

Traitement médicamenteux de l'angine de poitrine stable

Du classique et du nouveau

Micha T. Maeder^a, Reto P. Engel^{a,b}, Hans Rickli^a

^a Fachbereich Kardiologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen, ^b Kardiologische Praxis, St. Gallen

Quintessence

- Le traitement médicamenteux de la cardiopathie ischémique stable vise l'amélioration du pronostic par la réduction des infarctus du myocarde et des décès d'origine cardiovasculaire, ainsi que la diminution des symptômes, dont ceux de l'angine de poitrine en première ligne.
- Pour des raisons pronostiques, il faut traiter chaque patient avec de l'acide acétylsalicylique, une statine et, dans les cas d'antécédent d'infarctus, d'insuffisance ventriculaire gauche et/ou d'insuffisance cardiaque, avec un inhibiteur de l'ECA et un bêtabloquant.
- L'évolution de l'angine de poitrine peut être influencée favorablement par des médicaments qui réduisent la quantité d'oxygène nécessaire à la fonction myocardique et/ou améliorent le débit sanguin dans le site ischémique. Les médicaments anti-angineux les plus courants sont: les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques et les dérivés nitrés. Les stimulateurs des canaux calciques (nicorandil) et les inhibiteurs du nœud sinusal peuvent toutefois également se prescrire en complément en deuxième ligne. Une substance à action métabolique (la ranolazine) est à disposition en Suisse depuis octobre 2010.*
- Il faudrait adapter individuellement le traitement anti-angineux aux besoins individuels de chaque patient.

Introduction

Le traitement des patients avec angine de poitrine stable – on désigne sous ce nom l'ensemble des cardiopathies ischémiques (CI) chroniques en exceptant le syndrome coronarien aigu – poursuit deux buts principaux: 1) l'amélioration du pronostic par la prévention de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque et de l'issue fatale, et 2) la réduction des symptômes, ou du moins l'amélioration de la tolérance à l'effort [1–3]. On peut atteindre ces objectifs en recourant à des mesures non médicamenteuses d'ordre général, à une thérapie médicamenteuse individuelle, ainsi qu'à des interventions de revascularisation chez certains patients sélectionnés. Cet article se propose de décrire la thérapie médicamenteuse faisant partie intégrante du traitement de tous les patients atteints de CI, que l'approche primaire soit d'ordre conservateur ou invasif. Comme condition préalable il faut se faire une bonne représentation de la stratégie primaire, déterminée par un diagnostic approprié et une stratification des risques [4–7]. Les points d'attaque médicamenteux comportent 1) les coronaires, 2) les processus de «reconstruction du ventricule gauche» après infarctus et 3) l'ischémie myocardique. Les mesures d'ordre général (tab. 1 ↻) et les médicaments (tab. 2 ↻) agissant sur les deux premiers plans revêtent une signification pronostique et il est donc «obligatoire» de procéder à une prescription appropriée

(de même lorsqu'il s'agit de patients revascularisés ou en voie de l'être). En ce qui concerne les médicaments dont l'effet est purement anti-ischémique (tab. 3 et 4 ↻), il n'existe en général pas d'évidence de leur intérêt pronostique.

Athérosclérose coronarienne

Principe

La CI est une maladie complexe, athérosclérotique, progressive. On peut influencer son caractère par une prévention secondaire cohérente non médicamenteuse et médicamenteuse. Il faut alors tenir compte de la quantité et de la composition des plaques, ainsi que de la vulnérabilité qui en découle et de la dysfonction endothéliale, car ces éléments jouent probablement un rôle important. Les ruptures de plaques entraînant des thromboses coronariennes et des infarctus n'apparaissent pas forcément en premier sur le site de plaques hautement sténosantes auparavant, mais souvent sur des plaques peu sténosantes et instables. On part du principe que la prévention secondaire, médicamenteuse et non médicamenteuse (traitement vasculoprotecteur), est capable de réduire la quantité de plaques et que son rôle particulier est de stabiliser ces dernières. En outre, elle améliore la fonction endothéliale.

Modifications du style de vie

On ne soulignera jamais assez que la gestion non médicamenteuse des facteurs de risque constitue la base de tout traitement de CI (tab. 1).

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et anticoagulation orale

L'acide acétylsalicylique (AAS) entraîne une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase 1 qui provoque à son tour l'inhibition de la production de thromboxane A2 et de l'activation des plaquettes: il contribue ainsi à la réduction de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints de CI. Le dosage idéal se situe entre 75 et 150 mg par jour.

Abréviations

AAS	acide acétylsalicylique
ACO	anticoagulation orale
ARA	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
CI	cardiopathie ischémique
ECA	enzyme de conversion de l'angiotensine
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
HDL	«high density lipoprotein»
LDL	«low density lipoprotein»

* La version Internet de cet article a été actualisée parce que la ranolazine a été introduite sur le marché suisse pendant l'impression de ce numéro du FMS.



Micha T. Maeder

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Tableau 1. Gestion globale des facteurs de risques, y compris des mesures non pharmacologiques (selon [1–3]).

Mesure/facteur	Observation/objectif
Formation du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la gestion des facteurs de risques • Améliorer l'adhésion thérapeutique grâce à une meilleure transmission de la connaissance de la maladie • Manière de procéder en cas d'angine de poitrine de repos: instruire le patient sur l'utilisation correcte des dérivés nitrés sublinguaux, lui faire connaître les effets secondaires des dérivés nitrés et la prévention de ces effets, et lui montrer comment utiliser les dérivés nitrés en prophylaxie; expliquer le comportement à adopter en cas de persistance de l'angine de poitrine de repos
Activité physique	<ul style="list-style-type: none"> • 30 à 45 (60) minutes d'activité physique quotidienne, le plus grand nombre possible de jours dans la semaine (endurance modérée complétée par une légère endurance d'effort) • Programmes sous supervision médicale (réadaptation) pour les patients à risque, participation à des groupes de maintenance cardiovasculaire
Alimentation/poids	<ul style="list-style-type: none"> • Régime méditerranéen • Consommation d'huile de poisson (oméga 3) au moins une fois par semaine • Régime de réduction pondérale en cas de surpoids (objectif: indice de masse corporelle entre 18,5 et 25 kg/m², périmètre abdominal <89 cm chez les femmes, <102 cm chez les hommes)
Tabac	Sevrage tabagique, éviter l'exposition à la fumée passive
Alcool	Sa consommation modérée a probablement un effet protecteur, alors que son excès augmente le risque cardiovasculaire
Grippe	La vaccination annuelle est recommandée
Stress	Réduction des facteurs de stress, exercices de relaxation
Hypertension	Traitement initial par inhibiteurs de l'ECA et bêtabloquants <140/90 mm Hg <130/80 mm Hg en cas de diabète ou de néphropathie
Dyslipidémie	Cholestérol LDL <2,6 mmol/l
Diabète	HbA1c <7%
Activité sexuelle	<ul style="list-style-type: none"> • Les rapports sexuels peuvent déclencher l'angine de poitrine, éventuellement prise préventive de nitroglycérine • La prise concomitante de dérivés nitrés et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase est contre-indiquée

En cas d'allergie, on peut recourir au clopidogrel, une thiéno-pyridine, à la dose de 75 mg/jour: il faut savoir que le clopidogrel fait appel à un mécanisme d'inhibition de l'agrégation thrombocytaire différent (inhibition irréversible du récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y₁₂). Considérant qu'au cours de l'évolution d'une CI, un patient présente une forte probabilité de passer par une phase d'instabilité demandant une bithérapie d'inhibition de l'agrégation thrombocytaire, par AAS et clopidogrel, il est recommandé de songer à une désensibilisation en cas d'allergie à l'AAS. La combinaison AAS+clopidogrel est bien éprouvée dans les cas suivants: après l'implantation d'un stent «nu» (traitement de 30 jours au moins), d'un stent à élution médicamenteuse (traitement de 6 à 12 mois), après un syndrome coronarien aigu (traitement d'une année) et après un pontage chirurgical (traitement d'une année). En présence d'indications d'anticoagulation orale (ACO), telle qu'une fibrillation auriculaire, des valves cardiaques mécaniques, un status post-embolie pulmonaire etc., la gestion est incertaine. Tandis que l'unanimité règne largement quant à une trithérapie (ACO, AAS et clopidogrel) après l'implantation d'un stent, d'une durée de un mois à une année selon le type de stent, il n'est pas tout à fait certain qu'une ACO suffise chez un patient atteint de CI, et il peut s'avérer nécessaire de la combiner avec de l'AAS. En particulier chez les patients avec une implantation de stent depuis plus d'une année, cette question n'est pas encore résolue. Les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire alternatifs, tels que le dipyridamole et le cilostazol, n'ont pas réussi à s'imposer en Europe. La ticlopidine, une autre thiéno-pyridine, est efficace, mais elle est supplantée par le clopidogrel en raison du risque

de neutropénie entre autres. Le rôle des nouveaux inhibiteurs d'agrégation plaquettaire tels que le prasugrel (encore une thiéno-pyridine) n'est pas suffisamment clair dans le profil stable de CI.

Traitement modificateur des lipides

Dans la prophylaxie secondaire de la CI, les statines sont associées à une réduction du risque relatif de quelque 30% par rapport à des événements coronariens et au décès, indépendamment de la valeur initiale des lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL). C'est pourquoi il faut traiter à vie par statine tous les patients atteints d'une CI établie [1, 2]. Le dosage de la statine doit suivre les résultats des études à grande échelle prouvant une influence favorable sur la réduction de la morbidité et de la mortalité, c'est-à-dire 40 mg/jour de simvastatine, 40 mg/jour de pravastatine ou 10 mg/jour d'atorvastatine. La valeur cible fixée en Suisse pour le cholestérol LDL s'élève actuellement à 2,6 mmol/l chez les patients atteints de CI. On a pu montrer qu'une réduction des LDL encore plus agressive au moyen d'un traitement à haut dosage (80 mg/jour d'atorvastatine, vs. 40 mg/jour de pravastatine, cholestérol LDL à 1,6 mmol/l vs. 2,5 mmol/l) diminuait une nouvelle fois le risque d'événements cliniques [8]. Plus prudentes que les directives suisses, les directives américaines ont fixé la valeur cible des patients à haut risque de CI à 1,8 mmol/l de cholestérol LDL [2]. Ces patients sont plutôt jeunes et avec une CI à l'état déjà avancé. Si l'objectif de LDL ne peut pas être atteint avec le dosage maximal d'une statine puissante (on part du principe que chaque doublement du dosage de statine entraîne une réduction supplémentaire du taux de cholestérol LDL de 6%), alors on peut

Tableau 2. Médicaments avec effet favorable sur le pronostic (selon [1–3]).

Médicament	Posologie	Indication	Observation
AAS	100 mg	Tous les patients avec CI	En cas d'ulcères gastro-intestinaux: en association avec des inhibiteurs de la pompe à proton, éventuellement avec éradication des <i>Helicobacter</i>
Clopidogrel	75 mg	<ul style="list-style-type: none"> En cas de contre-indication à l'AAS En association avec l'AAS après stenting (nu: un mois, actif: 6–12 mois), NSTEMI (12 mois), pontage coronarien (12 mois) 	Après la pose d'un stent, il ne faut jamais interrompre la bithérapie d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (AAS + clopidogrel)
Statines		<ul style="list-style-type: none"> Tous les patients avec une CI Cholestérol LDL <2,6 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> EI: myopathies et troubles de la fonction hépatique, à surveiller les taux de créatine kinase et d'enzymes hépatiques Potentiel d'interactions
Pravastatine	40–80 mg		
Simvastatine	40–80 mg		
Atorvastatine	10–80 mg		
Rosuvastatine	5–20 mg		
Inhibiteurs de l'ECA		<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle Dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG <40%) Insuffisance cardiaque Insuffisance rénale Diabète sucré Tous les patients qui ne sont pas classés dans la catégorie à risque faible (risque faible = revascularisé et facteurs de risque bien contrôlés) 	EI: toux irritative, angio-œdème, hyperkaliémie, péjoration de la fonction rénale, à surveiller le potassium et la fonction rénale
Enalapril	20–40 mg		
Lisinopril	10–20 mg		
Ramipril	5–10 mg		
Trandolapril	2–4 mg		
ARA		Indication pour un inhibiteur de l'ECA, en présence toutefois d'intolérance aux inhibiteurs de l'ECA	EI: cf. inhibiteurs de l'ECA (hormis toux et angio-œdème)
Valsartan	160–320 mg		
Losartan	150 mg		
Candésartan	8–16 (32) mg		
Eplérénone	25–50 mg	(Sans tarder) après un infarctus myocardique et dans toutes les situations suivantes: <ul style="list-style-type: none"> FEVG <40% Traitement par inhibiteur de l'ECA et bêtabloquant Insuffisance cardiaque ou diabète sucré Pas d'insuffisance rénale significative, hyperkaliémie 	EI: risque accru d'hyperkaliémie, à surveiller le potassium et la fonction rénale
Bêtabloquant		<ul style="list-style-type: none"> Après un infarctus myocardique Dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique Insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> Contre-indiqué en cas d'asthme, de maladie du sinus, de bloc AV de degré élevé Prudence en cas de BPCO, d'artériopathie périphérique obstructive, de bloc AV du 1^{er} degré
Métoprolol	100–200 mg		
Bisoprolol	5–10 mg		
Néбиволол	5–10 mg		
Carvédilol	25–50 mg		

ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; EI = effets indésirables; NSTEMI = *non-ST segment elevation myocardial infarction* (syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST).

atteindre une réduction supplémentaire souvent considérable par combinaison avec de l'ézétimibe à 10 mg/jour (inhibition de l'absorption entérale du cholestérol). On ne sait toutefois pas avec certitude s'il ne s'agit que d'une «cosmétique de LDL» ou si l'effet clinique est réel. L'ézétimibe a été fortement remis en question en raison de l'élévation du risque de carcinome qu'une étude avait soulevée [9]. Cependant une méta-analyse n'a pas pu confirmer ce résultat [10]. Par contre les statines et l'ézétimibe n'exercent presque aucune influence sur le cholestérol HDL ou «*High-density-Lipoprotein*», une autre lipoprotéine importante sur le plan du pronostic. Le torcetrapib, un inhibiteur des protéines de transfert d'ester de cholestérol fait effectivement monter le taux de cholestérol HDL [11], cependant il contribue aussi à l'augmentation de la pression artérielle [11], et il était associé à une mortalité et à une morbidité plus élevées [12]. Récemment, on a pu montrer chez les patients avec CI ou une pathologie équivalente, un faible taux de cholestérol LDL et un taux relativement faible de cholestérol HDL, que la niacine à effet retard pro-

voquait une augmentation du taux de cholestérol HDL, une réduction de celui de cholestérol LDL et des triglycérides, et une diminution de l'épaisseur intima-média de la carotide (qui constitue une mesure de substitution de l'extension de l'athérosclérose) [13]. Des études comprenant des critères d'évaluation sont actuellement en cours. On peut prendre en considération le recours isolé aux fibrates ou à la combinaison fibrates/statines particulièrement dans les hyperlipidémies familiales avec taux élevé de triglycérides. Il s'agit ici d'une thérapie individualisée sans preuve d'amélioration de pronostic chez les patients atteints de CI.

Influence sur le remodelage ventriculaire gauche

Principe

L'infarctus et un stimulus puissant de l'induction du remodelage du ventricule gauche, qui est un processus complexe pouvant entraîner une reconstruction défavorable de l'ensemble du ventricule gauche, avec une dilatation et une

Tableau 3. Principes du traitement anti-ischémique.

Il faut adapter le traitement par médicaments anti-angineux aux symptômes et aux besoins individuels du patient.

Les dérivés nitrés à durée d'action courte représentent le traitement de première intention chez tous les patients avec des symptômes aigus.

Les effets des médicaments appartenant à différentes classes peuvent s'additionner.

Il faut augmenter le dosage d'une substance anti-angineuse avant de la compléter par un deuxième médicament.

Même s'il n'existe pas de règles fixes pour les combinaisons médicamenteuses, il faut faire preuve d'une certaine prudence avec certaines d'entre elles (par ex. entre les bêtabloquants et les non-dihydropyridines lorsque la fréquence cardiaque est déjà faible, ou entre le diltiazem et la ranolazine en raison de leur interaction).

Lorsque les douleurs persistent malgré une bithérapie anti-angineuse, l'administration d'une troisième substance anti-angineuse n'améliore généralement pas la situation. En général, ces patients devraient bénéficier d'une revascularisation par cathétérisme ou par voie chirurgicale.

dysfonction dépassant la taille de l'infarctus initial. Le traitement médicamenteux post-infarctus vise à prévenir un remodelage défavorable et l'insuffisance cardiaque qui peut en découler. C'est ici que le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique viennent à jouer un rôle-clé.

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les patients avec un status post-infarctus et une fraction d'éjection ventriculaire gauche limitée (FEVG) tirent profit du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), indépendamment de la présence ou non de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque. Les mécanismes couvrent à la fois une action sur le remodelage et une amélioration de la fonction endothéliale. Il faut traiter par inhibiteur de l'ECA tous les patients souffrant de CI avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.

Tableau 4. Médicaments anti-ischémiques (selon [1–3]).

Médicament	Posologie	Indication	Observation
Bêtabloquants		Anti-angineux de première intention	<ul style="list-style-type: none"> Env. 15% des patients ne les tolèrent pas Contrôler l'effet par la fréquence au repos et à l'effort
Aténolol	100 mg		
Métoprolol	100–200 mg		
Bisoprolol	5–10 mg		
Inhibiteurs des canaux calciques		<ul style="list-style-type: none"> Constituent une alternative aux bêtabloquants Combinaison de dihydropyridine avec bêtabloquant Les inhibiteurs de canaux calciques sont également indiqués en cas de suspicion de composante vasospastique 	El: rétention de liquide (œdèmes malléolaires), céphalées, constipation (vérapamil)
Amlodipine	5–10 mg		
Nifédipine	30–60 mg		
Vérapamil	2 × 120 mg à 2 × 240 mg		
Diltiazem	2 × 90 mg à 1 × 240 mg (max.: 360 mg)		
Dérivés nitrés à durée d'action courte		Traitement d'une crise aiguë	<ul style="list-style-type: none"> El: céphalées, vertiges, flush Respecter l'intervalle libre de dérivés nitrés La combinaison avec des IPDE est contre-indiquée
Trinitrate de glycéryle	Gélules 0,8 mg 2 bouffées (0,8 mg)		
Dérivés nitrés à durée d'action longue		Traitement de fond, en combinaison avec d'autres anti-angineux	
Mononitrate d'isosorbide	40–60 mg		
Dinitrate d'isosorbide	1–2 × 100 mg		
Trinitrate de glycéryle (transdermique)	5–10 mg/24 heures		
Molsidomine	Forme retard, 1–3 × 8 mg	<ul style="list-style-type: none"> Pour un traitement de 24 heures (1–3 doses; pas d'accoutumance) Une dose pendant l'intervalle libre de dérivés nitrés 	El: identiques à ceux des dérivés nitrés
Nicorandil	2 × 10–20 mg	Traitement adjuvant, peut être combiné à des dérivés nitrés et à la molsidomine	<ul style="list-style-type: none"> El: ulcères gastro-intestinaux, pour le reste cf. dérivés nitrés La combinaison avec des IPDE est contre-indiquée
Ranolazine	2 × 375–1000 mg	Traitement adjuvant, peut être ajouté aux bêtabloquants, aux inhibiteurs des canaux calciques, aux dérivés nitrés	<ul style="list-style-type: none"> El: nausées et vertiges Contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère et de prise concomitante d'un antiarythmique de classe III (à l'exception de l'amiodarone) Potentiel d'interactions (CYP3A4)
Ivabradine	2 × 5–7,5 mg	Patients en rythme sinusal qui ne supportent pas les bêtabloquants ou chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués	<ul style="list-style-type: none"> El: phosphène (fréquent mais transitoire) Contre-indiquée en cas de maladie du sinus, de CI aiguë, d'insuffisance cardiaque avancée

El = effets indésirables; IPDE = inhibiteurs de la phosphodiesterase.

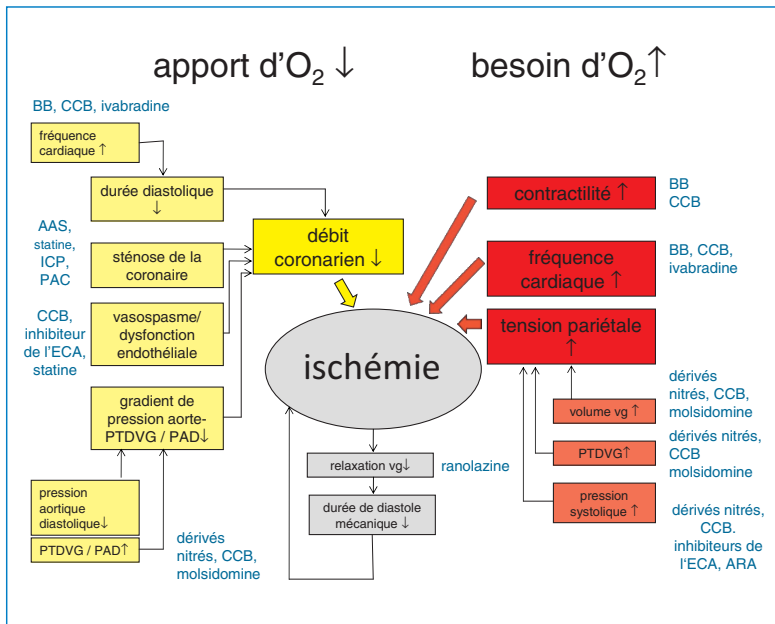


Figure 1
 Mécanismes de l'ischémie et points d'attaque du traitement anti-ischémique (bleu = mesures/médicaments anti-ischémiques).
 PAC = pontage aorto-coronarien; CCB = inhibiteurs des canaux calciques («calcium channel blocker»); PTDVG = pression télédiastolique ventriculaire gauche; PAD = pression auriculaire droite; ICP = intervention coronarienne percutanée; BB = bêta-bloquant.

tique, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, de diabète sucré ou d'insuffisance rénale chronique [1, 2]. Il n'est pas certain qu'il faille traiter les autres patients avec CI par inhibiteur de l'ECA. L'étude HOPE (ramipril) [14] et l'étude EUROPA (périndopril) [15] ont montré que les patients avec CI ou équivalent, sans insuffisance cardiaque et sans dysfonction ventriculaire gauche profitaient également du traitement avec inhibiteurs de l'ECA. L'étude PEACE [16], par contre, n'a montré aucun effet des inhibiteurs de l'ECA (CI, FEVG $\geq 40\%$; trandolapril). Les patients de l'étude PEACE présentaient un risque de base plus faible que les patients HOPE et EUROPA (davantage de statines, davantage de revascularisations), ce qui a conduit à l'interprétation selon laquelle les patients CI avec FEVG normale et facteurs de risque bien contrôlés ne profitent pas d'un inhibiteur de l'ECA [17]. Une autre interprétation consiste à imputer ce résultat à l'existence de différences entre les substances [17]. Les directives recommandent un inhibiteur de l'ECA à tous les patients CI qui ne sont pas à faible risque (tab. 2), mais elles notent également qu'il n'est pas faux de traiter par un inhibiteur de l'ECA tous les patients avec CI [2], ou du moins tous les patients avec CI et angine de poitrine [1]. Chez les patients en post-infarctus myocardique, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) exercent un effet équivalent à celui des inhibiteurs de l'ECA [18]. Le recours aux ARA n'est pas recommandé en première intention, mais

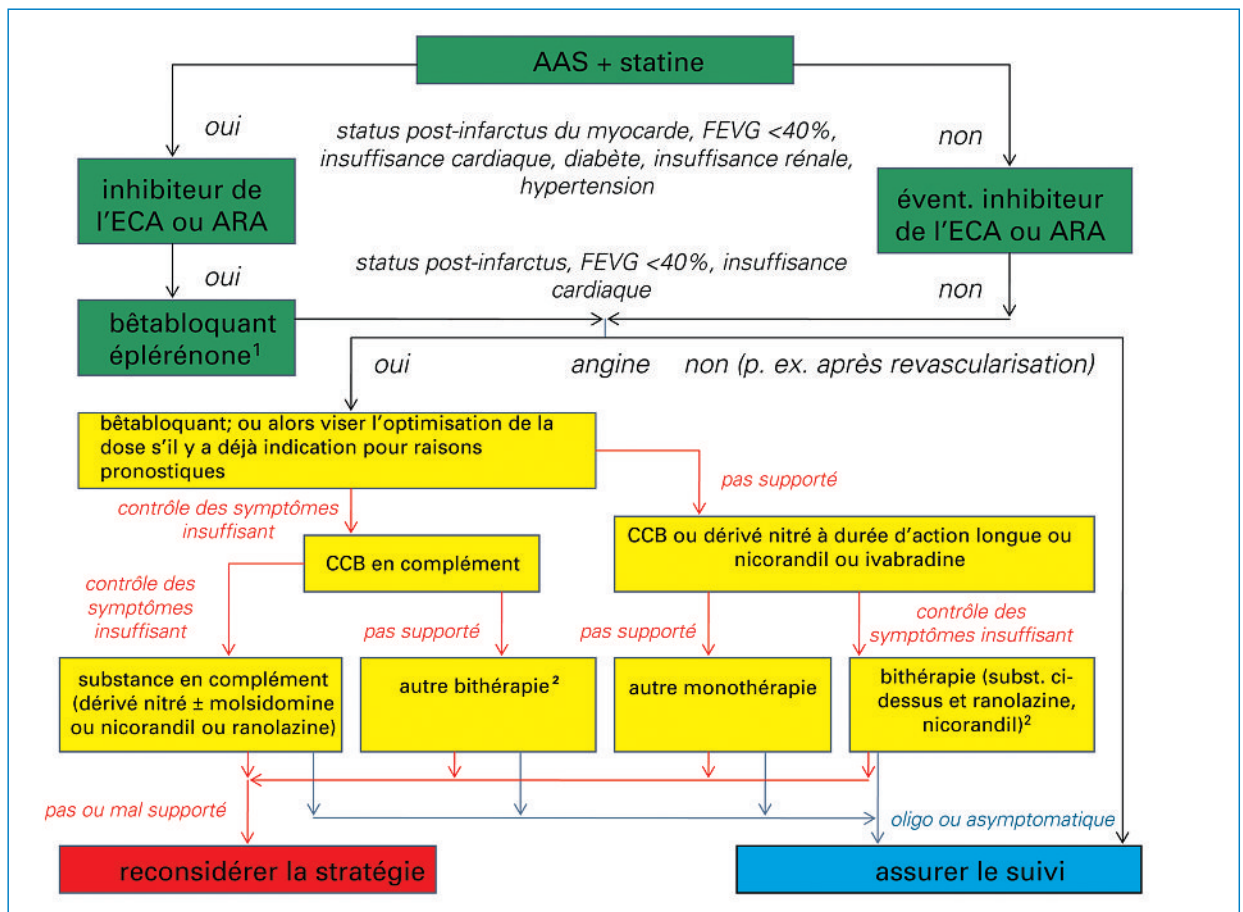


Figure 2
 Schéma du traitement de la CI stable. Sur le plan de la prescription, la coloration distingue les médicaments importants sur le plan pronostique (vert) de ceux qui sont efficaces sur le plan symptomatique (jaune). CCB = «calcium channel blocker».
 1 L'efficacité de l'éplérénone n'est démontrée que si le traitement est initié dans les 14 jours suivant un infarctus.
 2 Le choix des combinaisons de médicaments s'oriente selon des critères cliniques et des contre-indications.

en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'ECA. La combinaison entre inhibiteurs de l'ECA et ARA n'exerce pas d'effet multiplicateur [18].



Les patients ayant subi un infarctus important (FEVG <40% entre 3 et 14 jours après l'infarctus), insuffisance cardiaque ou diabète sucré et traitement d'arrière plan optimal (86% d'inhibiteur de l'ECA ou d'ARA, 75% de bêtabloquant) peuvent tirer profit d'un traitement à base d'éplérénone (un antagoniste de l'aldostérone) en termes de morbidité et de mortalité [19]. Les directives américaines [2], mais non les directives européennes [1], recommandent par conséquent ce traitement pour les patients post-infarctus avec FEVG <40%, inhibiteurs de l'ECA, bêtabloquants, mais sans insuffisance rénale avancée et sans hyperkaliémie. Cependant l'efficacité de l'éplérénone est encore incertaine si le traitement commence plus tard que 14 jours après l'infarctus. Une étude échocardiographique a montré que chez les patients post-infarctus (avec une FEVG moyenne de 38%), un inhibiteur de l'ACE ou un ARA, l'aliskiren (un inhibiteur direct de la rénine) était sans impact sur le remodelage du ventricule gauche, mais provoquait un accroissement d'effets secondaires (hypotension, troubles de la fonction rénale, hyperkaliémie) [20].

Bêtabloquants

Les bêtabloquants exercent un effet anti-ischémique, abaissent le tonus sympathique, provoquent un remodelage favorable du ventricule gauche et réduisent le risque d'arythmie. Chez les patients post-infarctus, le résultat du traitement bêtabloqueur s'exprime par une réduction d'environ 30% du risque de réinfarctus et de décès. En outre, les bêtabloquants sont maintenant confirmés dans le traitement de tous les patients avec insuffisance cardiaque et FEVG limitée. C'est pourquoi le traitement bêtabloqueur est recommandé sans limitation de durée pour tous les patients post-infarctus avec dysfonction asymptomatique ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque [1, 2]. Le métoprolol est bien étudié pour ce type de patients. Sur le plan de l'insuffisance cardiaque, ce sont le bisoprolol, le carvedilol et le nébivolol qui ont été étudiés avec le plus de précision. Quant à l'aténolol, il faudrait y renoncer pour autant que l'indication ne soit pas purement anti-ischémique (voir plus bas).

Traitement de l'ischémie

Principe

L'ischémie myocardique survient lorsque l'équilibre entre besoin et apport d'oxygène est rompu. Si la sténose est significative, l'apport et/ou la réserve d'apport sont réduits: l'augmentation du besoin en cas d'effort physique peut alors entraîner une ischémie. Les facteurs déterminant l'apport et le besoin en oxygène, qui représentent les points d'attaque du traitement anti-ischémique, sont illustrés dans la figure 1 . Les recommandations générales de traitement médicamenteux anti-angineux sont présentées dans le tableau 3. Le schéma de prescription des différents médicaments dans le contexte clinique est présenté en figure 2 .

Bêtabloquants

Dans le traitement de l'ischémie myocardique, respectivement de l'angine de poitrine, les bêtabloquants exercent un effet de diminution sur la fréquence et la contractilité

cardiaques; par conséquent, ils réduisent la consommation d'oxygène du myocarde, rallongent la durée diastolique, et augmentent ainsi le débit coronarien. Bien que l'on n'ait jamais pu montrer que les bêtabloquants amélioraient le pronostic chez les patients avec angine de poitrine stable et FEVG normale ou presque normale, les bêtabloquants sont reconnus comme un traitement de première ligne de l'ischémie au vu des résultats d'études sur le post-infarctus [1]. Le profil des effets secondaires en est généralement surestimé, et il est en principe plus favorable que celui des inhibiteurs des canaux calciques. La bradycardie sinusale asymptomatique n'est pas une raison pour abaisser le dosage des bêtabloquants: elle exprime plutôt l'efficacité du médicament.

Inhibiteurs des canaux calciques

Les inhibiteurs des canaux calciques dilatent les artères systémiques et les artères coronaires et exercent leur effet anti-ischémique par diminution de la post-charge et augmentation du débit coronaire. Les inhibiteurs calciques non dihydropyridines (diltiazem, vérapamil) réduisent également la contractilité, la fréquence cardiaque et la transmission atrioventriculaire. Les dihydropyridines (amlodipine, nifédipine) entraînent également un effet inotrope légèrement négatif, par contre ils exercent une stimulation sympathique qui entraîne une légère augmentation de la fréquence cardiaque [1]. Les inhibiteurs des canaux calciques forment une alternative au traitement anti-angineux en cas d'intolérance aux bêtabloquants. On peut aussi les combiner aux bêtabloquants, ce qui entraîne un effet additif chez certains patients, mais pas chez tous. Précédemment, certaines études avaient signalé une augmentation des risques létaux sous inhibiteurs des canaux calciques: cette réaction était due à une nifédipine sans effet retard qui n'est plus en usage actuellement. Les inhibiteurs des canaux calciques à longue durée d'action sont neutres par rapport au risque de décès [21]. De plus les inhibiteurs des canaux calciques ont un excellent effet anti-hypertenseur et ils sont souvent utilisés chez des patients avec CI. L'étude INVEST a examiné des cas d'hypertension chez des patients CI chroniques (2/3 avec angine de poitrine; 6% avec insuffisance cardiaque): elle a conclu que le régime à base d'inhibiteurs des canaux calciques est équivalent à un régime à base de bêtabloquants [22]. Cette étude est cependant difficile à interpréter: en effet le régime à inhibiteurs des canaux calciques comprenait en même temps des inhibiteurs de l'ECA, et le régime à base de bêtabloquants était aussi basé sur un thiazide. En ce qui concerne l'abaissement de la pression artérielle, il faut savoir que chez les patients avec angine de poitrine la représentation graphique du risque létaux en fonction de la pression diastolique apparaît comme une courbe en forme de J, ce qui indique probablement une association entre une pression diastolique très basse et une insuffisance du débit sanguin coronarien [23]. C'est pourquoi, s'il est très agressif, l'abaissement de la pression artérielle peut s'avérer contreproductif dans une CI importante.

Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés provoquent avant tout une dilatation veineuse et, par conséquent, une diminution de la pré-charge cardiaque, mais ils induisent également une dilatation des artères systémiques et coronaires. Les gélules de trinitrate de glycéryle à durée d'action courte s'utilisent pour le trai-

tement de crises angineuses. Il faut instruire les patients sur les effets secondaires (vertiges, céphalées) et les mesures de précaution (s'asseoir avant de prendre le médicament) liés à ce traitement. En cas d'intolérance aux bêta-bloquants, on peut utiliser les dérivés nitrés à longue durée d'action pour le traitement de première intention ou en combinaison avec d'autres anti-angineux. Il faut absolument respecter un intervalle libre de dérivés nitrés pour prévenir l'accoutumance. Chez les patients sous dérivés nitrés à longue durée d'action (mais aussi sous molsidomine, nicorandil; cf. plus bas), les inhibiteurs de la phosphodiesterase (par ex. le sildénafil) sont contre-indiqués en raison du risque d'hypotension.

Molsidomine

La molsidomine est un donneur de monoxyde d'azote exerçant l'effet anti-ischémique de la même façon que les dérivés nitrés, par une augmentation de la capacité veineuse qui induit à son tour une réduction de la pré-charge, de la tension pariétale et des besoins en oxygène, sans entraîner d'accoutumance. On peut utiliser la molsidomine à longue durée d'action pendant l'intervalle libre de dérivés nitrés.

Nicorandil

Le nicorandil, un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré, provoque une vasodilatation des veines et des artères coronaires. On peut l'utiliser en addition à d'autres anti-angoreux pour le traitement de patients angineux. Le nicorandil est le seul anti-angineux pour lequel une amélioration du pronostic a été observée dans une étude [24]. Il faut toutefois relever que l'étude en question s'appuyait sur un critère d'évaluation assez élastique (hospitalisation pour douleurs thoraciques au niveau du cœur).

Ranolazine

La ranolazine est un médicament anti-ischémique à mécanisme d'action nouveau: il inhibe le courant sodique tardif (accru lors d'une ischémie myocardique), empêche ainsi l'inversion de l'échange sodium-calcium et l'accumulation cytosolique de calcium, et provoque par conséquent un effet anti-ischémique grâce à l'amélioration de la relaxation ventriculaire gauche et à l'allongement de la diastole mécanique [25]. La ranolazine entraîne un léger allongement de l'intervalle QT qui n'augmente apparemment pas le risque de torsades de pointes. La ranolazine n'exerce pas d'influence sur la fréquence cardiaque au repos et à l'effort. Plusieurs études cliniques ont montré que l'effet anti-ischémique de la ranolazine était similaire à celui de l'aténolol [26]. La ranolazine (2×750 mg par jour) exerce un effet anti-ischémique additionnel chez les patients prenant déjà de l'aténolol (50 mg/jour), de l'amlodipine (5 mg/jour) ou du diltiazem (180 mg/jour) [27]. L'étude MERLIN (patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST) n'a pas pu dégager d'effet significatif de la ranolazine contre placebo en s'appuyant sur un critère d'évaluation combiné regroupant la mort cardiovasculaire, l'infarctus myocardique et la récurrence ischémique. Elle a toutefois démontré la supériorité de la ranolazine en rapport avec un critère d'évaluation secondaire (récurrence ischémique) [28]. La ranolazine ne représente pas un médicament de première intention, mais elle entre en ligne de compte comme traitement adjuvant chez les patients souffrant d'angine de poitrine réfractaire, sous

prise en compte des contre-indications et des mesures de précaution (interactions). Curieusement, la ranolazine diminue l'HbA1c [29].

Ivabradine

Livabradine est un inhibiteur d'un canal ionique spécifique du nœud sinusal (canal I_f). Elle réduit la fréquence cardiaque au repos et à l'effort, et transmet son effet anti-ischémique par allongement de la diastole. Livabradine n'exerce aucune influence sur la conduction atrioventriculaire, le tonus sympathique, l'inotropisme et la tension artérielle. Livabradine (dosage cible: 7,5 mg/jour ou 10 mg/jour), l'aténolol (dosage cible: 100 mg/jour) [30] et l'amlodipine (10 mg/jour) [31] exercent tous trois des effets anti-ischémiques similaires. Par conséquent, l'ivabradine représente une alternative pour le traitement anti-angineux des patients chez lesquels une thérapie par bêtabloquant ou par inhibiteur des canaux calciques n'est pas indiquée. Le rôle de l'ivabradine dans le traitement adjuvant n'est pas encore clair, car il se pourrait aussi que ces patients bénéficient tout simplement d'un blocage bêta plus intense. L'étude BEAUTIFUL [32], qui portait sur des CI avec FEVG $<40\%$ avec ou sans symptômes d'insuffisance cardiaque (majorité sous bêtabloquants), n'a pu détecter aucun avantage lié à l'ivabradine par rapport aux critères d'évaluation, à savoir les taux de décès ou d'hospitalisation pour infarctus ou insuffisance cardiaque. Par contre, l'ivabradine a permis de réduire l'incidence des hospitalisations pour infarctus ou revascularisation myocardique chez les patients présentant une fréquence cardiaque initiale ≥ 70 /min [32].

Commentaire pour la mise sous presse

Un tout nouveau principe de traitement anti-ischémique a été testé avec succès en clinique dans une étude pilote, à savoir la réduction de la quantité d'oxygène nécessaire à la fonction myocardique par inhibition de la Xanthine oxydase. Un traitement à haute dose avec Allopurinol (600 mg/j) pendant 6 semaines a donné par rapport au placebo une prolongation de temps sans ischémie (segment ST et symptômes) et de la durée globale de charge à l'ergomètre [33]. On attend avec impatience plus de données sur le sujet.

Correspondance:

PD Dr Hans Rickli
 Chefarzt Fachbereich Kardiologie
 Department Innere Medizin
 Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacherstrasse 95
 CH-9007 St. Gallen
hans.rickli@kssg.ch

recommandées

- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27:1341–81.
- Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2007;116:2762–72.
- Cassar A, Holmes DR, Rihal C, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84: 1130–46. La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris: Altbewährtes und Neues /

Traitement médicamenteux de l'angine de poitrine stable: du classique et du nouveau

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–81.
- 2 Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2007;116:2762–72.
- 3 Cassar A, Holmes DR, Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1130–46.
- 4 Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit – Teil 1: Generelles Testprinzip. *Praxis (Bern 1994)*. 2009;98:1059–66.
- 5 Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit – Teil 2: Belastungs-EKG und Myokardperfusionsszintigraphie. *Praxis (Bern 1994)*. 2009;98:1067–74.
- 6 Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit – Teil 3: Stress-Echokardiographie und kardiale Magnetresonanztomographie. *Praxis (Bern 1994)*. 2009;98:1075–81.
- 7 Maeder MT, Zellweger MJ. Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit – Teil 4: Computertomographie und Koronarangiographie. *Praxis (Bern 1994)*. 2009;98:1083–90.
- 8 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
- 9 Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
- 10 Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357–66.
- 11 Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304–16.
- 12 Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301–10.
- 13 Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113–22.
- 14 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–53.
- 15 Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–8.
- 16 Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058–68.
- 17 Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction—may they rest in PEACE? *N Engl J Med*. 2004;351:2115–7.
- 18 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–906.
- 19 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
- 20 Solomon S. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with left ventricular dysfunction: ASPIRE (abstract ACC 2010). Website <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/acc10.asp> (zugegriffen am 26.3.2010).
- 21 Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:356–65.
- 22 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–16.
- 23 Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1827–34.
- 24 Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1269–75.
- 25 Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:222–6.
- 26 Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375–82.

- 27 Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309–16.
- 28 Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775–83.
- 29 Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;119:2032–9.
- 30 Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529–36.
- 31 Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007;67:393–405.
- 32 Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807–16.
- 33 Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161–7.