

✕ Hypertension et microcirculation

➔ Le diabète : une maladie de la perfusion tissulaire

✓ Anomalies microcirculatoires chez l'hypertendu

J.J. MOURAD, V. NGUYEN
Unité Médecine Interne-HTA,
CHU Avicenne, BOBIGNY.



Le diabète : une maladie de la perfusion tissulaire

Plus de 80 % des patients diabétiques meurent de maladies cardiovasculaires [1]. Par rapport à une population contrôlée, le risque relatif de mortalité cardiaque d'une population diabétique est de 3 à 5 fois plus élevé, avec un taux de mortalité par infarctus du myocarde doublé [2]. Ainsi le diabète, avec comme phénotype biologique l'hyperglycémie à jeun, apparaît comme un facteur de risque majeur de cardiopathie ischémique et de complications vasculaires systémiques.

Pour ces raisons, le dépistage précoce des sujets à risque de diabète est apparu comme une nécessité, conduisant au concept de syndrome métabolique. Ce syndrome, qui a permis d'élargir le cadre et la notion historique de "prédiabète", a permis également de mieux appréhender les altérations vasculaires précédant le diabète, observées en particulier chez les patients porteurs de ce syndrome [3].

En parallèle, le développement de techniques non invasives d'explorations vasculaires des gros vaisseaux, mais aussi de la microcirculation, a permis de mieux appréhender les altérations de perfusion très précoces observées chez le patient diabétique.

■ MACROANGIOPATHIE CORONAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE

Il est largement accepté que l'athérosclérose coronaire est plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Néanmoins, les

Le diabète est un facteur de risque majeur de survenue de maladies ischémiques, cardiaques en particulier. Au-delà des lésions athérosclérotiques des gros troncs coronaires, dont la prévalence et la sévérité sont plus importantes chez le diabétique, il existe une atteinte précoce de la microcirculation, siège des échanges ultimes entre la circulation sanguine et les tissus.

Les nouvelles techniques permettent des mesures non invasives de la perfusion myocardique. Grâce à ce développement, des études ont confirmé l'existence d'une dysfonction endothéliale et d'une diminution de la réserve coronaire chez les sujets diabétiques.

Ces anomalies ont une incidence pronostique péjorative démontrée et pourraient à ce titre devenir une cible thérapeutique propre.

Différentes approches pharmacologiques ont été évaluées et mériteront d'être confirmées dans de plus larges essais.

mécanismes explicatifs ne sont pas parfaitement connus. Dans une étude ayant inclus 2 253 patients consécutifs soumis à une coronarographie diagnostique (1 984 sujets normoglycémiques et 269 sujets diabétiques), Natali *et al.* [4] ont trouvé que l'existence d'un diabète était associée à une atteinte coronaire plus sévère et plus diffuse, avec en particulier une plus forte prévalence de l'atteinte tritonculaire. Ce résultat était particulièrement vrai chez la femme, après ajustement sur l'âge. Ce surcroît de lésions coronaires observé chez les diabétiques n'était pas expliqué par la prévalence d'autres facteurs de risques traditionnels.

Durant la dernière décennie, la présence d'une dysfonction endothéliale affectant l'artère coronaire a été démontrée chez les patients diabé-

tiques [5], mais également dans d'autres situations ou conditions traditionnellement associées à des maladies cardiovasculaires (tabac, hypercholestérolémie, hypertension artérielle). Ces anomalies vasomotrices ont été en particulier observées en l'absence de lésions athérosclérotiques obstructives (coronaires apparemment normales) et sont actuellement considérées comme un précurseur précoce de plaques athéroscléreuses.

■ DYSFONCTION MICROVASCULAIRE CORONAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE

Il a été suggéré qu'une dysfonction microvasculaire coronaire pouvait contribuer au développement d'une dysfonction ventriculaire gauche via la multiplication d'épisodes d'ischémie silencieuse. Cette théorie a longtemps été supputative en raison des difficultés techniques à documenter les altérations microvasculaires en pratique clinique.

L'étude de la microcirculation coronaire peut être actuellement abordée par la mesure du débit coronaire, mesuré en Doppler coronaire au niveau d'une artère (plus rarement au niveau du sinus) ou par l'évaluation de la perfusion myocardique régionale du ventricule gauche [6]. Le prérequis pour une évaluation adéquate de la microcirculation coronaire est qu'une atteinte obstructive des coronaires ait pu être éliminée.

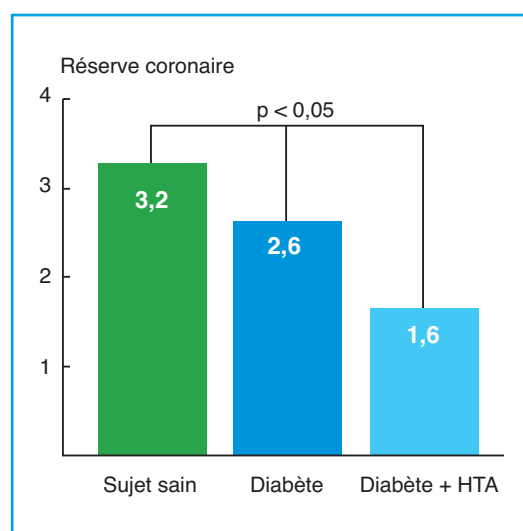


Fig. 1 : Réserve coronaire chez les patients diabétiques.

Dans cette situation, toute anomalie du débit coronaire peut être directement liée à une anomalie microvasculaire. Cette relative lourdeur méthodologique explique que les études jusqu'à présent publiées n'aient concerné qu'un faible effectif de patients.

Ces mesures de débit sont habituellement réalisées à l'état basal et après une stimulation capable de provoquer une dilatation maximale de la microcirculation coronaire. Ce stimulus peut être pharmacologique (drogue vasodilatatrice) ou physique. Dans les deux cas, l'augmentation de la consommation en oxygène du myocarde induit une augmentation du débit coronaire. La réserve coronaire (calculée comme le ratio entre le débit maximal post-stimulus sur le débit basal) est considérée normale quand le débit augmente de 2,5 à 4 fois, selon la technique utilisée, par rapport à l'état de base.

Chez des patients diabétiques, plusieurs études ont retrouvé une diminution de la réserve coronaire, mesurée de manière invasive par Doppler intrac coronaire [7, 8] ou par des techniques de mesure de la perfusion myocardique [9-11] par tomographie par émission de positrons (TEP) (fig. 1). La diminution de la réserve coronaire était constatée alors que le réseau des gros troncs coronaires était angiographiquement normal, ce qui tend à prouver que les altérations microcirculatoires myocardiques précèdent l'apparition de l'athérosclérose coronaire. Il a été récemment démontré que l'existence d'une dysfonction endothéliale responsable d'une vasoréactivité coronaire anormale était un indice pronostique péjoratif en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire [12], au même titre qu'une diminution de la réserve coronaire objectivée par PET scan [13].

■ CONSIDÉRATIONS PATHOGENIQUES

Les mécanismes pathogéniques de la dysfonction microcirculatoire coronaire observés au cours du diabète restent discutés. L'hyperinsulinisme, l'hyperglycémie et l'insulinorésistance affectent le débit coronaire : l'insuline stimule

le débit coronaire chez le volontaire sain. L'hyperglycémie post-prandiale provoque à la fois des défauts de perfusion et des anomalies régionales de la mécanique ventriculaire chez les diabétiques de type II non compliqués, supportant l'hypothèse que l'hyperglycémie post-prandiale est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire plus péjoratif que la glycémie à jeun [14]. Enfin, l'insulinorésistance est probablement responsable d'une dysfonction microvasculaire pouvant être en partie corrigée par les thiazolidinédiones [15].

Le stress oxydatif a été incriminé comme médiateur de la dysfonction endothéliale induite par l'hyperglycémie via un effet inhibiteur sur eNOS. Des hypothèses impliquant le rôle de l'inflammation ou autres anomalies d'ordre immunologique ont été également avancées. Ainsi, les élévations de la CRP ultrasensible ont été associées à une diminution de la vasoréactivité coronaire [16].

■ CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

La cible microcirculatoire n'a été que très rarement considérée dans l'évaluation des traitements habituellement proposés aux patients diabétiques de type II. Le caractère non invasif des dernières technologies ouvre la voie des études à large échelle qui permettront le cas échéant d'apporter la démonstration d'un effet microcirculatoire propre de certaines thérapeutiques, notamment antihypertensives. En l'attente de ces résultats, il semble évident que la correction des facteurs recensés dans le syndrome métabolique puisse apporter une amélioration des altérations microcirculatoires observées. Ainsi, l'exercice physique régulier, la correction des anomalies lipidiques et glycémiques semblent autant de voies pouvant améliorer à des degrés divers les altérations microvasculaires (*tableau I*).

Concernant l'hypertension artérielle, il a été démontré que l'existence de ce facteur de risque, présent dans 70 % des cas, potentialise l'atteinte microcirculatoire observée chez le diabétique. Quelques études réalisées chez l'hyper-

Points forts
→ Il existe chez le diabétique des altérations de la perfusion tissulaire, en particulier myocardique, aisément objectivables grâce aux nouvelles techniques d'exploration.
→ Cette atteinte, associant une dysfonction endothéliale précoce et une diminution de la réserve coronaire liée à une altération de la fonction microcirculatoire, précède l'apparition des lésions athérosclérotiques au niveau des gros troncs artériels.
→ La prise en charge précoce des différentes anomalies métaboliques et hémodynamiques peut potentiellement corriger ces troubles, dont le caractère péjoratif a été démontré.

tendu ont démontré une amélioration de la réserve coronaire sous traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (le perindopril), seul ou en plurithérapie avec perindopril et indapamide [17, 18]. A ce titre, dans un modèle expérimental [19], l'association de l'indapamide au perindopril s'est révélée synergique quant à la restauration d'une fonction microcirculatoire optimale, comparée à l'effet des monocomposants administrés isolément.

Ces considérations cliniques et expérimentales, tendent à confirmer l'intérêt particulier de la plurithérapie perindopril/indapamide chez le patient diabétique de type II, dans l'objectif de tenter de corriger les anomalies de ce territoire crucial pour la perfusion des organes cibles. ■

	Amélioration de la fonction endothéliale	Prévention des maladies cardiovasculaires
Exercice	+	+
Statines	+	+
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	+	+
Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II	ND	+
Agonistes PPAR-γ	+	ND
Œstrogénothérapie substitutive	+	-
Antioxydants	+	-

Tableau I : Effets de diverses approches thérapeutiques sur la dysfonction endothéliale et la prévention des maladies cardiovasculaires. (D'après Hsueh WA et al. *Am J Med*, 2004 ; 117 : 109-17.)

Bibliographie

1. NARAYAN KM, BOYLE JP, THOMPSON TJ, SORENSEN SW, WILLIAMSON DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*, 2003 ; 290 : 1884-90.
2. HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and non diabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 229-34.
3. DECODE study group, The European Diabetes Epidemiology Group : Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Inter Med*, 2001 ; 161 : 397-405.
4. NATALI A, VICHI S, LANDI P, SEVERI S, L'ABBATE A, FERRANNINI E. Coronary atherosclerosis in type II diabetes : angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*, 2000 ; 43 : 632-41.
5. NITENBERG A, VALENSI P, SACHS R, DALI M, APTECAR E, ATTALI JR. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*, 1993 ; 42 : 1017-25.
6. L'ABBATE A, SAMBUCETI G, HAUNSO S, SCHNEIDER-EICKE J. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J*, 1999 ; 20 : 1300-13.
7. NITENBERG A, LEDOUX S, VALENSI P, SACHS R, ATTALI JR, ANTONY I. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes*, 2001 ; 50 : 1180-5.
8. NAHSER PJ, BROWN RE, OSKARSSON H, WINNIFORD MD, ROSSEN JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 1995 ; 91 : 635-40.
9. DI CARLI F, JANISSE J, GRUNBERGER G, AGER J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *JACC*, 2003 ; 41 : 1387-93.
10. KJAER A, MEYER C, NIELSEN FS, PARVING HH, HESSE B. Dipyridamole, cold pressor test, and demonstration of endothelial dysfunction : a PET study of myocardial perfusion in diabetes. *J Nucl Med*, 2003 ; 44 : 19-23.
11. PRIOR J, QUINONES M, HERNANDEZ-PAMPALONI M. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005 ; 111 : 2291-8.
12. NITENBERG A, PHAM I, ANTONY I, VALENSI P, ATTALI JR, CHEMLA D. Cardiovascular outcome of patients with abnormal coronary vasomotion and normal coronary arteriography is worse in type 2 diabetes mellitus than in arterial hypertension : a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis*, 2005 ; 183 : 113-20.
13. SCHINDLER TH, NITZSCHE EU, SCHELBERT HR, OLSCHIEWSKI M, SAYRE J, MIX M, BRINK I, ZHANG XL, KREISSL M, MAGOSAKI N, JUST H, SOLZBACH U. Positron emission tomography-measured abnormal responses of myocardial blood flow to sympathetic stimulation are associated with the risk of developing cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 1505-12.
14. SCOGNAMIGLIO R, NEGUT C, VIGILI DE KREUTZENBERG S, TIENGO, AVOGARO A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type II diabetic patients. *Circulation*, 2005 ; 112 : 179-84.
15. QUINONES MJ, HERNANDEZ-PAMPALONI M, SCHELBERT H, BULNES-ENRIQUEZ I, JIMENES X, HERNANDEZ G, DE LA ROSA R *et al*. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Int Med*, 2004 ; 140 : 700-8.
16. SUNDELL J, RONNEMAA T, LAINE H, RAITAKARI OT, LUOTOLAHTI M, NUUTILA P, KNUUTI J. High-sensitivity C-reactive protein and impaired coronary vasoreactivity in young men with uncomplicated type I diabetes. *Diabetologia*, 2004 ; 47 : 1888-94.
17. BUUS NH, BOTTCHER M, JORGENSEN CG, CHRISTENSEN KL, THYGESEN K, NIELSEN TT, MULVANY MJ. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or beta-blockade in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2004 ; 44 : 465-70.
18. MOURAD JJ, HANON O, DEVERRE JR, CAMICI PG, SELLIER P, DUBOC D, SAFAR ME. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy : a pilot PET study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2003 ; 4 : 94-5.
19. LEVY BI, DURIEZ M, SAMUEL JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats. Effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens*, 2001 ; 14 : 7-13.