

I Revues générales

Angor réfractaire : enfin un traitement !

RÉSUMÉ : Depuis sa description princeps en 1772, l'angor réfractaire reste une manifestation clinique invalidante pour nombre de patients. Malgré les traitements médicaux et/ou interventionnels, jusqu'à 10 % des sujets présentant un syndrome coronarien chronique continuent à souffrir de douleurs angineuses. Celles-ci peuvent être liées à des lésions coronaires bien identifiées et insuffisamment revascularisées, à une ischémie myocardique, à une atteinte microvasculaire ou encore à un stress important. Elles résistent à tous les traitements et impactent la qualité de vie. Une approche thérapeutique provoquant un rétrécissement contrôlé du sinus coronaire par implantation d'une prothèse, le réducteur de sinus coronaire, a démontré des résultats prometteurs à court et moyen termes.



M. GILARD¹, S. KOWNATOR²

¹ CHU BREST.

² THIONVILLE.

L'angor réfractaire toucherait 5 à 10 % des patients ayant un syndrome coronarien chronique. On évalue les nouveaux cas d'angor réfractaire entre 30 000 et 50 000 chaque année en Europe [1] et entre 50 000 et 100 000 aux États-Unis [2].

■ Définition

En 1772, William Heberden, médecin britannique, publiait la définition, toujours d'actualité, de l'angor ou angine de poitrine [3]. Nous ne pouvons résister à la reprendre dans sa version originale : *“But there is a disorder of the breast marked with strong and peculiar symptoms, considerable for the kind of danger belonging to it, and not extremely rare, which deserves to be mentioned more at length. The seat of it, and sense of strangling, and anxiety with which it is attended, may make it not improperly be called angina pectoris. They who are afflicted with it, are seized while they are walking (more especially if it be up hill, and soon after eating) with a painful and most disagreeable sensation in the breast, which seems as if it would extinguish life, it were to increase or to continue; but the moment they stand still, all this uneasiness vanishes.”*

L'angor réfractaire a été défini dans le rapport de 2002 de la Société européenne de cardiologie (ESC) (**tableau I**). Il consiste en des douleurs persistant depuis au moins 3 mois, avec une ischémie réversible liée à des lésions coronaires. Ces douleurs ne sont pas contrôlées par les différents traitements médicaux et/ou interventionnels, y compris la chirurgie. Elles sont responsables d'une dégradation significative de la qualité de vie des patients, avec des recours répétés aux ressources de santé et des hospitalisations parfois fréquentes.

Grâce à ces définitions, on peut tenir compte des formes spécifiques chez la femme ou encore exclure les douleurs ayant une autre origine. Il apparaît indispensable d'étayer le diagnostic en s'appuyant sur la présence d'une ischémie myocardique affirmée par une technique d'imagerie fonctionnelle (scintigraphie, échographie ou IRM de stress), par la coronarographie ou le coroscanner. En l'absence de lésions coronaires, on se doit d'évoquer un spasme coronaire ou un angor microvasculaire.

■ Profil des patients et traitements médicamenteux

Les patients répondant au diagnostic d'angor réfractaire sont souvent des

I. Nécessité d'une évaluation cardiologique médicale et chirurgicale indiquant que le patient souffre d'une angine de poitrine d'origine ischémique et que la revascularisation n'est pas réalisable. Une exploration coronarographique régulière pour exclure le développement d'une "nouvelle" lésion pouvant être traitée par revascularisation est recommandée.

II. Affirmation de l'existence d'une ischémie réversible en corrélation avec les symptômes. Les méthodes d'investigation dépendent de chaque centre et de leur faisabilité.

III. L'évaluation ambulatoire doit inclure : l'examen des antécédents de crise, des antécédents médicamenteux et un examen physique. Il est essentiel de s'assurer que le patient n'a pas répondu aux médicaments aux doses maximales tolérées. On doit prendre en compte une mauvaise compliance et expliquer la nécessité de l'améliorer. Il est recommandé de simplifier le schéma thérapeutique.

IV. Exclusion des causes non cardiaques, par exemple : costochondrite, névralgie intercostale, anémie, thyrotoxicose, œsophagite par reflux (envisager les inhibiteurs de la pompe à protons).

V. Programme multidisciplinaire de gestion cognitivo-comportementale de la douleur. S'il y a lieu, sur la base du score HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), une évaluation psychologique peut être utile, en particulier pour déterminer si une psychothérapie pourrait être bénéfique. Il est important d'envisager que l'anxiété puisse être une composante importante de l'expérience globale de la douleur. Le questionnaire HAD est un outil de dépistage simple qui peut aider à identifier les patients pouvant bénéficier d'une évaluation psychiatrique ou psychologique.

VI. Fourniture d'un programme de réadaptation complet comprenant la prévention secondaire par la correction active des facteurs de risque, la reprise de l'activité physique, la gestion du stress et le soutien psychosocial.

Tableau I : Diagnostic de l'angor réfractaire (ESC, 2002).

patients inéligibles à une revascularisation ou ayant eu une revascularisation sous-optimale. Souvent, le traitement médical est insuffisant ou mal toléré. Il peut également s'agir de sujets ayant un profil anxieux, stressé, la part des choses étant souvent difficile à faire. Les douleurs thoraciques peuvent être psycho-dépendantes. Une évaluation psychologique est nécessaire.

Le traitement médical va reposer sur différents types de molécules : les bêta-bloquants, les dérivés nitrés à longue durée d'action, le nicorandil, les inhibiteurs calciques de type dihydropyridines, les inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil), l'ivabradine ou encore la ranolazine (non commercialisée en France). Ces différentes molécules peuvent être associées entre elles, à l'exception des bradycardisants (bêta-bloquants, ivabradine, diltiazem et vérapamil) [5].

Mécanisme physiopathologique

Tentons d'analyser le mécanisme physiopathologique de l'angor réfractaire. Dans les suites d'une angioplastie, on peut en expliquer la survenue de plusieurs manières. Tout d'abord par le caractère incomplet de la revascularisation, avec soit des lésions résiduelles sur les ou l'artère dilatée, soit une resténose intrastent, soit une dissection localisée ou même un pont myocardique.

À côté de ces causes structurelles, il faut considérer les causes fonctionnelles telles que le spasme épicaudique ou les dysfonctions microvasculaires coronaires. De manière générale, on estime que 20 à 40 % des sujets ayant eu une angioplastie coronaire garderaient des manifestations angineuses à 1 an.

Impact sur la mortalité

Les patients souffrant d'un angor réfractaire ont une qualité de vie dégradée, mais aussi un taux de mortalité élevé lié aux comorbidités. Un travail publié dans l'*European Heart Journal*, en 2013, estime à 20,1 % le taux de mortalité à 5 ans, d'origine cardiovasculaire dans 71,8 % des cas. En analyse multivariée dans cette étude, l'âge, la présence d'un diabète, la classe d'angor, l'insuffisance rénale chronique ainsi que les dysfonctions VG et l'insuffisance cardiaque sont des prédicteurs de mortalité totale.

Le registre CLARIFY [6] portant sur 32 105 patients montre que la présence d'un angor majeure de manière significative le risque de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus non fatal. Ce risque est encore plus marqué pour l'association avec une ischémie myocardique, alors qu'une ischémie isolée n'aggrave pas ce risque.

Le réducteur de sinus coronaire

De nombreuses options thérapeutiques innovantes, pharmacologiques et non pharmacologiques [7-8] ont été étudiées dans ce groupe de patients au cours des dernières années, mais aucune n'a démontré une réelle efficacité.

C'est dans ce contexte qu'est apparu le réducteur de sinus coronaire. Lorsque l'on réalise un rétrécissement du sinus, on provoque une élévation de la pression dans le système veineux coronaire. Cela génère une légère dilatation du diamètre des artérioles, qui est responsable d'une réduction significative de la résistance vasculaire dans le sous-endocarde. Par conséquent, le flux sanguin dans les couches ischémiques du myocarde est amélioré, la contractilité également, et la pression diastolique du ventricule gauche diminue. On observe alors une redistribution du sang du sous-épicaudique vers le sous-endocarde plus ischémique.

Revue générale

Le réducteur de sinus est une prothèse en forme de sablier faite en maille d'acier inoxydable découpée au laser et prémontrée sur un ballon semi-compliant d'une seule taille. Il est implanté sous anesthésie locale par voie percutanée par la veine jugulaire dans le sinus coronaire, en salle de cathétérisme cardiaque. La procédure dure en moyenne 40 minutes.

L'efficacité clinique est ressentie par les patients en moyenne 1 à 2 mois après implantation. De nombreuses études ont été publiées sur ce traitement. L'étude randomisée COSIRA confirme une amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie chez les patients implantés par rapport au groupe placebo [9]. Des données en vie réelle de plusieurs centres ont récemment confirmé la sécurité et l'efficacité de la procédure, avec un taux de réussite supérieur à 98 % sans aucune complication péri-procédurale grave, et un taux constant de 70 à 85 % d'amélioration des symptômes après 1 et 2 ans de suivi [10-11]. Grâce à ces données cliniques, les recommandations européennes de 2020 ont référencé pour la 1^{re} fois le réducteur de sinus comme traitement de l'angor réfractaire (recommandation IIb B) [12].

Conclusion

L'angor réfractaire touche environ 10 % des patients présentant un syndrome coronaire chronique. Il est responsable d'une importante dégradation de la qualité de vie et d'hospitalisations fréquentes. L'implantation dans le sinus coronaire d'une prothèse, le réducteur de sinus, représente une solution pour ces patients en impasse thérapeutique. Des preuves de plus en plus nombreuses confirment la sécurité et l'efficacité clinique de cette

prothèse, qui permet de soulager de manière significative les symptômes chez 70 à 80 % de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. HENRY T, SATRAN D, JOLICOEUR M. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol*, 2014;11:78-95.
2. GALLONE G, BALDETTI L, TZANIS G *et al*. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020;13:1-19.
3. HEBERDEN W. Some account of a disorder of the breast. *Medical Transactions*, 1772;2:59-67.
4. MANNHEIMER C, CAMICI P, CHESTER M *et al*. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*, 2002;23:355-70.
5. DAVIES A, FOX K, GALASSI A *et al*. Management of refractory angina: an update. *Eur Heart J*, 2021;42:269-280.
6. STEG PG, GREENLAW N, TENDERA M *et al*. Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*, 2014;174:1651-1659.
7. KHOGALI SS, MILLER M, RAJESH PB *et al*. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for severe intractable angina. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999;16 (Suppl. 1):S95-8.
8. BRIONES E, LACALLE JR, MARIN-LEON I. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; Issue 1. Art. No.: CD003712
9. VERHEYE S, JOLICOEUR M, BEHAN MW *et al*. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*, 2015;372:519-27.
10. Abawi M, Nijhoff F, Stella PR *et al*. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: a single centre real-world experience. *Neth Heart J*, 2016;24:544-51.
11. PONTICELLI F, TZANIS G, GALLONE G *et al*. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol*, 2019;292:87-90.
12. KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A *et al*. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020; 41, 407-477.

POINTS FORTS

- L'angor réfractaire toucherait jusqu'à 10 % des sujets ayant un syndrome coronarien chronique.
- La persistance de manifestations angineuses résistant aux différents traitements médicaux et/ou interventionnels impacte de manière significative la qualité de vie.
- Le traitement par l'implantation d'une prothèse, le réducteur de sinus coronaire, a démontré des résultats prometteurs à court et moyen termes.

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