

Angor stable : quoi de neuf ?



→ **H. DOUARD, M. DJOUHOLOU**
Hôpital Cardiologique
du Haut-Lévêque, PESSAC.

Combien de patients souffrent encore d'angor stable en France ?

Les maladies cardiovasculaires ont en effet diminué en France de moitié comme dans de nombreux autres pays occidentaux ; elles ne représentent plus que la deuxième cause de mortalité en France (après les cancers). Cette diminution est imputable pour moitié aux actions de prévention, et pour 25 à 40 % aux traitements curatifs. Cependant, ce taux de mortalité stagne depuis la dernière décennie, notamment chez les plus jeunes et les femmes, et l'augmentation concomitante du taux d'obésité et de son corolaire le diabète de type 2 laisse augurer une **très probable réascension dans les prochaines décennies**.

L'incidence de l'angor stable est estimée entre 20 000 à 40 000 cas par mil-

lion d'habitants, touchant essentiellement les patients entre 65 et 85 ans (10 % chez les femmes, 20 % chez les hommes) [1]. Ainsi, en France, l'angor stable concernerait 1,3 à 1,5 million d'individus, avec des comorbidités importantes (insuffisance rénale, respiratoire, artérite, diabète), sans parler des 65 % de dysfonctions érectiles associées et de la dépression présente chez la moitié des patients les plus symptomatiques. **Le pronostic de l'angor stable est semble-t-il également moins bon qu'on ne le pense classiquement** : 1,8 % d'incidence annuelle de décès, 1,5 % d'infarctus et 1,4 % d'AVC.

En fait, **il existe probablement une confusion entre angor stable et maladie coronaire stable**, la seconde incluant de nombreux patients devenus asymptomatiques (sédentarité, efficacité des traitements anti-ischémiques). Les patients réellement angineux dans leur vie quotidienne sont plus rares et concernent souvent des anciens pontés ou plus rarement des anciens multilatés (il n'est plus hélas exceptionnel de croiser des patients avec plus d'une dizaine de stents !) pour lesquels toute revascularisation complémentaire devient impossible et l'angor malheureusement invalidant.

De nouveaux traitements

On sait depuis l'étude COURAGE et la méta-analyse de l'AHA, repris par plusieurs mises au point [2], que l'angioplastie réglée n'apporte guère de béné-

ficie en termes de mortalité et de survie d'infarctus par rapport au traitement médical bien conduit. Malgré la réalisation d'une angioplastie – notamment dans la première année d'apparition de l'angor – la moitié des patients restent symptomatiques dans les années qui suivent. Une association d'antiangineux est donc souvent fréquente dans les traitements prescrits.

Dans ce contexte, l'apparition de nouveaux traitements antiangineux est toujours très attendue : plusieurs études ont confirmé l'intérêt des deux thérapeutiques les plus récentes, l'ivabradine et très prochainement en France la ranolazine. L'efficacité de la ranolazine n'est pas hémodynamique (fréquence cardiaque et tension artérielle inchangées à l'effort), mais elle fait aussi bien que l'aténolol 100 aux doses de 2 fois 400 mg sur la durée de l'exercice (étude RAN 080), diminue significativement le nombre de crises angineuses en association avec l'amlodipine (étude ERICA) et améliore les critères d'évaluation ergométrique (temps d'effort, délai d'apparition de l'angor et du sous-décalage du segment ST de 1 mm) en association avec un bêta-bloquant ou un anticalcique. Déjà commercialisé aux Etats-Unis depuis 2006, le Ranexa devrait enfin être commercialisé en France très prochainement.

Les études cliniques évaluant l'efficacité antiangineuse de l'ivabradine se sont également poursuivies : après l'étude INITIATIVE qui montrait que cette molécule était aussi efficace que l'aténolol en monothérapie sur les

paramètres d'épreuve d'effort, une méta-analyse incluant 2 500 coronariens montre que l'importance de la réduction des crises angineuses sous ce traitement existe dans toutes les catégories de coronariens stables, quels que soient l'âge, la sévérité de l'angor, les antécédents ou pathologies associées. La réduction chronotrope est d'autant plus grande que la fréquence cardiaque initiale est élevée, atteignant un plateau limitant le risque de bradycardie excessive. Tar-diff [3] a montré son efficacité additive (5 mg × 2 pendant 2 mois puis 7,5 mg les 2 mois suivants) à l'aténolol 50 dans l'étude ASSOCIATE sur les paramètres des épreuves d'effort de 888 patients angineux (durée totale de l'épreuve d'effort augmentée de $24,3 \pm 65,3$ secondes par rapport à $7,7 \pm 63,8$ secondes sous placebo avec une réduction conjointe du temps d'apparition de l'angor et du sous-décalage significatif de ST). La bradycardie induite en fin d'effort atteint $11,3 \pm 13,2$ battements par minute sous ivabradine. Outre l'indication évidente en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêtabloquants, il semble logique d'introduire l'ivabradine en cas d'angor résiduel en association au bêtabloquant en l'absence de bradycardie excessive. La fréquence cardiaque de repos apparaît d'ailleurs de plus en plus comme non seulement un simple marqueur mais également un authentique facteur de risque d'événement coronarien ultérieur. Abaisser la fréquence cardiaque de repos prévient la dysfonction endothéliale et ralentit les processus d'athérosclérose [4].

Dans le domaine thérapeutique, ici préventif, l'étude AAA (*Aspirine Asymptomatic Atherosclerosis*), présentée à l'ESC de Barcelone [5], ne confirme pas l'intérêt d'une prise d'aspirine dans l'optique d'une diminution des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Cette

étude réalisée en Ecosse a recruté 28 980 sujets âgés de 50 à 75 ans et randomisé 3 550 d'entre eux ayant un IPS bas entre aspirine et placebo. Le bénéfice préventif observé sur les médecins américains il y a plusieurs années n'est donc pas ici retrouvé. En prévention secondaire, l'étude EUROASPIRE III [6] montre que, malgré des progrès sur les chiffres lipidiques, le taux de fumeurs, les chiffres tensionnels et la proportion d'obésité et de diabète restent très élevés.

Enfin, parmi les nouveautés thérapeutiques, plusieurs études expérimentales avaient montré l'intérêt de l'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase qui améliore le couplage électromécanique myocardique en cas d'insuffisance cardiaque, impliquant une réduction en oxygène du myocarde par ce produit. Par ailleurs, l'allopurinol pourrait montrer une amélioration de la fonction endothéliale et une réduction du stress oxydatif chez les patients coronariens. Les auteurs du travail [7] ont donc réalisé un essai en double aveugle de l'allopurinol (600 mg par jour *versus* placebo) chez 60 patients coronariens stables pendant 12 semaines. La durée d'exercice, le délai avant l'apparition d'une ischémie d'effort autorisent donc ce traitement dans l'angor stable, en complément avec les traitements classiques.

Etudes épidémiologiques

Chaque année livre également son lot d'études épidémiologiques concernant l'espérance de vie ou le risque cardiovasculaire en fonction des facteurs de risque présents à l'entrée. L'étude WHITE HALL STUDY [8] est dans cette lignée, avec un nombre de sujets inclus impressionnant (18 863) et un suivi de près de 38 ans ! A l'époque cependant, les facteurs de risque analysés étaient relativement simplistes (fumeur ou

non, cholestérol élevé ou non, tension artérielle anormale ou non) ; aucune donnée sur l'exercice physique ou la condition physique à l'entrée. Il n'empêche que la présence de ces seuls trois facteurs de risque diminue l'espérance de vie de 10 à 15 ans quand ils sont présents à l'âge de 50 ans.

Les liens entre dépression et maladie coronaire sont bien établis. A l'opposé, ceux existant entre la "joie de vivre" et la mortalité cardiovasculaire, en tout cas chez les hommes japonais, ont été établis et publiés l'an passé dans *Circulation* [9].

Deux grandes études évaluant la revascularisation coronaire ont été publiées en 2009

1. BARI 2D

Ses résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* [10] et *Circulation* [11]. Ce suivi de 5,3 ans concerne les patients diabétiques de type II ayant une coronaropathie relevant d'une revascularisation et une ischémie documentée. Après que les équipes médico-chirurgicales de chaque centre eurent déterminé le meilleur traitement de revascularisation (pontage ou angioplastie), une randomisation des patients au seul traitement médical (avec possibilité cependant secondaire de revascularisation différée si nécessaire) ou une stratégie de revascularisation immédiate, et associée parallèlement à une randomisation des traitements anti-diabétiques (entre traitements insulino-sensibilisateurs – metformine, thiazolidinedione – ou insulino-sécrétagogue [sulfonylurée]) a été effectuée.

Les antécédents de revascularisation, les lésions du tronc commun, les atteintes hépatiques et rénales sévères ou une HBA1c > 13 %, ainsi qu'une

insuffisance cardiaque de classe III ou IV, étaient des critères d'exclusion. Le critère principal était le décès de toute cause [10] et les autres critères secondaires détaillaient les événements cardiovasculaires [11].

Les résultats ne montrent pas de différence des deux stratégies de revascularisation immédiate ou différée dans le bras angioplastie. La chirurgie réduit le risque de décès et d'infarctus par rapport au traitement médical seul; la mortalité dans le bras angioplastie est de 8 %, et de 4,9 % dans le groupe chirurgical. Les patients opérés avaient pourtant un nombre de vaisseaux occlus et d'atteintes tritrunculaires plus élevé. Les interventions médicales étaient très efficaces dans cette étude (cholestérol, chiffres tensionnels, HbA1c nettement abaissés), avec un taux d'événements cardiovasculaires graves relativement assez faible. L'étude confirme que chez le diabétique l'option chirurgicale doit rester préférentielle, en raison d'un nombre plus élevé de thrombose de stent, du caractère plus diffus des lésions athéromateuses et plus sévère de la dysfonction endothéliale.

2. L'étude ARTS II [12]

Le suivi à 5 ans de cette étude non randomisée, comparant les résultats des stents actifs (Cypher) à une série historique (ARTS I) qui comparait la chirurgie par pontages aux stents non actifs, a enrôlé 607 patients. Dans ce groupe, la survie sans décès, IDM, AVC est de 87,1 % vs 86 % ($p = 0,1$) dans le groupe pontage et de 81,9 % ($p = 0,007$) dans le groupe des stents nus. Les stents actifs diminuent considérablement les événements cardiovasculaires majeurs (27,5 % vs 41,5 %) mais qui restent plus élevés que dans le groupe chirurgical (21,1 %; $p = 0,02$). Le nombre de thromboses, probables de stent actif à distance reste inquiétant (3,8 %).

Les polémiques concernant la stratégie de revascularisation du tronc gauche continuent; Park [13] demande ainsi la révision des recommandations qui font de l'angioplastie du tronc gauche non protégé une indication de classe III. Plusieurs registres et travaux font état, en effet, de bons résultats immédiats et à moyen terme. Quant aux recommandations de l'HAS [14] sur l'utilisation des stents actifs – dont le prix reste prohibitif – malgré leurs avantages évidents en termes de resténose, ils ont fait l'objet de nombreux commentaires, souvent critiques vis-à-vis des marques préconisées pour certaines indications.

Si le traitement médical semble pouvoir rivaliser en termes de mortalité au long cours avec les techniques de revascularisation, cela sous-entend une prise en charge médicamenteuse et des mesures hygiéno-diététiques efficaces et bien conduites, parmi lesquelles les bénéfices de la pratique régulière d'une activité physique et un régime adapté [15, 16] sont essentiels. La durée optimale (arrêt du clopidogrel 1 an après angioplastie?) du double traitement antiagrégant plaquettaire reste en suspens dans l'attente de plusieurs études randomisées en cours (OPTIDUAL notamment en France). L'arrivée du prasugrel changera probablement les données, bien qu'actuellement ce nouvel antiagrégant plaquettaire ne concerne que les situations cliniques instables.

Coroscanner

Plusieurs publications ont revu l'intérêt du coroscanner dans l'angor stable, dont les limites sont à nouveau précisées dans la mise au point française de Cazalas [17]; les caractéristiques intrinsèques de résolution temporelle et spatiale restent encore inférieures à celles de l'angiocoronarographie, ren-

dant délicate et inappropriée la quantification de la sévérité des lésions détectées avec une tendance à surestimer le degré de rétrécissement luminal, particulièrement en cas de calcifications associées. Les indications retenues actuellement concernent les patients symptomatiques stratifiés en termes de probabilité prétest de maladie coronaire et s'articulent autour de la faisabilité ou non d'un test d'effort ou dans les cas de figure de tests d'ischémie non interprétables ou équivoques. L'examen reste peu approprié pour les patients à haute probabilité prétest.

La mise au point annuelle publiée dans le *JACC* sur les processus d'athérosclérose fait état des progrès dans la connaissance de l'évolutivité et des thérapeutiques en cours [18], notamment dans l'angor stable.

Bibliographie

1. DALY CA *et al.* Euro Heart Survey Investigators. Differences in presentation and management of stable angina from East to West in Europe. *Int J Cardiol*, 2008; 125: 311-8.
2. CARPEGGIANI C *et al.* Long term prognosis in stable angina; medical treatment or coronary revascularisation in younger than 70 years? *Intern J Cardiol*, 2009. [Epub ahead of print]
3. TARDIF JC *et al.* Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy. *Eur Heart J*, 2009; 30: 540-8.
4. CUSTODIS F *et al.* Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improve endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Circulation*, 2009; 117: 2377-87.
5. FOWKES G *et al.* AAA study finds no benefit of aspirin in asymptomatic atherosclerosis. *ESC Barcelona*, 2009.
6. KOTSEVA K *et al.* Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of Euroaspire I, II, III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373: 929-40.
7. NOMAN A *et al.* High dose allopurinol time to exercise induced ischemia in chronic stable angina. *Heart*, 2009; 95: 80.

8. CLARKE R *et al.* Life expectancy in relation to cardiovascular risk factors: 38 years follow up of 19 000 men in the White Hall Study. *BMJ*, 2009 ; 339 : b3513. doi: 10.1136/bmj. b3513.
9. SHIRAI K *et al.* Perceived level of life enjoyment and risks of cardiovascular disease incidence and mortality. *Circulation*, 2009 ; 120 : 956-63.
10. BARI 2D study group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *NEJM*, 2009 ; 360 : 2503-15.
11. CHAITMAN BR *et al.* The impact of different treatment strategies on cardiac deaths and MI in patients with type 2 diabetes and stable angina. *Circulation*, 2009 ; 120 : 2529-4.
12. SERRUYS PW *et al.* 5 years clinical outcomes of the ARTS II of the sirolimus sluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Med*, 2010 ; 55 : 1093-101.
13. PARK SJ *et al.* Percutaneous coronary intervention with stent implantation versus coronary artery bypass surgery for treatment of left main coronary disease. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009 ; 2 : 59-68.
14. Stents coronaires actifs: les conclusions de la Haute Autorité de Santé. Etude d'évaluation des technologies de santé - 19/2/2010.
15. VOLTERRANI M, AGOSTONI P *et al.* The GOSPEL study. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2009 ; 10 : 419-21.
16. APULLAN FJ *et al.* Usefulness of self reported leisure time activity to predict long term survival in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2008 ; 102 : 375-9.
17. CAZALAS G *et al.* Comparaison du scanner 64 détecteurs et de la coronarographie dans la détection des sténoses coronariennes chez les patients porteurs d'angor stable. *J Radtol*, 2009 ; 90 : 1055-66.
18. SANZ J *et al.* The year in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 1487-98.

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