Angor stable : quoi de neuf?

H. DOUARD

L'angor stable reste marqué par un certain nombre de paradoxes :

• Celui de sa fréquence tout d'abord dans l'activité des coronarographistes (45 % des indications de coronarographie et 48 % des actes d'angioplastie réalisés en France en 2006), alors que l'apparition de douleurs thoraciques suspectes conduit en général à de rapides explorations diagnostiques non invasives (tests d'effort, scintigraphies, échographies de stress) ou trop souvent d'emblée invasives (23 % des coronarographies pratiquées en 2006 en France sont normales) [1].

• Celui de sa prise en charge ensuite, pour laquelle les actes d'angioplastie poursuivent leur impressionnante progression (121 000 actes en France, près d'un million en Europe en 2006), alors que, comme le soulignent les recommandations européennes parues en 2006, l'angioplastie améliore incontestablement les symptômes, mais les bénéfices en termes de pronostic vital restent encore à prouver, même à l'heure des – très controversés en 2006 – stents actifs.

RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ANGOR STABLE

C'est donc ce qu'ont souligné en 2006 les "rappels à la raison" des recommandations européennes à propos de la prise en charge de l'angor stable [2] face à la "vraie vie" rapportée par les registres – très à la mode depuis quelques années – qui ont cependant le mérite de refléter les prises en charge réelles et leurs résultats par rapport aux études randomisées plus académiques, plus scientifiques, mais aux critères d'inclusion trop souvent restrictifs [3, 4].

Hôpital Cardiologique de Haut-Lévêque, PESSAC.

En l'absence d'innovation thérapeutique majeure et d'études scientifiques très novatrices, ces recommandations européennes constituent incontestablement la publication de 2006 sur la thématique de l'angor stable. Enrichie de pas moins de 683 références, cette excellente mise au point physiopathologique et thérapeutique a le mérite de rappeler un certain nombre de vérités scientifiques incontournables face au "lobbying pharmaceutique" d'une part, l'"agressivité" relative des angioplasticiens d'autre part, en rappelant notamment le bon pronostic (le risque de mortalité annuelle pour les patients les plus à risques ne dépasse jamais 2 % dans les évaluations épidémiologiques européennes récentes) [5, 6], d'une pathologie par définition stable et dont la prise en charge doit être globale, réfléchie, avec des perspectives à long terme (soulagement des symptômes par revascularisation ou traitement médical, correction efficace et contrôlée des facteurs de risque, traitement antiagrégant au long cours bien conduit).

Recommandations sur la coronarographie diagnostique

Classe I (consensus général)

- Angor sévère (classe III ou plus de la classification canadienne), avec une probabilité pré-test élevée, en particulier si les symptômes répondent mal au traitement médicamenteux (niveau de preuve B).
- Survivants d'arrêts cardiaques récupérés (niveau de preuve B).
- Patients avec troubles du rythme ventriculaire sévères (niveau de preuve C).
- Patients revascularisés avec récidive symptomatique modérée ou sévère précoce (niveau de preuve C).

Classe IIa (discuté mais plutôt admis)

- Patients avec probabilité intermédiaire à élevée de maladie coronaire dont les tests non invasifs sont discordants ou non concluants (niveau de preuve C).
- Patients à haut risque de resténose après angioplastie, si celle-ci a été effectuée sur une lésion cruciale sur le plan pronostique (niveau de preuve C).

Tableau I.

En matière de prévention et d'indication légitime de revascularisation, les auteurs nous renvoient aux recommandations européennes récentes de 2003 et 2005, tout en rappelant les indications licites d'une exploration invasive (***tableau I***) et d'une revascularisation endoluminale. Ces recommandations font également le point sur le versant médical, toujours nécessaire même en cas de revascularisation.

L'acronyme BASIC (bêtabloquant, antiagrégant plaquettaire, statine, IEC et contrôle des facteurs de risque) s'applique-t-il également à l'angor stable ?

>>> On a ainsi extrapolé un peu vite les preuves incontournables du bénéfice des bêtabloquants en prévention secondaire (après infarctus du myocarde, ils réduisent de 24 % la mortalité cardiovasculaire) à l'angor stable et à la prévention primaire. Le plus prescrit, l'aténolol, est d'ailleurs paradoxalement celui qui a le moins de preuves scientifiques en sa faveur ! Si l'efficacité symptomatique des bêtabloquants est incontestable, leur influence sur le pronostic reste en fait à prouver par une étude vs placebo dans l'angor stable.

>>> La prescription élargie des thiénopyridines et du clopidogrel est également contestée tant par les risques de saignement en cas de chirurgie urgente que pour les interactions avec certains antibiotiques et surtout les statines, et notamment la plus prescrite : l'atorvastatine. Ces interactions biologiques n'ont cependant pas été confirmées par une incidence clinique d'après les données observationnelles récentes [7]. Les risques digestifs de l'association clopidogrel-aspirine, prescrite au moins quelques mois après angioplastie, sont souvent prévenus par la prescription concomitante d'un inhibiteur des récepteurs H2, mais une polémique récente attribue à celle-ci une diminution possible de l'activité antiagrégante protectrice [8].

>>> Si la place des statines est largement entérinée, mais à quelle dose et avec quel objectif ? [9], celle des IEC, voire des ARA2 dans l'angor stable n'est sans doute pas toujours justifiée en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle ou d'un diabète associé. Les coûts et les risques d'effets secondaires doivent également être discutés pour ces classes thérapeutiques.

>>> Reste la correction des facteurs de risque dont la lutte contre la sédentarité [10] reste insuffisamment soulignée. Heureusement, l'année 2006 a également été marquée par la publication de recommandations concernant l'activité physique et sportive dans le contexte d'une coronaropathie connue [11]. Les recommandations américaines et européennes de 2005 concernaient la pratique d'une activité sportive chez des coronariens avérés ou à haut risque d'événements coronariens, mais elles ne s'appliquaient qu'aux sports pratiqués en compétition. Le Working Group européen a étendu les recommandations aux sports pratiqués en loisir. On y souligne le bénéfice de la pratique sportive ou d'une activité physique moins poussée, mais régulière pour l'immense majorité des coronariens, et même pour les plus sévères. Ces coronariens avérés, et peut-être même plus pour ceux "qui s'ignorent", conservent cependant une épée de Damoclès au-dessus de leur tête, au moment d'un effort sportif inhabituel. Mais la répétition régulière de ces efforts, dans le respect des règles élémentaires de prudence, diminue considérablement le risque au long cours, et le bénéfice à long terme est largement positif en termes de diminution de la progression des lésions, des risques d'infarctus, des réhospitalisations et des morts subites. Ces recommandations ont leurs limites culturelles souvent trop restrictives pour les coronariens à faible risque, basées largement sur un contrôle de l'intensité d'effort dont le support scientifique reste restreint, mais une démarche personnalisée largement basée sur l'évaluation du risque individuel y est soulignée.

Autres photographies de ces pratiques médicales rapportées en 2006 : les publications dérivées de l'European Heart Survey in Stable Angina. Ce registre reflète la réalité des pratiques médicales et l'évaluation de leurs résultats. Il offre un descriptif de la prise en charge des coronariens dont plus de la moitié sont en angor stable : 77 % sont des hommes, âgés de 65 ans, dont 20 % sont des diabétiques ; 24 % sont traités médicalement, 25 % par chirurgie et 51 % par angioplastie au moment du diagnostic.

Le choix de la chirurgie est lié à l'association d'une valvulopathie, l'existence d'un nombre important de lésions coronaires accessibles aux pontages, mais pas à la présence d'un diabète [3]. En cas de deuxième revascularisation nécessaire, l'angioplastie est souvent préférée à une chirurgie redux. La comparaison des patients de ce registre par rapport à ceux inclus dans les études randomisées et les sujets "screenés" mais non retenus par celle-ci montrent des sujets plus âgés, avec des comorbidités plus importantes donc plus graves, mais curieusement moins souvent traitées par angioplastie que par chirurgie.

Il est important de noter que dans ces registres dont les critères d'inclusion sont cliniques, l'exploration invasive au cours du suivi élimine près d'1 patient sur 6… car les coronaires sont normales ! Dans le registre français de 2006 des pratiques d'explo-

rations invasives coronaires, 23 % des coronarographies réalisées sont normales.

A partir du registre européen, un score prédictif de mortalité et d'infarctus (2,3 % patients/années à 1 an) retrouve pour principaux facteurs prédictifs les comorbidités (insuffisance hépatique et rénale, atteinte vasculaire périphérique…), l'existence d'un diabète, l'apparition récente des symptômes, leur aggravation récente, l'altération ventriculaire gauche, l'existence d'anomalies électrocardiographiques de repos et une contre-indication à la réalisation de tests non invasifs [3].

LES NOUVELLES DROGUES ANTI-ANGINEUSES

Par rapport à l'hypertension artérielle et à l'insuffisance cardiaque, l'angor est un petit marché en termes de marketing médicamenteux. C'est sûrement l'une des raisons du relatif désert en matière d'innovation pharmacologique des dernières années. Deux nouveaux anti-angineux font cependant exception qui déboucheront probablement en 2007 sur une commercialisation en France :

• L'ivabradine a un mode d'action novateur, en inhibant le canal If du nœud sinusal, ralentissant la fréquence cardiaque sans posséder d'effets inotropes négatifs comme les bêtabloquants ou les anticalciques bradycardisants. L'augmentation du temps diastolique générée augmente le flux coronarien alimentant le myocarde. Plusieurs essais médicamenteux attestent de son efficacité sur les symptômes dans l'angor stable [12].

• La ranolazine était supposée modifier les substrats utilisés par le myocarde ischémié (des lipides vers le glucose) ; elle agit en fait notamment sur le canal sodique lent. Une augmentation de la concentration cytosolique en calcium est prévenue, les échanges Ca-Na diminuent et l'accumulation calcique est réduite. Les conséquences en sont une prévention des altérations de fonction diastolique observée dans le myocarde ischémié, notamment en cas de crise angineuse. Dans l'angor stable, isolé (1 g deux fois par jour) ou en association (bêtabloquant, anticalcique) dans les études MARISA, CARISA et ERICA, la durée des tests d'effort est augmentée et le temps d'apparition de l'angor et de l'ischémie électrique retardé. Ces deux médicaments semblent avoir une excellente tolérance clinique [13, 14].

Les autres nouveautés médicamenteuses de 2006 dans l'angor stable concernent la prise en charge des dyslipidémies avec la commercialisation de l'acide nicotinique (Niaspan LP), de l'association simvastatine-ézétimibe (Inegy), des compléments de gamme (rorosuvastatine 5 mg, pravastatine 10 mg, finofibrate 145 mg) et l'amorce de la fameuse "Polipill" dans l'association pravastatine-aspirine (Pravadual). Concernant cette pilule unique supposée miraculeuse en termes de prévention primaire et peut-être secondaire, les essais cliniques sont en cours.

Les choix thérapeutiques dans l'angor stable restent très controversés. La seule étude randomisée, comparant au traitement médical l'angioplastie et la chirurgie dans l'angor stable multitronculaire avec bonne fonction ventriculaire gauche, est l'étude MASS II dont les résultats à 1 an montraient un avantage… au traitement médical ! Les données à 5 ans viennent d'être publiées [15], elles confirment l'absence d'influence de l'angioplastie sur la mortalité dans l'angor stable, même en cas d'atteinte tritronculaire. Dans ce type d'étude, le recul nécessaire au suivi rend les résultats à long et moyen termes souvent caduques tant les progrès thérapeutiques sont rapides. Depuis, les indications des stents actifs ont "explosé", malgré la relative diminution observée depuis septembre 2006 après les communications inquiétantes du Congrès Européen de Barcelone. Les mises au point récentes du *NEJM* devraient revoir les indications des stents actifs à la hausse, malgré les incertitudes persistantes concernant le temps de maintien nécessaire à long terme des associations antiplaquettaires.

En 2006, le suivi des patients de MASS II [16] a été analysé d'une manière très originale par ses auteurs. Avant la randomisation, deux d'entre eux (non coronarographistes ou dilatateurs mais avec une solide expérience clinique des coronaropathies) avaient exprimé leur préférence personnelle en termes de choix thérapeutique ; les analyses des courbes de survie, selon les concordances ou les discordances entre la randomisation et ces choix personnels, soulignent l'importance du jugement humain face à "l'evidence based medicine". Le point crucial est lié notamment à l'applicabilité de l'angioplastie : bien que théoriquement réalisable dans tous les cas pour tous les patients de cette étude, bien qu'elle n'ait pas été choisie chez quelques patients, la réalisation de la revascularisation endoluminale est responsable effectivement des moins bons résultats à long terme.

L'année 2006 a vu quelques publications concernant le rôle péjoratif de l'insuffisance rénale chronique [17] et de son corollaire fréquemment associé, l'anémie [18], qui apparaît comme un facteur pronostique indépendant en termes de mortalité cardiovasculaire souligné notamment à partir des

données de l'étude APSIS. On retiendra aussi l'intérêt de la contrepulsion externe dans les angors non revascularisables invalidants [19] et un nouvel échec clinique de l'antibiothérapie dans la progression de l'athérosclérose coronaire [20].

CONCLUSION

Reconnaître les lésions à risque susceptibles d'évoluer vers des tableaux instables (syndromes coronariens aigus, infarctus et mort subite) reste la problématique du choix des options thérapeutiques dans l'angor stable [21]. Celui-ci est rarement une pathologie invalidante grâce aux traitements symptomatiques dont nous disposons, et possède un bon pronostic si une prévention secondaire et pharmacologique efficace (antiagrégants, statines, parfois IEC, associés à une bonne hygiène de vie) est bien conduite. Une revascularisation endoluminale ou chirurgicale est donc loin d'être nécessaire et surtout suffisante pour améliorer la survie qui reste excellente dans toutes les études conduites ces dernières années (études HOPE, EUROPA, PEACE, IONA, ACTION).

Le pronostic individuel varie cependant de 1 à 10 selon les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et anatomiques, justifiant d'autant une évaluation précise. Cela est surtout nécessaire pour individualiser les patients à faible risque et éviter des investigations ou revascularisations inutiles [2]. Le véritable challenge est donc lié à la détection des plaques ou des sténoses coronaires vulnérables susceptibles de faire basculer une pathologie par définition stable en un événement clinique majeur défavorable [22].

Mais si "l'ennemi frappe certes là où on ne l'attend souvent pas" (plaques peu sténosantes mais vulnérables), cette prise en charge ne doit pas conduire à un excès de revascularisation au nom d'un principe de précaution souvent inutile [23]. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Blanchard D. Cardiologie interventionnelle dans la vraie vie. L'expérience française. Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Janvier 2007.

2. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 1 341-81.

3. Breeman A *et al*. Treatment decision in stable coronary artery disease : insights form the Euro Heart Survey on Coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006 ; 132 : 1 001-9.

4. Hordijk-Trion M *et al*. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 671-8.

5. Daly CA *et al*. Predicting prognosis in stable angina. *Br Med J*, 2006 ; 332 : 262-5.

6. Clayton TC *et al*. Risk score for predicting death, myocardial infarction and stroke in patients with stable angina. *Br Med J*, 2005 ; 331 : 869.

7. Wenaweser P *et al*. Effect of atorvastatin and pravastatin on platelet inhibition by aspirin and clopidigrel treatment in patients with coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol*, 2007 ; 99 : 353-6.

8. Lev EI *et al*. Effect of ranitidine on the antiplatelet effects of aspirin in healthy human subjects. *Am J Cardiol*, 2007 ; 99 : 124-8.

9. Nissen SE. Effects of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*, 2006 ; 295 : 1 556-65.

10. Williams MA *et al*. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation : an update. *Am Heart J*, 2006 ; 152 : 835-41.

11. ESC Study Group of Sports Cardiology. Recommendations for participating in leisure time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Reahabil*, 2006 ; 13 : 137- 49.

12. Vilaine JP. The discovery of the selective If current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approch to ischemic heart disease. *Pharmacol Res*, 2006 ; 53 : 424-34.

13. Siddiqui M *et al*. Ranolazine : a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs*, 2006 ; 66 : 693-710.

14. Stone PH *et al*. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine (ERICA trial). *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 566-75.

15. Hueb W *et al*. Five years follow up of Medicine, Angioplasty or Surgery study (MASS II). *Circulation*, 2007 ; 115 : 1 082-9.

16. Pereira AC *et al*. Clinical judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease : results from the one-year follow-up of the MASS II. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 948-53.

17. Almquist T *et al*. Prognostic implications of renal dysfunction in patients with stable angina pectoris. *J Intern Med*, 2006 ; 260 : 537-44.

18. Muzzarelli S *et al*. Anemia as independant predictor of major events in eldely patients with chronic angina. *Am Heart J*, 2006 ; 152 : 991-6.

19. Loh PH *et al*. The immediate and long term outcome of enhanced external counterpulsation in treatment of chronic stable angina. *J Intern Med*, 2006 ; 259 : 276-84.

20. Jespersen CM *et al*. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary disease : CLARITOR trial. *BMJ*, 2006 ; 332 : 22-7.

21. Opie LH. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet*, 2006 ; 367 : 69-78.

22. Waxman S *et al*. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2 390-411.

23. Loh PH *et al*. The intermediate and long term outcome of enhanced external counterpulsation in treatment of chronic stabe refractory angina. *J Intern Med*, 2006 ; 259 : 276-84.