



Y. COTTIN, J.C. BEER, I. MILIANI,  
C. DENIS, N. JACQUIOT, L. LORGIS,  
I. L'HUILLIER, M. ZELLER, P. BUFFET  
Service de Cardiologie, CHU, DIJON.

L'infarctus du myocarde (IDM) à coronaires angiographiquement normales ou sans sténose significative est une entité ancienne et surtout très fréquente. Deux principaux diagnostics différentiels doivent être recherchés : le syndrome de Tako-Tsubo et la myocardite.

Dans le cadre du bilan étiologique, à côté d'un athérome non sténosant ou non identifié par l'angiographie associé ou non à des ruptures de plaques, il faut citer le spasme (15,5 %), les thrombophilies (14 %) et les embolies (2,2 %).

Les données récentes d'APPROACH montrent que parmi les 9 796 patients présentant un IDM, seulement 273 (2,8 %) présentent des coronaires angiographiquement normales, et 452 (4,6 %) des lésions mineures : mais surtout que ces deux sous-groupes ont un meilleur pronostic que les patients présentant des lésions > 50 %, avec une mortalité à 30 jours et à 1 an identiques, respectivement de 2 % et 4 %.

Enfin, si la stratégie thérapeutique est médicale dans 100 % des cas à la phase aiguë, le choix de prévention secondaire doit tenir compte du bilan étiologique.

## Prévalence des syndromes coronaires sans sténose résiduelle serrée

L'infarctus du myocarde à coronaires angiographiquement normales (ICAN) est une entité connue depuis plus de 30 ans. De nombreuses séries ont été rapportées depuis, mais les étiologies et la physiopathologie sont toujours sources de débat. En effet, un mécanisme unique ne peut expliquer à lui seul les infarctus à coronaires "apparemment" normales ; plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées (fig. 1). Si le rôle du spasme, de la thrombose, de l'embolisation et de l'inflammation sont bien décrits isolément ou en association, la dysfonction endothéliale se surajoute probablement à l'absence de lésion coronaire évidente (fig. 2).

### ■ PHYSIOPATHOLOGIE

L'étiologie des infarctus à coronaires optiquement saines est plurifactorielle : à côté d'un athérome non sténosant ou non identifié par l'angiographie, il faut citer le spasme (15,5 %), les thrombophilies (14 %) et les embolies (2,2 %). Néanmoins, dans plus de 60 % des cas aucune cause n'est retrouvée.

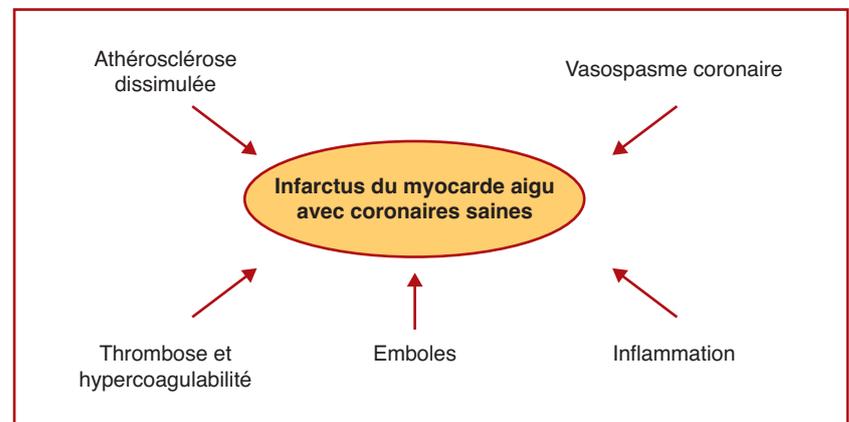


Fig. 1 : Principaux mécanismes impliqués dans les infarctus à coronaires saines ou sans lésions sténosantes.

## ► Qui ne pas revasculariser après syndrome coronaire aigu ?

Athérosclérose dissimulée	Vasospasme coronaire
<p>La plupart des infarctus sont causés par une plaque d'athérome de plus de 50 %.</p> <p>Le remodelage externe est plus commun au niveau des lésions responsables.</p> <p>Il y a plus de sténoses "mineures" que de sténoses majeures.</p> <p>La coronarographie n'est pas un bon prédicteur d'instabilité.</p> <p>Techniques alternatives (IVUS, IRM, thermographie, élastographie...)</p>	<p>Consommation de cocaïne.</p> <p>Intoxication éthylique.</p> <p>Arrêt des bloqueurs calciques.</p> <p>Tabagisme.</p> <p>Dysfonction endothéliale.</p> <p>Athérosclérose coronaire minime mais diffuse.</p> <p>Polymorphisme du gène du récepteur de l'angiotensine II de type 1.</p>
<p><b>Thrombose et hypercoagulabilité</b></p> <p>Augmentation de l'activité coagulante du facteur VII.</p> <p>Mutation du facteur V de Leiden.</p> <p>Déficit en protéine C.</p> <p>Mutation G20210A du gène de la prothrombine.</p> <p>Hyperhomocystéinémie.</p> <p>Estrogènes.</p> <p>Dysfonction endothéliale.</p> <p>Tabagisme.</p> <p>Taux élevé de lipoprotéine(a) et PAI-1.</p>	<p><b>Embolisation</b></p> <p>Théoriquement possible mais probabilité faible :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Emboles à partir de valves natives, de valves prothétiques.</li><li>– Myxome de l'oreillette gauche, endocardite et thrombus mural.</li></ul> <p><b>Inflammation</b></p> <p>Les patients avec des artères saines ont présenté significativement plus d'infections fébriles dans les deux semaines précédant l'IDM, principalement des voies aériennes supérieures, mais il n'existe pas actuellement de preuve concluante liant l'inflammation et l'IDM.</p>

Fig. 2 : Mécanismes impliqués à coronaires saines ou sans sténose significative.

### 1. – Athérome non sténosant

Si toutes les séries de la littérature sur les ICAN reposent sur l'angiographie, il est bien établi que de nombreuses "coronaires saines" sont en réalité des thromboses recanalisées, des sténoses avec un remodelage positif n'ayant aucun impact luminal et des plaques mineures. De plus, il est clairement démontré que la majorité des infarctus du myocarde est induite par des lésions coronaires initialement inférieures à 50 % et que surtout l'examen angiographique n'est pas un bon prédicteur d'instabilité de plaque.

Ainsi, deux approches se développent : d'une part pour une analyse morphologique : l'échographie intra-coronaire (IVUS, Intra Vascular Ultra Sound), la cohérence optique, le scanner et l'IRM coronaire, et, d'autre part, pour une analyse fonctionnelle : l'élastographie et la thermographie coronaire.

Mais, à ce jour, c'est l'IVUS qui est considérée comme le "gold standard", en particulier avec le développement de logiciels d'histologie virtuelle permettant une analyse plus précise des plaques. Par exemple, dans le syndrome de Tako-Tsubo, les circonstances déclenchantes très évocatrices (stress d'origine extérieure ou d'origine interne) laissent à penser que le mécanisme étiologique est lié à une suractivité sympathique, particulièrement d'origine catécholergique (par analogie avec les cardiomyopathies aiguës des phéochromocytomes), dont les conséquences peuvent être une toxicité myocardique directe et/ou une vasoconstriction microvasculaire liée à un certain degré de dysfonction endothéliale. Un travail récent montre cependant que même si l'angiographie est considérée comme "normale", une rupture de plaque est mise en évidence par IVUS dans la moitié des cas [2].

### 2. – Le spasme coronaire

Dès 1966, Sewell [3] décrivait cette étiologie. Si le spasme est très classique dans l'angor de Prinzmetal (avec sa sémiologie caractéristique), d'autres stimulations ont été décrites comme la prise de cocaïne, d'anabolisants ou d'amphétamines. De plus, dans un certain nombre de publications, l'arrêt des inhibiteurs calciques a également été décrit comme à l'origine de spasmes coronaires conduisant à des infarctus du myocarde. Il faut également souligner que, dans certains cas, l'IVUS a permis de mettre en évidence des plaques au niveau des segments qui avaient spasmé sous Méthergin alors qu'ils paraissaient normaux en angiographie. La présence d'un polymorphisme du gène du récepteur de l'angiotensine II de type 1 est également associée à une augmentation de la susceptibilité au spasme.

La dysfonction endothéliale joue un rôle crucial dans le spasme coronaire. Des travaux récents ont démontré qu'il n'existe une dysfonction endothéliale sévère que chez 14 % des patients présentant des lésions coronaires non significatives. Mais ce sous-groupe a un pronostic significativement plus sévère en utilisant un critère combiné (IDM, IC ou revascularisation coronaire).

### 3. – Les thromboses et les états d'hypercoagulabilité

Les anomalies de l'hémostase sont de deux types : constitutionnelles ou induites. Parmi ces anomalies constitutionnelles, il faut citer : le déficit en protéine S, le déficit en protéine C, le déficit en antithrombine III, la résistance à la protéine C activée et la mutation du facteur V (facteur Leiden). Par ailleurs, les hyperhomocystéinémies augmenteraient la concentration

de facteur VII et de thrombine. Une étude japonaise récente chez des hommes de moins de 45 ans montre que l'hyperhomocystéinémie est un facteur indépendant d'infarctus précoce en rapport avec une hypercoagulabilité.

Parmi les causes acquises, les modifications de l'hémostase peuvent être induites par la contraception estroprogestative, en particulier en association avec un tabagisme, l'EPO... Enfin, des taux élevés de Lp(a) ont été mis en évidence chez des patients avec ICAN. Pour les auteurs, ces anomalies induiraient un dysfonctionnement de la vasodilatation endothélium-dépendante, de la fibrinolyse, et stimuleraient la synthèse de PAI-1.

#### 4. – Les embolisations

Il s'agit d'étiologies qu'il faut savoir rechercher et qui touchent surtout le réseau gauche en raison des flux préférentiels dus à la morphologie des sigmoïdes aortiques. Dans les études autopsiques, elles sont très fréquentes, entre 10 et 13 %, et les embolies proviennent de valves natives, de prothèses, de myxomes, de lésions d'endocardites, de thrombus muraux, d'air ou de calcium au cours des manœuvres chirurgicales ou percutanées. Une seule étude a mis en évidence une augmentation de l'incidence des ICAN chez les patients présentant un prolapsus mitral, des régurgitations mitrales ou un foramen ovale.

#### 5. – L'inflammation

Une littérature abondante lie l'inflammation et les pathologies cardiovasculaires par le biais d'une augmentation des ruptures de plaques. La séroprévalence de trois agents : Chlamydia pneumoniae, cytomégalovirus et Helicobacter pylori a été évaluée chez des patients présentant un ICAN et comparée à un groupe d'infarctus avec des lésions sténosantes. Si les taux d'anticorps sont identiques entre les deux groupes, les patients avec un ICAN présentent plus fréquemment des infections fébriles, essentiellement des voies aériennes supérieures, dans les deux semaines précédant l'épisode. Pour la plupart des auteurs, ces épisodes auraient un rôle de "triggers" soulevant le problème du mécanisme des myopéricardites. Enfin, il faut citer les liens existant entre ICAN et certaines maladies de système (en particulier le lupus et le syndrome des anticorps antiphospholipides), qui entrent dans le cadre du rôle de l'inflammation chronique. Il s'agit là de voies de recherche qui nécessitent de nombreux travaux.

#### 6. – Les ponts myocardiques

Cette étiologie rare doit être systématiquement recherchée. Si dans la population générale un pont myocardique est retrouvé chez

entre 5 et 12 % des cas (généralement au niveau de l'interventriculaire antérieure), au cours des ICAN, les observations de ponts myocardiques responsables d'IDM sont beaucoup plus rares.

#### 7. – Les diagnostics différentiels

Au cours des ICAN, il faut rechercher de façon systématique : – d'une part une cardiomyopathie de stress ou syndrome de Tako-Tsubo avec son tableau stéréotypé : prédominance féminine après 60 ans, début immédiat après le stress, ballonnisation apicale à la ventriculographie, évolution vers une récupération clinique, ECG et morphologique complète et rapide, – d'autre part les myocardites qui doivent être évoquées chez les patients sans facteur de risque, en particulier dans un contexte infectieux récent ou semi-récent. Le virus Cocksackie est le plus souvent incriminé et si le gold standard est la biopsie myocardique, c'est à ce jour l'IRM qui permet de faire la distinction entre atteinte ischémique et atteinte inflammatoire d'origine virale.

### ■ EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de ce syndrome dans la littérature varie entre 1 et 12 % en fonction des critères utilisés pour définir des coronaires normales. Mais peu de travaux s'intéressent à l'évolution des coronaires sans sténose significative. Dans un travail récent, Palmeri [4] démontre sur le très long terme (15 ans) une évolution vers des sténoses significatives chez 46 % des patients présentant initialement des coronaires optiquement normales et 81 % chez les patients présentant des sténoses inférieures à 30 %. Dans la même étude, 11 % des patients avec initialement des coronaires optiquement normales présenteront un infarctus du myocarde associé avec une évolution vers des sténoses coronaires significatives dans 80 % des cas [4].

### ■ LES ETUDES DU GROUPE TIMI DANS LE NSTEMI

Dans l'étude TACTIS-TIMI 18, 2 220 STEMI avaient été inclus. A partir de cette cohorte, Dokainish [5] a étudié un sous-groupe de 895 patients, soit 40 %, sans lésion coronaire significative définie comme une sténose < 50 %. Les patients ont été ensuite séparés en quatre groupes :

- troponine négative et coronaires optiquement saines,
- troponine négative et coronaires avec lésions > 0 % et < 50 %,
- troponine positive et coronaires optiquement saines,
- troponine positive et coronaires avec lésions > 0 % et < 50 % ; avec une distribution respectivement de 8,5 %, 3,5 %, 31 % et 57 %.

## ► Qui ne pas revasculariser après syndrome coronaire aigu ?

### POINTS FORTS

- Diagnostics différentiels : le syndrome de Tako-Tsubo et la myocardite.
- Bon pronostic.
- Bilan étiologique systématique.
- L'étiologie unique n'existe pas.
- Dans plus de 60 % des cas, aucune cause n'est retrouvée.
- Dysfonction endothéliale.

Les auteurs mettent en évidence sur le critère combiné (décès, réinfarctus et réhospitalisation pour syndrome coronaire aigu) de larges différences à 6 mois, respectivement, 2,7 %, 6,3 %, 20,1 % et 15,5 % ( $p < 0,001$ ). Ces différences existent également sur un critère plus dur (décès, réinfarctus) avec respectivement 0 %, 2,1 %, 5,4 % et 8,6 % ( $p = 0,001$ ). Ces données confirment d'une part, l'importance des SCA sans lésion coronaire et, d'autre part, le pronostic péjoratif en cas d'élévation des troponines et de lésions intermédiaires.

Le groupe TIMI, dans un autre travail de 2006, a combiné les résultats de trois études (TIMI 11B, TIMI 16, TIMI 22) sur le NSTEMI et a ainsi colligé 7 656 patients. Sur cette large série, seulement 710, soit 9,1 %, ne présentent pas de lésions sténosantes ( $< 50$  %) et, parmi eux, 48,7 % ont des coronaires optiquement normales et 51,3 % des lésions  $> 0$  % et  $< 50$  % [6]. A 1 an, sur un critère combiné (décès, infarctus du myocarde, revascularisation, angor instable ou AVC/AIT), il existe une différence significative entre les deux groupes (respectivement 15,1 % vs 9,4 % ;  $p = 0,05$ ) en faveur des coronaires optiquement normales. De plus, à 1 an, sur l'ensemble des critères étudiés individuellement, il n'existe une différence significative que sur la revascularisation (respectivement 1,6 % vs 0 % ;  $p = 0,02$ ).

### ■ LES AUTRES ETUDES SUR LE PRONOSTIC

A côté du groupe TIMI, il faut citer deux autres études sur le pronostic à 1 an : celle de Da Costa [7] qui montrait chez les patients à coronaires optiquement saines une mortalité à 1 an de 0,5 % et un taux d'événements de 12 %, et celle de Golzio [8] qui avait séparé les patients en trois groupes : coronaires saines, irrégularités coronaires et sténoses  $< 50$  % avec une mortalité à 1 an respectivement de 0 %, 2,2 % et 4 %, et un taux d'événements à 1 an de 0 %, 6 % et 12 %.

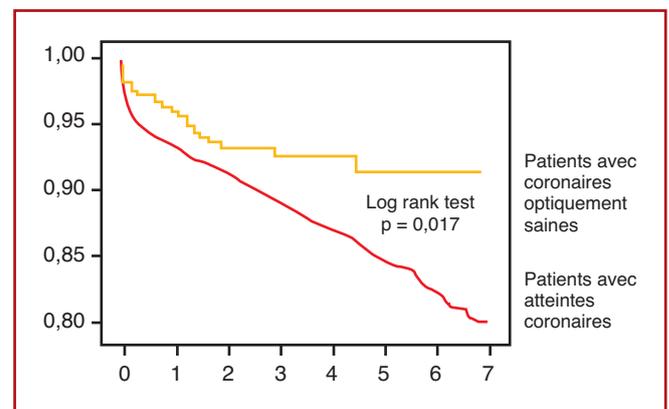
### ■ APPROACH STUDY

L'Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart disease (APPROACH) a évalué récemment la plus large cohorte de patients ayant présenté un infarctus du myocarde et explorés par coronarographie [1]. Pour l'analyse, les patients étaient classés en cinq groupes :

- coronaires optiquement saines,
- lésions mineures  $> 50$  %,
- bas risque : 1 à 2 vaisseaux avec une lésion  $< 50$  %,
- haut risque : atteinte de 2 coronaires dont l'IVA proximale ou tritronculaire,
- atteinte du tronc commun.

Parmi les 9 796 patients inclus, seulement 273 (2,8 %) présentent un ICAN, et 452 (4,6 %) des lésions mineures. Les caractéristiques cliniques du groupe ICAN montrent de nombreuses différences significatives : des hommes jeunes avec une moyenne d'âge de 49 ans, (4,4 % seulement des patients ont plus de 75 ans alors que 40 % ont moins de 45 ans) mais également une prévalence plus faible d'hypertension (34,1 %), de dyslipidémie (23,1 %), de diabète (3,7 %) et d'insuffisance cardiaque (11 %) que les 4 autres groupes.

Si la stratégie thérapeutique est médicale dans 100 % des cas à la phase aiguë, au cours de la première année aucun patient avec un ICAN n'a bénéficié de pontage aorto-coronarien ou d'angioplastie : parallèlement, dans le groupe avec des lésions mineures  $< 50$  %, le taux à 1 an de pontages n'est que de 0,4 % et celui d'angioplasties de 8,2 %. Enfin, les ICAN ont une mortalité à 30 jours et à 1 an, respectivement de 1,8 % et 4,0 %, identique au groupe présentant des lésions mineures  $< 50$  % mais très inférieure aux 3 autres groupes de lésions de cette série (**fig. 3**).



**Fig. 3 :** Courbes de Kaplan-Meier pour la survie à long terme (7 ans) entre les patients avec coronaires optiquement saines et les autres d'après Larsen [1].

Le travail du groupe APPROACH a également montré une meilleure survie à long terme ( $p = 0,007$ ). Les auteurs soulignent que si les étiologies classiques doivent être recherchées au cours des ICAN, le taux de cancers, bien que non significatif, est élevé dans cette série (5,1 %) ( $p = 0,09$ ) et surtout que les traitements agressifs (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie majeure) et également le processus tumoral pourraient avoir un impact sur l'hypercoagulabilité ou l'inflammation.

## ■ CONCLUSION

L'infarctus à coronaires saines ou avec des lésions non sténosantes est une vraie réalité clinique et, dans ce contexte, la recherche d'une étiologie doit être systématique. Si l'IVUS permet déjà de retrouver de nombreuses ruptures de plaque même chez les patients avec des coronaires optiquement normales, parallèlement, la biologie et/ou les tests de mise en évidence de dysfonction endothéliale ont déjà une place majeure. Néanmoins, si l'étiologie unique n'existe pas, il faut souligner que dans plus de 60 % des cas aucune cause n'est retrouvée. ■

## Bibliographie

1. LARSEN AI, GALBRAITH D, GHALI WA *et al.* Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 2005 ; 95 : 261-3.
2. IBANEZ B, NAVARRO F, CORDOBA M *et al.* The enigma is over: "Tako-Tsubo" syndrome is a peculiar type of acute coronary syndrom. *Circulation*, 2004 ; 110 : 25.
3. KARDASZ I, DE CATERINA R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiples etiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med*, 2007 ; 261 : 330-48.
4. PALMERI ST, DEVENDER NA, AGARVAL S *et al.* Late angiography follow-up with initial normal or minimally narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol*, 2007 ; 99 : 1 374-7.
5. DOKAINISH H, PILLAI M, MURPHY SA *et al.* Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrom but no critical epicardial coronary disease. A TACTIS-TIMI-18 substudy. *JACC*, 2005 ; 45 : 19-24.
6. BUGIARDINI R, MANFRINI O, DE FERRARI GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 1 391-5.
7. Da costa A., Isaaq K, Faure E *et al.* Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J*, 2001 ; 22 : 1 459-65.
8. Golzio PG, Orzan F, Ferrero P *et al.* Myocardial infarction with normal coronary arteries: ten-year follow up. *Ital Heart J*, 2004 ; 5 : 732-38.