

## L'ÉTUDE DE LA FONCTION ENDOTHÉLIALE PERMET DE PRÉDIRE L'EXISTENCE ET LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE CORONAIRE.

Salem Abdessalem, Sajed Majadlah, Nizar Bouslimi, Sami Mourali, Rachid Mechemech

Service des Explorations Fonctionnelles et de Réanimation Cardiologiques. Hôpital la Rabta. Tunis. Tunisie.

S. Abdessalem, S. Majadlah, N. Bouslimi, S. Mourali, R. Mechemech

L'ÉTUDE DE LA FONCTION ENDOTHÉLIALE PERMET DE PRÉDIRE L'EXISTENCE ET LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE CORONAIRE.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 843 - 850

S. Abdessalem, S. Majadlah, N. Bouslimi, S. Mourali, R. Mechemech

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION RELIABLY PREDICTS THE EXISTENCE AND THE SEVERITY OF CORONARY DISEASE.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 843 - 850

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** La dysfonction de l'endothélium est de plus en plus incriminée dans le processus athéromateux. Sa place dans la pratique clinique est cependant encore mal définie

**Objectif :** Etudier prospectivement la valeur diagnostique de la fonction endothéliale par rapport à la coronarographie et analyser la relation entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et la diffusion de la maladie coronaire.

**Méthode :** Ont été inclus par tirage au sort 50 patients (37 hommes et 13 femmes) candidats à une coronarographie d'âge moyen égal à 59.9±12.6 ans. L'étude de la fonction endothéliale a été effectuée avant la coronarographie par la mesure échographique de l'accroissement relatif du diamètre de l'artère humérale (FMD%) après une ischémie provoquée de l'avant bras. Le traitement de l'insuffisance coronaire n'a pas été arrêté avant le test.

**Résultat :** Une dysfonction endothéliale a été objectivée chez 36 patients et une coronaropathie significative chez 38. La dysfonction endothéliale a été corrélée à la coronaropathie avec une sensibilité de 89.5%, une spécificité de 83%, une valeur prédictive positive (VPP) de 94.4% et une valeur prédictive négative de 71.4%. La corrélation linéaire entre la FMD% et le statut coronaire a été hautement significative ( $r_s = -0.44$  ;  $p = 0.001$ ). Un FMD% de 8% a permis une excellente séparation des patients à coronaires normales et multitrunculaires. Dans l'analyse multivariée la dysfonction endothéliale a été le seul facteur prédictif indépendant de coronaropathie ( $p = 0.02$ ).

**Conclusion :** La dysfonction endothéliale a été fortement corrélée à la coronaropathie (VPP=94.4%) avec une relation directe entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et l'étendu de l'atteinte coronaire. La place de ce test mérite d'être précisée en pratique clinique car non invasif, fiable et peu coûteux.

### SUMMARY

**Background:** Endothelial dysfunction has been proven to be a cornerstone of atherosclerosis occurrence, development and progression. However, its use in clinical practice is still unclearly defined.

**The aim of this study was to prospectively assess how accurately endothelial function assessment predicts the existence and the extensiveness of significant coronary artery disease.**

**Methods:** Fifty adults (37 men and 13 women, mean age of 59.9 ± 12.6 years) were randomly included among candidates for a coronary angiography. They previously underwent endothelial function assessment by the Flow-mediated dilation technique (FMD) according to ACC guidelines. The FMD% was expressed as maximal percent change in brachial artery diameter from baseline and the test was considered positive when FMD% was below 5%.

**Results:** Endothelial function impairment has been diagnosed in 36 patients and at least one significant coronary artery stenosis (>50%) in 38 patients. Endothelial dysfunction predicted significant coronary stenosis with a sensibility and a specificity of 89.5% and 83% respectively; positive predictive and negative predictive values were 94.4% and 71.4% respectively. Statistical correlation has been found between FMD% and the number of significantly diseased coronary vessels ( $r_s = -0.44$ ;  $p = 0.001$ ). An FMD% less than 8% reliably predicted all multivessel coronary-diseased patients. In multivariate analysis, endothelial dysfunction was the only independent predictive factor of coronary disease ( $p = 0.02$ ).

**Conclusion:** Endothelial dysfunction has been proven to be highly correlated to the existence of significant coronary stenosis at coronary angiography (PPV=94.4%). The severity of endothelial dysfunction assessed by the FMD% has also been significantly correlated to the extensiveness of coronary disease.

### MOTS - CLÉS

Fonction endothéliale - Coronarographie

### KEY - WORDS

Endothelial function - coronary angiography

دراسة الوظيفة البطانية تمكن من الكشف عن وجود الإصابة التاجية وتحديد خطورتها  
الباحثون : س. عبد السلام - س. مجد الله - ن. بوسليمي - س. مورالي - ر. مسماش.

**ملخص :** الهدف من هذه الدراسة هو التعرف على القيمة التشخيصية للوظيفة البطانية مقارنة بالتصوير التاجي وتحليل العلاقة الممكنة بين خطورة الخلل الوظيفي للبطانة وتوسع الإصابة التاجية نستنتج ان الخلل الوظيفي للبطانة وتوسع الإصابة التاجية نستنتج أن الخلل الوظيفي للبطانة مرتبط جدا بالتصوير التاجي وانه هناك علاقة مباشرة بين خطورة هذا الخلل وتوسع الإصابة التاجية. يستحق هذا الاختبار أن يؤكد في الممارسة السريرية لأنه غير مضر وتكلفته غير باهظة وجدير بالثقة.

**الكلمات الأساسية :** وظيفة بطانية، تصوير تاجي.

L'endothélium a été longtemps considéré comme un épithélium simple bordant la lumière vasculaire. Plusieurs découvertes clés dans l'histoire de la médecine ont permis de se rendre compte de la complexité de cette glande paracrine et de son rôle fondamental dans l'homéostasie vasculaire (vasomotricité, inflammation, activité plaquettaire, hémostase...)[1]. Le nombre de preuves associant le dysfonctionnement de l'endothélium à la pathologie athéromateuse ne cesse de s'accumuler offrant un nouveau concept physiopathologique et de nouvelles voies vers la recherche et le traitement. Contrairement à la plaque d'athérome, la dysfonction endothéliale est ubiquitaire et semble toucher l'ensemble de l'endothélium vasculaire[1]. La possibilité « d'ausculter » l'endothélium coronaire à travers l'endothélium d'une artère périphérique est une approche qui mérite plus d'investigation. Au-delà de l'aspect fondamental, ce travail se propose d'étudier prospectivement la fonction endothéliale au niveau de l'artère humérale et de préciser en pratique sa valeur diagnostique par rapport à la coronarographie. Sera également étudiée l'existence d'une éventuelle corrélation entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et l'étendu de l'atteinte coronaire.

## PATIENTS ET MÉTHODES

**1. Modèle de l'étude :** Cette étude est prospective, monocentrique. Elle a inclus 50 patients par tirage au sort selon les critères ci-dessous.

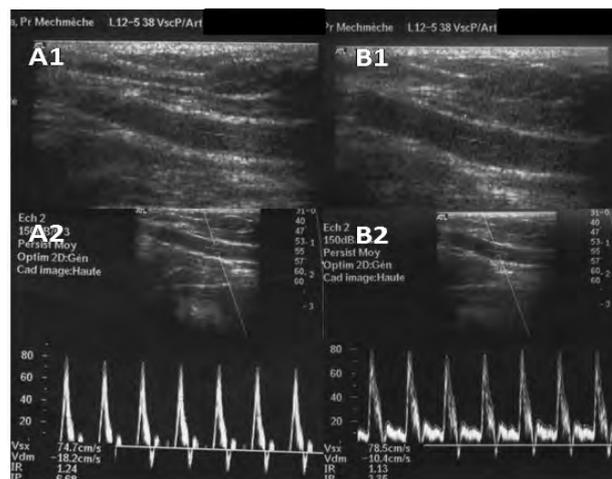
**2. Critères d'inclusion et d'exclusion :** ont été éligibles au tirage au sort les patients consentants âgés de plus de 18 ans, candidats à une coronarographie diagnostique entre le 1er mai et le 30 juin 2008. Ont été systématiquement exclus les patients proposés pour coronarographie en urgence, les patients ayant un infarctus du myocarde de moins de 72 heures, les patients sous dérivés nitrés ou sympathomimétiques par voie parentérale, les patients aux stades III et IV de la NYHA et les patients ayant une fraction d'éjection échographique du ventricule gauche inférieure à 45%.

Le traitement médical a été maintenu pour des considérations éthiques chez tous les patients y compris le traitement «BASIC» de l'insuffisance coronaire.

**3. Etude de la fonction endothéliale (Figure 1):** Un protocole a été établi conformément aux recommandations de l'American college of Cardiology publié en 2002[2]. Après 6h de jeûne (Aliments, Caféine et Tabac), chaque patient a été confortablement installé en décubitus dorsal sur une table d'échographie dans une salle climatisée maintenue à une température de 24°C. Le membre supérieur droit est maintenu immobile sur un appui-bras latéral. Un brassard avec manomètre adapté a été positionné autour de l'avant bras droit à une distance entre le coude et le poignet. Une sonde linéaire à barrettes d'échographie doppler vasculaire 5-12 Mhz a été fixée sur un support confectionné pour les besoins de l'étude. La sonde avec du gel est posée sur le grand axe de l'artère humérale droite. Un échographe ATL 5000 en mode vasculaire a été utilisé pour l'acquisition et l'enregistrement des images avec synchronisation électrocardiographique (ECG). Toutes les procédures ont été effectuées par le même opérateur. Au

sommet de l'onde R de l'ECG, Le diamètre de l'artère humérale est mesuré à l'état de base (Diam0) de média à média sur une moyenne de 3 repères différents et la vitesse moyenne (VM0) ainsi que l'indice de résistance (IR0) sont mesurés par doppler pulsé à porte large. Le brassard est alors gonflé au niveau de l'avant bras à une pression occlusive dépassant la pression systolique de 50 mmHg durant 5 mn. Les mesures (VM1, IR1) sont reprises de la même manière 15 s après dégonflage rapide du brassard et le diamètre moyenné de l'artère (Diam1) 45 à 60 secondes après. La dilatation de l'artère humérale médiée par le flux (FMD) est calculée par la formule . La dysfonction endothéliale a été classée en sévère, modérée et absente en fonction des FMD% respectifs, inférieur à 5%, entre 5 et 10% et supérieur à 10%. L'utilisation dans le texte du terme dysfonction endothéliale regroupe les formes modérée et sévère.

**Figure 1 :** Au repos (A), le diamètre moyen de l'artère humérale (A1), la vitesse moyenne et l'indice de résistance sont mesurés (B1). Une ischémie de l'avant bras est maintenue 5 mn par un brassard gonflé puis dégonflé. Les mêmes mesures sont reprises à 15s pour le flux (B2) et à 45-60s pour le diamètre (B1). L'exemple montre une dysfonction endothéliale sévère avec une hyperhémie à 15s et une vasodilatation relative de 4%.



**4. La coronarographie** a été effectuée dans tous les cas après l'étude de la fonction endothéliale par un opérateur distinct avec une interprétation indépendante des résultats de la coronarographie. Chaque patient a été classé selon son statut coronaire en normal, mono ou multitronculaire selon l'existence ou pas de sténose(s) significative(s) au delà de 50%. La quantification a été visuelle dans la majorité des cas et rarement appuyée par une quantification automatique (QCA).

**5. Etude statistique :** Les paramètres numériques sont exprimés en moyenne + l'écart type. En fonction des types de variables et en raison d'une distribution non gaussienne des FMD%, ont été utilisés selon les cas le test de Chi2, les tests non paramétriques de Mann-Whitney U ou de Kruskal-Wallis H et le coefficient de corrélation de Spearman (rs). La régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée. La liaison a

été considérée statistiquement significative si  $p < 0.05$ . L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS 15.0 pour Windows.

**RESULTATS**

Les patients inclus avaient un âge moyen de  $59.9 \pm 12.6$  ans avec 74% d'hommes. Une dysfonction endothéliale a été trouvée chez 36 (72%) patients et jugée sévère chez 23 (46%) patients. La coronarographie a mis en évidence des lésions coronaires significatives chez 38 (76%) patients dont 34 avaient un test de dysfonction endothéliale positif.

La mise en évidence d'une dysfonction endothéliale par la méthode utilisée a permis de prédire l'existence d'au moins une sténose coronaire significative avec une sensibilité de 89.5%, une spécificité de 83%, une valeur prédictive positive (VPP) de 94.4% et une valeur prédictive négative (VPN) de 71.4%.

En analyse univariée le tabagisme a été significativement corrélé à la dysfonction endothéliale (Tableau 1). Le diabète et l'hypertension artérielle systémique (HTA) ont été statistiquement liés à la coronaropathie (Tableau 2).

**Tableau 1 :** Facteurs de risque cardiovasculaire dans la population totale et dysfonction endothéliale

	Patients DE absent n=50	DE modérée n=14	DE sévère n=13	P	
Age	59.9+12.6	56.6+16.4	61.1+5.9	61+13.7	0.89
Homme	37	6	13	18	0.08
Tabagisme*	33	4	12	17	0.02
Diabète	27	6	10	11	0.49
Hypertension	26	4	9	13	0.32
Dyslipémie	14	2	5	7	0.59

DE : dysfonction endothéliale; \* Différence significative

**Tableau 2 :** Facteurs de risque cardiovasculaire et statut coronaire

	Normale n=12	Mono tronculaire n=10	Multi tronculaire n=28	P
Age	55.4+11.7	55.4+11.2	63.7+12.5	0.89
Homme	9	10	18	0.08
Tabagisme*	6	9	18	0.13
Diabète	4	3	20	0.02
Hypertension	3	4	19	0.03
Dyslipémie	1	4	9	0.19

\* Différence significative

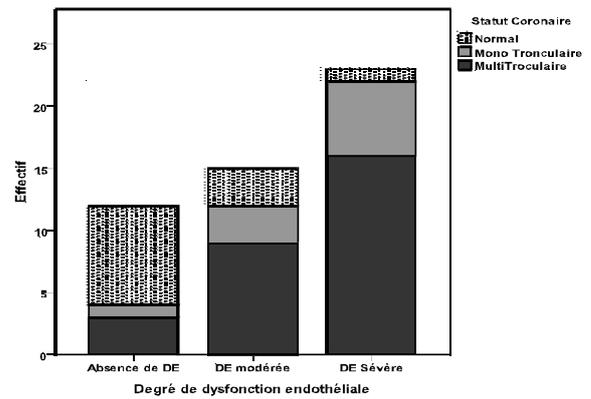
Le lien statistique entre le degré de dysfonction endothéliale et la sévérité de l'atteinte coronaire a été significatif ( $p=0.02$ ) (Figure 2).

La corrélation linéaire entre le FMD% et le statut coronaire des patients a été également hautement significative ( $r_s = -0.44$  ;  $p=0.001$ ) et a montré qu'un FMD% de 8% a une excellente

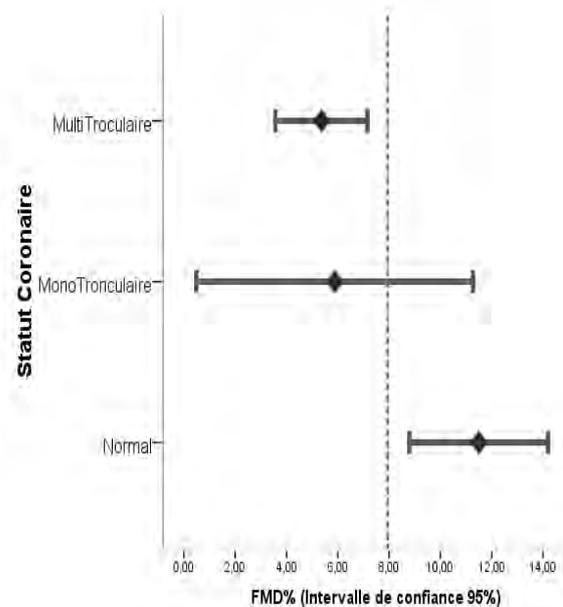
valeur discriminante entre les infiltrations coronaires non significatives et les atteintes multitronculaires (Figure 3).

L'analyse multivariée a été effectuée en rentrant dans le modèle de régression logistique les facteurs habituels de risque cardiovasculaire ainsi que la dysfonction endothéliale. Ce modèle a montré une excellente valeur prédictive ( $R^2$  de Nagelkerke à 0.66) avec une prédiction des non coronariens de 75%, une prédiction des coronariens de 94.7% et une prédiction globale de 90%. La dysfonction endothéliale a été le seul facteur prédictif indépendant de coronaropathie ( $OR=64$ ,  $p=0.02$ ). La figure 4 résume les odds-ratios des différents facteurs analysés dans le modèle multivarié.

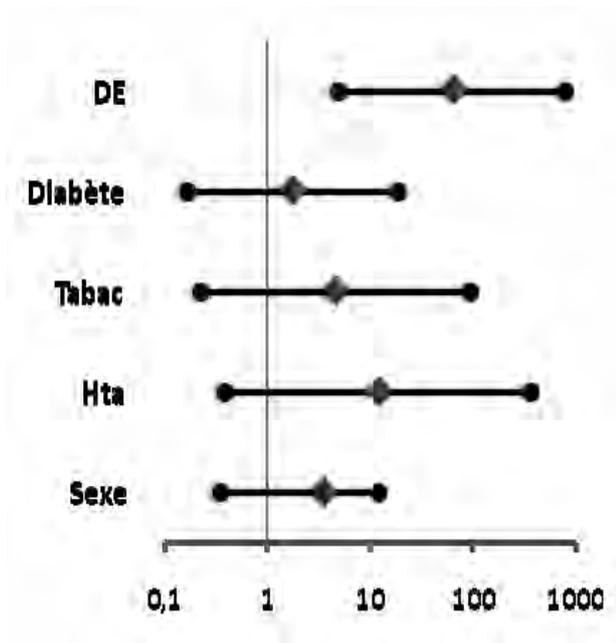
**Figure 2 :** Représentation du statut coronaire en fonction de la sévérité de la dysfonction endothéliale (DE),  $p=0.02$ .



**Figure 3 :** Corrélation entre le degré de vasodilatation de l'artère humérale (FMD%) et la sévérité de l'atteinte coronaire ( $r_s = -0.44$ ,  $p=0.001$ ). Un FMD% de 8% sépare parfaitement les atteintes multitronculaires des coronarographies normales.



**Figure 4 :** Présentation des Odds ratios et des intervalles de confiance à 95% des différents facteurs analysés dans le modèle multivariée par régression logistique.



## DISCUSSION

Comparée à la coronarographie considérée actuellement comme le « Gold standard » du diagnostic de la maladie coronaire, ce travail montre que l'étude échographique de la dysfonction endothéliale est une méthode simple et très fiable pour prédire l'existence d'une atteinte significative des coronaires et prévoir sa sévérité avec une VPP de 94.4%, une sensibilité de 89.5%, une spécificité de 83%, et une VPN de 71.4%.

**1. Rationnel de l'étude de la fonction endothéliale :** L'athérosclérose est considérée de nos jours comme une maladie obéissant à 4 concepts[1] : a) Il s'agit d'une maladie diffuse ; b) son expression et son évolution sont très hétérogènes. Des plaques à différents stades coexistent dans différents segments et leur évolution est peu prévisible, c) plus que le degré de sténose c'est la texture de la plaque qui reflète mieux le pronostic du patient, en particulier la plaque « vulnérable », d) C'est une maladie inflammatoire, immunologique, polygénique et multifactorielle. Ces concepts demeurent toutefois purement descriptifs et n'offrent pas de schéma physiopathologique cohérent et de perspectives thérapeutiques à cette maladie [3, 4]. Depuis quelques années, de nombreux travaux suggèrent que la dysfonction des cellules endothéliales joue un rôle dans l'initiation et la progression des maladies cardiovasculaires. L'endothélium vasculaire sécrète plusieurs substances contribuant à l'autorégulation du tonus vasculaire également impliquées dans les phénomènes d'inflammation, d'adhésion cellulaire, de remodelage artériel, d'agrégation plaquettaire et de coagulation[5]. Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz liposoluble synthétisé par plusieurs

tissus à partir de la L-arginine par les NO synthétases (NOS). Le NO produit par la cellule endothéliale est la plus importante substance vasodilatatrice actuellement connue. Il diffuse à travers les membranes cellulaires et la lame basale et se fixe sur un groupement hémique de la guanylate-cyclase. Le GMPc produit diminue le flux de calcium intracellulaire et provoque un relâchement de la cellule musculaire lisse. Le NO s'oppose à l'effet vasoconstricteur, athérogène et antifibrinolytique du couple Angiotensine II-AT1 et de l'Endothéline-1. La force de cisaillement avec le stress pariétal vasculaire représente le principal stimulant de la libération de NO[6] en plus de l'ischémie, de l'activité physique et de l'acétylcholine. A l'instar des dérivés asymétriques de la L-arginine (ADMA) inhibiteur physiologique de la synthèse de NO, plusieurs substances dérivées du stress oxydatif : O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH, HOCl... et des radicaux lipidiques (LDL cholestérol) inhibent le NO et le transforment en ONOO inactif. Est alors qualifiée de dysfonction endothéliale, la perte de l'équilibre entre l'action vasculo-protectrice du NO par défaut de synthèse ou par chélation et l'action des substances vasoconstrictrices, athérogènes, proinflammatoires et procoagulantes[1, 3].

## 2. Méthodes d'investigation de la fonction endothéliale :

Elles sont nombreuses et sont brièvement abordées car elles se situent au delà des objectifs de cette discussion. Plusieurs marqueurs biologiques ont été proposés pour l'évaluation de la fonction de l'endothélium vasculaire tels que le dosage sanguin des métabolites du NO, des ADMA, de l'Endothéline-1, de différents marqueurs d'inflammation (ICAM-1, VCAM-1, sélectines P et E, CRP, TNFα...) et de l'hémostase (tPA, PAI-1, vWF)[7]. Les marqueurs biologiques, coûteux pour la plupart, ne reflètent que partiellement la fonction endothéliale et sont d'utilité clinique limitée[8]. L'évaluation de la réponse vasomotrice des artères, artérioles et veines à différents stimuli physiques (chaud, froid, ischémie), métaboliques ou pharmacologiques (Acétylcholine, dérivés nitrés) a été rapportée[9]. L'évaluation invasive de la réponse coronaire paradoxale à l'acétylcholine et de la réserve coronaire en dehors des sténoses sont de moins en moins utilisées en pratique clinique laissant la place à l'évaluation par échographie de l'hyperhémie post-ischémique de l'artère humérale[9]. Cette méthode a l'avantage d'être non invasive, économique et suffisamment reproductible après une courbe d'apprentissage ; elle est actuellement considérée comme « l'exploration de référence » de la fonction endothéliale.

Afin d'uniformiser les modalités pratiques et d'améliorer la reproductibilité, l'American college of Cardiology a publié des recommandations spécifiques en 2002[2].

**3. Vasodilatation post-ischémique :** Physiologiquement, l'ischémie produite par le brassard induit une vasodilatation locale médiée essentiellement par la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire normal ; la levée de l'ischémie s'accompagne d'une hyperhémie transitoire maximale à 15 s avec augmentation des forces de cisaillement et dilatation réactionnelle du lit artériel d'amont maximale après 45 à 60s[2]. L'existence d'une dysfonction endothéliale

par défaut de production ou par chélation de NO se traduirait par une vasodilatation artérielle faible, voire nulle. Le pourcentage seuil d'augmentation du diamètre de l'artère humérale après la levée de l'ischémie (FMD%) n'a pas été résolu par les recommandations et est resté variable d'une publication à une autre oscillant entre 4.5 et 10%[10]. Compte tenu de cette hétérogénéité, nous avons opté pour une classification de la sévérité de la dysfonction endothéliale selon le FMD% tel que précisé dans le chapitre. Cette façon de faire nous a permis de nous comparer à la plupart des publications en fonction du seuil utilisé, de s'affranchir de l'aspect dichotomique simpliste d'une variable continue et d'étudier la corrélation entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et la diffusion de la maladie coronaire. Ce travail a cependant objectivé le seuil de 8% comme valeur fiable permettant de départager les patients ayant une atteinte multitronculaire des patients à coronaires normales ou subnormales. Dans une étude portant sur 75 patients diabétiques type 2, asymptomatiques, comparant l'étude de la fonction endothéliale par FMD par rapport à la scintigraphie myocardique, Papaioannou et al trouvent exactement le même seuil de 8% (VPN=93%)[11].

**4. Facteurs cardiovasculaires et dysfonction endothéliale :** Plusieurs travaux se sont penchés sur la recherche de corrélation entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'existence d'une dysfonction endothéliale.

- Le tabagisme a été le seul facteur de risque cardiovasculaire significativement corrélé à la dysfonction endothéliale dans ce travail. L'effet délétère sur l'endothélium vasculaire des cigarettes appauvries ou non en nicotine (light) a été clairement établi par plusieurs auteurs [12-14]. Leone et al ont prouvé que même le tabagisme passif est une cause de dysfonction endothéliale chez 18 volontaires sains non fumeurs et chez 10 patients coronariens[15].
- Les mécanismes de dysfonction endothéliale en cas de diabète sont incomplètement élucidés[16]. Il a été démontré in-vitro que l'hyperglycémie induit une altération directe de la physiologie endothéliale[17]. Les radicaux libres, en nombre plus important chez les diabétiques, réduisent la biodisponibilité de NO vasculaire. La dysfonction endothéliale touche les diabétiques du type 1 et 2 et semble plus sévère en cas de syndrome métabolique associé[18] et chez la femme[19].
- L'hypertension artérielle systémique a été probablement la cause la plus investiguée de dysfonction endothéliale en raison d'un défaut de synthèse et d'une chélation accrue de NO[20]. Plusieurs essais thérapeutiques se sont intéressés à l'effet des différentes classes de médicaments antihypertenseurs sur la restitution de la physiologie endothéliale[21].
- Plusieurs preuves se sont accumulées ces dernières années montrant un rôle délétère de l'hypercholestérolémie et particulièrement de sa fraction LDLc sur la fonction endothéliale à l'échelle cellulaire[22], chez l'animal de laboratoire[23] et chez l'Homme[24]. L'interaction physiopathologique a été explicitée in sus et a été également confirmée par des essais cliniques et thérapeutiques [25].
- L'âge avancé a été rapporté comme cause physiologique de perte de la fonction endothéliale[26], une telle relation n'a pas été trouvée dans cette série probablement en raison d'une

distribution très centrée sur la moyenne de 59.9 ans avec un petit écart type de +12.6.

• Mizia-Stec et al se sont intéressés à l'influence du sexe sur les résultats de la FMD% chez 76 hommes et 20 femmes et ont conclu à une différence artificielle entre les deux en raison d'une différence de diamètre de base de l'artère humérale et qu'à diamètre égal cette différence n'était pas significative[27].

**5. Dysfonction endothéliale et coronaropathie :** en dépit de la relation prouvée entre les différents facteurs de risque cardiovasculaire et la dysfonction endothéliale, cette dernière est ressortie dans plusieurs publications comme étant un facteur indépendant et fortement prédictif de maladie coronaire. Comparée à la coronarographie, ce travail a mis en évidence une forte corrélation statistique en analyses uni et multivariées avec un odds ratio (OR=64, p=0.02). Malgré son effectif limité, la dysfonction endothéliale est ressortie comme le seul facteur indépendant corrélé à une atteinte coronaire significative, dépassant largement la valeur prédictive des facteurs de risque cardiovasculaire les plus connus (figure 4). Cette forte corrélation, redondante dans différents travaux publiés appuie l'hypothèse que la dysfonction endothéliale et la pathologie coronaire ne sont probablement que deux aspects d'une même maladie : l'athérosclérose.

Teragawa et al ont suggéré, sur une série de 43 patients à coronaires saines, l'existence d'une corrélation entre la dysfonction endothéliale au niveau de l'artère humérale et la dysfonction endothéliale coronaire[28]. L'insuffisance coronaire spastique et le syndrome X ont été également corrélés à la dysfonction endothéliale[29]. Notre travail s'est limité à l'aspect anatomique des coronaires et il n'est pas exclu que certains des patients proposés pour coronarographie n'aient une spasticité coronaire exagérée ou un trouble microcirculatoire. La fiabilité de notre test aurait été probablement meilleure si un test à l'acétylcholine chez les patients à coronaires normales a été effectué ou une étude de la réserve coronaire associée. Arbel et al ont trouvé sur une série de 49 patients consécutifs, une corrélation entre la forme anatomique de la coronaire droite et la réponse endothéliale et ont suggéré que la dysfonction endothéliale est plus prononcée chez les patients ayant une coronaire droite en forme de C qu'en forme de sigma[30]. Cette corrélation n'a pas été investiguée par ce travail et mériterait vérification.

Une forte corrélation entre le degré de dysfonction endothéliale et le degré d'atteinte coronaire a été l'un des points clés de ce travail (rs=-0.44 ; p=0.001) (Figures 2 et 3). Amir et al ont étudié la dysfonction endothéliale chez 49 patients en post infarctus avec un seuil de la FMD% à 6% et ont établi une corrélation entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et celle de l'atteinte coronaire. En dépit des différences méthodologiques, cette série à l'instar de la notre a permis d'appuyer la fiabilité de l'étude de la fonction endothéliale sous traitement « BASIC »[31]. Jadhav et al ont également trouvé la liaison significative entre la dysfonction endothéliale au niveau de l'artère humérale et le résultat de la coronarographie avec une sensibilité de 76%, une spécificité de 44%, une VPP de 58% et une VPN de 58%. Ces résultats s'expliqueraient par un choix non justifié d'un seuil de 4.5% pour la FMD% et par

l'utilisation d'une sonde d'échographie limitée à 7 MHz donc de résolution axiale insuffisante[10].

Plusieurs travaux scientifiques se sont intéressés à la comparaison de la fonction endothéliale aux différentes explorations non invasives[1]. Dans une publication de 103 patients, Matsushima et al ont trouvé que l'étude de la fonction endothéliale était supérieure à l'épreuve d'effort pour le diagnostic de maladie coronaire et permettait en plus de prédire son étendu[32].

**6. Dysfonction endothéliale et pronostic :** Le seul élément pronostic étudié dans ce travail est la prédiction de l'atteinte multitronculaire par une dysfonction endothéliale sévère avec un FMD<8%. Il a été cependant prouvé par plusieurs publications qu'il existait une relation directe entre la dysfonction endothéliale et le pronostic du patient coronarien, hypertendu et diabétique, artéritique et insuffisant cardiaque[1, 33]. Akcakoyun et al ont suivi 135 patients après une angioplastie coronaire. Les événements cardiaques majeurs à 12 mois ont été significativement plus nombreux dans le groupe dysfonction endothéliale. Le seuil de 7.5% pour la FMD% avait une sensibilité de 93% et une VPN de 95%[34].

En post infarctus du myocarde reperfusé, l'existence d'une dysfonction endothéliale a été corrélée à un remodelage ventriculaire gauche avec altération plus prononcée de sa fraction d'éjection[35].

**7. La dysfonction endothéliale est réversible :** La dysfonction endothéliale a été améliorée voire normalisée par l'exercice physique et la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire. Plusieurs molécules se sont révélés être efficaces sur la dysfonction endothéliale, en particulier, les statines[36], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion[37], les antagonistes de l'angiotensine II[38] et secondairement les inhibiteurs calciques[39, 40]. Les bêtabloquants se sont révélés délétères pour la fonction endothéliale ce qui expliquerait en partie le sur-risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les hypertendus par rapport aux autres molécules[41]. Cette découverte a remis en question l'utilisation large de ces molécules et incite à une réévaluation de l'apport des bêtabloquants dans différentes indications. Certains bêtabloquants sont libérateurs de NO et améliorent alors la fonction endothéliale[42].

Il semblerait que la réversibilité de la dysfonction endothéliale s'accompagne d'une amélioration du pronostic ; toutefois les preuves sont encore insuffisantes pour l'affirmer[43].

Ce travail n'a pas étudié la relation transversale entre la fonction endothéliale et le traitement pharmacologique. Il manquait de puissance statistique suffisante pour répondre à cette question en raison de l'effectif limité et de l'hétérogénéité qualitative, quantitative et temporelle de la prise médicamenteuse.

**8. Les limites de l'étude :** Ce travail s'est proposé de valider un test ; son petit effectif serait alors adapté au but d'autant plus qu'il est situé dans les moyennes des effectifs conseillés par les recommandations de l'ACC pour l'évaluation échographique de la fonction endothéliale [2].

L'étude de la fonction endothéliale a été effectuée dans une population à haut risque, car déjà proposée pour une coronarographie diagnostique ; ceci entraîne un biais de

sélection d'une part et de représentativité d'autre part et explique en grande partie les prévalences élevées des facteurs de risque cardiovasculaires de notre cohorte. Les biais de sélection et de représentativité n'entraveraient cependant pas les conclusions à tirer, en effet, l'étude de la fonction endothéliale a été un pré-test proposé au patient avant une éventuelle coronarographie permettant alors d'affiner l'indication et l'apport d'un acte invasif.

L'étude échographique de la fonction endothéliale au niveau de l'artère humérale est une méthode fastidieuse pour une pratique de routine nécessitant une courbe d'apprentissage, une concentration soutenue et une action rapide de l'opérateur pour la prise des mensurations au dégonflage du brassard. Plusieurs méthodes d'acquisition automatisées ont été proposées facilitant son utilisation dans la pratique quotidienne et optimisant sa reproductibilité[44].

## CONCLUSION

L'endothélium vasculaire joue un rôle clé dans l'initiation et la croissance des plaques d'athéromes. Le dépistage de la dysfonction endothéliale apporte à la fois des éléments diagnostiques mais surtout pronostiques à la prise en charge du patient.

Au cours de ce travail prospectif, l'étude échographique de la vasodilatation et de l'hyperhémie post ischémiques au niveau de l'artère humérale a été le moyen utilisé pour investiguer la fonction endothéliale.

Comparée à la coronarographie, cette méthode a permis de prédire une atteinte coronaire significative avec une bonne sensibilité (89.5%) et une excellente VPP (94.4%).

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, seul le tabagisme a été corrélé à la présence de dysfonction endothéliale. En analyse multivariée, la dysfonction endothéliale est ressortie comme le plus puissant facteur prédictif indépendant de coronaropathie.

Ce travail a également établi une corrélation significative entre la sévérité de la dysfonction endothéliale et l'étendue des lésions coronaires. Une vasodilatation post ischémique de moins de 8% était une limite de séparation hermétique entre les patients à coronaires normales et les patients multitronculaires. Ces résultats obtenus sous traitement médical « BASIC » de l'insuffisance coronaire prouvent qu'il existe un moyen simple, facilement accessible dans la pratique clinique et dont la place mériterait d'être précisée en présence d'autres méthodes irradiantes et coûteuses tels que le scanner coronaire et la scintigraphie myocardique.

Nous proposons : 1) d'effectuer une étude de la fonction endothéliale pour les patients suspects d'angor avec un faible risque cardiovasculaire et de les proposer directement pour une coronarographie si le test est positif. 2) d'effectuer une surveillance de la fonction endothéliale chez les patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaires et en particulier les patients diabétiques. Si la dysfonction endothéliale est sévère la recherche d'ischémie coronaire serait alors justifiée et permettrait de prendre en charge à temps du patient coronarien asymptomatique. 3) d'effectuer une

surveillance de la fonction endothéliale chez tout patient coronarien avéré et de se fixer comme objectif sa normalisation au même titre que la tension artérielle, la glycémie, le LDL cholestérol... 4) de continuer la recherche clinique à large

échelle afin d'intégrer la fonction endothéliale dans le calcul de risque cardiovasculaire.

Ces propositions ont pour but de définir, au-delà de la plaque vulnérable, le patient « vulnérable ».

## RÉFÉRENCES

- Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
- Munzel T, Sinning C, Post F, et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008;40:180-96.
- Osto E, Coppolino G, Volpe M, et al. Restoring the dysfunctional endothelium. *Curr Pharm Des* 2007;13:1053-68.
- Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:398-406.
- Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005;568:357-69.
- Kathiresan S, Gona P, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of multiple biomarkers from distinct biological pathways to brachial artery endothelial function. *Circulation* 2006;113:938-45.
- Vallbracht-Israng KB, Kazak I, Schwimbeck PL. Association of cytokines with endothelium dependent flow mediated vasodilation (FMD) of systemic arteries in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:49.
- Kasprzak JD, Klosinska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacol Rep* 2006;58:33-40.
- Jadhav UM, Sivaramakrishnan A, Kadam NN. Noninvasive assessment of endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart J* 2003;55:44-8.
- Papaioannou GI, Kasapis C, Seip RL, et al. Value of peripheral vascular endothelial function in the detection of relative myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients who underwent myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2006;13:362-8.
- Karatzis K, Papamichael C, Karatzis E, et al. Acute smoking induces endothelial dysfunction in healthy smokers. Is this reversible by red wine's antioxidant constituents? *J Am Coll Nutr* 2007;26:10-5.
- Papamichael CM, Aznaouridis KA, Stamatelopoulos KS, et al. Endothelial dysfunction and type of cigarette smoked: the impact of 'light' versus regular cigarette smoking. *Vasc Med* 2004;9:103-5.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
- Leone A, Balbarini A. Exposure to passive smoking: a test to predict endothelial dysfunction and atherosclerotic lesions. *Angiology* 2008;59:220-3.
- Bugiardini R. Endothelial function and the prediction of CVD in diabetes. *Curr Diab Rep* 2006;6:17-21.
- Wadham C, Parker A, Wang L, et al. High glucose attenuates protein S-nitrosylation in endothelial cells: role of oxidative stress. *Diabetes* 2007;56:2715-21.
- Melikian N, Chowienzyk P, MacCarthy PA, et al. Determinants of endothelial function in asymptomatic subjects with and without the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008;197:375-82.
- Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, et al. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 2007;30:354-9.
- Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Des* 2004;10:1695-8.
- Buus NH, Jorgensen CG, Mulvany MJ, et al. Large and small artery endothelial function in patients with essential hypertension--effect of ACE inhibition and beta-blockade. *Blood Press* 2007;16:106-13.
- Zhang WZ, Venardos K, Finch S, et al. Detrimental effect of oxidized LDL on endothelial arginine metabolism and transportation. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:920-8.
- Norata GD, Tonti L, Roma P, et al. Apoptosis and proliferation of endothelial cells in early atherosclerotic lesions: possible role of oxidised LDL. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:297-305.
- Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol* 2007;44:261-77.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dage A, et al. Protective effect of atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. *Eur Heart J* 2007;28:2102-9.
- Yavuz BB, Yavuz B, Sener DD, et al. Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects. *Gerontology* 2008;54:153-6.
- Mizia-Stec K, Gasior Z, Mizia M, et al. Flow-mediated dilation and gender in patients with coronary artery disease: arterial size influences gender differences in flow-mediated dilation. *Echocardiography* 2007;24:1051-7.
- Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol* 2005;28:460-6.
- Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Investigation of flow-mediated dilation response in normal coronary angiographic patients. *Angiology* 2005;56:671-5.
- Arbel Y, Dvir D, Feinberg MS, et al. The association between right coronary artery morphology and endothelial function. *Int J Cardiol* 2007;115:19-23.
- Amir O, Jaffe R, Shiran A, et al. Brachial reactivity and extent of coronary artery disease in patients with first ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:754-7.
- Matsushima Y, Takase B, Uehata A, et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol* 2007;117:165-72.
- Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004;110:1926-32.
- Akcakoyun M, Kargin R, Tanalp AC, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events and restenosis in patients undergoing coronary stent implantation: a prospective study. *Coron Artery Dis* 2008;19:337-43.
- Matsuo S, Nakae I, Matsumoto T, et al. Impact of endothelial dysfunction on left ventricular remodeling after successful primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction--analysis by

- quantitative ECG-gated SPECT. *Ann Nucl Med* 2006;20:57-62.
36. Rubba P. Effects of atorvastatin on the different phases of atherogenesis. *Drugs* 2007;67:17-27.
37. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 ;295 :H1377-84
38. Benndorf RA, Appel D, Maas R, et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:367-71.
39. Mason RP, Kubant R, Heeba G, et al. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm Res* 2008;25:1798-806.
40. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, et al. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1144-9.
41. Chamontin B. [The best of hypertension 2005]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99 (Spec No 1):35-41.
42. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007;67:1097-107.
43. Tiefenbacher CP, Kreuzer J. Nitric oxide-mediated endothelial dysfunction--is there need to treat? *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1:123-33.
44. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, et al. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1959-64.