

■ Revues générales

Une brève histoire du spasme coronaire

RÉSUMÉ : Le spasme coronaire fut initialement décrit par Prinzmetal en 1959 : angor spontané, survenant aux petites heures du matin, volontiers accompagné de troubles rythmiques et surtout associé à un sus-décalage du segment ST parfois spectaculaire ; la crise est réversible spontanément ou sous dérivés nitrés. La coronarographie réalisée après test de provocation retrouve une occlusion totale et proximale d'une artère coronaire – un spasme – réversible sous dérivés nitrés, avec ou sans sténose athéromateuse sous-jacente. Les inhibiteurs calciques sont le traitement de choix d'un syndrome qui présente volontiers de longues périodes de rémission, mais peut parfois se compliquer d'accidents graves. Le spasme coronaire "a minima" est très fréquent dans l'angor d'effort classique, venant majorer une sténose athéromateuse sous-jacente. Un spasme de la micro-circulation est souvent évoqué dans les syndromes ischémiques à coronarographie normale. Les mécanismes de production du spasme coronaire, tout comme son rôle exact dans la survenue des syndromes coronaires aigus, ne sont pas connus avec précision.



J.-M. FOULT
PARIS.

Il y a 40 ans, l'angor de Prinzmetal et le spasme coronaire constituaient l'épicentre de la recherche clinique en cardiologie. Cette thématique faisait partie de toutes les discussions de dossiers, aucun "staff" ne se déroulait sans qu'une histoire de spasme ne soit évoquée. À l'heure actuelle, il semblerait bien que le spasme coronaire ait disparu, de la réflexion scientifique comme de la réalité médicale : la réduction brutale et transitoire du calibre d'une artère coronaire n'existe plus...

Et pourtant, le spasme coronaire a déclenché des passions, il a eu ses héros et notamment l'équipe de Maseri à Pise (Italie), rapidement suivie par des équipes américaines et françaises. Cette attention extrême portée à un phénomène physiopathologique a eu d'importantes conséquences sur le monde de la pharmacologie, avec l'apparition des inhibiteurs calciques, ainsi que sur l'univers des explorations, coronarographie et techniques non-invasives.

Où en est-on actuellement ? Le spasme coronaire a-t-il réellement disparu ? Les lignes qui suivent retracent brièvement l'histoire d'une thématique qui semble loin d'être parvenue à sa conclusion.

■ L'angor de Prinzmetal

En 1959, Prinzmetal et ses collaborateurs publient dans l'*American Journal of Medicine* une étude portant sur une courte série de 32 patients [1]. On y décrit une variété nouvelle d'angor, dite "variant angina", qui survient au repos, plus volontiers aux petites heures du matin, peut s'accompagner de troubles du rythme et surtout d'un sus-décalage parfois spectaculaire du segment ST lorsqu'un enregistrement per-critique peut être réalisé (*fig. 1*).

Ces éléments nous paraissent banals aujourd'hui, mais il n'en était pas de même dans les années 60 : à cette époque, l'"angine de poitrine" survient par défi-

Revue générale

dition à l'effort, au froid ou lors d'un stress. Les techniques de coronarographie sont naissantes et permettent de comprendre que les sujets "angineux"

présentent une ou plusieurs sténoses des gros vaisseaux coronaires. On émet l'hypothèse que ces rétrécissements autorisent un débit coronaire normal au

repos, mais qui ne s'accroît pas suffisamment lors d'un effort, créant ainsi une irrigation insuffisante non pas en valeur absolue, mais relativement aux besoins. L'ischémie résulte d'un accroissement de la demande, pas d'une réduction de l'apport en valeur absolue.

C'est dans ce contexte d'un raisonnement sophistiqué – qui agite déjà passablement la communauté cardiologique – que survient la description de Prinzmetal. Autant dire qu'elle est accueillie avec réserve. Les discussions vont bon train, jusqu'à ce que la coronarographie permette d'objectiver lors d'un épisode angineux l'occlusion complète d'une artère – le spasme – et sa résolution sous dérivés nitrés. La sténose sous-jacente peut être sévère, de degré modéré, ou même s'avérer inexistante : on parle alors de spasme sur artère saine.



Fig 1 : Sus-décalage per-critique du segment ST se normalisant.

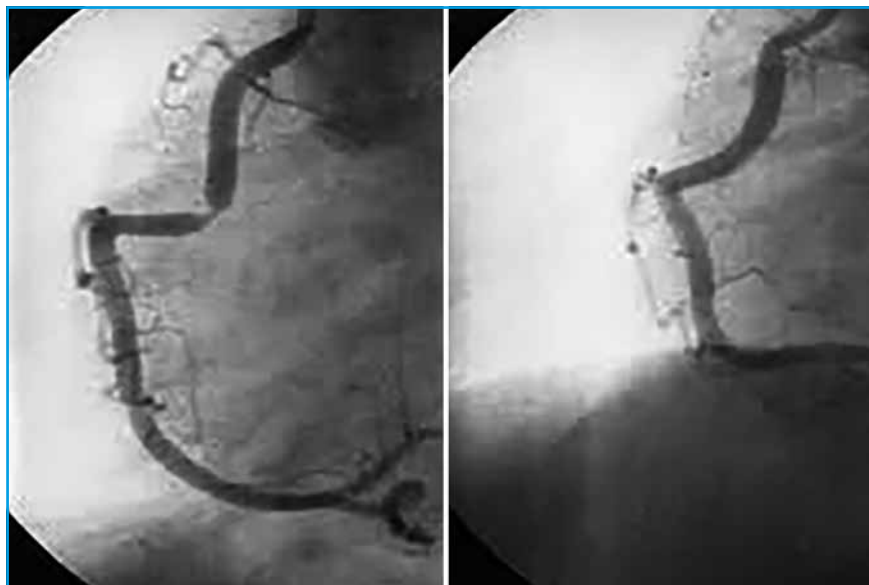


Fig. 2 : Spasme de la coronaire droite levé par les dérivés nitrés.

La coronarographie et le test au Méthergin

Le test à l'acétylcholine est d'usage aisé ; il induit une vasoconstriction relativement diffuse de l'arbre artériel coronaire chez les sujets prédisposés. Le test au Méthergin induit moins d'arythmies et déclenche un spasme épicaudique focalisé. Il est en principe réalisé en cours de coronarographie de façon à conserver la possibilité d'une injection intracoronaire si le spasme résiste aux dérivés nitrés administrés par voie intraveineuse (**fig. 2**). En 1982, Bertrand et ses collaborateurs [2] publient une série de 1 089 tests au Méthergin, positifs chez 38 % des sujets présentant un angor de repos, 14 % de ceux ayant une symptomatologie mixte, d'effort et de repos, et 4 % en cas d'angor d'effort pur. Certains centres pratiquent le test "au lit du malade" en suivant l'enregistrement ECG 12 pistes lors de l'injection de Méthergin : sueurs froides garanties ! À la fin des années 80, le test au Méthergin sera progressivement abandonné au profit d'un simple test thérapeutique,

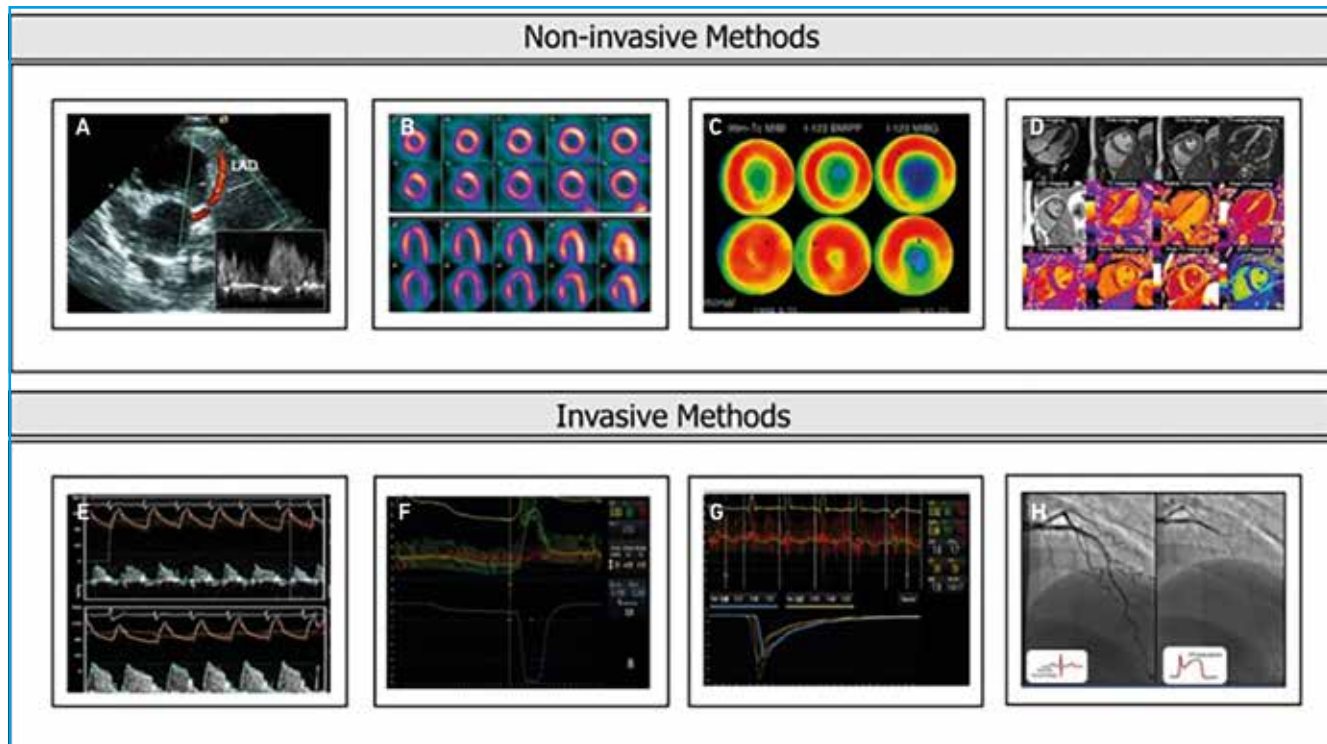


Fig. 3 : Les différentes techniques d'évaluation de la circulation distale. **A :** doppler transthoracique de l'IVA. **B :** PET. **C :** scintigraphie myocardique (SPECT). **D :** IRM. **E :** doppler. **F et G :** thermodilution. **H :** test à l'acétylcholine.

marquant l'avènement des inhibiteurs calciques (**fig. 3**). Plus récemment, certaines équipes ont documenté l'intérêt de l'échocardiographie sous Méthergin [3].

■ Les inhibiteurs calciques

L'angor d'effort avait consacré le règne des bêta-bloquants : puisque l'ischémie résulte d'une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde, il faut empêcher celle-ci de se produire en bloquant la fréquence cardiaque. L'apparition d'un angor résultant non plus d'un accroissement de la demande mais d'une réduction de l'apport ouvre la voie d'une nouvelle classe pharmacologique : les inhibiteurs calciques, qui bloquent la contraction de la musculature lisse périvasculaire et préviennent ainsi la survenue des phénomènes spastiques. Face à des douleurs thoraciques survenant au repos,

le "test thérapeutique" aux inhibiteurs calciques permettait, le cas échéant, à la fois de faire le diagnostic et de traiter les symptômes. En règle générale et depuis l'avènement des inhibiteurs calciques, l'histoire naturelle des sujets présentant un angor de Prinzmetal est souvent faite de rémissions prolongées, avec parfois des périodes de récurrence tardive. La survenue d'accidents de type syndrome coronaire aigu ou trouble du rythme sévère est rare mais peut justifier des mesures spécifiques, type *stenting* voire défibrillateur implantable [4].

■ La sténose coronaire dynamique

Avec la montée en puissance de la coronarographie, d'importants progrès vont se faire jour au cours des années 80 [5]. Plusieurs études de coronarographie quantitative bi-plan – notamment à l'effort sur table (80 Watts!) – établissent

que les dérivés nitrés augmentent le diamètre des gros troncs coronaires de 20 %, que le vaisseau soit sain ou pathologique. Les inhibiteurs calciques ne modifient pas sensiblement le calibre du vaisseau à l'état basal, mais inhibent la survenue du spasme. À l'effort, le calibre des vaisseaux épicaux augmente de 10 à 20 % en zone saine, mais peut se réduire significativement de 20 % voire davantage au site de zones sténosées. Cette information fondamentale va ouvrir le champ du spasme coronaire en introduisant le concept de sténose coronaire dynamique. Il s'avère en effet que les plaques/sténoses coronaires sont rarement circonferentielles, la plupart possède un arc de paroi saine, qui peut donc être le siège d'un certain degré de vasomotricité. Schématiquement, si l'endothélium est sain à cet endroit, le vaisseau reste capable de se dilater à l'effort ; mais si l'endothélium est pathologique, cet arc de paroi sain sera le siège d'une

Revue générale

POINTS FORTS

- Le spasme coronaire est une vasoconstriction totale ou subtotale d'un gros vaisseau coronaire, réversible spontanément ou sous dérivés nitrés.
- Il peut survenir sur artère saine ou pathologique.
- Un certain degré de vasoconstriction est fréquent à l'effort au site de sténoses athéromateuses ("sténose coronaire dynamique").
- Les inhibiteurs calciques constituent le traitement de fond du spasme coronaire, dans sa version extrême comme dans ses formes mineures.
- Un spasme de la micro-circulation est fréquemment évoqué chez les sujets présentant un angor à coronaires saines.

vasoconstriction "paradoxe" à l'effort. Il peut donc y avoir majoration de la sténose lors d'un stress : c'est le concept de sténose coronaire dynamique. Ceci explique que certaines sténoses apparaissant de degré modéré sur un examen d'imagerie pratiqué au repos (scanner ou coronarographie) s'avèrent en réalité "ischémiantes" si l'endothélium est pathologique. Inversement, certaines sténoses visuellement serrées peuvent ne pas générer d'ischémie si l'endothélium est sain et conserve donc ses capacités de vasodilatation à l'effort.

Ainsi, le spasme coronaire ne se limite pas au spasme occlusif, brutal et inopiné : il concerne aussi – dans sa version mineure – la vie courante et notamment l'effort ou l'émotion, qui peuvent déclencher un certain degré de vasomotricité des gros troncs artériels coronaires.

Quel rôle pour le spasme de la micro-circulation ?

On a récemment regroupé l'ensemble des syndromes où il existe une ischémie myocardique alors que les gros troncs coronaires apparaissent normaux sous le vocable "*Ischemia with non obstructive coronary artery disease*" (INOCA) ou "*Myocardial Infarction with non*

obstructive coronary artery disease" (MINOCA) [6].

Pour mémoire, la circulation artérielle coronaire est constituée de trois types de vaisseaux :

- la circulation épicaudique ou circulation de conductance offre, comme son nom l'indique, peu de résistance à l'écoulement du sang ; elle est constituée de vaisseaux dont le calibre va de 0,5 à 5 mm ;
- les pré-artérioles ou circulation de résistance ont un diamètre compris entre 100 et 500 microns ; elles sont sensibles aux variations de débit et de pression ;
- enfin, les artérioles ou circulation intra-myocardique ont un diamètre inférieur à 100 microns ; elles sont sensibles à la concentration de métabolites locaux et assurent l'harmonie du débit coronaire et de la demande métabolique.

Lorsqu'il existe une ischémie myocardique non expliquée par un athérome proximal significatif, on peut bien sûr penser au spasme coronaire – proximal – mais on peut aussi évoquer un dysfonctionnement de la microcirculation. L'INOCA concerne ainsi l'angor à coronaires saines et certaines cardiomyopathies. Au plan épidémiologique, il semble que 40 à 50 % des INOCA soient

associés à une anomalie de la circulation coronaire distale, mise en évidence par une altération de la réserve coronaire mesurée par FFR ou PET.

Le spasme distal est plus fréquent chez les femmes et est associé à un risque augmenté par rapport aux sujets dont la réserve coronaire est normale.

Il n'y a pas actuellement de traitement validé du spasme coronaire distal [7].

Le spasme coronaire : quels mécanismes ?

Lorsqu'on examine la profusion d'hypothèses émises sur le sujet depuis 50 ans, la conclusion s'impose d'elle-même : on ignore actuellement le ou les mécanismes qui concourent à déclencher le spasme coronaire.

Dans les suites de la publication princeps de Prinzmetal, plusieurs équipes japonaises montrent que le spasme, dans sa version extrême, est plus fréquent en Asie, et que les fumeurs semblent sur-représentés dans ce groupe. Si l'on rapproche cette observation des phénomènes de vasoconstriction induits par l'effort et de la prépondérance matinale des phénomènes spastiques, le rôle du système nerveux autonome semble acquis. Reste à élucider ce qui déclenche ces modifications des flux sur le réseau sympathique/parasympathique, et pourquoi ce stimulus agit sur une sténose plutôt qu'une autre.

Le rôle de l'endothélium coronaire a été massivement étudié. Il produit de l'oxyde nitrique (NO) qui favorise la vasodilatation des gros troncs coronaires en inhibant la production d'agents vasoconstricteurs comme l'angiotensine II. L'acétylcholine, l'ergonovine, l'histamine et la sérotonine sont des agents vasodilatateurs qui agissent via la libération de NO par l'endothélium, mais deviennent vasoconstricteurs en cas de dysfonction endothéliale. L'effet vasodilatateur des dérivés nitrés au contraire est indépendant de la fonction

endothéliale. L'impressionnante somme des travaux consacrés à ce sujet, outre la découverte du NO, a conduit à la découverte de la prostacycline et du thromboxane (Vane, Prix Nobel 1982).

L'endothélium se trouve en effet au centre d'une hypothèse fréquemment proposée: à la suite d'une modification de perméabilité de cette couche unicellulaire, le cholestérol circulant pénètre la paroi vasculaire dont il modifie la structure. Cette transformation, à terme, perturbe la réponse des fibres musculaires lisses voisines et les rend davantage réceptives à certains stimuli neuro-hormonaux, favorisant ainsi la survenue de phénomènes spastiques. Par ailleurs, la dysfonction endothéliale peut aboutir à la rupture de l'endothélium et constituer un point d'appel à la thrombose avec libération de thrombine et instauration d'un cercle vicieux qui, s'il n'est pas interrompu, peut mener à l'occlusion du vaisseau. Enfin, l'inflammation pourrait constituer un facteur étiologique du spasme coronaire, notamment *via* la graisse péri-coronaire, dont la valeur prédictive est de mieux en mieux documentée.

Si l'on devait tenter une synthèse des connaissances actuelles, s'agissant du mécanisme de survenue des accidents coronaires aigus, on dirait qu'ils sont la conséquence d'une dysfonction systémique transitoire de type "neuro-hormonalo-inflammatoire" dont les conséquences sont d'autant plus fréquentes que l'étendue des lésions athéromateuses est plus importante et que celles-ci présentent certaines caractéristiques ("plaque à risque"). La participation du spasme aux grands accidents de la série coronaire est possible sinon probable. Dans quelle proportion et de quelle manière sont des questions qui demeurent ouvertes.

BIBLIOGRAPHIE

1. PRINZMETAL M, KENNER R, MERLIS R *et al.* Angina pectoris. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*, 1959;27:375-338.
2. BERTRAND ME, LABLANCHE JM, TILMANT PY, *et al.* J.M. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, 1982;65:1299-1306.
3. OM SY, YOO SY, CHO GY, *et al.* Diagnostic and Prognostic Value of Ergonovine Echocardiography for Noninvasive Diagnosis of Coronary Vasospasm. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:1875-1887.
4. REHAN R, WEAVER J, YONG A. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Life (Basel)*, 2022; 12: 1124.
5. MATTA A, BOUISSET F, LHERMUSIER T *et al.* Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol*, 2020;14:2020:5894586.
6. DEL BUONO M, MONTONE R, CAMILLI M *et al.* Coronary Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2021;78:1352-1371.
7. MILEVA N, NAGUMO S, MIZUKAMI T *et al.* Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2022;11(7).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.