

Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

Angor spastique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et traitement

RÉSUMÉ : L'angor spastique est une forme particulière d'ischémie myocardique liée à une vaso-réactivité anormale des artères épicaudiques. Son diagnostic est difficile car les examens sont normaux en dehors des crises si l'on ne réalise pas de test de provocation après avoir constaté que les artères coronaires n'étaient pas significativement sténosées.

Une fois le diagnostic posé, le traitement anticalcique est très efficace et limite le risque de complications redoutables comme les troubles du rythme ventriculaire, les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et la mort subite.



**O. VARENNE, A. LAFONT,
A. JÉGOU, Ph. ALLOUCH, F. PICARD**
Service de Cardiologie, Hôpital Cochin, PARIS.

L'angor spastique a été décrit initialement par Prinzmetal comme une forme d'angor survenant exclusivement au repos, en 2^e partie de nuit et associé à des modifications transitoires de la repolarisation à type de sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, avec parfois la survenue concomitante de troubles du rythme ventriculaire ou de troubles de la conduction auriculoventriculaire [1]. La cause de l'angor de Prinzmetal a été identifiée plus tard comme étant un vasospasme des artères coronaires grâce à l'angiographie coronaire.

Le phénomène de spasme coronaire peut survenir chez des patients ayant ou non une athérosclérose coronaire. Il peut être focal ou diffus sur une ou plusieurs artères épicaudiques [2]. Bien que le spasme coronaire puisse se compliquer de mort subite, de syndrome coronaire aigu, d'arythmie ventriculaire ou de syncope [3], sa fréquence exacte reste mal connue en raison de la grande variabilité

de recours aux tests de provocation dans l'arsenal diagnostique.

Récemment, la Société Européenne de Cardiologie a recommandé le recours aux tests de provocation du spasme coronaire chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) en cas d'artères coronaires angiographiquement saines ou avec un athérome n'expliquant pas les anomalies ECG [4]. Dans une série de 1 089 patients avec angor typique ou atypique et bénéficiant d'une coronarographie avec test de provocation, un spasme était documenté chez 20 % des patients avec infarctus du myocarde récent [5].

L'incidence exacte du spasme coronaire dépend également de la population étudiée, avec des taux plus élevés chez les populations asiatiques. Au final, l'incidence exacte du spasme coronaire en France demeure méconnue, mais elle

est probablement sous-évaluée du fait d'une très grande hétérogénéité dans le recours aux tests de provocation.

■ Physiopathologie

Le spasme coronaire est défini comme une réponse vasoconstrictrice coronaire anormale à un stimulus extérieur. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été avancés, en particulier une dysfonction endothéliale aboutissant à une hypercontractilité des cellules musculaires lisses de la média. L'inflammation, le stress oxydatif, une réponse altérée du système nerveux autonome potentiellement expliqués par des anomalies génétiques ont également été mis en cause [6]. Le système Rho-kinase est impliqué dans la contractilité de ces cellules et joue donc un rôle central dans l'angor spastique en inhibant la phosphatase des cellules musculaires lisses et en augmentant la production de radicaux libres concourant à la dysfonction de l'endothélium coronaire. Cela explique l'efficacité clinique des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs de la Rho-kinase.

L'autre élément physiopathologique fondamental dans la genèse du spasme coronaire est la dysfonction endothéliale. La perte du relargage de NO et d'autres substances vasodilatatrices endothéliales joue un rôle prépondérant dans la maladie spastique et explique l'efficacité des vasodilatateurs et de la trinitrine dans le traitement de la crise spastique.

■ Présentation clinique et facteurs de risque

La présentation clinique classique a été décrite par Prinzmetal *et al.* sous la forme d'une douleur angineuse infarctoïde, survenant en 2^e partie de nuit en dehors de tout effort et associée à des modifications de l'ECG à type de sus-décalage géant du segment ST englobant l'onde T.

Néanmoins, elle ne se rencontre qu'exceptionnellement de nos jours. En pratique, 2 circonstances dominent le champ clinique :

- des patients avec une symptomatologie angineuse de repos et une coronarographie normale ou subnormale ;
- des patients avec un test de provocation anormal.

Il faut rappeler que le spasme coronaire peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire graves (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire), de troubles de conduction avec possible syncope, et parfois d'infarctus du myocarde et de mort subite [7, 8].

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque les plus importants. L'angor spastique est aussi plus fréquent en cas de migraine, de phénomène de Raynaud et chez les patients asiatiques [9]. La présence d'une plaque d'athérosclérose détectée en coronarographie est également un élément associé à une augmentation de la vasoconstrictivité locale.

■ Diagnostic d'angor spastique ou de spasme coronaire

Récemment, un groupe d'experts (COVADIS) a publié une définition de l'angor spastique incluant 3 paramètres :

- les manifestations cliniques d'angor spastique ;
- la documentation d'une ischémie myocardique per-critique ;
- la démonstration d'un spasme coronaire significatif [10].

1. Clinique

Les critères cliniques comprennent les épisodes angineux de repos, en particulier la nuit et au petit matin, répondant à la trinitrine et contrastant avec une absence de symptôme à l'effort. Les épisodes douloureux peuvent être aggravés par l'hyperventilation et sont améliorés par les médicaments anticalciques. L'ECG per-critique, rarement disponible,

retrouve un sus-décalage du segment ST, un sous-décalage du segment ST ou une négativation des ondes T. Enfin, la démonstration d'un spasme spontané ou lors d'un test de provocation est un élément fondamental du diagnostic, en particulier si le spasme est $\geq 90\%$, si l'ECG se modifie et si le test reproduit les symptômes présentés par le patient.

2. Tests de provocation du spasme coronaire

Les tests de provocation représentent un moyen diagnostique incontournable. En effet, la plupart du temps, le diagnostic est suspecté devant des douleurs thoraciques plus ou moins typiques d'angor et survenant au repos, et il est rare d'avoir un ECG per-critique. En cas de suspicion clinique forte, une coronarographie avec test de provocation (acétylcholine ou Méthergin) pourra être proposée (**fig. 1**). Les tests de provocation ne devraient pas être réalisés en dehors du contexte d'une coronarographie conventionnelle du fait de la possibilité de spasme réfractaire ne cédant pas sous vasodilatateur intraveineux ou sublingal.

Dans notre expérience à l'hôpital Cochin, sur une période de plus de 10 ans et près de 2 400 tests de provocation au Méthergin IV, les complications ont été détectées dans 0,2 % des cas et sont principalement des complications liées à la coronarographie (infarctus, accident vasculaire cérébral) (Aélion *et al.*, données non publiées). Il n'y a eu aucun cas de décès hospitalier lié à la réalisation des tests de provocation dans cette série monocentrique.

La réalisation du test de provocation ne peut se faire qu'en dehors de la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST et en l'absence de sténose significative sur l'angiographie coronaire. En cas d'hypertension artérielle mal équilibrée, il est également préférable de retarder la réalisation du test. La positivité (anormalité) du test repose sur l'association des 3 critères :

Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

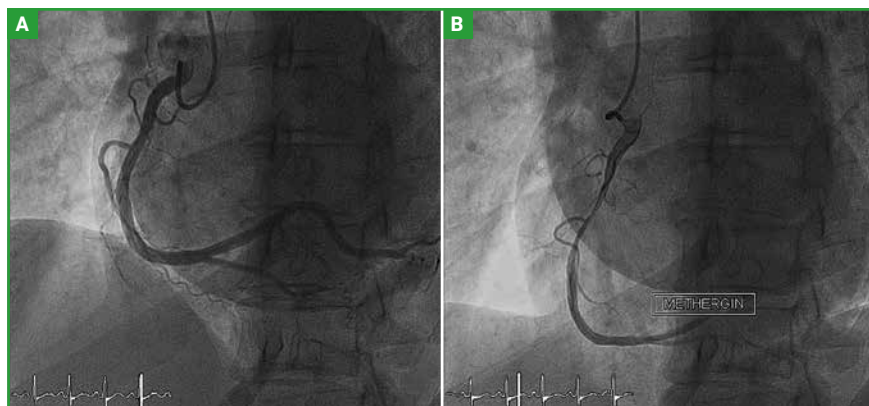


Fig. 1 : Patiente de 40 ans présentant des douleurs thoraciques de repos au petit matin et le soir. ECG normal. Tabagisme à 20 paquets-années. Antécédent de migraine traitée par antalgiques lors des crises. Réseau coronaire lisse à la coronarographie (A). Lors d'un test de provocation au Méthergin, survenue d'un spasme localisé à la coronaire droite moyenne avec reproduction des douleurs (B). Le spasme est levé par TNT sublinguale.

- une réduction de calibre coronaire focal ou diffus de 90 % ou plus;
- des modifications de l'ECG;
- une douleur angineuse compatible.

Le test est considéré comme litigieux en l'absence d'une ou de 2 des 3 composantes. Un test induisant une douleur angineuse et des modifications ECG sans anomalie angiographique est souvent associé à un angor microvasculaire. Le test de provocation doit être conclu par l'administration d'un dérivé nitré par voie intraveineuse ou sublinguale de manière systématique, y compris en cas de normalité de celui-ci.

Traitement de l'angor spastique

Le traitement de l'angor spastique comprend une prise en charge systématique des facteurs de risque et en particulier du tabagisme, ainsi que la prise régulière d'un traitement anticalcique.

1. Contrôles des facteurs de risque

Tous les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés car l'athérosclérose en elle-même peut favoriser la survenue de spasme coronaire. L'arrêt du tabac total et définitif doit être appliqué, tant actif que passif. Un traitement par

statines pour réduire le LDL cholestérol est également recommandé en cas de détection de plaques athéroscléreuses. Il est également important de réduire les facteurs parfois déclenchants des crises de spasmes : éviter les grands froids, les états de stress intense, la prise de cocaïne, de vasoconstricteurs nasaux, de bêtabloquants et de dérivés de l'ergot de seigle.

2. Anticalciques

Le traitement médical est dominé par la prise d'anticalciques (dihydropyridines et non dihydropyridines), médicaments réduisant la contractilité des cellules musculaires lisses et ayant démontré une efficacité dans la prévention des crises angineuses spastiques [11]. Les anticalciques non dihydropyridines (vérapamil) sont plus souvent prescrits en 1^{re} intention car mieux tolérés (moins d'hypotension). Lors des cas particulièrement sévères ou récidivants sous un anticalcique, l'association de 2 anticalciques est possible (vérapamil et diltiazem).

3. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, de par leur action spécifique sur les fibres musculaires lisses, sont particulièrement recommandés dans le traitement de la crise angineuse spastique. Leur efficacité est rapide et constitue même un test diagnostique. Ils peuvent

être administrés sous la forme de traitement de fond où ils réduisent le nombre de crises, en particulier sous la forme à longue durée d'action [12]. Leur tolérance au long cours n'est pas toujours optimale, avec des céphalées pouvant être importantes et des hypotensions artérielles parfois sévères. Les recommandations européennes favorisent les dérivés nitrés en association aux anticalciques en cas de récurrence de crise angineuse spastique sous monothérapie anticalcique [13].

4. Statines

Les statines ont été testées et validées dans plusieurs études dans la prévention des spasmes coronaires [14]. Leur utilisation est particulièrement recommandée en cas de spasme sur plaque d'athérosclérose à la coronarographie.

5. Antagonistes des récepteurs alpha 1 adrénergiques

Il existe peu de preuves de leur efficacité dans le traitement des patients avec angor spastique. Ces médicaments (prazosine) peuvent être réservés, en association aux anticalciques, à certains patients avec spasme réfractaire dans le cas où ils seraient bien tolérés.

6. Inhibiteurs de la Rho-kinase

L'inhibition de la Rho-kinase est associée à une réduction de la contractilité des cellules musculaires lisses. Dans une étude menée chez des patients avec spasme provoqué, le traitement intrac coronaire par fasudil réduisait le spasme induit par l'acétylcholine et prévenait les récurrences de douleurs thoraciques [15]. Cette classe thérapeutique prometteuse n'est pour l'instant pas recommandée dans les dernières *guidelines* européennes et n'est de toute façon pas disponible en France.

7. Nicorandil

Le nicorandil produit un effet voisin des dérivés nitrés et a été testé avec succès

dans l'angor spastique. Il est réservé aux angors spastiques réfractaires.

8. Place de l'angioplastie coronaire

En cas d'échec du traitement médical incluant 1 ou 2 anticalciques, un dérivé nitré et une statine, l'indication d'un traitement par angioplastie et *stenting* peut se poser. Il est bien sûr réservé aux spasmes focaux réfractaires survenant sur des plaques d'athérosclérose modérée [16].

Évaluation du caractère réfractaire d'un spasme coronaire

La place des tests de provocation chez les patients spastiques traités est mal définie. Ces tests de provocation peuvent mettre en lumière une vasoconstrictivité anormale malgré le traitement anticalcique et conduire à une majoration de celui-ci, voire à une proposition d'angioplastie coronaire en cas de spasme focal [17]. La disparition de tout phénomène spastique sous traitement lors d'un nouveau test de provocation à l'inverse pousse à la poursuite du traitement ainsi validé.

Pronostic du spasme coronaire

Le spasme coronaire non diagnostiqué, et donc non traité, peut se compliquer de troubles du rythme, de troubles de conduction et de mort subite alors que le pronostic global de l'angor spastique est bon sous traitement anticalcique. Dans une étude japonaise, le taux de survie à 1, 3, 5 et 10 ans était de 98 %, 97 %, 97 % et 93 % [18]. Il est cependant important de noter que les patients avec angor spastique souffrant d'un infarctus ou d'un syndrome coronaire aigu ont un pronostic moins bon que les autres [19].

Conclusion

L'angor spastique est une entité nosologique bien codifiée, encore très sous-

diagnostiquée et d'origine plurifactorielle, dont le pronostic spontané est sévère alors que les traitements anticalciques sont très efficaces. La place centrale des tests de provocation réalisés au cours d'une coronarographie normale ou sans sténose significative coronaire est essentielle dans le diagnostic et l'évaluation du traitement. Les anticalciques sont le plus souvent efficaces et permettent de limiter les complications graves associées aux angors spastiques non diagnostiqués.

BIBLIOGRAPHIE

1. PRINZMETAL M, KENNAMER R, MERLISS R *et al.* Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*, 1959;27:375-388.
2. OLIVA PB, POTTS DE, PLUSS RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *New Engl J Med*, 1973;288:745-751.
3. NAKAMURA M, TAKESHITA A, NOSE Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 1987;75:1110-1116.
4. IBANEZ B, JAMES S, ACEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.
5. BERTRAND ME, LABLANCHE JM, TILMANT PY *et al.* Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, 1982;65:1299-1306.
6. PICARD F, SAYAH N, SPAGNOLI V *et al.* Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019;112:44-55.
7. RODRIGUEZ-MAÑERO OLORIZ T, LE POLAIN DE WAROUX JB *et al.* Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace*, 2018;20:851-858.
8. MEUNE C, JOLY LM, CHICHE JD *et al.* Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. *Resuscitation*, 2003;58:145-152.
9. NAKAMURA Y, SHINOZAKI N, HIRASAWA M *et al.* Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J*, 2000;64:239-242.
10. BELTRAME JF, CREA F, KASKI JC *et al.* Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). *Eur Heart J*, 2017;38:2565-2568.
11. CHAHINE RA, FELDMAN RL, GILES TD *et al.* Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21:1365-1370.
12. SCHROEDER JS, BOLEN JL, QUINT RA *et al.* Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol*, 1977;40:487-491.
13. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:267-315.
14. KIM MC, AHN Y, PARK KH *et al.* Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris. *Int J Cardiol*, 2013;167:2333-2334.
15. MASUMOTO A, MOHRI M, SHIMOKAWA H *et al.* Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 2002;105:1545-1547.
16. KHATRI S, WEBB GJ, CARERE RG ET DODEK A. Stenting for coronary artery spasm. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002;56:16-20.
17. SUEA S, KOHNO H, MIYOSHI T *et al.* Spasm provocation tests performed under medical therapy: a new approach for treating patients with refractory coronary spastic angina on emergency admission. *Intern Med*, 2014;53:1739-1747.
18. YASUE H, TAKIZAWA A, NAGAO M *et al.* Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*, 1988;78:1-9.
19. CHO SW, PARK TK, GWAK HB *et al.* Clinical Outcomes of Vasospastic Angina Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*, 2016;5. pii: e004336.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.