative avant angioplastie à 37% et un taux de 63% de FFR positive.²⁸⁰

La FFR moyenne avant l'angioplastie dans notre série était de 0.63 avec la valeur la plus basse à 0.2 et la plus élevée à 0.87 se rapprochant également des chiffres de la littérature. Selon la même étude Fame, on retrouve une FFR moyenne à 0.60 ± 0.14 pour les patients qui ont bénéficié d'une angioplastie versus 0.88 ± 0.05 de ceux qui ont bénéficié d'un traitement médical seul.²⁸⁰ Dans la méta-analyse de Johnson et col en 2014, la moyenne des FFR positives était de 0.69 (0.61-0.77) versus 0.92 (0.87-0.97) des FFR négative.²⁸¹

Toujours dans notre travail, la FFR moyenne après angioplastie se situait aux alentours de 0.8 ± 0.11 alors que celle retrouvée dans la méta-analyse de Johnson et al est proche de 0.92.²⁸¹ La petite taille de notre échantillon et l'utilisation de l'adénosine en intraveineuse dans les centres de grands volumes (pratiquant plus de 600 angioplasties par an) pour créer le maximum d'hyperhémie pourraient expliquer ces différences. Par ailleurs, il est très probable également que cela soit lié aux sténoses résiduelles caractéristiques des lésions diffuses dans cette population chargée de facteurs de risque cardio-vasculaires notamment le diabète. Dans tous les cas, il est bien rassurant qu'il n'y ait pas de relation entre la FFR post procédurale et la survenue d'infarctus péri-procéduraux.²⁴⁷

Il existe une seule valeur négative (supérieure à 0.8) et qui a bénéficié malgré tout d'une angioplastie. Cette dernière était motivée par un angor d'effort typique, résistant au traitement médical optimal avec deux tests d'ischémie négatifs. Il s'est avéré que le patient présentait des valeurs d'IMR largement supérieures à 27, confortant l'hypothèse d'un angor microvasculaire chez ce patient.

8. 6. FACTEURS PREDICTIFS DE L'ATTEINTE DE LA MICROCIRCULATION

L'objectif principal de notre travail concerne l'étude des facteurs prédictifs de l'atteinte de la MC suite à un geste d'angioplastie chez des patients souffrant d'angor stable.

Habituellement, un seuil d'IMR inférieur à 25 est considéré comme normal, basé sur une étude de Melikian et al qui ont démontré la valeur moyenne de l'IMR à 19 ± 5 (du 8 au 28) dans un petit groupe de contrôle composé de sujets sains.¹²⁰ Luo et al ont rapporté un résultat similaire (18.9 ± 5.6) dans un petit groupe de contrôle avec un réseau coronaire angiographiquement sain.²⁵⁸

D'autres travaux ont montré qu'une différence absolue de 09 U entre l'IMR des patients ayant eu un stenting direct versus ceux qui ont bénéficié d'une pré-dilatation traduirait une dysfonction de la microcirculation.²¹¹ Nous avons retenu un $IMR \geq 27$ comme significatif d'une atteinte de la microcirculation puisque ce seuil a été considéré comme fortement prédictif d'un infarctus péri procédural.²⁴⁷

Après analyse bivariée de l'ensemble des facteurs étudiés avec un risque d'erreur $\alpha=20\%$, cinq facteurs ont été retenus pour la régression logistique à savoir l'âge, le taux de cholestérol total, le taux des triglycérides, l'HVG et la longueur des stents.

Au résultat final de la régression logistique avec un risque d'erreur $\alpha=5\%$, deux facteurs seulement s'avèrent prédictifs de l'atteinte de la MC à savoir l'HVG et la longueur des stents.

8. 6. 1. Hypertrophie ventriculaire gauche.

Plus de la moitié des patients (56%) qui avaient une HVG à l'inclusion ont présenté une atteinte de la MC. En analyse univariée, la relation entre l'atteinte de la MC avec l'HVG est significative avec un OR à 3.86 (IC 95% 1.11-13.37) et $P < 0.02$.

| IMR | HVG | | Total |
|--------|-------------|--------------|-------|
| | HVG absente | HVG présente | |
| Normal | 27 | 7 | 34 |
| Altéré | 9 | 9 | 18 |
| Total | 36 | 16 | 52 |

Tableau XLVI : Tableau croisé IMR classe × HVG

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 3.86 | IC : (1.11– 13.37) | p= 0.02 |
|-----------|--------------------|---------|

Cette relation reste significative même après la prise en considération de tous les autres facteurs (régression logistique) avec un OR ajusté de 6.58 (IC 95% 1.5- 28.8) et $P < 0.01$.

Ainsi, la présence d'une HVG chez un patient candidat à une angioplastie lors d'un traitement interventionnel d'un angor stable par angioplastie coronaire multiplie par six fois et demi le risque de l'atteinte de la MC par rapport à son absence, et ce indépendamment de tous les autres facteurs.

Dans notre revue de la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'articles relatifs à l'angioplastie sur la DMC en présence ou pas de l'HVG. Cependant, l'atteinte de la MC en présence d'une HVG notamment lors des cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) est bien étudiée.

Il existe une altération pathologique au niveau des vaisseaux sous endocardiques chez les patients atteints de CMH, qui pourrait expliquer la réduction de la CFR et la déficience de la fonction de la MC. Parmi ces altérations, on note surtout une réduction de la densité artériolaire et de leur diamètre luminale.²⁸²

La CFR est souvent déficiente et la DMC est homogène, affectant les segments hypertrophiés comme ceux qui ne le sont pas. La sévérité de la DMC est plus importante chez les patients avec CMH et douleur thoracique comparativement aux patients asymptomatiques.²⁸³

Le degré de la DMC est un marqueur de mauvais pronostic avec augmentation de la mortalité chez les CMH avec altération importante de la DMC comparativement avec les altérations modérées ou légères.²⁸⁴ L'IRM est particulièrement contributive pour évaluer les statuts du myocarde dans la CMH puisqu'elle peut explorer la structure et la fonction simultanément. Il a été démontré à l'IRM que la sévérité de la DMC est liée à la sévérité de l'hypertrophie du VG et que la

distribution de la DMC est hétérogène, prédominant au niveau sous endocardique.

²⁸⁵ Une méta-analyse récente comprenant 1000 patients atteints de CMH a montré que le rehaussement tardif au gadolinium est significativement corrélé, pour un suivi de trois ans, avec le risque de développement d'insuffisance cardiaque et le décès cardiaque ou de toutes causes, avec également une tendance significative prédictive de mort subite. ²⁸⁶ Sur la base de ces données, le rehaussement tardif au gadolinium étendu visualisé en IRM est maintenant considéré parmi les critères prédictifs de mort subite chez les patients atteints de CMH, en l'associant avec les autres critères classiques incluant l'histoire familiale de mort subite, la syncope inexpliquée, l'hypertrophie supérieure à 30 mm, les tachycardies ventriculaires non soutenues récurrentes au holter ECG et l'hypotension artérielle ou la non augmentation de la pression artérielle lors de l'exercice physique. ²⁸⁷

Par ailleurs, le traitement de la CMH par alcoolisation septale en réduisant le degré d'hypertrophie septale était associé à une amélioration de la CFR, témoin indirect d'amélioration de la DMC. ²⁸⁸

8. 6. 2. Longueur du stent

La longueur du stent représente un facteur prédictif de l'atteinte de la MC suite à une angioplastie. En analyse bivariée, la relation entre la DMC et la longueur du stent est non significative avec une moyenne de 26.11 ± 11.42 mm versus 20.41 ± 8.82 mm et un $P < 0.07$. Cependant, plus que la moitié (52%) des patients qui ont bénéficié d'un stent plus long que 18 mm ont présenté une atteinte de la MC. Cette relation est significative avec un OR à 4.77 (IC 95% 1.37-16.61) avec un $P < 0.01$.

| IMR | Stent 18 mm | | Total |
|--------|---------------------|--------------------|-------|
| | Stents courts <18mm | Stents longs >18mm | |
| Normal | 22 | 12 | 34 |
| Altéré | 5 | 13 | 18 |
| Total | 27 | 25 | 52 |

Tableau LI : Tableau croisé IMR classe × longueur du stent

OR : 4.77

IC : (1.37– 16.61)

p= 0.01

Cette relation demeure significative même après la prise en considération de tous les autres facteurs (régression logistique) avec un OR ajusté de 1.08 (IC 95% 1.01-1.16) et un $P < 0.02$.

Ainsi, toute augmentation de la longueur du stent d'une seule unité (01mm) augmenterait de 8% le risque d'atteinte de la MC suite à un geste d'angioplastie lors d'un traitement interventionnel d'un patient souffrant d'angor stable indépendamment de tous les autres facteurs.

Dans notre revue de la littérature, la relative petite quantité de travaux portés sur la MC en utilisant l'IMR n'a pas objectivé de lien direct entre la longueur du stent et la DMC. Par contre, la longueur du stent a été bien incriminée dans la survenue des infarctus péri-procéduraux, conséquence indirecte de la dysfonction structurelle et/ou fonctionnelle de la MC.²⁰⁰

La longueur du stent ne semble pas jouer un rôle dans la DMC suite à un stenting conventionnel (pré-dilatation suivie d'un stenting) par rapport à un stenting direct (18.8 ± 5.9 mm versus 21.5 ± 10 mm. $P = 0.25$).²¹¹ Par contre, la longueur du stent était bien corrélée à l'élévation de l'IMR post-procédural ($r = 0.37$. $P = 0.018$) mais n'était pas associée à la DMC en la comparant avec le groupe d'IMR bas (29.7 ± 10.6 versus 23.9 ± 13.8 . $P = 0.12$).²⁴⁸ En outre, Martin KC ne retrouve pas ce critère parmi les facteurs prédictifs de l'infarctus péri-procédural (23.5 ± 11.9 versus 19.2 ± 5.8 . $P = 0.294$).²⁴⁷

Comme signalé auparavant, les caractéristiques épidémiologiques de notre population étaient quasi similaires aux ceux des populations des travaux suscités hormis le diabète, un peu plus présent dans notre travail. En analysant de plus près, on observe que la moyenne de la longueur des stents utilisée dans notre cohorte est légèrement supérieure à celle retrouvée dans ces travaux. Cette différence trouve explication dans les particularités du terrain des patients, notamment le diabète qui touche plus que la moitié des cas dans notre série justifiant par là la prépondérance du facteur diabète sur la longueur et la diffusion des lésions coronaires, avec un recours à des stents longs, ce qui a permis par conséquent d'identifier la relation statistique entre la longueur du stent et l'élévation de l'IMR.

Aussi, l'utilisation des stents longs est encouragée ces cinq dernières années suite à l'arrivée sur le marché de nouvelles endoprothèses à élution sur un échafaudage constitué de cobalt-chrome et de platinium, réduisant les complications à long terme

(resténoses et thromboses) tout en maintenant une courte durée de double anti-agrégation plaquettaire.

S.P. Hoole et al ont étudié en 2010 tous les facteurs cliniques et angiographiques prédictifs d'infarctus péri-procédural type 4a suite à une angioplastie élective. Seule la longueur du stent parmi les caractères angiographiques est considérée comme prédictive d'infarctus péri-procédural avec un OR à 1.04 (P=0.0015) indépendamment des autres facteurs cliniques et angiographiques.²⁸⁹ Ainsi, toute augmentation de la longueur du stent de 01 mm multiplierait de 4% le risque d'infarctus péri-procédural alors qu'il est de 8% dans notre travail pour l'atteinte de la MC. Ils ont également montré que l'élévation de la troponine en post angioplastie peut être considérée comme une entité clinique importante puisque le suivi à six mois a montré un taux de MACE plus élevé chez les patients avec élévation de troponine (9.4% versus 3.4%. P=0.07). Cette valeur pronostique a été déjà confirmée dans la plupart des études, surtout quand la troponine est nettement élevée^{290,291,292,293} bien que d'autres ont échoué à montrer un impact sur les résultats cliniques à long terme.^{294,295,296}

Les études de rehaussement tardif au gadolinium en IRM cardiaque ont montré que la localisation de l'infarctus est en aval de la lésion stentée et adjacente à l'endoprothèse implantée.^{297,298} Cet emplacement suggère clairement que les micro-embolisations des débris de plaques en distalité et les occlusions des branches secondaires étaient les causes probables de la libération de troponine.²⁰

Par conséquent, plus le stent est long, plus la libération des troponines est augmentée. Ceci pourrait être expliqué soit par une plus grande désorganisation de la plaque d'athérome sous forme de « matelassage » qui embolise ensuite distalement, soit par un plus grand nombre de branches latérales qui sont compromises par le stent long. Par ailleurs, le stent long nécessite un temps de déploiement (gonflage du ballon) plus long ainsi que des éventuelles post-dilatations pour impacter le stent contre la paroi artérielle, allongeant par conséquent le temps d'ischémie. Cependant, les différences dans la conception des cellules des stents, le type et les matériaux de support des stents ne semblent pas importants pour prédire le degré de libération de troponine selon S.P Hoole et al.²⁸⁹

Enfin, la réduction de l'incidence de la resténose intra-stent avec l'avènement des stents à élution (actifs) a considérablement encouragé l'utilisation des stents longs. Le travail de S.P Hoole ainsi que le nôtre proposent plutôt la limitation de la

longueur du stent en effectuant un spot-stenting des lésions plutôt que de couvrir l'ensemble du vaisseau entre les lésions, réduisant l'embolisation distale subséquente et l'occlusion de branches latérales, et ainsi la libération de troponine qui influe sur le pronostic à long terme.

8. 6. 3. Autres facteurs prédictifs décrits dans la littérature

Quelques travaux ont clairement montré un certain effet préjudiciable de l'angioplastie élective sur la MC parmi les patients souffrant d'un angor stable.^{20, 299} Des études en IRM ont montré également une réduction immédiate de la perfusion de la MC suivant une angioplastie simple et réussie.³⁰⁰ Ceci est cohérent avec le modèle animal de micro-embolisation par lequel une réduction du flux sanguin myocardique peut se produire en réponse à une embolisation distale.³⁰¹ Cependant, il existe des données limitées sur les facteurs prédictifs de la DMC suivant une angioplastie élective chez des patients souffrant d'angor stable. L'intervention sur les greffons saphènes, l'athérectomie rotative (Rotablator®), la pré-dilatation et la sévérité de la maladie coronaire sont associées à des embolisations distales et les complications microvasculaires mais on sait peu de choses en ce qui concerne les autres facteurs cliniques.^{211,302,303}

Nous allons nous intéresser uniquement à un seul facteur clinique, à savoir le diabète, et deux facteurs procéduraux qui sont la pré-dilatation et le nombre de stents utilisés, tous connus dans la littérature comme étant prédictifs de l'atteinte de la MC.

a. Diabète

Malgré la prédominance des diabétiques dans notre série, le diabète ne s'avère pas prédictif de la DMC avec un OR à 2 (IC 95% 0.6-6.66. P=0.25).

| IMR | Diabète | | Total |
|--------|---------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 17 | 17 | 34 |
| Altéré | 12 | 6 | 18 |
| Total | 29 | 23 | 52 |

Tableau XXXVIII : Tableau croisé IMR classe × diabète

| | | |
|--------|-------------------|---------|
| OR : 2 | IC : (0.6 – 6.66) | p= 0.25 |
|--------|-------------------|---------|

Ce résultat concorde avec le travail de Martin KC qui a montré que le diabète n'est pas un facteur prédictif d'un infarctus péri-procédural.²⁴⁷ Si le facteur procédural

qui est la pré-dilatation est considéré comme facteur prédictif de la DMC après angioplastie élective, aucun facteur clinique ne s'est montré prédictif y compris le diabète, en comparant le stenting direct au stenting conventionnel. ²¹¹

Par contre, J. Layland a réussi à montrer que non seulement le statut diabétique du patient était un facteur prédictif de la DMC, mais aussi que le taux d'hémoglobine glycosylée (HBA1C) et la glycémie à jeûn au moment du geste interventionnel, jouaient également un rôle prédictif. ²⁴⁸ Ces résultats montrent que les patients diabétiques possèdent des résistances de la MC plus élevées après angioplastie, susceptibles donc de développer une DMC. Ceci aborde une nouvelle réflexion que l'état basal même des résistances de la MC chez les diabétiques est déjà élevé puisque ces résistances ne sont pas modifiées d'une manière significative après angioplastie. Par ailleurs, l'association de l'état glycémique au cours de la revascularisation d'un STEMI et le phénomène du « No-reflow » étant bien établie. ³⁰⁴

Plusieurs grandes études multicentriques ont mis en évidence le rôle important du diabète dans la détermination des résultats à long terme des patients atteints de cardiopathie ischémique. Comparativement au pontage aorto-coronarien, l'angioplastie coronaire est associée à un plus mauvais résultat à court et à long terme chez les patients diabétiques. ^{305,306} Le registre National cardiovascular Data a confirmé ces données, en montrant que parmi les patients diabétiques de plus de 65 ans subissant une angioplastie, la présence du diabète était un facteur prédictif indépendant de décès et d'IDM à long terme. ³⁰⁷ Enfin, même si les deux récentes études EXCEL et NOBLE traitant les atteintes du tronc commun gauche, ont montré que la mortalité à moyen terme après angioplastie, n'était pas plus élevée que celle du bras chirurgical, le patient diabétique demeure toujours une indication privilégiée pour la chirurgie cardiaque en cas d'atteinte pluri-tronculaire. ^{308, 309}

Les raisons d'un tel constat demeurent incertaines. Les patients diabétiques ont souvent d'autres comorbidités et une plus grande charge de la maladie coronarienne. ³¹⁰ Cependant, malgré la correction de ces facteurs, les patients diabétiques présentent toujours de mauvais résultats que leurs homologues non diabétiques.

Plusieurs petites études ont trouvé une MC coronaire anormale, à la fois chez les patients présentant une résistance à l'insuline et ceux atteints d'un diabète franc, malgré la présence d'un réseau coronaire angiographiquement sain. ^{311,312} En outre,

la présence d'une MC normale est associée à une amélioration de la survie à long terme par rapport à une MC altérée chez les patients diabétiques.^{313,314}

b. Pré-dilatation

Concernant la pré-dilatation, notre travail n'a pas montré une association significative entre cette dernière et l'atteinte de la MC avec un OR à 1.08 (IC 95% 0.27-3.12. P=0.88).

| IMR | Pré-dilatation | | Total |
|--------|----------------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 22 | 12 | 34 |
| Altéré | 12 | 6 | 18 |
| Total | 34 | 18 | 52 |

Tableau XLIX : Tableau croisé IMR classe ×pré-dilatation

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.08 | IC : (0.27– 3.12) | p= 0.88 |
|-----------|-------------------|---------|

La pré-dilatation est connue pour être un facteur prédictif de l'atteinte de la MC. En comparant 25 patients qui ont bénéficié d'une angioplastie conventionnelle (pré-dilatation suivie d'une angioplastie) avec 25 autres patients qui ont bénéficié d'un stenting direct, T. Cuisset a trouvé que l'IMR était significativement plus élevé dans le groupe du stenting conventionnel (24 ± 14 versus 13 ± 3 . $P < 0.01$). La pré-dilatation, étape initiale dans le stenting conventionnel, demeure un facteur prédictif après analyse multivariée intégrant tous les paramètres cliniques, biologiques et procéduraux avec un OR à 11.1 (IC 95% 5-17.1. $P < 0.01$).²¹¹

Par ailleurs, selon le même travail, les taux de troponine avaient tendance à être plus élevés dans le groupe du stenting conventionnel par rapport au groupe du stenting direct (0.17 ± 0.02 versus 0.035 ± 0.04 ng/ml. $P = 0.07$) et par la même, l'IMR était significativement plus élevé chez ces patients qui ont augmenté leurs taux de troponine (24.7 ± 13.3 versus 16.9 ± 10.2 . $P = 0.04$).

D'autres travaux ont également montré que le nombre d'inflations du ballon lors de la pré-dilatation joue un rôle prédictif de l'atteinte de la MC.^{20,315,316}

Plusieurs études ont démontré la faisabilité et la sécurité de la technique du stenting direct dans certains cas entraînant la réduction du coût de la procédure, sa durée et l'exposition aux rayons.³¹⁷ Cependant, dans les essais randomisés, la technique du stenting direct a montré des résultats cliniques à long terme similaires au stenting conventionnel.^{318,319} Des données cliniques indirectes et expérimentales soutiennent le concept de la réduction du dommage de la paroi et de l'embolisation distale lorsque le déploiement du stent est réalisé sans pré-dilatation.^{320,321} Ce qui suggère le bénéfice du stenting direct par rapport au stenting conventionnel sur la réduction de l'atteinte de la MC.

Les inconvénients et les risques du stenting direct sont clairs : le risque d'échec de franchissement de la lésion par le stent avec risque de le desserrer dans la lumière vasculaire, le risque d'occlusion aiguë temporaire, le traumatisme de l'ostium coronaire ou le choix inadéquat du diamètre et de la longueur du stent. Il pourrait être également associé à des dissections, thromboses et embolisations distales en particulier au niveau des bords du stent.³²¹

La plupart de ces études cliniques ont été menées avec des stents non actifs. Avec l'introduction des stents à élution, il était légitime de craindre que le stenting direct endommage le revêtement du polymère et modifier ou diminuer l'efficacité de la libération programmée du médicament. Une analyse post-hoc de l'essai TAXUS II a montré que le stenting direct avec le stent à élution de paclitaxel est faisable, sûr et tout aussi efficace.³²² Plus récemment, d'autres études randomisées ont comparé le stenting direct au stenting conventionnel avec des stents actifs. Le stenting direct était associé à une moindre hyperplasie néo-intimale à proximité du bord distal du stent³²¹ et a abouti à un taux significativement plus faible de revascularisation des lésions cibles sur une période de suivi de 12 mois.³²³

Ainsi ces données suggèrent un taux plus faible de dommages de la MC suite à un stenting direct sans complications par rapport au stenting conventionnel, exprimé par un IMR bas. Le stenting direct pourrait être la technique d'implantation préférée chez des patients à risque de DMC subissant une angioplastie élective pour une angine de poitrine stable.

La pré-dilatation à faible pression et au nombre réduit d'inflations, pratique courante de l'équipe de notre salle de cathétérisme, pourrait expliquer notre résultat. Mais nous pensons que cette absence de valeur prédictive de la pré-

dilatation pour l'atteinte de la MC dans notre travail est majoritairement dûe à l'utilisation des stents biorésorbables (voir plus loin).

c. Nombre de stents implantés

Près de un patient sur sept ont bénéficié de plus d'un stent dans notre cohorte. Parmi eux, seulement quatre patients (7%) ont présenté un IMR>27. La relation entre la DMC et le nombre de stents utilisés n'est pas significative avec un OR à 2.14 (IC 95% 0.47-9.84) et un P=0.32.

| IMR | Nombre de stent | | Total |
|--------|-----------------|-----------------|-------|
| | Un seul stent | Plusieurs stent | |
| Normal | 30 | 4 | 34 |
| Altéré | 14 | 4 | 18 |
| Total | 44 | 8 | 52 |

Tableau LII : Tableau croisé IMR classe xnombre de stent

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 2.14 | IC : (0.47– 9.84) | p= 0.32 |
|-----------|-------------------|---------|

En considérant le nombre de stents utilisés comme une variable continue, sa corrélation avec la DMC demeure non significative (1.25 ± 0.49 versus 1.12 ± 0.33 . P=0.29).

Cette constatation se rapproche de la littérature. Il n'y avait pas de différence significative en matière de nombre de stents implantés lors d'un stenting direct versus stenting conventionnel (1.2 ± 0.4 versus 1.2 ± 0.4 . P=0.49).²¹⁸ Par contre, J. Layland a constaté une corrélation entre le nombre de stents utilisés et l'élévation de l'IMR ($r=0.34$. P=0.03), mais qui disparaît finalement en analyse multivariée.²⁴⁸

En considérant le nombre de stents utilisés comme une variable continue, K.C Martin a constaté une valeur prédictive de cette variable pour les infarctus péri-procéduraux avec un OR à 9.36 pour chaque augmentation d'une unité dans le nombre de stents (IC 95% 1.12- 78.19. P=0.039). Afin de comprendre cette interaction, la cohorte a été stratifiée en deux classes : moins d'un stent et plus d'un stent. Quelque soit le nombre de stents implantés, supérieur ou inférieur à un stent, l'IMR avait tendance à augmenter chez les patients développant un infarctus péri-

procédural. En analyse multivariée incluant les autres facteurs procéduraux, l'association d'infarctus péri-procédural demeure significative avec l'IMR de base ($P=0.013$) mais pas avec le nombre de stents utilisés ($P=0.157$).²⁴⁷

Dans notre travail, il semble bien que le stenting multiple a cédé la place à l'utilisation de stents longs. Ceci est dû aux caractéristiques épidémiologiques de notre population, chargée de facteurs de risque cardio-vasculaires notamment le diabète, favorisant la survenue de lésions longues. Le corollaire est le recours au stenting long pour couvrir la totalité de la plaque d'athérome.

8. 7. OBJECTIFS SECONDAIRES

8. 7. 1. Corrélation entre IMR de base et IMR post-ATL.

Il existe une corrélation positive entre l'IMR de base (pré-ATL) et l'IMR post-ATL avec un coefficient de corrélation $r= 0.39$ et $P=0.004$.

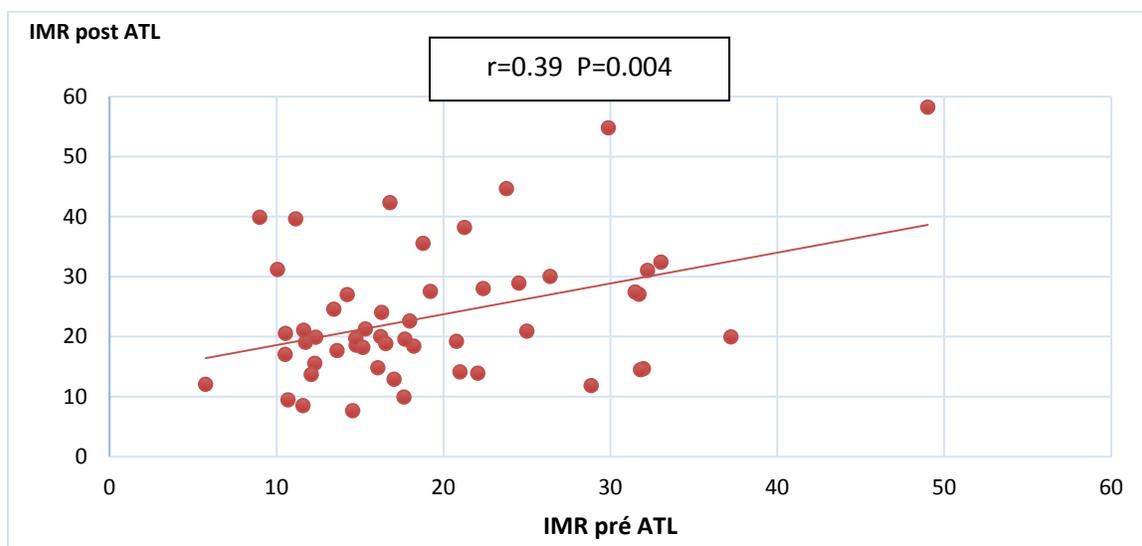


Figure 38 : corrélation entre IMR de base et IMR post-ATL

Pratiquement tous les travaux qui ont étudié la DMC en utilisant l'IMR ont constaté la corrélation entre l'IMR de base et l'IMR post-ATL. Il y avait une forte corrélation entre ces deux paramètres dans le travail de J. Layland en étudiant l'IMR de base avant ATL dans l'angor stable avec un coefficient $r=0.35$ et $P=0.009$.²⁴⁸ Les

auteurs concluent que l'IMR de base constitue un facteur prédictif de la DMC indépendamment des autres facteurs cliniques, biologiques et procéduraux. Martin K.C retrouve également cette corrélation en étudiant les facteurs prédictifs d'infarctus péri-procédural d'une ATL en cas d'angor stable avec $r=0.41$ et $P=0.005$.

²⁴⁷ Non seulement les auteurs concluent que l'IMR de base constituerait un facteur prédictif d'infarctus péri-procédural, mais proposent un seuil de 27 au dessus duquel l'incidence des infarctus péri-procéduraux est de 57% avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 85%.

Ainsi, le statut de base de la MC apprécié par l'IMR joue un rôle important dans la détermination d'éventuels infarctus péri-procéduraux. Les patients dont l'intégrité de la MC est altérée avant ATL présentent une forte probabilité de développer un infarctus péri-procédural et l'IMR peut parfaitement le prédire et ainsi guider certaines stratégies pour le prévenir.

8. 7. 2. Corrélation entre l'atteinte de la MC et la libération de troponine

Le dosage du taux de troponine 24 heures après angioplastie était élevé dans deux tiers des cas d'altération de la MC traduite par un $IMR > 27$ sans que cela ne soit significatif avec un OR à 1.77 (IC 95% 0.54-5.83) et $P= 0.34$.

| IMR | Troponine 24 h après ATL | | Total |
|--------|--------------------------|-------|-------|
| | Normale | Elevé | |
| Normal | 16 | 18 | 34 |
| Altéré | 6 | 12 | 18 |
| Total | 22 | 30 | 52 |

Tableau LVI : Tableau croisé IMR classe adresse × troponine 24 h après ATL

| | | |
|-----------|-------------------|-----------|
| OR : 1.77 | IC : (0.54– 5.83) | $p= 0.34$ |
|-----------|-------------------|-----------|

En analysant la relation entre ces deux variables on s'aperçoit qu'il n'existe pas de corrélation entre la DMC traduite par un $IMR > 27$ et le taux de troponine dosé 24 heures après angioplastie avec $r=0.26$ et un $P=0.057$.

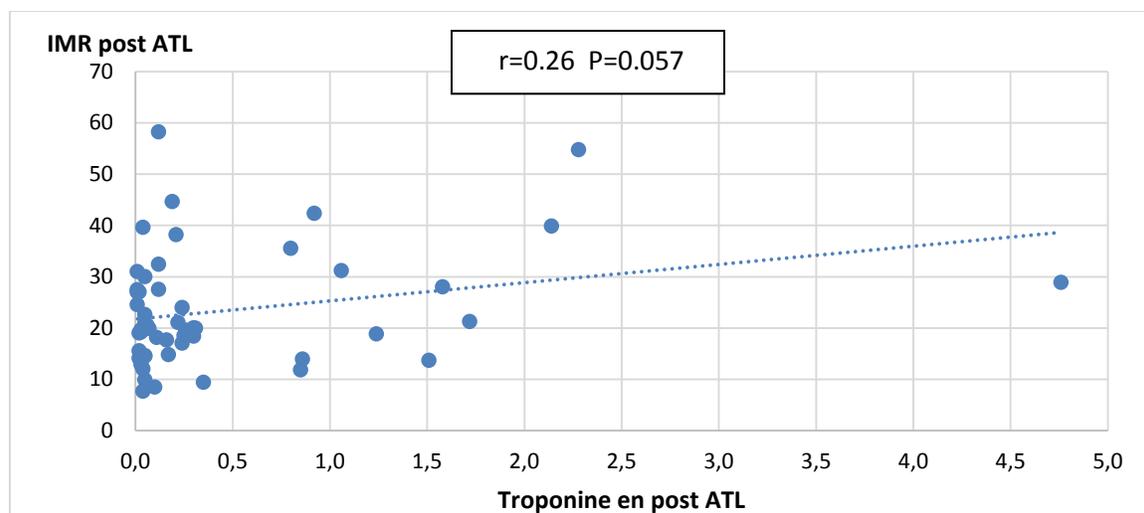


Figure 39 : Corrélation entre IMR et libération de troponine 24 heures post-ATL

Ce résultat correspond exactement à ce qui a été décrit dans la littérature. Martin. KC et al ont trouvé un taux d'IMR plus élevé chez les patients qui ont développé un infarctus péri-procédural sans que cette différence n'atteigne la significativité statistique (22.6 ± 18.7 versus 17.5 ± 9 , $P=0.228$).²⁴⁷

De la même manière, J. Layland et al n'ont pas trouvé de différence significative entre le taux de troponine du groupe avec IMR élevé et celui avec IMR basse (0.58 ± 12 versus 0.29 ± 0.44 , $P=0.23$)²⁴⁸

En étudiant l'effet de la pré-dilatation sur la MC, T. Cuisset a montré que les lésions microvasculaires après angioplastie peuvent se produire en l'absence de nécrose myocardique biologiquement détectable puisque l'IMR était augmenté dans un certain nombre de cas sans élévation de troponine.²¹¹ Ainsi, le taux de troponine ne diffère pas entre le groupe qui a bénéficié d'une pré-dilatation et celui qui a bénéficié d'un stenting direct (0.035 ± 0.04 versus 0.17 ± 0.02 , $P=0.07$).

La libération de la troponine après une procédure d'angioplastie peut être due à une compromission d'une branche fille ou d'un vaisseau principal, ou simplement due à une obstruction structurelle ou fonctionnelle de la MC dans le lit d'aval. Ce dernier mécanisme est responsable de 50% à 70% des infarctus péri-procéduraux.²⁰⁰ Au cours d'angioplastie, la plaque d'athérome peut être délogée conduisant à une embolisation distale des débris, thrombi, microparticules et des peptides actifs.^{200,324}

Des études récentes ont confirmé qu'en l'absence d'élévation de troponine, l'IMR reste le même avant et après angioplastie.^{119,124} démontrant ainsi que l'IMR fournit une évaluation spécifique de la MC et indépendamment du réseau épicaudique. L'IMR dépend également beaucoup moins des conditions hémodynamiques par rapport à la réserve coronaire ce qui peut être utile dans l'étude de l'état de la MC dans le contexte ischémique.¹²⁹

Diverses valeurs seuils ont été utilisées pour définir un infarctus péri procédural.^{200,325,326} De plus, il n'y a pas de consensus universel sur les seuils qui permettent de prédire les événements défavorables.^{201,327} Cependant, certains travaux ont montré que le taux de troponine aurait un intérêt pronostique seulement s'il dépasse les 10 fois le 99^{ème} percentile.^{328,329}

Deux méta-analyses récentes ont montré qu'un taux de troponine cardiaque élevé après angioplastie est associé à un risque accru d'événements cardiaques indésirables et de décès.^{23,330} Toutefois, le débat est toujours d'actualité pour savoir si ces élévations de troponine sont simplement associées à des comorbidités sous-jacentes qui causent le risque accru d'événements cardiaques futurs ou si c'est une nécrose du myocarde due à la procédure elle-même.^{201,328}

C'est pour cette raison que nous pensons que l'IMR pourrait être un outil intéressant à utiliser comme comparateur à la place de troponine pour sélectionner les populations à risque de développer un infarctus péri-procédural dans les essais de protection myocardique.

8. 7. 3. Troubles de repolarisation et angor après angioplastie

L'atteinte de la MC avec un IMR>27 n'est pas toujours associée à des troubles de repolarisation en post-ATL immédiat. La relation entre DMC et les troubles de la repolarisation en post-ATL immédiat n'est pas significative avec un OR à 1.49 (IC 95% 0.39-5.58. P=0.55)

| IMR | Troubles de repolarisation en post ATL | | Total |
|--------|--|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 7 | 27 | 34 |
| Altéré | 5 | 13 | 18 |
| Total | 12 | 40 | 52 |

Tableau LIV : Tableau croisé IMR classe ×trouble de repolarisation en post ATL

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.49 | IC : (0.39– 5.58) | p= 0.55 |
|-----------|-------------------|---------|

La relation entre DMC et les troubles de la repolarisation 24 heures après ATL n'est pas significative avec un OR à 1.66 (IC 95% 0.38-7.14) et un P=0.49.

| IMR | Trouble de repolarisation 24 h après ATL | | Total |
|--------|--|-----|-------|
| | Oui | non | |
| Normal | 5 | 29 | 34 |
| Altéré | 4 | 14 | 18 |
| Total | 9 | 43 | 52 |

Tableau LVII : Tableau croisé IMR classe × troubles de repolarisation 24 h après ATL

| | | |
|-----------|-------------------|---------|
| OR : 1.66 | IC : (0.38– 7.14) | p= 0.49 |
|-----------|-------------------|---------|

Les travaux d'étude de la MC sur la base d'IMR ne se sont pas intéressés jusqu'à présent aux troubles de la repolarisation après ATL en cas d'altération de la MC, ou du moins n'ont pas constaté une association significative entre l'atteinte de la MC et les troubles de la repolarisation. Ainsi donc, comme dans le cas de troponine, la DMC suite à une angioplastie peut bien se produire sans modifications notables de la repolarisation.

Le travail intéressant de S.P Hoole sur l'infarctus péri-procédural sans recourir à la mesure de l'IMR fait ressortir le sus décalage du segment ST supérieur à 01mm en post-ATL comme significatif d'un infarctus péri-procédural, mais cette significativité disparaît en analyse multivariée pour ne laisser la place qu'à la longueur du stent utilisé et l'angor post-ATL.²⁸⁹

Concernant l'angor post-ATL, près de la moitié des patients avec une atteinte de la MC ont présenté un angor typique en post-ATL immédiat. La relation entre la DMC et l'angor post-ATL immédiat est significative avec un OR à 4.63 (IC 95% 1.23-17.54) et un P=0.018.

| IMR | Angor post ATL | | Total |
|--------|----------------|-----|-------|
| | Oui | Non | |
| Normal | 5 | 29 | 34 |
| Altéré | 8 | 10 | 18 |
| Total | 13 | 39 | 52 |

Tableau LV : Tableau croisé IMR classe × angor post ATL

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 4.63 | IC : (1.23– 17.54) | P=0.018 |
|-----------|--------------------|---------|

En matière de revue de littérature par rapport à ce sujet, la même réflexion que celle concernant les troubles de la repolarisation s'applique exactement sur l'angor post-ATL. Les travaux d'étude de la MC sur la base d'IMR ne se sont pas intéressés à l'angor après ATL en cas d'altération de la MC, ou du moins n'ont pas constaté une association significative entre l'atteinte de la MC et l'angor post-ATL.

Cependant, le travail intéressant de S.P Hoole trouve une très forte relation entre l'angor post-ATL avec recours à l'utilisation d'antalgiques opiacés et la survenue d'infarctus péri-procédural ($P < 0.00066$).²⁸⁹

Le terme de « douleur de stent » utilisé par les cardiologues interventionnels lors d'une angioplastie avec survenue d'une douleur thoracique sans modifications électriques et un flux correct sur l'artère traitée objectivé instantanément en angiographie, en particulier si l'analgésie est nécessaire au cours d'une procédure prolongée est clairement un abus de langage. Il s'agit bel et bien de patients qui présentent un infarctus péri-procédural.

Ainsi donc, les infarctus péri-procéduraux ne provoquent pas de modifications immédiates de la repolarisation ou après 24 heures, mais ils sont presque toujours symptomatiques.

8. 7. 4. Stents biorésorbables

Près d'un patient sur cinq avait bénéficié d'un stent biorésorbable dans notre travail.

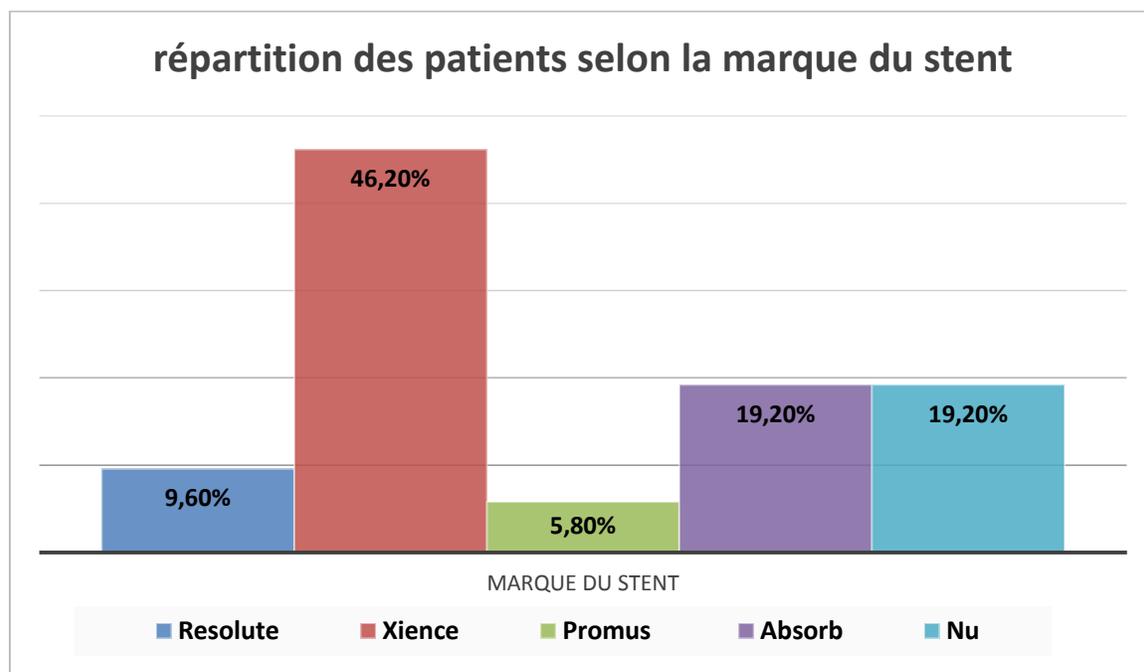


Figure 29 : Répartition des patients selon la marque du stent

La moyenne de l'IMR dans cette population qui a bénéficié d'une implantation d'un stent biorésorbable était de 20.55 [11.60- 37.24].

La moyenne de l'IMR dans cette même population après angioplastie était de 17.65 [8.52-28.8].

Il n'y avait pas de relation significative entre l'altération de la MC et l'implantation d'un stent biorésorbable avec un OR=6.12 (IC95% 0.71-52.85), p= 0.06.

| IMR | Stent biorésorbable | | Total |
|--------|---------------------|-----|-------|
| | oui | non | |
| Normal | 9 | 25 | 34 |
| Altéré | 1 | 17 | 18 |
| Total | 10 | 42 | 52 |

Tableau LIII : Tableau croisé IMR classe × stent biorésorbable

| | | |
|-----------|--------------------|---------|
| OR : 6.12 | IC : (0.71– 52.85) | p= 0.06 |
|-----------|--------------------|---------|

Cette valeur de p qui se rapproche de la significativité exprime cependant une tendance à la baisse de l'IMR après implantation d'un stent biorésorbable. En d'autres termes, le stent biorésorbable pourrait exprimer un effet protecteur vis-à-vis de la MC. La petite taille de l'échantillon pourrait être responsable de ce résultat négatif.

Ainsi, malgré la préparation de la lésion par la pré-dilatation au ballon, systématique avant pose de stent biorésorbable (voir plus bas), et la post-dilatation systématique afin d'apposer les mailles du stent contre la paroi artérielle, la moyenne de l'IMR en post-angioplastie qu'on attendait à ce qu'elle s'élève vu ces gestes de pré et post-dilatation, a tendance à s'abaisser et par conséquent améliorer la DMC.

Depuis les débuts de l'angioplastie coronaire, les améliorations technologiques n'ont jamais cessé. Les stents métalliques actifs de dernière génération ont démontré leur efficacité et leur grande sécurité. Mais ils sont perfectibles en raison des complications à long terme de ces stents qui sont bien connues et concernent la plateforme métallique (thromboses, inflammation, absence de vasodilatation possible, difficultés de surveillance non invasive par scanner) et le polymère apposé à leur surface (thromboses, inflammation, embolisations).

Le stent biorésorbable ABSORB[®] (Abbott[®]) est constitué d'une structure en PLLA (poly-L-lactic acid), qui est métabolisée sur une période de 12-18 mois en particules de CO₂ et d'eau. La structure est elle-même recouverte d'une fine couche de polymère biorésorbable formée de PDLLA (Poly-D, L-Lactide) naturellement résorbée et métabolisée. Cette plateforme est recouverte d'un polymère dégradable contenant de l'éverolimus (substance immunosuppressive et anti-proliférative). Cette dernière permet de limiter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale post angioplastie de la même façon que les stents actifs métalliques.

Le stent biorésorbable présente une conformabilité et une flexibilité supérieure aux stents métalliques de dernière génération préservant ainsi la géométrie du vaisseau, sans altérer les propriétés biomécaniques des tissus. Le caractère résorbable de ce stent pourrait permettre une restauration de la vasomotricité physiologique et de la réponse adaptative du vaisseau aux forces de cisaillement conduisant ainsi à un gain de lumière tardif et un remodelage positif (en opposition à la perte de lumière tardive et au remodelage négatif observé avec les stents métalliques de dernière génération). L'absence de tout matériel étranger et la restauration des fonctions physiologiques de l'endothélium vasculaire pourraient limiter le risque de resténoses et surtout de thromboses très tardives observées avec les stents actifs métalliques

« classiques ». Une réduction de ces événements tardifs serait associée à une diminution des hospitalisations itératives et des événements cliniques.

Enfin, l'absence (après 18-36 mois) de matériel métallique implanté durablement dans la paroi de l'artère pourrait permettre d'éviter la perte définitive des branches collatérales, les mailles parfois « flottantes » au niveau des lésions ostiales, et faciliterait les interventions ultérieures en rendant possible les pontages dans la zone traitée ainsi que le suivi non invasif de la lésion par scanner coronaire ; les interactions des stents métalliques gênant l'interprétation en imagerie par scanner.

La mise en place du stent bio résorbable au niveau du site de la sténose coronaire requiert une technique relativement semblable aux autres procédures d'angioplastie mais différente dans certains aspects. Elle consiste d'abord en une préparation soignée de la lésion avec une pré-dilatation au ballon. Le largage du stent se fait juste à pression nominale (pression nécessaire à l'obtention du diamètre optimal du stent et varie selon les différents diamètres) par pressions progressives discontinues. La post-dilatation au ballon non compliant est systématique afin d'apposer de manière optimale le stent sur la paroi artérielle.³³¹

Le bénéfice clinique des stents résorbables est en cours d'évaluation.³³² Les principales études évaluant le stent biorésorbables sont : ABSORBIII³³³ essai randomisé de non infériorité qui a validé l'efficacité et la sécurité d'utilisation à 1 an des stents résorbables ABSORB[®] de première génération. L'essai contrôlé et randomisé ABSORB Japan³³⁴ : qui confirme la non-infériorité du stent ABSORB[®] par rapport au stent XIENCE[®]. Deux autres études comparatives randomisées ABSORB II³³⁵ (335 vs 166 patients) et EVERBIO 2³³⁶ (80 vs 160 patients) évaluant des critères principaux angiographiques comparés à deux stents actifs non résorbables. Dans ces deux études, les stents actifs métalliques ne sont pas supérieurs aux stents ABSORB[®] en termes de prolifération angiographique. La méta-analyse publiée par G Stone en 2016 dans Lancet³³⁷ a étudié 3389 patients inclus dans 4 essais randomisés (ABSORB[®] vs XIENCE[®]). A un an, il n'y a pas de différence significative entre les 2 stents ni concernant le critère combiné « patient » (mortalité toute cause, infarctus du myocarde et revascularisations itératives), ni le critère combiné « stent » (mortalité cardiaque, infarctus de l'artère traitée et revascularisation de la lésion traitée guidée par la présence d'une ischémie). La méta-analyse publiée par S Cassese en 2016 également dans Lancet³³⁸ a étudié 3738 patients inclus dans plusieurs essais randomisés (ABSORB[®] vs XIENCE[®]). Concernant le critère primaire d'efficacité (nouvelles revascularisations de la lésion

traitée), il n'y a pas de différence entre les deux stents à un an. Par contre, le stent ABSORB[®] présente un taux plus important de thromboses intra-stent à un an (critère primaire de sécurité) (OR 1.99 [95% CI 1.00–3.98] ; p=0.05) et surtout un sur-risque de thromboses intra-stent subaiguës (OR 3.11 [1.24–7.82] ; p=0.02). Ce constat a amené les autorités sanitaires à focaliser l'attention sur cette complication et ont même décidé d'arrêter la commercialisation de ces stents en septembre 2017 à travers le monde. Il faut préciser que cette méta-analyse incluait des patients avec infarctus du myocarde (absents de la méta-analyse de G Stone).

La résorption complète du stent ABSORB[®] à 24 mois permet la restauration de la vasomotricité coronaire dépendante de l'endothélium. Cette restauration pourrait se traduire au niveau de la microcirculation coronaire par une baisse des résistances microcirculatoires qui seraient ainsi inférieures dans le groupe ABSORB[®] comparativement au groupe XIENCE[®].

Le «stress» ou «strain» exercé par le stent biorésorbable sur la plaque-paroi du vaisseau est moindre par rapport à celui exercé par un stent métallique, notamment sur les plaques excentrées dont le niveau élevé du stress rencontré peut bien être «absorbé» par la nature du polymère résorbable.³³¹

Sur modèle animal, Gogas et al ont montré que l'artère récupère entièrement sa vasomotricité à 1 an et 2 ans ainsi que sa fonction endothéliale après mise en place d'un stent bio résorbable, y compris les parties qui se trouvent en amont et en aval du stent. La résorption progressive du polymère engendre une diminution conséquente de la force radiale à partir du 6^{ème} mois et permet de réduire le stress exercé sur l'intima et restaurer sa réactivité aux substances vasoactives.³³⁹

Bien que ces phénomènes soient constatés avec le début de la résorption du polymère, leur implication dans «l'amélioration immédiate» en post angioplastie des résistances de la microcirculation pourrait bien en être responsable.

Nous émettons donc l'hypothèse que juste après la mise en place du stent ABSORB[®], sa meilleure flexibilité et conformabilité avec respect de la géométrie artérielle pourrait se traduire par des résistances microcirculatoires plus faibles qu'avec le stent métallique. Nous pensons donc que les valeurs de l'IMR immédiatement après l'angioplastie vont être significativement moins élevées après implantation de stents biorésorbables.

Ainsi, même si la mise en place du stent biorésorbable nécessite obligatoirement une pré-dilatation au site de la lésion et une post-dilatation systématique (le rôle

préjudiciable de la pré-dilatation étant discuté plus haut), la probable restauration de l'homéostasie vasculaire juste après son implantation pourrait bien expliquer nos résultats avec absence du rôle néfaste de la pré-dilatation sur la DMC.

Pour toutes ces raisons, le traitement « idéal » d'une sténose coronaire athéromateuse pourrait être une angioplastie au ballonnet, sécurisée par la pose d'une endoprothèse qui se résorbe progressivement pour permettre une restauration de la fonction endothéliale coronaire physiologique tout en éliminant les risques de resténoses et thromboses tardives et la nécessité d'une double anti agrégation prolongée.

Toutefois, il reste beaucoup à faire dans l'amélioration de ces endoprothèses, notamment dans leur conception (renforcement de la force radiale qui est faible tout en réduisant l'épaisseur des mailles qui sont épaisses) ainsi que dans le devenir clinique des patients à long terme. Leur impact sur l'amélioration de la physiologie vasculaire doit bénéficier de travaux de grande envergure.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.

L'importance clinique de la dysfonction de la microcirculation coronaire n'est pas entièrement appréciée ou du moins n'a pas eu autant d'attention que celle portée sur les atteintes obstructives, probablement dûe au manque de techniques capables de fournir de tangibles évidences de son rôle crucial. Toutefois, les évidences recueillies à travers ces dernières décennies indiquent que les anomalies structurelles et fonctionnelles de la microcirculation coronaire peuvent aboutir à l'ischémie myocardique souvent comparable à celle induite par l'atteinte obstructive des artères épicardiques.

Cette partie de la circulation coronaire, exhibant une plasticité structurelle et fonctionnelle considérable, a simplement besoin d'une attention supplémentaire des sciences fondamentales et cliniques, en vue de développement d'approches diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

La microcirculation coronaire reste insaisissable par les techniques conventionnelles d'imagerie. Plusieurs techniques utilisées dans le cadre de la recherche permettent l'évaluation du flux sanguin coronaire ou myocardique, notamment la Tomographie par Emission des Positrons (non invasive) ou l'Index of Microcirculatory Resistance (invasive).

Cet index de la résistance de la microcirculation (IMR) estimé plutôt par le rapport entre la pression distale sur l'inverse de la moyenne du temps du transit en hyperhémie a été non seulement testé et validé chez l'homme, mais a montré sa reproductibilité et son indépendance des perturbations hémodynamiques.¹¹⁶ Il pourrait également représenter un outil intéressant à utiliser comme comparateur à la place de troponine pour sélectionner les populations à risque de développer un infarctus péri-procédural dans les essais de protection myocardique.

Les données actuelles, en utilisant les nouvelles techniques invasives et/ou non invasives d'exploration de la microcirculation coronaire, montrent que le geste d'angioplastie coronaire peut bien entraîner une dysfonction de la microcirculation, et ce dans les différentes situations cliniques.

Le profil cardiovasculaire de nos patients se caractérise par des proportions élevées des facteurs de risque de la maladie coronaire avec essentiellement une hypertension artérielle et un diabète de type 2.

L'implantation des stents actifs prédomine dans notre série (ainsi que dans la pratique courante) avec un taux de 80.8% et un ratio de 1.17 stents par patient. Le taux général de FFR positives (<0.8) avoisine les 67%.

Tous ces chiffres concernant la procédure d'angioplastie coronaire se rapprochent de ceux décrits dans la littérature, traduisant la *standardisation* de nos pratiques.

La dysfonction de la microcirculation s'avère significativement liée à la présence de l'HVG (OR ajusté de 6.58 (IC 95% 1.5- 28.8) et $P < 0.01$) et la longueur du stent implanté (OR ajusté de 4.77 (IC 95% 1.37-16.61) et $P < 0.01$).

Ainsi, la présence d'une HVG chez un patient candidat à une angioplastie lors d'un traitement interventionnel d'un angor stable par angioplastie coronaire multiplie par six fois et demi le risque de l'atteinte de la MC par rapport à son absence, et ce indépendamment de tous les autres facteurs.

Et toute augmentation de la longueur du stent d'une seule unité (01mm) augmenterait de 8% le risque d'atteinte de la MC suite à un geste d'angioplastie lors d'un traitement interventionnel d'un patient souffrant d'angor stable indépendamment de tous les autres facteurs.

C'est pourquoi nous proposons la limitation de la longueur du stent en effectuant un spot-stenting des lésions plutôt que de couvrir l'ensemble du vaisseau entre les lésions, réduisant l'embolisation distale subséquente et l'occlusion de branches latérales.

Par ailleurs, la dysfonction de la microcirculation coronaire n'était pas altérée d'une manière significative chez les diabétiques, ou suite à une pré- dilatation ou une implantation de plus d'un stent chez un même patient. Ces trois situations étant connues dans la littérature comme prédictives de la dysfonction de la microcirculation.

Il existe une corrélation positive entre l'IMR de base (pré-ATL) et l'IMR post-ATL avec un coefficient de corrélation $r = 0.39$ et $P = 0.004$. Ce résultat est connu dans la

littérature et traduit donc l'importance de l'état basal de la microcirculation dans la prédiction de son dysfonctionnement.

Le dosage du taux de troponine 24 heures après angioplastie était élevé dans deux tiers des cas d'altération de la MC traduite par un IMR >27 sans que cela soit significatif (OR à 1.77 (IC 95% 0.54-5.83) et P= 0.34).

L'atteinte de la MC avec un IMR>27 n'est pas toujours associée à des troubles de repolarisation en post-ATL immédiat ou après 24 heures. Par contre, la relation entre la DMC et l'angor post-ATL immédiat est significative (OR à 4.63 (IC 95% 1.23-17.54) et un P=0.018). C'est dire que les infarctus péri-procéduraux ne provoquent pas de modifications immédiates de la repolarisation ou après 24 heures, mais ils sont presque toujours symptomatiques.

Le stent biorésorbable pourrait représenter une excellente alternative en matière de la protection de la microcirculation puisque la moyenne de l'IMR en post angioplastie avait tendance à diminuer comparativement à celle d'avant angioplastie chez les patients qui ont bénéficié d'un stent biorésorbable sans toutefois atteindre la significativité. Ceci dit, il reste beaucoup à faire dans l'amélioration de ces endoprothèses, notamment dans leur conception, ainsi que dans le devenir clinique des patients à long terme. Leur impact sur l'amélioration de la physiologie vasculaire doit bénéficier de travaux de grande envergure.

Enfin, les résultats de ce travail nécessitent d'être corroborés par d'autres travaux à grande échelle, et élargir les axes de recherche à :

- Etude de la dysfonction de la microcirculation dans les situations d'urgence coronaire.
- Etude de la dysfonction de la microcirculation après athérectomie.

ANNEXE1

CENTRE HOSPITALO – UNIVERSITAIRE DE BLIDA
 HOPITAL DE FRANTZ - FANON- BLIDA
 SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET CARDIOLOGIE

Pr. MT BOUAFIA

UNITE DE CATHETERISME ET DE CARDIOLOGIE
 INTERVENTIONNEELLE

Fiche IMR

N° Dossier : N° Procédure :

Nom : Prénom : Sexe: Masculin : Féminin :

Date de naissance :

Adresse personnelle :

Téléphone mobile : Tél fixe :

FDR : HTA : Diabète Type II Type I
 Dyslipidémie Tabagisme Ménopause Obésité

Poids : Taille : Tour de taille :

ECG: RS Oui Non HVG Oui Non

Sous décalage ST Oui Non T- Oui Non

Biologie :

GB HB PLT Groupage

Creat CRP GLYCEMIE.....

HDLC LDLC TG CT Troponine:

Echocardi:

OG: VG FE SIVD : PPD.....

Cinétique

Masse VG Indexée E A E/ A

E'septale : E' latérale E/Ea TDE

E/VP S/D (AP – AM).....

PAPS PAPDPAPM :

Pression Artérielle: PAS :

PAD :

FC :

Coronarographie :

| Artère | TCG | IVA | CX | Bissectrice | CD |
|---------|-----|-----|----|-------------|----|
| Sténose | | | | | |
| | | | | | |

Angioplastie :_Voie d'abord : 5F 6F 7F

Dose de charge : Aspirine : Oui Non

Clopidogrel : Oui Non

Héparine : Oui Non

GPIIb/IIIa : Oui Non

Matériel :

Ballon : Oui Non

Si oui Taille : Nombre d'inflation :

Stent : Actif Non Actif Taille :

CFR : FFR : IMR

Post ATL : CFR FFR IMR

Après ATL Immédiat : Angor : Oui Non

ECG RS Oui Non Trouble repolarisation Oui Non

24 H après : Troponine :

ECG : RS Oui Non Trouble repolarisation Oui Non

ETT : FE > 50% < 50%

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I: Répartition des patients selon le sexe..... | 59 |
| Tableau II: Répartition des patients selon l'âge..... | 60 |
| Tableau III: Répartition des patients selon le lieu de résidence..... | 61 |
| Tableau IV : Répartition des patients selon l'HTA..... | 62 |
| Tableau V: Influence de l'âge sur l'HTA..... | 63 |
| Tableau VI : Répartition des patients selon le diabète..... | 64 |
| Tableau VII: Répartition des patients selon le taux de cholestérol total..... | 65 |
| Tableau VIII: Répartition selon les fractions du cholestérol..... | 66 |
| Tableau IX: Répartition des patients selon IMC..... | 67 |
| Tableau X : Répartition des patients selon l'âge et le poids | 68 |
| Tableau XI : Répartition des patients selon le tabagisme | 69 |
| Tableau XII : Répartition des patients selon le sexe et le tabagisme..... | 70 |
| Tableau XIII: Répartition des patients selon les facteurs de risque cardio-vasculaire..... | 71 |
| Tableau XIV: Répartition des patients selon l'ECG..... | 72 |
| Tableau XV: Répartition des patients selon l'HVG..... | 73 |
| Tableau XVI : Répartition des patients selon la fonction VG..... | 74 |
| Tableau XVII: Répartition des patients selon les troubles de la cinétique | 75 |
| Tableau XVIII : Répartition des patients selon la fonction rénale..... | 76 |
| Tableau XIX : Répartition des patients selon le taux de CRP | 77 |
| Tableau XX: Répartition des patients selon l'artère dilatée..... | 78 |
| Tableau XXI: Répartition des patients selon le nombre de stents implantés..... | 79 |
| Tableau XXII : Répartition des patients selon le type du stent utilisé..... | 80 |
| Tableau XXIII: Répartition des patients selon les dimensions du stent utilisé..... | 81 |
| Tableau XXIV: Répartition des patients selon le diamètre du stent..... | 82 |
| Tableau XXV: répartition des patients selon la marque du stent..... | 83 |
| Tableau XXVI : FFR.CFR.IMR avant ATL..... | 84 |
| Tableau XXVII FFR.CFR.IMR après ATL..... | 84 |
| Tableau XXVIII: Répartition des patients selon la pré-dilatation..... | 86 |
| Tableau XXIX : Répartition des patients selon la post-dilatation..... | 86 |

| | |
|--|-----|
| Tableau XXX: Répartition des patients selon l'angor post ATL immédiat | 87 |
| Tableau XXXI: Répartition des patients selon les troubles de repolarisation post ATL..... | 88 |
| Tableau XXXII: Répartition des patients selon les troubles de repolarisation 24 H après ATL..... | 88 |
| Tableau XXXIII : Répartition des patients selon le taux des troponine 24 heures après ATL..... | 89 |
| Tableau XXXIV : Tableau croisé IMR classe × âge > 61 ans | 90 |
| Tableau XXXV: Tableau croisé IMR classe × sexe du patient..... | 91 |
| Tableau XXXVI: Tableau croisé IMR classe × adresse personnelle du patient..... | 91 |
| Tableau XXXVII: Tableau croisé IMR classe × HTA..... | 92 |
| Tableau XXXVIII: Tableau croisé IMR classe × diabète | 92 |
| Tableau XXXIX: Tableau croisé IMR classe × tabagisme..... | 92 |
| Tableau XL : Tableau croisé IMR classe × fonction rénale | 93 |
| Tableau XLI : Tableau croisé IMR classe × cholestérol total | 93 |
| Tableau XLII : Tableau croisé IMR classe × HDL | 94 |
| Tableau XLIII : Tableau croisé IMR classe × LDL | 94 |
| Tableau XLIV: Tableau croisé IMR classe ×TG | 95 |
| Tableau XLV: Tableau croisé IMR classe ×CRP | 95 |
| Tableau XLVI: Tableau croisé IMR classe ×HVG..... | 96 |
| Tableau XLVII: Tableau croisé IMR classe ×FEVG | 96 |
| Tableau XLVIII: Tableau croisé IMR classe ×trouble de cinétique..... | 97 |
| Tableau XLIX: Tableau croisé IMR classe ×pré-dilatation | 97 |
| Tableau L: Tableau croisé IMR classe ×post-dilatation | 98 |
| Tableau LI: Tableau croisé IMR classe ×longueur de stent | 98 |
| Tableau LII: Tableau croisé IMR classe ×nombre de stent | 99 |
| Tableau LIII: Tableau croisé IMR classe × stent biorésorbable..... | 99 |
| Tableau LIV: Tableau croisé IMR classe ×trouble de repolarisation en post ATL | 100 |
| Tableau LV: Tableau croisé IMR classe × angor post ATL..... | 100 |
| Tableau LVI: Tableau croisé IMR classe adresse × troponine 24 h après ATL..... | 101 |
| Tableau LVII : Tableau croisé IMR classe × troubles de la repolarisation 24 h après ATL..... | 101 |
| Tableau LVIII : Récapitulatif de l'analyse univariée..... | 103 |
| Tableau LIX : Récapitulatif de la régression logistique..... | 105 |

LISTES DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : médiateurs et mécanismes de régulation du tonus coronaire..... | 11 |
| Figure 2 : Technique de thermodilution..... | 21 |
| Figure 3 : Calcul IMR..... | 22 |
| Figure 4 : Récapitulatif du protocole de l'étude..... | 53 |
| Figure 5: Répartition des patients selon le sexe..... | 59 |
| Figure 6: Répartition des patients selon l'âge..... | 60 |
| Figure 7: Répartition des patients selon le lieu de résidence..... | 61 |
| Figure 8 : Répartition des patients selon l'HTA..... | 62 |
| Figure 9: influence de l'âge sur l'HTA..... | 63 |
| Figure 10 : Répartition des patients selon le diabète | 64 |
| Figure 11 : Répartition des patients selon le taux de cholestérol total..... | 65 |
| Figure 12 : Répartition selon les fractions du cholestérol..... | 66 |
| Figure 13 : répartition des patients selon IMC..... | 67 |
| Figure 14 : Répartition des patients selon l'âge et le poids | 68 |
| Figure 15 : Répartition des patients selon le tabagisme | 69 |
| Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe et le tabagisme | 70 |
| Figure 17 : Répartition des patients selon les facteurs de risque cardio-vasculaire..... | 71 |
| Figure 18 : Répartition des patients selon l'ECG..... | 72 |
| Figure 19 : Répartition des patients selon l'HVG..... | 73 |
| Figure 20 : Répartition des patients selon la fonction VG..... | 74 |
| Figure 21 : Répartition des patients selon les troubles de la cinétique | 75 |
| Figure 22 : Répartition des patients selon la fonction rénale..... | 76 |
| Figure 23 : Répartition des patients selon le taux de CRP | 77 |
| Figure 24 : Répartition des patients selon l'artère dilatée..... | 78 |
| Figure 25 : Répartition des patients selon le nombre de stents implantés..... | 79 |
| Figure 26 : Répartition des patients selon le type du stent utilisé..... | 80 |
| Figure 27 : Répartition des patients selon les dimensions du stent utilisé..... | 81 |
| Figure 28 : Répartition des patients selon le diamètre du stent..... | 82 |

| | |
|---|-----|
| Figure 29 : Répartition des patients selon la marque du stent..... | 83 |
| Figure 30 : FFR.CFR.IMR avant ATL..... | 84 |
| Figure 31 : FFR.CFR.IMR après ATL..... | 85 |
| Figure 32 : Répartition des patients selon la pré-dilatation et la post-dilatation..... | 86 |
| Figure 33 : Répartition des patients selon l'angor post ATL immédiat..... | 87 |
| Figure 34 : Répartition des patients selon les troubles de repolarisation post ATL..... | 88 |
| Figure 35 : Répartition des patients selon le taux des troponine 24 heures après ATL..... | 89 |
| Figure 36 : Prévalence de l'HTA chez l'adulte par âge et sexe : étude NHANES 2005-2006..... | 109 |
| Figure 37 : Type de stents implantés selon HAS 2016..... | 113 |
| Figure 38 : Corrélation entre IMR de base et IMR post-ATL..... | 126 |
| Figure 39 : Corrélation entre IMR et libération de troponine 24 heures post-ATL..... | 128 |

BIBLIOGRAPHIE

1. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol* 2009;104: 5–21.
2. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJ, GiannoglouGD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res* 2012; 96:234–243.
3. Pries AR, Reglin B, SecombTW. Modeling of angioadaptation: insights for vascular development. *Int J Dev Biol* 2011;55:399–405.
4. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101–1111.
5. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment. *Circulation* 2001;104:735–740.
6. Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973;54:735–742.
7. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;109: 568–572.
8. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–895.
9. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (AbnormalCOronaryVASomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
10. Knaapen P, Germans T, Camici PG, Rimoldi OE, Ten Cate FJ, ten Berg JM et al. Determinants of coronary microvascular dysfunction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H986–H993.
11. Amier RP, Teunissen PF, Marques KM, Knaapen P, van RN. Invasive measurement of coronary microvascular resistance in patients with acute myocardial infarction treated by primary PCI. *Heart* 2014;100:13–20.
12. Chareonthaitawee P, Kaufmann P, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001;50: 151–161.
13. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50:1076–1087.
14. Lerner DJ, Kannel WB. Pattern of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes : a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111 :383-90.
15. Shaw LJ, Gibson RJ, Mc Callister B, Mitchel KR, Hewitt K, Klein LW et al. Gender differences in extent and severity of coronary disease in the ACC National Cardiovascular disease registry. *J AM Coll Cardio* 2002 ;39 : 321.
16. Pepine CJ, Kerensky RA; Lambert CR, Smith KM, Mering GO, Sopko G et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *JACC* 2006;47 :S30-5.
17. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women : clinical investigativeand prognostic features. *BMJ* 1994;308 :883-6.
18. Herrmann J, Haude M, Lerman A, Schulz R, Volbracht L, Ge J et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 2001;103:2339–2345.

19. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001;104:2436–2441.
20. Bahrmann P, Werner GS, Heusch G, Ferrari M, Poerner TC, Voss A. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2007;115:600–608.
21. Kleinbongard P, Bose D, Baars T, Mohlenkamp S, Konorza T, Schoner S et al. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res* 2011;108:344–352.
22. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285–1290.
23. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009;102:369–378.
24. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:612–662.
25. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H10–H23.
26. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009–1086.
27. Patel B, Fisher M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: unravelling the enigma. *Pharmacol Ther* 2010;127:131–147.
28. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356: 830–840.
29. Kuo L., Davis M. J., & Chilian W. M. (1995). Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 92, 518–525.
30. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990;66:860–866.
31. Kuo L., Davis M. J., & Chilian W. M. (1988). Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol* 255, H1558–H1562.
32. Kuo L., Davis M. J., & Chilian W. M. (1990). Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 259, H1063–H1070.
33. Jones C. J., Kuo L., Davis M. J., & Chilian, W. M. (1995). Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res* 29, 585–596.
34. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996;32:668–678.
35. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 1999;79:387–423.
36. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol* 1988;255(6 Pt 2):H1558–H1562.
37. Davis MJ, Wu X, Nurkiewicz TR, Kawasaki J, Davis GE, Hill MA. Integrins and mechanotransduction of the vascular myogenic response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1427–H1433.
38. Kuo L., Chilian W. M., & Davis M. J. (1990). Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 66, 860–866.
39. Nelson M. T., Patlak J. B., Worley J. F., & Standen N. B. (1990). Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 259, C3–C18.

40. Davis M. J., Donovan J. A. & Hood, J.D. (1992). Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 262, C1083–C1088.
41. Bowles D. K., Hu Q., Laughlin M. H., & Sturek M. (1997). Heterogeneity of L-type calcium current density in coronary smooth muscle. *Am J Physiol* 273, H2083–H2089.
42. Park K. S., Kim Y., Lee Y. H., Earm Y. E., & Ho W. K. (2003). Mechanosensitive cation channels in arterial smooth muscle cells are activated by diacylglycerol and inhibited by phospholipase C inhibitor. *Circ Res* 93, 557–564.
43. Miller F. J., Dellsperger K. C., & Gutterman D. D. (1997). Myogenic constriction of human coronary arterioles. *Am J Physiol* 273, H257–H264.
44. Komaru T., Lamping K. G., Eastham C. L., & Dellsperger K. C. (1991). Role of ATP-sensitive potassium channels in coronary microvascular autoregulatory responses. *Circ Res* 69, 1146–1151.
45. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol* 1963;204:317–322.
46. Gerlach E, Deuticke B, Dreisbach RH, Rosarius CW. [On the behavior of nucleotides and their dephosphorylation degradation products in the kidney in ischemia and short-term post-ischemic re-establishment of blood circulation]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1963;278:296–315.
47. Liu Y, Gutterman DD. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol* 2009;104:211–227.
48. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:73–97.
49. Dole, W. P., Yamada, N., Bishop, V. S., & Olsson, R. A. (1985). Role of adenosine in coronary blood flow regulation after reductions in perfusion pressure. *Circ Res* 56, 517–524.
50. Ishibashi, Y., Duncker, D. J., Zhang, J., & Bache, R. J. (1998). ATP-sensitive K⁺ channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* 82, 346–359.
51. Komaru, T., Kanatsuka, H., & Shirato, K. (2000). Coronary microcirculation: physiology and pharmacology. *Pharmacol Ther* 86, 217–261.
52. Sato, K., Kanatsuka, H., Sekiguchi, N., Akai, K., Wang, Y., Sugimura, A et al. (1994). Effect of an ATP sensitive potassium channel opener, levcromakalim, on coronary arterial microvessels in the beating canine heart. *Cardiovasc Res* 28, 1780–1786.
53. Imamura, Y., Tomoike, H., Narishige, T., Takahashi, T., Kasuya, H., & Takeshita, A. (1992). Glibenclamide decreases basal coronary blood flow in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 263, H399–H404.
54. Duncker, D. J., van Zon, N. S., Pavek, T. J., Herrlinger, S. K., & Bache, R. J. (1995). Endogenous adenosine mediates coronary vasodilation during exercise after KATP + Channel Blockade. *J Clin Invest* 95, 285–295.
55. Bernstein, R. D., Ochoa, F. Y., Xu, X., Forfia, P., Shen, W., Thompson, C. I. (1996). Function and production of nitric oxide in the coronary circulation of the conscious dog during exercise. *Circ Res* 79, 840–848.
56. Egashira, K., Katsuda, Y., Mohri, M., Kuga, T., Tagawa, T., Kubota, T et al. (1996). Role of endothelium-derived nitric oxide in coronary vasodilatation induced by pacing tachycardia in humans. *Circ Res* 79, 331–335.
57. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753–767.
58. Pries AR, Habazettl H, Ambrosio G, Hansen PR, Kaski JC, Schachinger V et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc Res* 2008;80:165–174.

59. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:775–789.
60. Luscher TF. The endothelium and cardiovascular disease--a complex relation. *N Engl J Med* 1994;330:1081–1083.
61. Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF. The endothelium in coronary artery disease. *Cardiology* 1997;88(Suppl. 3):3–19.
62. Chilian WM, Kuo L, DeFily DV, Jones CJ, Davis MJ. Endothelial regulation of coronary microvascular tone under physiological and pathophysiological conditions. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl. I):55–59.
63. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculation* 2013;20:239–247.
64. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch* 2010; 459:1005–1013.
65. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann Med* 2012;44:694–716.
66. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflugers Arch* 2010;459:793–806.
67. Ohashi J, Sawada A, Nakajima S, Noda K, Takaki A, Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J* 2012;76:1768–1779.
68. Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol* 2012;590(Pt 24):6297–6305.
69. Takaki A, Morikawa K, Tsutsui M, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H et al. Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med* 2008; 205:2053–2063.
70. Bellien J, Thuillez C, Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:363–377.
71. De Wit C, Wolfle SE. EDHF and gap junctions: important regulators of vascular tone within the microcirculation. *Curr Pharm Biotechnol* 2007;8:11–25.
72. De Wit C, Griffith TM. Connexins and gap junctions in the EDHF phenomenon and conducted vasomotor responses. *Pflugers Arch* 2010;459:897–914.
73. Sandow SL, Senadheera S, Bertrand PP, Murphy TV, Tare M. Myoendothelial contacts, gap junctions, and microdomains: anatomical links to function? *Microcirculation* 2012;19:403–415.
74. Billaud M, Lohman AW, Johnstone SR, Biwer LA, Mutchler S, Isakson BE. Regulation of cellular communication by signaling microdomains in the blood vessel wall. *Pharmacol Rev* 2014;66:513–569.
75. De Wit C. Connexins pave the way for vascular communication. *News Physiol Sci* 2004;19:148–153.
76. Garland CJ, Hiley CR, Dora KA. EDHF: spreading the influence of the endothelium. *Br J Pharmacol* 2011;164:839–852.
77. Feher A, Broskova Z, Bagi Z. Age-related impairment of conducted dilation in human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H1595–H1601.
78. Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S., & Vane, J. R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263, 663–665.
79. Koller, A., Sun, D., & Kaley, G. (1993). Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. *Circ Res* 72, 1276–1284.
80. Palmer, R. M., Ashton, D. S., & Moncada, S. (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333, 664–666.

81. Ignarro, L. J., Cirino, G., Casini, A., & Napoli, C. (1999). Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 34, 879–886.
82. Moncada, S., Palmer, R. M., & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43, 109–142.
83. Armstrong, R. (2001). The physiological role and pharmacological potential of nitric oxide in neutrophil activation. *Int Immunopharmacol* 1, 1501–1512.
84. Lee, R. T., & Libby, P. (1997). The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 1859–1867.
85. Miura, H., Wachtel, R. E., Liu, Y., Loberiza, F. R., Jr., Saito, T., Miura, M., & Gutterman, D. D. (2001). Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation* 103, 1992–1998.
86. Verma, S., & Anderson, T. J. (2002). Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105, 546–549.
87. Thorin E, Webb DJ. Endothelium-derived endothelin-1. *Pflugers Arch* 2010;459: 951–958. 55.
88. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455–460.
89. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y. et al. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332, 411–415.
90. Chilian WM, Boatwright RB, Shoji T, Griggs DM Jr. Evidence against significant resting sympathetic coronary vasoconstrictor tone in the conscious dog. *Circ Res* 1981;49:866–876.
91. Griggs DM Jr, Chilian WM, Boatwright RB, Shoji T, Williams DO. Evidence against significant resting alpha-adrenergic coronary vasoconstrictor tone. *Fed Proc* 1984; 43:2873–2877.
92. Heusch G. The paradox of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction revisited. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51:16–23.
93. Cassar A, Chareonthaitawee P, Rihal CS, Prasad A, Lennon RJ, Lerman LO. Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:237–244.
94. Shah, A., Schelbert, H. R., Schwaiger, M., Henze, E., Hansen, H., Selin, C. (1985). Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-emission tomography in intact dogs. *J Am Coll Cardiol* 5, 92–100.
95. Krivokapich, J., Smith, G. T., Huang, S. C., et al. (1989 November). ¹³N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation* 80(5), 1328–1337.
96. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639–1653.
97. Ibrahim, T., Nekolla, S. G., Schreiber, K., Odaka, K., Volz, S., Mehilli, J. et al. (2002). Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 39, 864–870.
98. Watkins, S., McGeoch, R., Lyne, J., Steedman, T., Good, R., McLaughlin, M. J. et al. (2009). Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation* 120, 2207–2213.
99. Keller, M. W., Segal, S. S., Kaul, S., & Duling, B. (1989). The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: a basis for their use during myocardial contrast echocardiography. *Circ Res* 65, 458–467.
100. Jayaweera, A. R., Edwards, N., Glasheen, W. P., Villanueva, F. S., Abbott, R. D., & Kaul, S. (1994). In vivo myocardial kinetics of air-filled albumin microbubbles during myocardial contrast echocardiography. Comparison with radiolabeled red blood cells. *Circ Res* 74, 1157–1165.

101. Wei, K., Jayaweera, A. R., Firoozan, S., Linka, A., Skyba, D. M., & Kaul, S. (1998). Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 97, 473–483.
102. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–888.
103. Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101:1344–1351
104. Doucette, J. W., Corl, P. D., Payne, H. M., Flynn, A. E., Goto, M., Nassi, M. (1992). Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 85, 1899–1911.
105. Siebes, M., Verhoeff, B. J., Meuwissen, M., de Winter, R. J., Spaan, J. A. E., & Piek, J. J. (2004). Single-wire pressure and flow velocity measurement to quantify coronary stenosis hemodynamics and effects of percutaneous interventions. *Circulation* 109, 756–762.
106. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:173–185.
107. Mieres JH, Gulati M, Bairey MN, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:350–379.
108. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:646–653.
109. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JI, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation* 2006;113:446–455.
110. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482–2486.
111. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129–3132.
112. Melikian N, Kearney MT, Thomas MR, De Bruyne B, Shah AM, MacCarthy PA. A simple thermodilution technique to assess coronary endothelium-dependent microvascular function in humans: validation and comparison with coronary flow reserve. *Eur Heart J* 2007;28:2188–2194.
113. Van de Hoef TP, Nolte F, Rolandi MC, Piek JJ, van den Wijngaard JP, Spaan JA. Coronary pressure-flow relations as basis for the understanding of coronary physiology. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:786–793.
114. Verhoeff BJ, Siebes M, Meuwissen M, Atasever B, Voskuil M, de Winter RJ et al. Influence of percutaneous coronary intervention on coronary microvascular resistance index. *Circulation* 2005;111:76–82.
115. De Bruyne B, Pijls NHJ, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation*. 2001;104: 2003–2006
116. Martin K.C. Ng, Alan C. Yeung, William F. Fearon : Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation Superior Reproducibility and Less Hemodynamic Dependence of Index of Microcirculatory Resistance Compared With Coronary Flow Reserve. *Circulation*. 2006;113:2054-2061.
117. W F. Fearon; Wilbert Aarnoudse, Nico H.J. Pijls, Bernard De Bruyne, Leora B. Balsam, David T. Cooke et al. : Microvascular Resistance Is Not Influenced by Epicardial Coronary Artery Stenosis Severity Experimental Validation. *Circulation*. 2004;109:2269-2272.
118. Wilbert Aarnoudse, William F. Fearon, Ganesh Manoharan, Maartje Geven, Frans van de Vosse, Marcel Rutten et al. Epicardial Stenosis Severity Does Not Affect Minimal Microcirculatory Resistance. *Circulation*. 2004;110:2137-2142.

119. Andy S.C. Yong, Michael Ho, Maulik G. Shah, Martin K.C. Ng, William F. Fearon : Coronary Microcirculatory Resistance Is Independent of Epicardial Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:103-108.
120. Yuhei Kobayashi, William F Fearon. Invasive Coronary Microcirculation Assessment – Current Status of Index of Microcirculatory Resistance – *Circulation Journal* doi: 10.1253/circj.CJ-14-0364.
121. Fearon WF, Farouque HM, Balsam LB, Caffarelli AD, Cooke DT, Robbins RC, et al. Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve. *Circulation* 2003; 108: 2198 – 2200.
122. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. 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: 1842 – 1849.
123. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: Superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation* 2006; 113: 2054 – 2061.
124. Layland J, MacIsaac AI, Burns AT, Somaratne JB, Leidl G, Whitbourn RJ, et al. When collateral supply is accounted for epicardial stenosis does not increase microvascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 97 – 102.
125. Yong AS, Layland J, Fearon WF, Ho M, Shah MG, Daniels D, et al. Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 53 – 58.
126. Puel J, Joffre F, Rousseau H. Endoprothèses coronaires dans la prévention de la resténose post-dilatation. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1987;80 :1311-2.
127. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331 :496-501.
128. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemendji F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331 :489-95.
129. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization for the Ravel Study Group. *N Engl J Med* 2002;346 :1773-80.
130. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-95.
131. Cavusoglu E, Kini AS, Marmur JD, Sharma SK. Current status of rotational atherectomy. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2004. 62(4):485-98.
132. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012. 60(24):2481-9.
133. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011. 377(9775):1409-20.
134. A. Ziakas, P. Klinke, R. Mildemberger, et al. Safety of same day discharge radial PCI in patients under and over 75 years of age, *Int. Heart J.* 48 (2007) 569–578.
135. A.M. Ranchord, S. Prasad, S.K. Seneviratne, et al., Same-day discharge is feasible and safe in the majority of elderly patients undergoing elective percutaneous coronary intervention, *J. Invasive Cardiol.* 22 (2010) 301–305.
136. Moliterno DJ. Healing Achilles--sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med* 2005;353:724-7.
137. Hill RA, Dunder Y, Bakhai A, et al. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004;25:902-19.

138. Tsimikas S. Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2112-5.
139. 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.
140. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISARSTEREO) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
141. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011;123:1400-9.
142. Menown IB, Noad R, Garcia EJ, et al. The platinum chromium element stent platform: from alloy, to design, to clinical practice. *Adv Ther* 2010;27:129-41.
143. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
144. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201-9.
145. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
146. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012;125:1246-55.
147. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873-91.
148. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012;380:1396-405.
149. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1043-50.
150. Serruys P, Buszman P, Linke A, et al. TCT-44 LEADERS: 5-Year follow-up from a prospective, randomized trial of biolimus A9-eluting stents with a biodegradable polymer vs. sirolimus-eluting stents with a durable polymer-final report of the LEADERS study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:B13-B14.
151. Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108-11.
152. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1214-22.
153. Lupi A, Rognoni A, Secco GG, et al. Biodegradable versus durable polymer drug eluting stents in coronary artery disease: Insights from a meta-analysis of 5834 patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012.
154. Wentzel JJ, Whelan DM, van der Giessen WJ, et al. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. *J Biomech* 2000;33:1287-95.
155. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:333-42.

156. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910.
157. Dudek D. Evaluation of the absorb everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: 2-year clinical results of ABSORB cohort B trial free. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E319.
158. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year followup of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 56(3):177-84.
159. H.-S. Lim, P.A.L. Tonino, A.S.C. Yong, et al. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial sub-study, *Int. J. Cardiol*. 177 (1) (2014) 66–70.
160. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014. 371(13):1208-17.
161. Smith SC Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2215–39.
162. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2816 –21.
163. Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the Sirius trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1959–63.
164. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*. 2002;105:2950–4.
165. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:e1–121.
166. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for cardiovascular Angiography and Interventions *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 58, No. 24, 2011. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
167. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1923–32.
168. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1420–8.
169. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82: 1193–202.
170. Singh M, Lennon RJ, Holmes DR Jr., et al. Correlates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:387–93.
171. Tan K, Sulke N, Taub N, et al. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: current experience. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:855– 65.
172. Yang EH, Gumina RJ, Lennon RJ, et al. Emergency coronary artery bypass surgery for percutaneous coronary interventions: changes in the incidence, clinical characteristics, and indications from 1979 to 2003. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2004 –9.
173. Kutcher MA, Klein LW, Ou FS, et al. Percutaneous coronary interventions in facilities without cardiac surgery on site: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:16 –24.

174. Roy P, de Labriolle A, Hanna N, et al. Requirement for emergent coronary artery bypass surgery following percutaneous coronary intervention in the stent era. *Am J Cardiol.* 2009;103:950–3.
175. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, et al. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation.* 2002;106:2346–50.
176. Aggarwal A, Dai D, Rumsfeld JS, et al. Incidence and predictors of stroke associated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;104:349–53.
177. Duvernoy CS, Smith DE, Manohar P, et al. Gender differences in adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: an analysis from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) percutaneous coronary intervention registry. *Am Heart J.* 2010;159:677–83.
178. Dukkipati S, O'Neill WW, Harjai KJ, et al. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1161–7.
179. Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med.* 2003;139:123–36.
180. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, et al. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:423–9.
181. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP, et al. Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1882–93.
182. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, et al. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2008;1:317–26.
183. Piper WD, Malenka DJ, Ryan TJ Jr., et al. Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. *Am Heart J.* 2003;145:1022–9.
184. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2009;157:132–40.
185. Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, et al. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2187–95.
186. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation.* 1994;90:2725–30.
187. Javaid A, Buch AN, Satler LF, et al. Management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;98:911–4.
188. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol.* 2007;100:1364–9.
189. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1362–8.
190. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2556–66.
191. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007;28:1936–45.
192. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients

- Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119: 1873–82.
193. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol*. 2004;62:1–7.
 194. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329–36.
 195. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331:1416–20.
 196. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003;93:C29–34.
 197. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, et al. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol*. 2003;15:699–702.
 198. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med*. 2009;150:170–7.
 199. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103:368–75.
 200. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26:2493–2519.
 201. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453–464.
 202. Wilson, R. F., Johnson, M. R., Marcus, M. L., Aylward, P. E., Skorton, D. J., Collins. (1988). The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 77, 873–885.
 203. Piek, J. J., Boersma, E., Voskuil, M., di, M. C., Schroeder, E., Vrints, C., et al. (2001). The immediate and longterm effect of optimal balloon angioplasty on the absolute coronary blood flow velocity reserve. A subanalysis of the DEBATE study. Doppler endpoints balloon angioplasty trial Europe. *Eur Heart J* 22, 1725–1732.
 204. Albertal, M., Voskuil, M., Piek, J. J., de, B. B., Van, L. G., Kay, P. I., et al. (2002). Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation* 105, 1573–1578.
 205. Kern, M. J., Dupouy, P., Drury, J. H., Aguirre, F. V., Aptecar, E., Bach, R. G., et al. (1997). Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: a combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 29, 1520–1527.
 206. Chamuleau, S. A., Siebes, M., Meuwissen, M., Koch, K. T., Spaan, J. A., & Piek, J. J. (2003). Association between coronary lesion severity and distal microvascular resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285, H2194–H2200.
 207. Manyari, D. E., Knudtson, M., Kloiber, R., & Roth, D. (1988). Sequential Thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary artery angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 77, 86–95.
 208. Uren, N. G., Crake, T., Lefroy, D. C., de, S. R., Davies, G. J., & Maseri, A. (1993). Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 21, 612–621.
 209. Selvanayagam, J. B., Cheng, A. S. H., Jerosch-Herold, M., Rahimi, K., Porto, I., van Gaal, W., et al. (2007). Effect of distal embolization on myocardial perfusion reserve after percutaneous coronary intervention: a quantitative magnetic resonance perfusion study. *Circulation* 116, 1458–1464.
 210. Gregorini, L., Marco, J., Kozakova, M., Palombo, C., Anguissola, G. B., Marco, I., et al. (1999). Alphaadrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute MI. *Circulation* 99, 482–490.

211. Cuisset, T., Hamilos, M., Melikian, N., Wyffels, E., Sarma, J., Sarno, G., et al. (2008). Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation. *J Am Coll Cardiol* 51, 1060–1065.
212. Bonderman, D., Teml, A., Jakowitsch, J., Adlbrecht, C., Gyongyosi, M., Sperker, W., et al. (2002). Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque. *Blood* 99, 2794–2800.
213. Wilson, R. F., Laxson, D. D., Lesser, J. R., & White, C. W. (1989). Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1, 807–811.
214. Marzilli, M., Sambuceti, G., Fedele, S., & L'Abbate, A. (2000). Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 35, 327–334.
215. Ito, H., Maruyama, A., Iwakura, K., Takiuchi, S., Masuyama, T., Hori, M., et al. (1996). Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall MI. *Circulation* 93, 223–228.
216. Keeley, E. C., Boura, J. A., & Grines, C. L. (2003). Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute MI: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361, 13–20.
217. Henriques, J. P., Zijlstra, F., Ottervanger, J. P., de Boer, M. J., van 't Hof, A. W., Hoorntje. (2002). Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute MI. *Eur Heart J* 23, 1112–1117.
218. Fearon, W. F., Shah, M., Ng, M., Brinton, T., Wilson, A., Tremmel, J. A., Schnittger, I., et al. (2008). Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation MI. *J Am Coll Cardiol* 51, 560–565.
219. Brodie, B. R., Stone, G. W., Cox, D. A., Stuckey, T. D., Turco, M., Tchong, J. E., et al. (2006). Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute MI: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 151, 1231–1238.
220. Jesel, L., Morel, O., Ohlmann, P., Germain, P., Faure, A., Jahn, C., et al. (2007). Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in MI patients treated by PCI. *Int J Cardiol* 121, 139–147.
221. Kloner, R. A., Ganote, C. E., & Jennings, R. B. (1974). The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 54, 1496–1508.
222. Schofer, J., Montz, R., & Mathey, D. G. (1985). Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 5, 593–598.
223. Bates, E. R., Krell, M. J., Dean, E. N., O'Neill, W. W., & Vogel, R. A. (1986). Demonstration of the "no-reflow" phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol* 57, 177–178.
224. Piana, R. N., Paik, G. Y., Moscucci, M., Cohen, D. J., Gibson, C. M., Kugelmass, A. D., Carrozza, J. P., Jr., Kuntz, R. E., & Baim, D. S. (1994). Incidence and treatment of 'noreflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 89, 2514–2518.
225. Resnic, F. S., Wainstein, M., Lee, M. K., Behrendt, D., Wainstein, R. V., Ohno-Machado, L., et al. (2003). No-reflow is an independent predictor of death and MI after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 145, 42–46.
226. Ito, H., Tomooka, T., Sakai, N., Yu, H., Higashino, Y., Fujii, K., et al. (1992). Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior MI. *Circulation* 85, 1699–1705.
227. Ito, H., Okamura, A., Iwakura, K., Masuyama, T., Hori, M., Takiuchi, S., et al. (1996). Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in MI perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall MI. *Circulation* 93, 1993–1999.
228. Kern, M. J., Puri, S., Bach, R. G., Donohue, T. J., Dupouy, P., Caracciolo, E. A., et al. (1999). Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms. *Circulation* 100, 2491–2498.

229. Yoon, M. H., Tahk, S. J., Choi, S. Y., Choi, T. Y., Choi, B. J., Choi, J. H., et al. (2006). Effect of distal protection device on the microvascular integrity in acute MI during primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 70, 1284–1289.
230. Tahk, S. J., Choi, B. J., Choi, S. Y., Yoon, M. H., Gwon, H. C., Hong, G. R., et al. (2007). Distal protection device protects microvascular integrity during primary percutaneous intervention in acute MI: a prospective, randomized, multicenter trial. *Int J Cardiol*.
231. Morrow, D. A., Rifai, N., Antman, E. M., Weiner, D. L., McCabe, C. H., Cannon, C. P., et al. (1998). C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in MI. J Am Coll Cardiol* 31, 1460–1465.
232. Tomai, F., Ribichini, F., Ghini, A. S., Ferrero, V., Ando, G., Vassanelli, C., et al. (2005). Elevated C-reactive protein levels and coronary microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 26, 2099–2105.
233. Patel, B., Smith, L., Alahmar, A., Browning, P., Hart, G., & Fisher, M. (2009). The inflammatory response post percutaneous coronary intervention is associated with increased microvascular resistance in patients with stable angina. *Eur Heart J* 30, 248 (Abstract Supplement).
234. Matsumura, K., Jeremy, R. W., Schaper, J., & Becker, L. C. (1998). Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 97, 795–804.
235. Piper, H. M., Garcia-Dorado, D., & Ovize, M. (1998). A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 38, 291–300.
236. Mohr FW et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013 Feb 23; 381:629.
237. Secco GG, Marinucci L, Ugucioni L, Parisi R, Ugucioni S, Fattori R. Transradial versus transfemoral approach for primary percutaneous coronary interventions in elderly patients. *J Invasive Cardiol*. 2013 May;25(5):254-6.
238. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schalij M, Thuesen L, et al. DESERT cooperation. Impact of Age on Long-Term Outcome After Primary Angioplasty With Bare-Metal or Drug-Eluting Stent (From the DESERT Cooperation). *Am J Cardiol*. 2013 May 7. doi:S0002-9149(13)00808-4. 10.1016/j.amjcard.2013.03.012.
239. Karpaliotis D, Lembo N, Kalynych A, Carlson H, Lombardi WL, Anderson CN, et al. Development of a high-volume, multiple-operator program for percutaneous chronic total coronary occlusion revascularization: procedural, clinical, and cost-utilization outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Apr 11. doi: 10.1002/ccd.24387.
240. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:318–324.
241. Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, et al. Elective percutaneous coronary intervention immediately impairs resting microvascular perfusion assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2006;151(4):891 [e891–897].
242. Kenichi Fujii, Daizo Kawasaki, Katsumi Oka, Hirokuni Akahori, Toshihiro Iwasaku, Masashi Fukunaga, et al. The Impact of Pravastatin Pre-Treatment on Periprocedural Microcirculatory Damage in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Jacc :cardiovascularintervention*, vol.4.no.5,2011. 513-20.

243. Fabio Mangiacapra, Aaron J. Peace, Luigi Di Serafino, Stylianos A. Pyxaras, Jozef Bartunek, Eric Wyffels, et al. Intracoronary Enalaprilat to Reduce Microvascular Damage During Percutaneous Coronary Intervention (ProMicro) Study. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 61, No. 6, 2013.
244. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre SV, Levy S, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:703–707.
245. Lee CH, Low A, Tai BC, Co M, Chan MY, Lim J, et al. Pretreatment with intracoronary adenosine reduces the incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2007;28:19–25.
246. Hirohata, A. , Yamamoto, K., Hirose, E., Kobayashi, Y., Takafuji, H., Sano, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: A randomised study. *EuroIntervention* Volume 9, Issue 9, January 2014, Pages 1050-1058.
247. Martin K.C. Ng, Andy S.C. Yong, Michael Ho, Maulik G. Shah, Chirapan Chawantanpipat, Rachel O’Connell, et al. The Index of Microcirculatory Resistance Predicts Myocardial Infarction Related to Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:515-522.
248. Jamie Layland, Chris Judkins, Sonny Palmer, Rob Whitbourn, Amy Wilson-O'Brien, Andrew MacIsaac, et al. The resting status of the coronary microcirculation is a predictor of microcirculatory function following elective PCI for stable angina. *International Journal of Cardiology* 169 (2013) 121–125.
249. Wu, Z. , Ye, F., You, W., Zhang, J., Xie, D., Chen, S. : Microcirculatory significance of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention assessed by the index of microcirculatory resistance . *International Journal of Cardiovascular Imaging* Volume 30, Issue 6, August 2014, Pages 995-1002.
250. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, Felicita Andreotti, Chris Arden, Andrzej Budaj, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003.
251. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* (2014) 35, 2541–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
252. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 58, No. 24, 2011. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
253. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2816 –21.
254. Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the Sirius trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1959–63.
255. Bernard De Bruyne, Nico H.J. Pijls, Emanuele Barbato, Jozef Bartunek, Jan-Willem Bech, William Wijns, et al. Intracoronary and Intravenous Adenosine 5_-Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans. *Circulation.* 2003;107:1877-1883.
256. Ahmed Khashaba, Ayman Mortada, and Azza Omran. Intracoronary Versus Intravenous Adenosine-Induced Maximal Coronary Hyperemia for Fractional Flow Reserve Measurements. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014; 8: 17–21.
257. Haute Autorité de santé avril 2015 – N° ISBN 978-2-11-139080-5. www.has-sante.fr

258. Luo C, Long M, Hu X, Huang Z, Hu C, Gao X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 43 – 48.
259. Ross McGeoch, Stuart Watkins, Colin Berry, Tracey Steedman, Andrew Davie, John Byrne, et al. The Index of Microcirculatory Resistance Measured Acutely Predicts the Extent and Severity of Myocardial Infarction in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC :cardiovascular intervention* vol.3, NO.7.2010;3(7) :715-22.
260. Eighth Joint National Committee, James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
261. ATP III Final Report Rationale For Intervention. *Circulation*. 2002; 106 : 3163.
262. Daniel Herpin (Poitiers) et François paillard (Rennes). Facteurs de risque cardiovasculaires et prévention : Thème N° 29. <http://www.hbroussais.fr/scientific/fram.html>.
263. D. Cassuto, A Basdevant, B Guy-Grand : complications des obésités; *Endocrinologie-Nutrition* [10-506-E-10](1991).
264. Cambien F, et al. Is the relationship between blood pressure and cardiovascular risk dependent on body mass index? *Am. J. Epidemiol* 1985 : 122 :434 -442.
265. Girish Ganesha Babu, J. Malcolm Walker, Derek M. Yellon, and Derek J. Hausenloy : Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *European Heart Journal* (2011) 32, 23–32.
266. Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : Étude à partir des données du SNIIRAM. www.has-sante.fr. www.ansm.sante.fr
267. INSP (Institut National de Santé publique) (2010). Project TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord, enquête nationale de Santé (contact N° ICA3- CT 2002-10011.
268. Benkhedda S, Chibane.H, Temmar.M, and Ziari.D: Hypertension in Algeria: an epidemiological overview. Fourteen European meeting on Hypertension.2004; 13-17.
269. Hélène Godet-Thobie, Michel Vernay, Amivi Noukpoape, Benoît Salanave, Aurélie Malon, Katia Castetbon et al. (c.deperetti@invs.sante.fr) Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007.
270. Prevalence of high blood pressure in Adults by Ages and sex NHANES 2005-2006.
271. Organisation mondiale de la santé [WHO] Global status report on non communicable diseases Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles: 2017).
272. Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, Yang HM, Choi BJ, Choi SY, et al. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:2854–2860.
273. McGeoch R, Watkins S, Berry C, Steedman T, Davie A, Byrne J, et al. The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:715–722.
274. Joerg Herrmann, Juan Carlos Kaski, and Amir Lerman. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *European Heart Journal* (2012) 33, 2771–2781. doi:10.1093/eurheartj/ehs246.
275. Billal Patel a, Michael Fisher. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: Unravelling the enigma. *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 131–147. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.04.014.
276. Vale´ria Fontenelle Angelim Pereira, Clovis de Carvalho Frimm, Ana Clara Tudi Rodrigues, and Mariana Cu´ri Statistician. Coronary reserve impairment prevents the improvement of left ventricular dysfunction and adversely affects the long-term outcome of patients with hypertensive dilated

- cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Hypertension* 4(1) (2010) 14–21. doi:10.1016/j.jash.2009.12.002.
277. Éric Abergel manuel d'échocardiographie édition 2015.
 278. Mesure de la fraction du flux de réserve coronarien FFR lors d'une coronarographie. Avril 2015 Haute Autorité de santé. www.has-sante.fr
 279. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 58, No. 24, 2011 .doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
 280. Nico H. J. Pijls, William F. Fearon, Pim A. L. Tonino, we Siebert, Fumiaki Ikeno, Bernhard Bornschein, et al. for the FAME Study Investigators. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 56, No. 3, 2010
 281. Nils P. Johnson, MD. And Co. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* VOL. 64, NO. 16, 2014. j a c c . 20 1 4 . 0 7 . 9 7 3.
 282. Schwartzkopff, B., Mundhenke, M., & Strauer, B. E. (1998). 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* 31, 1089–1096.
 283. Camici, P., Chiriatti, G., Lorenzoni, R., Bellina, R. C., Gistri, R., Italiani, G., et al. (1991). Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 17, 879–886.
 284. Cecchi, F., Olivotto, I., Gistri, R., Lorenzoni, R., Chiriatti, G., & Camici, P. G. (2003). Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 349, 1027–1035.
 285. Petersen, S. E., Jerosch-Herold, M., Hudsmith, L. E., Robson, M. D., Francis, J. M., Doll, H. A., et al. (2007). Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 115, 2418–2425.
 286. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370–377.
 287. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *Eur Heart J* 2003;24:1965–1991.
 288. Jaber, W. A., Yang, E. H., Nishimura, R. A., Sorajja, P., Rihal, C. S., Elesber, A., Eeckhout, E., & Lerman, A. (2009). Immediate improvement in coronary flow reserve after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 95, 564–569.
 289. Stephen P. Hoole, Patrick M. Heck, Linda Sharples, David P. Dutka and Nick E.J. West. Coronary stent length predicts PCI-induced cardiac myonecrosis. *Coronary Artery Disease* 2010, 21:312–317. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32833bdf18.
 290. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Thomas MR. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *Heart* 2005; 91:1181–1185.
 291. Ramirez-Moreno A, Cardenal R, Pera C, Pagola C, Guzman M, Vazquez E, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury following stent implantation. *Int J Cardiol* 2004; 97:193–198.
 292. Kizer JR, Muttrej MR, Matthai WH, McConnell J, Nardone H, Sonel AF, et al. Role of cardiac troponin I in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24:1314–1322.

293. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1738–1744.
294. Okmen E, Cam N, Sanli A, Unal S, Tartan Z, Vural M. Cardiac troponin I increase after successful percutaneous coronary angioplasty: predictors and long-term prognostic value. *Angiology* 2006; 57:161–169.
295. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93:18–23.
296. Izgi A, Tanalp AC, Kirma C, Dundar C, Oduncu V, Akcakoyun M, et al. Predictors and prognostic significance of troponin-I release following elective coronary angioplasty. *J Int Med Res* 2006; 34:612–623.
297. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 111:1027–1032.
298. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, Prati F, Cheng A, Channon K, et al. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006; 114:662–669.
299. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 2000;102(24):2930–7.
300. Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, et al. Elective percutaneous coronary intervention immediately impairs resting microvascular perfusion assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2006;151(4):891 [e891–897].
301. Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120(18):1822–36.
302. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J* 2011;32(1):23–31.
303. Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, et al. The Syntax score predicts periprocedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009;135(1):60–5.
304. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):1–7.
305. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961–72.
306. Dauerman HL. Percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, and death. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(11):1076–9.
307. Hillegass WB, Patel MR, Klein LW, et al. Long-term outcomes of older diabetic patients after percutaneous coronary stenting in the United States: a report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(22):2280–9.
308. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2223-35.
309. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388: 2743-52.
310. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414–31.

311. Uetani T, Amano T, Harada K, et al. Impact of insulin resistance on post-procedural myocardial injury and clinical outcomes in patients who underwent elective coronary interventions with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(11):1159–67.
312. Picchi A, Limbruno U, Focardi M, et al. Increased basal coronary blood flow as a cause of reduced coronary flowreserve in diabetic patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(6):H2279–84.
313. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(14):1354–61.
314. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetesmellitus. *Circulation* 2012;126(15):1858–68.
315. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):281–92.
316. Layland JJ, Whitbourn RJ, Burns AT, et al. The index of microvascular resistance identifies patients with periprocedural myocardial infarction in elective percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012;98(20):1492–7.
317. Barbato E, Marco J, Wijns W. Direct stenting. *Eur Heart J* 2003;24: 394–403.
318. Briguori C, Sheiban I, De Gregorio J, et al. Direct coronary stenting without predilatation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1910–5.
319. Hirohata A, Morino Y, Ako J, et al. Comparison of the efficacy of direct coronary stenting with sirolimus-eluting stents versus stenting with predilation by intravascular ultrasound imaging (from the DIRECT trial). *Am J Cardiol* 2006;98:1464–7.
320. Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman ER. Endogenous cell seeding. Remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. *Circulation* 1996;94:2909–14.
321. Nageh T, Thomas MR, Sherwood RA, et al. Direct stenting may limit myocardial injury during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:115–8.
322. Silber S, Hamburger J, Grube E, et al. Direct stenting with TAXUS stents seems to be as safe and effective as with predilatation. A post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 2004;29:171–80.
323. Katritsis DG, Korovesis S, Karvouni E, et al. Direct versus predilatation drug-eluting stenting: a randomized clinical trial. *J Invasive Cardiol* 2006;18:475–9.
324. Iuliano L, Pratico D, Greco C, Mangieri E, Scibilia G, FitzGerald GA. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:76–80.
325. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–2653.
326. Ph. Gabriel Steg , Stefan K. James, Dan Atar, Luigi P. Badano, Carina Blo`mstrom-Lundqvist et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–261.
327. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:602–610.
328. Herrmann J, Von Birgelen C, Haude M, Volbracht L, Malyar N, Eggebrecht H, et al. Prognostic implication of cardiac troponin T increase following stent implantation. *Heart*. 2002;87:549–553.
329. Ricchiuti V, Shear WS, Henry TD, Paulsen PR, Miller EA, Apple FS. Monitoring plasma cardiac troponin I for the detection of myocardial injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Chim Acta*. 2000;302:161–170.

330. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71:318–324.
331. A. Schiavone, C. Abunassar, S. Hossainy, L.G. Zhao, Computational analysis of mechanical stress–strain interaction of a bioresorbable scaffold with blood vessel. *jbiomech.*2016.05.035.
332. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS) : 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011 ;378 :1940 – 1948.
333. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Terstien PS, et al. *N Engl J Med.* 2015 Nov. 12 ;373(20) :1905-15.
334. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T et al. *Eur Heart J.* 2015 Dec 14 ;36(47) :3332-42.
335. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A et al. *A Lancet.* 2015; 385(9962):43-54.
336. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z et al. *JACC* 2015; 65: 791-801.
337. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 2016 ; 387(10025) : 1277-89.
338. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016 ; 387(10018) : 537-44.
339. Bill D. Gogas, James J. Benham, Steve Hsu, Alexander Sheehy, David J. Lefer, Traci T. Goodchild, et al. Vasomotor Function Comparative Assessment at 1 and 2 Years Following Implantation of the Absorb Everolimus- Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold and the Xience V Everolimus-Eluting Metallic Stent in Porcine Coronary Arteries. *J A C C : C A R D I O V A S C U L A R I N T E R V E N T I O N S* VOL. 9, NO. 7, 2016.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université SAAD DAHLEB DE BLIDA

Faculté de Médecine

**Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en sciences
médicales**

**ÉTUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DE L'ATTEINTE DE
LA MICROCIRCULATION CORONAIRE INDUITE PAR
ANGIOPLASTIE ELECTIVE, MESUREE PAR *L'INDEX OF
MICROCIRCULATORY RESISTANCE (IMR)*,
CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT D'ANGOR STABLE.**

Soutenue par : Dr. Redouane NEDJAR

Présidente du jury:

Professeur Naima HAMMOUDI

Membres du jury :

Pr. A. CHIBANE

Pr. B. KICHOU

Pr. M. BOUAME

Directeur de thèse

Professeur M.T.C BOUAFIA

Année 2018

STUDY OF PREDICTIVE FACTORS OF CORONARY MICROCIRCULATION AFFECTION AFTER ELECTIVE ANGIOPLASTY, MEASURED BY *INDEX OF MICROCIRCULATORY RESISTANCE (IMR)*, ON PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Introduction : The clinical importance of coronary microcirculation (CM) dysfunction does not have as much attention as that given to the obstructive affections. Current data, using new invasive and/or non-invasive exploration techniques for CM, show that coronary angioplasty (PCI) may lead to CM dysfunction in different clinical situations.

Objective : The main objective of this study is to investigate predictive factors of CM affection after elective angioplasty on patients with stable angina. The determination of the frequency of this attack as well as the study of the correlation between the Index of Microcirculatory Resistance (IMR) pre and post- PCI based on the latter are the main secondary objectives.

Patients and methods : Patients over 18 years with stable angina showing intermediate single vessel affection with Fractional Flow Reserve (FFR) less than 0.8. All patients benefit from PCI with at least one stent placement. IMR is measured before and after PCI for all patients. CM dysfunction is defined by an IMR greater than 27. The follow-up is 24 hours. The troponin level is measured for all patients before discharge.

Results : 52 patients with a positive FFR (less than 0.8), among the 77 patients with stable angina whose indication of the FFR was retained between March 2015 and December 2016, are included. They are mostly male (80.8%). The average age is 62 years old. 75% are hypertensive and over 55% are diabetic. 21% are obese and 28.8% are smokers. The ECG (EKG) is normal in more than 77% of cases. Doppler echocardiography regains 30% of LVH and the mean EF of LV is 60%. The left anterior descending artery is dilated in more than half of the cases. The implantation of drug eluting stents represents 80% with an average length of 22.5 mm/patient. Bioresorbable stents represent one-fifth of total implanted stents. Pre-dilatation was necessary in more than 65% of cases while post-dilatation was required in more than 63% of cases. The average FFR before PCI is 0.63 ± 16 whereas it is 0.8 ± 11 after PCI.

The measure of the IMR is successful on all patients before and after PCI. 18 out of 52 patients had an IMR greater than 27. After adjustment, only LVH (OR = 6.57 [1.5-28.77], $p = 0.012$) and stent length (OR = 1.08 [1.01-1.16], $p = 0.023$) remain predictive factors for CM affection. The pre-dilatation (OR = 1.08 [0.27-3.12], $P = 0.88$) and diabetes (OR = 2 [0.6-6.66], $P = 0.25$), known to be responsible for CM affection are not so in our study. Implantation of bioresorbable stents does not represent a predictive factor of CM affection (OR = 6.12 [0.71-52.85], $P = 0.06$). The average of the IMR before PCI following the implantation of bioabsorbable stents is 20.55 whereas it is 17.65 after PTA, suggesting a probable protective effect of the CM related to the conformability of these endoprostheses and the respect of vasomotricity. There is a positive correlation between pre-PCI IMR and post-PCI IMR ($r = 0.39$ and $P = 0.004$). Nearly half of patients with CM affection have experienced typical angina at immediate post-PTA. The relationship between MC dysfunction and immediate post-PCI angina is significant (OR = 4.63 [1.23-17.54] $P = 0.018$). The troponin rate after 24 hours after PCI was high in two-thirds of the CM alteration cases without this being significant (OR = 1.77 [0.54-5.83], $p = 0.34$).

Conclusion : LVH and stent length are two predictive factors of post-PTA CM dysfunction in patients with stable angina. A *spot stenting* is recommended particularly in case of presence of LVH.

Key words: Coronary microcirculation, Index of microcirculatory resistance, coronary angioplasty, stable angina.

Director of thesis: Professor M.T.C. Bouafia.

Author: Dr Redouane NEDJAR

Department of internal medicine and cardiology. Frantz Fanon Hospital. Blida
Saâd Dahleb university. Faculty of medicine.

ÉTUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DE L'ATTEINTE DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE INDUITE PAR ANGIOPLASTIE ELECTIVE, MESUREE PAR L'INDEX OF MICROCIRCULATORY RESISTANCE (IMR), CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT D'ANGOR STABLE.

Introduction : L'importance clinique de la dysfonction de la microcirculation coronaire (MC) n'a pas eu autant d'attention que celle portée sur les atteintes obstructives. Les données actuelles, en utilisant les nouvelles techniques invasives et/ou non invasives d'exploration de la MC, montrent que le geste d'angioplastie coronaire (ATL) peut bien entraîner une dysfonction de la MC, et ce dans les différentes situations cliniques.

Objectif : L'objectif principal de ce travail est d'étudier les facteurs prédictifs de l'atteinte de la MC suite à une angioplastie élective chez des patients souffrant d'angor stable. La détermination de la fréquence de cette atteinte ainsi que l'étude de la corrélation entre l'Index of Microcirculatory Resistance (IMR) pré et post-ATL en fonction de cette dernière constituent les principaux objectifs secondaires.

Patients et méthodes : Patients âgés plus de 18 ans, souffrant d'angor stable, présentant une atteinte monotronculaire intermédiaire avec une Fractional Flow Reserve (FFR) inférieure à 0.8. Tous les patients bénéficient d'une ATL avec mise en place d'au moins un stent. L'IMR est mesuré avant et après ATL pour tous les patients. La dysfonction de la MC est définie par un IMR supérieur à 27. Le suivi est de 24 heures. Le dosage du taux de troponine est réalisé pour tous les patients avant la sortie.

Résultats : 52 patients présentant une FFR positive (inférieure à 0.8), parmi les 77 patients souffrant d'angor stable dont l'indication de la FFR est retenue entre mars 2015 et décembre 2016, sont inclus. Ils sont majoritairement masculins (80.8%). La moyenne d'âge est de 62 ans. 75% sont hypertendus et plus de 55% sont diabétiques. 21% sont obèses et 28.8% sont des fumeurs. L'ECG est normal dans plus de 77% des cas. L'échocardiographie doppler retrouve 30% d'HVG et la FE moyenne du VG est de 60%. L'artère interventriculaire antérieure est dilatée dans plus de la moitié des cas. L'implantation de stents actifs représente 80% avec une longueur moyenne de 22.5 mm/patient. Les stents biorésorbables représentent le cinquième du total des stents implantés. La pré-dilatation était nécessaire dans plus de 65% des cas alors que la post-dilatation était nécessaire dans plus de 63% des cas. La FFR moyenne avant ATL est de 0.63 ± 0.16 alors qu'elle s'établit à 0.8 ± 0.11 après ATL.

La mesure de l'IMR est réalisée avec succès chez tous les patients avant et après ATL. 18 patients parmi les 52 inclus ont présenté un IMR supérieur à 27. Après ajustement, seuls l'HVG (OR=6.57 [1.5-28.77]. $p=0.012$) et la longueur du stent (OR=1.08 [1.01-1.16]. $p=0.023$) demeurent des facteurs prédictifs de l'atteinte de la MC. La pré-dilatation (OR=1.08 [0.27-3.12]. $p=0.88$) et le diabète (OR=2 [0.6-6.66]. $p=0.25$), connus pour être responsables de l'atteinte de la MC ne s'avèrent pas ainsi dans notre étude. L'implantation de stents biorésorbables ne représente pas un facteur prédictif de l'atteinte de la MC (OR=6.12 [0.71-52.85]. $p=0.06$). La moyenne de l'IMR avant ATL suite à l'implantation de stents biorésorbables est de 20.55 alors qu'elle est de 17.65 après ATL, suggérant un probable effet protecteur de la MC lié à la conformabilité de ces endoprothèses et le respect de la vasomotricité. Il existe une corrélation positive entre l'IMR pré-ATL et l'IMR post-ATL ($r=0.39$ et $P=0.004$). Près de la moitié des patients avec une atteinte de la MC ont présenté un angor typique en post-ATL immédiat. La relation entre la DMC et l'angor post-ATL immédiat est significative (OR=4.63 [1.23-17.54]. $P=0.018$). Le taux de troponines 24 heures après ATL était élevé dans deux tiers des cas d'altération de la MC sans que cela ne soit significatif (OR=1.77 [0.54-5.83]. $p=0.34$).

Conclusion : L'HVG et la longueur du stent constituent deux facteurs prédictifs de la dysfonction de la MC en post-ATL chez des patients souffrant d'angor stable. Un *spot stenting* est préconisé notamment en cas de présence d'HVG.

Mots clés : Microcirculation coronaire, Index of Microcirculatory Resistance, Angioplastie coronaire, Angor stable.

Directeur de thèse : Professeur M.T.C. Bouafia

Auteur : Dr Redouane NEDJAR

Service de médecine interne et de cardiologie. CHU Frantz Fanon. Blida

Université Saâd Dahleb. Faculté de médecine. Blida

Mail : nedjar2@gmail.com

Sommaire

| | |
|--|----|
| Remerciements..... | 01 |
| Mémoire..... | 02 |
| Index des abréviations | 03 |
| INTRODUCTION..... | 04 |
| CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE : | |
| 1.1 Introduction | 08 |
| 1.2 Aspects fonctionnels de la microcirculation coronaire..... | 08 |
| 1.3 Régulation de la microcirculation coronaire : | 10 |
| a. Facteurs myogéniques | 11 |
| b. Facteurs métaboliques | 12 |
| c. Facteurs endothéliaux | 14 |
| d. Substances vasoactives | 14 |
| e. Système nerveux autonome..... | 15 |
| CHAPITRE 2 : EXPLORATIONS DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE : | |
| 2.1 Introduction..... | 17 |
| 2.2 Méthodes non invasives | 18 |
| 2.3 Méthodes invasives | 19 |
| 2.4 Index of Microcirculatory resistance (IMR) : | 19 |
| a. Développement de la méthode IMR | 20 |
| a. Avantages de l'IMR par rapport à la CFR | 21 |
| CHAPITRE 3 : ANGIOPLASTIE CORONAIRE : | |
| 3.1 Introduction | 24 |
| 3.2 Historique | 24 |
| 3.3 Mécanisme d'action de l'angioplastie : | |
| a. Angioplastie au ballon | 25 |

| | |
|---|----|
| b. Angioplastie avec stent | 25 |
| c. Athérectomie rotative à haute vitesse | 26 |
| 3.4 Voies d'abord | 26 |
| 3.5 Différents types d'endoprothèses : | |
| a. Stents nus | 27 |
| b. Stents actifs | 28 |
| c. Stents biorésorbables | 30 |
| 3.6 Explorations endocornaires : | |
| a. Échographie endocoronaire (IVUS)..... | 31 |
| b. Tomographie par cohérence optique (OCT)..... | 31 |
| • C. Fractional flow reserve (FFR)..... | 31 |
| 3.7 Succès d'angioplastie : | |
| a. Succès angiographique | 32 |
| b. Succès procédural..... | 32 |
| c. Succès clinique..... | 33 |
| 3.8 Complications : | |
| a. Décès..... | 33 |
| b. Infarctus du myocarde péri-procédural..... | 33 |
| c. Recours au pontage en urgence..... | 33 |
| d. Accident vasculaire cérébral..... | 34 |
| e. Complications vasculaires..... | 34 |
| f. Perforations coronaires..... | 34 |
| g. Complications hémorragiques péri-procédurales..... | 34 |
| h. Néphropathie induite par l'iode..... | 34 |

CHAPITRE 4 : ANGIOPLASTIE CORONAIRE ET DYSFONCTION DE LA MICROCIRCULATION CORONAIRE :

| | |
|-----------------------|----|
| 4.1 Introduction..... | 35 |
| 4.2 Angor stable..... | 36 |

| | |
|--|----|
| 4.3 Angor instable..... | 37 |
| 4.4 Infarctus du myocarde et angioplastie primaire..... | 38 |
| 4.5 Phénomène du « No-reflow »..... | 39 |
| | |
| PARTIE PRATIQUE..... | 40 |
| CHAPITRE 5 : PROBLEMATIQUE..... | 41 |
| CHAPITRE 6 : PATIENTS ET METHODES : | |
| 6.1 Objectifs de l'étude :..... | 43 |
| a. Objectif principal | |
| b. Objectifs secondaires | |
| 6.2 Type d'étude..... | 43 |
| 6.3 Population d'étude..... | 43 |
| 6.4 Modalités de recrutement..... | 44 |
| 6.5 Estimation du nombre de sujets nécessaires..... | 45 |
| 6.6 Protocole : | |
| 6.6.1 Procédure d'angioplastie..... | 46 |
| 6.6.2 Facteurs étudiés..... | 50 |
| 6.6.3 Recueil des données..... | 53 |
| Analyse statistique..... | 55 |
| CHAPITRE 7 : RESULTATS : | |
| 7.1 Introduction | 58 |
| 7.2 Caractéristiques épidémiologiques..... | 59 |
| 7.3 Caractéristiques électro cardiographiques, écho cardiographiques et biologiques..... | 72 |
| 7.4 L'angioplastie | 78 |
| 7.4.1 Artères dilatées | 78 |
| 7.4.2 Stents utilisés | 79 |
| 7.4.3 Paramètres étudiés | 84 |

| | |
|--|-----|
| 7.4.4 Protocole d'angioplastie | 86 |
| 7.4.5 Suites d'angioplastie..... | 87 |
| 7.5 Analyse des résultats | |
| 7.5.1 Introduction | 90 |
| 7.5.2 Analyse univariée | 90 |
| 7.5.3 Régression logistique..... | 105 |
| CHAPITRE 8 : DISCUSSION : | |
| 8.1 Caractéristiques épidémiologiques..... | 107 |
| 8.2 Paramètres biologiques..... | 111 |
| 8.3 Paramètres écho cardiographiques..... | 111 |
| 8.4 Procédures d'angioplastie..... | 112 |
| 8.5 Fractional flow reserve (FFR)..... | 114 |
| 8.6 Objectif principal : facteurs prédictifs : | 116 |
| 8.6.1 Hypertrophie ventriculaire gauche..... | 116 |
| 8.6.2 Longueur du stent..... | 118 |
| 8.6.3 Autres facteurs prédictifs décrits dans la littérature..... | 121 |
| 8.7 Objectifs secondaires : | |
| 8.7.1 Corrélation entre IMR avant et après angioplastie..... | 126 |
| 8.7.2 Corrélation entre IMR et libération de troponine..... | 127 |
| 8.7.3 Corrélation entre IMR et troubles de la repolarisation et angor post-ATL..... | 149 |
| 8.7.4 Stents biorésorbables | 132 |
| CHAPITRE 9 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES..... | 137 |
| ANNEXES 1: FICHE DE RECUEIL DES DONNEES..... | 140 |
| LISTE DES TABLEAUX | 142 |
| LISTE DES FIGURES..... | 144 |
| BIBLIOGRAPHIES..... | 146 |