

ANGOR INSTABLE

Professeur A. BELHANI

Service de Cardiologie – Hôpital Charles Nicolle - Tunis

I - DEFINITION - GENERALITES

- Alors que l'IDM et l'angor stable sont des entités cliniques connues depuis longtemps, il a fallu attendre 1923 pour qu'apparaisse dans la littérature un syndrome de gravité intermédiaire décrit par Wearn correspondant à l'angor instable.
- Ce syndrome clinique est très vaste et hétérogène souvent mal défini la meilleure preuve est la diversité des appellations utilisées pour désigner une même entité clinique : syndrome pré infarctus, syndrome de menace, angor Crescendo, angor aggravé, angor instable.
- Ce syndrome se caractérise par une ischémie myocardique sévère et transitoire dont les mécanismes physiopathologiques sont bien décrits, ils font intervenir dans la majorité des cas :
 - Une rupture de la plaque athéromateuse
 - Complicquée d'une thrombose coronaire plus ou moins occlusive
 - Souvent aggravé par des phénomènes spastiques.
- L'angor de Prinzmetal est considéré comme une entité clinique particulière où la composante spastique est quasi occlusive.
- En pratique 4 tableaux cliniques peuvent répondre à la définition de l'angor instable :
 - ① Angor d'effort de Novo
 - Angor aggravé
 - Angor de repos (y compris l'angor de Prinzmetal)
 - Angor du post infarctus qui traduit soit une récurrence in situ, soit l'extension à un autre territoire et impose une revascularisation en urgence (angioplastie ou pontage aorto-coronaire).

II – CLASSIFICATION

Face à la diversité des situations cliniques pouvant correspondre au diagnostic d'angor instable.

A) Classification de BRAUNWALD

- Est la plus utilisée
- Elle permet de mieux définir et de mieux stratifier les différentes circonstances cliniques de survenue de l'angor.
- Elle est axée sur :
 - La sévérité des manifestations cliniques
 - Les circonstances de survenue
 - L'intensité du traitement.

Classification selon Braunwald.

<i>Sévérité de l'angor</i>
Classe I: <ul style="list-style-type: none">• Angor de novo (datant de moins de 2 mois)• Angor sévère ou accéléré (survenant plus de 3 fois par jour)• Pas d'angor de repos pendant les 2 mois précédents Classe II: <ul style="list-style-type: none">• Angor de repos avec un épisode ou plus d'angor de repos survenu dans le mois précédant l'hospitalisation à l'exception des dernières 48 heures Classe III : <ul style="list-style-type: none">• Angor de repos avec une ou plusieurs douleurs dans les dernières 48 heures
<i>Circonstances cliniques</i>
Classe A Angor instable secondaire (facteurs aggravants fièvre, anémie...) Classe B Angor instable primaire (sans facteur aggravant) Classe C Angor instable post-infarctus (dans les 2 semaines suivant l'IDM)
<i>Intensité du traitement</i>
Classe 1 Absence ou traitement minime Classe 2 Traitement anti-angineux standard Classe 3 Traitement médical maximal incluant les dérivés nitrés par voie veineuse

- Une donnée qui n'existe pas dans cette classification et qui doit faire suspecter une forme sévère d'angor instable est la présence de signes électriques d'ischémie intercritique. A cet égard, une autre classification qui semble intéressante tient compte de ces données paracliniques :

B) Classification de CALVIN-KLEIN : 5 classes

Classe I :

A : Aggravation d'un angor ancien sans modification ECG intercritique.

B : Aggravation d'un angor ancien avec modification ECG intercritique

Classe II : Angor de Novo

Classe III : Angor récent de repos sans modification ECG

Classe IV : Angor récent de repos avec modification ECG

III – PHYSIOPATHOLOGIE

- Si la lésion athéromateuse concernant la circulation coronaire ou les autres territoires vasculaire vulnérable, se constituent généralement lentement le plus souvent sur plusieurs années, le début clinique de la maladie coronaire est le plus souvent brutal, sous forme d'un angor instable, d'un IDM ou d'une mort subite.

- Alors que les données concernant l'IDM sont abondants, aucun model expérimental d'angor instable n'a réellement été validé.

- Nos connaissance physiologique actuelles reposent sur les données cliniques, angiographiques, histologiques et anatomopathologique et notamment biochimiques. Schématiquement trois protagonistes principaux sont impliqués dans l'instabilité angineuse :

- ◆ la plaque athéromateuse instable.
- ◆ la vasoconstriction artérielle.
- ◆ la thrombose.

A) LA PLAQUE INSTABLE.

- La rupture de la plaque instable est un marqueur quasi constant de l'angor instable, que l'on se base sur les séries autopsiques ou sur l'aspect angiographique observé lors de coronarographies effectuées à la phase aiguë de ce syndrome.

- La thrombose en est une conséquence quasi inéluctable, deux questions se posent :

- ◆ Quelles sont les plaques à haut risque de rupture ?
- ◆ Quels sont les facteurs favorisant cette rupture ?

- De façon schématique, la plaque instable est caractérisée par:

- ◆ une sténose modérément serrée a la coronarographie se situant dans la fourchette de 30 à 75% de réduction du diamètre luminal.
- ◆ une lésion le plus souvent excentrique est irrégulière.
- ◆ une plaque molle, hétérogène riche en débris cellulaires.
- ◆ un continu de la plaque est le plus souvent à prédominance lipidique.
- ◆ la chape fibreuse recouvrant la zone lipidique est généralement fine.

- Le contraste entre les parties fibreuses, fines et les parties lipidiques molle explique l'instabilité tectonique des lésions athéromateuses à haut risque.

- Cette définition de la plaque menaçante est, bien sur, tirée d'observations a posteriori (à l'occasion de coronarographie itérative).

- Il n'y a pas pour l'instant de technique suffisamment discriminante pour pouvoir définir à priori chez un coronarien en phase de stabilité les sténoses à haut risque de rupture.

- Il n'y a donc pour l'instant pas encore de stratégie thérapeutique préventive spécifiquement ciblée sur ces lésions à haut risque.

- Il n'est ce pendant pas inconcevable que, dans un futur proche, les techniques d'imagerie ultrasonique ou la RMN (imagerie et spectrométrie) permettent cette individualisation ce qui, très probablement, modifierait profondément les indications actuelles de revascularisation préventive.

B) LA VASOCONSTRICTION

- La plaque instable représente le substratum anatomique de la rupture.

- Le facteur immédiatement précipitant est dans la majorité des cas représenté par:

- ◆ Un stress mécanique
- ◆ Un à coup hypertensif
- ◆ Le plus souvent une VC excessive

1) LE STRESS MECANIQUE:

Favorisant la rupture de plaque peut être de deux origines

a- endoluminal, tangentielle:

- Par exemple secondaire à l'augmentation de pression de perfusion.

- L'augmentation du stress pariétal endoluminal s'accompagne normalement d'une VD

réactionnelle liée à l'activation de la synthèse d'oxyde nitrique ou EDRF (facteur naturel libère par l'endothélium vasculaire relaxant et inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire, protecteur contre le spasme et la thrombose coronaire) par l'endothélium coronaire normal.

- En cas de pathologie athéromateuse, l'endothélium est altéré et ne peut plus synthétiser l'oxyde nitrique ; cette paralysie de l'adaptation endothéliale augmente donc les conséquences hémodynamiques du stress tangentiel et donc le risque de rupture.

b- extrinsèque :

- Lié à une hyperactivité des nerfs vasomoteur.

- la VC alpha adrénergique est fréquemment en cause dans les phénomènes de rupture de plaque.

- ◆ D'une part il existe au niveau des coronaires athéromateuses une augmentation de la densité en récepteur alpha 1 expliquant une réponse exagérée aux stimuli adrénérgiques physiologiques.
- ◆ D'autre part chez certain patient seulement il existe une hyperactivité des nerfs vasomoteurs sympathiques et parasympathiques pouvant au maximum aboutir au spasme occlusif vrai avec pour traduction clinique un angor de Prinzmetal.

2) LE PIC HYPERTENSIF

Peut être responsable d'une rupture de la plaque et entraîner un angor instable.

3) CERTAINES SUBSTANCES VC

- De nombreuses substances VC circulantes: prostaglandines, kinines et polypeptides sont susceptibles d'exercer un effet VC plus ou moins important, est donc un facteur déclenchant Bien établi de la rupture de plaque.
- les artères coronaires athéromateuses sont particulièrement sensibles à ces substances VC en particulier parce que la densité en vasavatorium est nettement plus importante au niveau des zones sténoses des grosses artères coronaires épicaudiques.
- Ainsi, s'il existe une plaque instable, la probabilité d'une rupture est élevée, les facteurs déclenchants étant nombreux : Qu'il s'agisse
 - ◆ D'une exagération de phénomènes parfaitement physiologique comme la variabilité tensionnelle ou la variabilité sympathique adrénérgique.
 - ◆ Ou bien de phénomène parfaitement pathologique comme le spasme neurogène ou de mise en jeu de substance VC circulantes.

C) LA THROMBOSE

- Le rôle d'une rupture de la plaque d'athérome dans la formation d'un thrombus intracoronaire est maintenant bien connu.
- cette rupture intinale semble compliquer plus souvent les plaques riches en lipides extracellulaires et pauvres en collagène, en cellule musculaire lisse et en calcium.
- l'exposition de l'intima à des substances thrombogéniques entraînent une agrégation et une activation plaquettaire avec, pour conséquence, la libération de facteurs d'hémostase et de croissance
- La fixation des plaquettes au sous endothélium se fait par l'intermédiaire de glycoprotéines. -
- L'expression de certains récepteurs membranaires plaquettaires (glycoprotéines 2b3a) entraîne des liaisons avec le collagène circulant, le facteur de willebrand et les fibronectines.

- Une stimulation de la coagulation va survenir par des phénomènes en cascade, aboutissant à la formation et à l'extension d'un caillot fibrino-plaquettaire.

IV – DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de l'angor instable est

- Essentiellement posé à l'interrogatoire
- L'examen physique ne contribue pas généralement au diagnostic.

A) Interrogatoire

1- Les douleurs thoraciques

- Ont les caractères habituels de l'angine de poitrine
- Mais ce sont les circonstances de survenue qui doivent attirer l'attention : elles peuvent survenir :
 - Au repos → angor de repos
 - Pour des efforts minimes → angor de Novo mais
 - Mais aussi, il peut s'agir de la destabilisation d'un angor pré-existant : douleur de plus en plus fréquente pour des efforts de moins en moins importants → angor CRESCENDO
- Ces douleurs sont plus longues et moins sensibles aux dérivés nitrés que dans l'angor stable. Ces tableaux doivent être absolument reconnus → risque d'infarctus du myocarde et de mort subite.

2- Facteurs de risque

- L'interrogatoire doit impérativement rechercher les facteurs de risque : Tabac, HTA, diabète, dyslipémie, hyperurécémie.
- L'existence ou l'absence de facteurs de risque est en effet très précieuse pour déterminer la conduite à tenir devant une douleur thoracique.

B) L'examen physique

- est souvent normal
- On recherchera des signes en faveur d'autres localisations de la maladie athéromateuse

C) Examens complémentaires

1 – L'ECG

a) ECG de repos : Intercritique

- est le plus souvent normal
- Lorsqu'il existe des anomalies, elles intéressent le plus souvent l'onde T ou le segment ST dans le territoire intéressé par l'ischémie.

b) ECG percritique

- Il est important d'obtenir un ECG pendant la crise de douleur thoracique
- Le tracé percritique permet
 - D'autentifier la nature ischémique des douleurs
 - De localiser le territoire ischémique.
- Il faut toujours en cas de douleur thoracique réaliser
 - Un tracé percritique
 - un tracé intercritique : quelques minutes après avoir administré des dérivés nitrés (même si le tracé percritique paraît normal).

En effet, dans certain cas

- Le tracé intercritique paraît anormal à type d'inversion de l'onde T
- Se normalise pendant les crises de douleurs thoraciques (on parle de pseudonormalisation de l'onde T).
- Si l'ECG percritique est normal, la probabilité d'insuffisance coronaire est faible sans être toutefois totalement nulle (face à la fugacité des signes électriques).

2) *Holter ECG*

- Si cet examen n'entre pas en pratique courante dans la stratégie diagnostique initiale, il a pu montrer l'incidence élevée d'événement ischémique asymptomatique dans l'angor instable.
- Une grande majorité des épisodes ischémiques enregistrés
 - Sont asymptomatiques
 - Seulement 9 % de ces épisodes sont accompagnés d'angor instable.
- En pratique , la lecture du segment ST suppose un enregistrement multipiste de haute qualité et un logiciel d'interprétation spécifique. Ces impératifs techniques sont loin d'être respecté en pratique.

3) Biologie

- L'absence d'élévation des enzymes cardiaques : CPK-MB est un critère important du diagnostic.
- Une élévation même modeste de ces enzymes est en faveur d'un IDM sans onde Q.
- Il existe à ce jour de nouveaux marqueurs des dommages myocardiques ce sont les isoformes cardiaque de la troponine I et T qui font considérer certains angors instables comme des infarctus rudimentaires.

4) L'Echo-trans-thoracique

Peut être utile pour certains diagnostics différentiels comme la péricardite aiguë, la myocardite, la dissection aortique ...

5) Tests d'effort : Epreuve d'effort, Thallium d'effort

- Sont contre indiqués pendant la période d'instabilité
- Après stabilisation depuis quelques jours, les tests d'effort peuvent être réalisés avec prudence (sous traitement médical)
- Ils ne sont pas utiles au diagnostic lorsque le tableau clinique est typique (mais ils peuvent apporter des éléments de pronostic).

6) Coronarographie

- Est très importante
 - Non seulement pour confirmer le diagnostic
 - Mais encore et surtout pour orienter la CAT en précisant la possibilité d'un geste de revascularisation (angioplastie ou PAC)
- La coronarographie permet de préciser :
 - Le siège des lésions au niveau des artères coronaires.
 - La sévérité des lésions : la sténose est dite significative si elle réduit la lumière du vaisseau de plus que 50 %.
 - Accompagnée de la ventriculographie elle permet d'apprécier la cinétique segmentaire et la FE qui sont des éléments importants pour le pronostic.
- Toutefois, lorsque la symptomatologie
 - N'est pas contrôlée par le traitement médical
 - La coronarographie doit être réalisée en urgence afin de réaliser un geste de revascularisation (avant la survenue d'IDM)

En résumé en cas d'angor instable, le diagnostic, le pronostic et la CAT reposent essentiellement sur 4 séries d'examen :

- ❖ **L'interrogatoire**
- ❖ **ECG de repos est percritique**
- ❖ **L'absence d'élévation enzymatique**
- ❖ **La coronarographie**

V – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- 1) *L'infarctus du myocarde*
- 2) *La dissection aortique*
- 3) *La péricardite aiguë*
- 4) *La myocardite aiguë*
- 5) *L'embolie pulmonaire*
- 6) *Autres diagnostics différentiels : les pleurésies, les pneumothorax, certains tableaux abdominaux aigus.*

VI – EVOLUTION ET PRONOSTIC

- Malgré un traitement médical bien conduit, l'angor instable peut se compliquer :
 - IDM → 10 % des cas
 - Décès → 1 à 8 % des cas selon les séries
- Le risque d'événements cardiaques graves décroît rapidement pendant le premier mois.
- Un certain nombre de données cliniques et paracliniques permettent de sélectionner les patients :
 - A haut risque
 - Qui doivent bénéficier d'un traitement agressif
 - Coronarographie rapide → geste de revascularisation
 - Indication aux nouvelles molécules antithrombotiques et anti ischémiques

A) Clinique et ECG

Un certain nombre de facteurs cliniques et électriques permettent d'évaluer le risque (faible, intermédiaire, grave)

- A cours terme

- D'événements cardiaques graves (décès, IDM)

- Donc de définir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée

Éléments cliniques du pronostic dans l'angor instable.

Risque élevé	Risque intermédiaire	Risque faible
<p><i>Au moins un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *douleur thoracique prolongée (>20 min) en cours *oedème aigu du poumon *angor avec apparition or majoration d'un souffle systolique d'insuffisance mitrale *douleur thoracique de repos, avec modifications dynamiques du segment ST>1mm *angor avec galop ou crépitations pulmonaires *angor avec hypotension 	<p><i>Pas d'élément du risque élevé et au moins un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *angor de repos résolutif *angor de repos (>20 min ou soulagé par le repos ou par les dérivés nitrés) angor avec modifications dynamiques des ondes T *angor nocturne *angor de novo invalidant dans les 2 semaines précédentes *ondes Q ou sous décalage du segment ST>1mm dans de multiples dérivations *age >65 ans 	<p><i>Pas d'élément du risque élevé ou intermédiaire et au moins un des éléments suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *augmentation de la fréquence de l'angor. de Sa sévérité ou de Sa durée *angor provoqué par un effort plus faible qu'auparavant (diminution du seuil ischémique) *angor de novo survenu avant les 2 semaines précédentes et dans les 2 mois *ECG normal ou inchangé

B) Enregistrement ECG continu = Holter

- Il existe une très nette corrélation entre
 - Importance ischémique → au Holter et
 - Le pronostic
- La majorité (~ 90 %) des épisodes ischémiques enregistrés au Holter sont silencieuses cliniquement

- Dans un groupe de patients en AI traités médicalement, le risque d'événement cardiaque grave est
 - X par 3 → Angor résiduel
 - X par 5 → Ischémie silencieuse au Holter
 - X par 15 → si les deux sont associés

C) EE et Scintigraphie myocardique

1/ Epreuve d'effort

- Réalisée sous traitement anti-ischémique après disparition de l'angor
- A une valeur diagnostique et pronostique
- Permet :
 - Dans certains cas litigieux → confirmer le diagnostic
 - Dans les cas où le diagnostic est plus sûr → de détecter ceux à risque élevé.
- La positivité de l'épreuve d'effort
 - Avant la sortie ainsi que la précocité de cette positivité
 - Constituent des FRC pour la survenue d'événements cardiaques graves chez les patients hospitalisés pour A.I.

2) Scintigraphie myocardique

- Permet de sensibiliser
 - Le test d'effort et
 - Ainsi de mieux apprécier le degré d'étendue et siège de l'ischémie
- La taille du défaut scintigraphique observé à l'effort semble avoir
 - Une valeur prédictive sur l'étendue des lésions et
 - La survenue d'événements morbides.
- L'existence d'une ischémie isotopique constitue incontestablement chez les patients équilibrés par le traitement médical :
 - ⇒ un FR pour la survenue d'événement cardiaque dans le suivi :
 - 26 % de décès d'origine cardiaque et IDM
 - en cas de redistribution au thalium
 - Contre 3 % en son absence
 - ⇒ Pour un suivi de 39 ± 11 mois

D) Coronarographie

- Les données de la coronarographie ont une valeur pronostic évidente
- Cet examen sélectionne les patients à haut risque

- Comme les lésions du tronc commun de la coronaire gauche
 - Mais aussi ceux dont le risque est très faible : sans lésion coronaire significative
- L'incidence des coronarographies normales est
 - Comprise entre 10 – 15 %
 - Avec un chiffre supérieur chez les femmes
 - Certains auteurs montrent que dans l'AI les lésions coronaires :
 - Sont très complexes et
 - Que cela influence le pronostic
 - On définit comme critères angiographiques de complexité :
 - L'existence d'une plaque à bords irréguliers et faisant saillie dans la lumière
 - La présence de thrombus intra-luminal
 - Le thrombus est fréquemment retrouvé dans l'angor instable :
 - 40 % des patients présentant un angor de repos ont à la coronarographie un thrombus intra-luminal
 - Si la coronarographie est réalisée en urgence : ce pourcentage passe à 75 %.
 - La présence de ce thrombus a une valeur pronostique clairement démontrée : en effet dans le groupe des patients avec thrombus intra-coronaire la survenue d'événements cardiaques graves (décès , IDM) est 73 % contre 17 %.
 - Les travaux réalisés par angioscopie intra-coronaire ont montré que :
 - La proportion des lésions complexes des thrombi intra-luminaux
 - Etait sous estimée par angiographie
 - Les données de l'échographie endocoronaire permettent :
 - Une meilleure compréhension de la composition de la plaque athéromateuse : plaque molle → dépôts lipidiques
Plaque molle → zone fibreuse calcifiée.
 - Une meilleure appréciation de la sévérité et de la complexité de la lésion.
 - La progression rapide de la plaque athéromateuse après épisode d'angor instable : est une donnée clairement établie.

- Dans une série de 85 patients coronarographiés pour angor instable et stabilisés par le traitement médical :
 - Une nouvelle angiographie réalisée 8 mois plus tard a mis en évidence une progression de l'athérome plus importante sur la lésion responsable du syndrome ischémique : dans 80 % des cas cette progression se fait sur le mode *de novo* pour les lésions responsables contre 37 % pour les lésions non responsables.

E) Biologie

Certains éléments biologiques ont une valeur pronostique pour la survenue d'événements cardiaques dans le suivi.

1/ CRP

- Chez les patients dont le taux sérique de CRP est supérieur à 0,3 mg /dl à l'admission le risque de récurrence ischémique ou d'événements cardiaques graves est significativement élevé.
- Une inflammation importante au sein des plaques athéromateuses les plus instables et peut être une des explications mais, il est possible que cette augmentation de la CRP est lié à des dommages myocardiques.

2/ Isoformes cardiaques de la troponine I et T

- Chez les patients hospitalisés pour AI : l'existence
 - Isoformes cardiaques de la troponine I ou T dans les dosages sériques à l'admission
 - Constituent des facteurs de risque pour la survenue d'événements cardiaques graves dans le suivi
- Dans l'étude FRISC : l'auteur compare le traitement par HBPM par rapport à placebo pendant 6 semaines
 - Pour la survenue d'événements cardiaques graves
 - La diminution d'événements cardiaques liés au traitement anti-coagulant existe seulement chez les patients ayant une troponine augmentée à l'admission.

VII - CONDUITE A TENIR DEVANT UN ANGOR INSTABLE

Le traitement de l'angor instable comporte deux volets:

- 1- le traitement médical
- 2- le traitement faisant appel aux méthodes de revascularisation

A) TRAITEMENT MEDICAL DE L'ANGOR INSTABLE

A1) PRISE EN CHARGE INITIALE:

L'angor instable est une urgence médicale qui impose:

- une hospitalisation immédiate à l'USIC.
- un repos au lit sera maintenu jusqu'à la disparition de la symptomatologie douloureuse depuis au moins 24 heures.
- on recherchera et on traitera systématiquement les facteurs d'aggravation (anémie, hypoxie, HTA, fièvre, tachycardie)
- la surveillance continue du scope et de la PA permettront de dépister:
 - les complications rythmiques.
 - les complications hyper ou hypotensives excessives.
- l'ECG et le dosage enzymatique seront répétés à intervalle régulier afin de ne pas méconnaître une évolution péjorative vers l'IDM.

Le diagnostic d'angor instable étant posé : il est essentiel de débiter au plus vite possible le traitement médical qui associe un traitement antithrombotique et un traitement anti-ischémique.

1) LE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE:

a) LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

1) Aspirine et Ticlid:

Les résultats de nombreux essais randomisés ont clairement mis en évidence le rôle essentiel de l'Aspirine dans le traitement des cardiopathies ischémiques en général et de l'angor instable en particulier.

L'Aspirine administrée précocement diminue de plus de 50% la mortalité et la survenue d'IDM.

La posologie optimale d'Aspirine n'est pas connue, les recommandations actuelles suggèrent l'administration par voie orale de 160 à 325 mg/j.

L'efficacité thérapeutique survient dès la 15^{ème} mn après l'absorption.

En cas d'allergie à l'Aspirine la ticlopidine peut être utilisée mais son activité biologique n'apparaît que 3 j après le début du traitement.

2) Les inhibiteurs des récepteurs glycoprotéiques GpIIb/IIIa plaquettaire

Ils constituent une nouvelle classe d'anti-aggrégants plaquettaires dont l'activité biologique est plus puissante que l'Aspirine.

Le plus utilisé de ces agents est le fragment Fab de l'anticorps monoclonal anti GP IIb/IIIa C7E3 appelé Abciximab.

Dans l'étude EPIC portant sur 2000 patients programmés pour angioplastie à «risque» (IDM, AI, anatomie coronaire complexe) l'administration d'Abciximab (IV) a diminué nettement le risque de survenue d'événements ischémiques graves secondaires à l'angioplastie.

- * 12 % dans le groupe placebo.
- * 9,6% dans le groupe Abciximab avec perfusion courte.
- * 4 % dans le groupe Abciximab avec perfusion prolongée.

Le bénéfice se maintient jusqu'à 3 ans après le traitement mais au prix de risques hémorragiques accrus prévenus par la diminution des doses.

Les résultats de l'étude CAPTURE

- Comparent l'Abciximab et un placebo chez des patients ayant un AI réfractaire au traitement médical.
- Démontrent un effet bénéfique du pré-traitement par l'Abciximab avant l'angioplastie.

3) Nouveaux inhibiteurs du récepteur GpIIb/IIIa:

- De type peptidique → Integritine → étude Impact.
ou non-peptidique → Tirofiban _ Lamifiban → étude Restore.
- Ces molécules sont actuellement testées dans le traitement de l'AI.
- Elles auraient l'avantage d'une 1/2 vie plus courte que l'Abciximab.

Mais l'inconvénient d'un effet protecteur qui se maintient moins longtemps. En attendant les résultats de ces études, il est licite d'utiliser l'Abciximab dans le traitement de l'AI lorsqu'une revascularisation par angioplastie est envisagée.

b) LES INHIBITEURS DE LA THROMBINE: Ont une place de choix

1) Les héparines non fractionnées

Utilisées par voie IV à une posologie permettant d'obtenir un TCK entre 1,5 et 2 fois le témoin possèdent un effet bénéfique sur la fréquence des récurrences ischémiques, la survenue d'IDM et la mortalité.

Dans une étude comparant le traitement des patients ayant un AI le taux d'IDM passe de 12% sous placebo à moins de 2% sous héparine seule ou associée à l'aspirine.

Bien qu'aucune étude n'ait révélé un avantage substantiel de l'association Héparine —Aspirine; une meta-analyse récente suggère que ce traitement diminue de 33 % le risque combiné de mortalité et/ou d'IDM non mortel par

rapport au traitement par l'aspirine seule.

Outre l'action différente de l'héparine et de l'aspirine qui rend la logique l'association de ces deux produits l'aspirine permet en plus d'éviter les récurrences ischémiques à l'arrêt de l'héparine.

2) Les héparines de bas poids moléculaires:

Les résultats de l'étude ESSENCE suggèrent que les HBPM outre leur simplicité d'utilisation et la meilleure périodicité de leur activité anticoagulante, auraient un effet protecteur supérieur à celui de l'héparine non fractionnée dans le traitement de l'AI.

3) Hirudine:

- Actuellement en cours d'évaluation.
- Cette molécule inhibe non seulement la thrombine circulante mais aussi la thrombine liée au caillot.
- Son activité n'est pas limitée par les inhibiteurs circulants.
- Bien que dans une étude pilote l'hirudine s'est montré plus efficace que l'héparine pour améliorer l'aspect angiographique de l'artère responsable de l'AI ; les résultats de l'étude GUSTO IIb suggèrent que les deux traitements sont équivalents.

✂ En terme de survenue d'événements cliniques (mortalité et IDM non mortel).

✂ Dans les 30 j suivants le traitement.

- les résultats des études comparatives dans l'AI avec des doses des durées de traitement différentes sont en attente

c) LES THROMBOLYTIQUES:

L'utilisation d'agents thrombolytiques afin de limiter la formation et la propagation du thrombus fibrinoplaquettaire au site de rupture d'une plaque vulnérable est conceptionnellement séduisante comme idée, mais elle n'améliore pas le pronostic de l'AI

Au contraire, dans l'étude randomisée TIMI 111h réalisée avec le rt-PA (activateur tissulaire du plasminogène) = ACTILYSE, la survenue d'IDM était plus fréquente dans le groupe thrombolyse 7,4 % contre 4,9%.

➔ **La thrombolyse n'est donc pas indiquée dans l'AI en absence de sus-decalage du segment ST ou d'un BBG.**

2) LE TRAITEMENT ANTI-ISCHEMIQUE:

a) LES DERIVES NITRES

L'effet bénéfique de cette classe thérapeutique dans l'angor instable est

connu de longue date même si cette efficacité n'a jamais été l'objet de grandes études contrôlées pour le confirmer. L'effet de dérivés nitrés dans l'angor instable est double. Il existe une action directe sur la vasomotricité coronaire par vasodilatation. L'autre effet est lié à une diminution des besoins myocardiques en oxygène, secondaire à une réduction de la tension pariétale ventriculaire gauche. Le mode d'administration préférable est la voie intraveineuse continue. La dose maximale varie selon les écoles. La tendance est de préférer des doses de départ modérées à 2 mg/h de dinitrate d'isosorbide à adapter à la hausse en cas de récurrence ischémique.

b) LES BETA-BLOQUANTS

Il s'agit d'une classe thérapeutique fondamentale de l'insuffisance coronaire aiguë comme de l'IDM. Dans l'angor instable, la réduction des récurrences ischémiques associée ou non à la constitution d'un IDM semble aussi démontrée. Les bêtabloquants agissent en réduisant les besoins myocardiques en oxygène, permettant un meilleur équilibre entre ces derniers et des apports souvent réduits dans l'angor instable. Les molécules les plus employées sont l'atenolol et le metoprolol avec une posologie permettant d'obtenir une FC entre 50 et 60/min. La voie d'administration la plus souvent utilisée est la voie per os mais une instabilité importante peut conduire à employer la voie intraveineuse.

c) LES ANTICALCIQUES:

Les inhibiteurs calciques ont un effet vasodilatateur coronaire et certains d'entre eux entraînent aussi une réduction de la consommation myocardique d'oxygène par des effets chronotropes et inotropes négatifs. Ces molécules ont démontré leur efficacité sur la réduction des récurrences ischémiques dans l'angor instable mais ne semblent pas avoir d'action favorable sur l'incidence de l'infarctus du myocarde et de la mortalité.

Aussi cette classe thérapeutique n'est pas préconisée en première intention de traitement mais peut être utilisée en cas d'échec de l'association nitrés-bêtabloquant ou d'hypertension artérielle mal contrôlée.

A2) PRISE EN CHARGE ULTERIEURE:

Elle est guidée par une surveillance «policière» des minutes suivant la mise en route du traitement, et par la réponse à deux questions essentielles

1. Y a-t-il des arguments objectifs de stabilisation?
2. Y a-t-il une indication de coronarographie et de revascularisation en urgence?

La figure 1 résume la conduite à tenir sous forme d'un arbre décisionnel.

1) DANS L'HEURE QUI SUIV LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT:

Le plus souvent, le traitement initial est efficace. Si le patient demeure symptomatique, et si son état hémodynamique le permet, il est recommandé d'augmenter la posologie des dérivés nitrés, de s'assurer que la fréquence cardiaque est inférieure à 60/mn sous β bloqueurs, et de rechercher et traiter tout facteur d'aggravation passé inaperçu (anémie, HTA excessive, trouble de la conduction, arythmie...).

Il est souhaitable, en théorie, qu'un traitement médical «maximal» ait été instauré depuis au moins 24 h avant de conclure à l'échec de celui-ci. En pratique, si les symptômes persistent 30 mn après la majoration du traitement, il est recommandé de ne pas retarder une éventuelle revascularisation en urgence car ces patients ont un risque accru d'évolution vers l'IDM et de mort subite.

L'indication de la coronarographie doit alors être posée, d'autant plus qu'il existe des signes d'QAP ou de choc cardiogénique débutant, ou qu'un souffle d'IM est apparu ou se majore.

La coronarographie permettra:

- D'effectuer le bilan des lésions coronaires.
- D'identifier la lésion responsable de l'angor instable.
- Selon les cas, de mettre en place un ballonnet de contre pulsion intraaortique, en attendant une éventuelle revascularisation par angioplastie ou par pontage aortocoronaire.

Lorsque la coronarographie ne peut être effectuée, le transport médicalisé dans un centre de cardiologie interventionnelle s'impose.

2) DANS LES 24 à 48 PREMIERES HEURES

Lorsque les symptômes angineux ont disparu et que l'état hémodynamique est stable depuis au moins 24 h, les dérivés nitrés IV sont relayés par une forme orale ou transdermique, l'héparine est poursuivie pendant 2 à 5 jours. Le patient peut alors quitter l'USIC.

A ce stade, deux stratégies sont envisageables

- La stratégie «invasive»: consiste à effectuer une coronarographie «semi-urgente», suivie éventuellement d'une revascularisation, chez tous les patients dans les 48 premières heures d'hospitalisation.
- La stratégie «conservatrice»: dans laquelle la coronarographie n'est effectuée qu'en cas de récurrence angineuse sous traitement, d'ischémie myocardique résiduelle authentifiée par une épreuve d'effort, ou chez les patients à «haut risque» (antécédents de revascularisation coronaire, IVG, FE VG inf à 50%, arythmie ventriculaire sévère).

Dans l'étude TIMI 3b aucune des deux stratégies n'a fait la preuve d'une supériorité sans équivoque. En conséquence, les recommandations actuelles ne tranchent pas entre les deux stratégies qui apparaissent équivalentes en termes d'efficacité et de sécurité. Il faut noter cependant que le recours «de principe» à la coronarographie dans l'étude TIMI 3b n'était pas associé à une fréquence accrue de complications et a permis de réduire substantiellement la durée de l'hospitalisation initiale et le nombre de réhospitalisation ultérieures. Inversement, les tentatives de stabilisation médicale, notamment par la prescription prolongée d'antithrombotiques tels que les HBPM, ne permettent pas d'obtenir une stabilisation qui n'est souvent que temporaire, et différer une éventuelle revascularisation comporte un risque important d'IDM et de mort subite dans les 3 mois.

3) PREVENTION SECONDAIRE:

Dans les jours suivants, les patients dont l'évolution clinique est satisfaisante sous traitement médical, ou après une revascularisation, doivent être préparés à la sortie de l'hôpital.

L'aspirine doit être poursuivie indéfiniment à la posologie de 80 à 325 mg/j, bien que des posologies plus faibles (jusqu'à 30 mg/j) semblent expérimentalement peut être suffisantes.

Les médicaments anti ischémiques ne sont nécessaires que si la revascularisation n'a pas été complète ou s'il y a eu des récurrences angineuses. En cas d'apparition d'une tolérance aux dérivés nitrés, il est recommandé de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 8 h, ou de remplacer le dérivé par de molsidomine (corvasal).

Des règles hygiéno diététiques aux facteurs de risque ainsi que des consignes concernant la reprise d'une activité physique normale doivent être clairement expliquées. L'arrêt du tabac est impératif. Le traitement médical de l'HTA et du diabète doit être renforcé, et un traitement hypocholestérolémiant est débuté si le régime seul est insuffisant. Chez les femmes ménopausées, un traitement substitutif oestrogénique aurait un effet protecteur.

Il est enfin essentiel d'avertir les patients qu'une récurrence est toujours possible, en particulier dans les semaines suivant l'épisode initial. Dans ce cas, l'absence d'amélioration franche de symptômes par les dérivés nitrés sublinguaux doit conduire à une hospitalisation en urgence.

B) LES METHODES DE REVASCULARISATION

B1) L'angioplastie au cours de l'angor instable

1) Indications

On peut résumer le traitement de l'angor instable en une phase obligatoire de repos associée au traitement antiischémique et antithrombotique + antiplaquettaire et une phase secondaire où deux stratégies s'affrontent:

- Une stratégie de coronarographie précoce, suivie de revascularisation large.
- une stratégie «conservatrice» réservant la coronarographie aux patients à haut risque, soit qu'ils aient souffert d'une récurrence ischémique sous traitement, soit que l'évaluation non invasive (à l'effort ou après stress pharmacologique) ait induit une ischémie sévère ou étendue.

En état actuel des connaissances, il n'y a pas d'argument prouvant formellement la supériorité de l'une ou de l'autre de ses stratégies, plusieurs études randomisées de grande ampleur (oasis 3,FRJSC 2,RITA 3) dans l'angor instable les comparant de façon prospective.

2) Moment optimal:

Le moment idéal auquel réaliser une angioplastie est encore controversé. On considérait classiquement qu'il était préférable, chaque fois que possible, d'attendre une stabilisation de quelques jours sous traitement avant d'envisager une revascularisation.

Il semblait qu'ainsi le risque de complication consécutive à l'angioplastie puisse être réduit, tant à court qu'à long terme. Néanmoins, du fait des progrès techniques de l'angioplastie, de l'utilisation toujours plus large des endoprothèses, qui permettent de traiter les complications aiguës, et des progrès du traitement pharmacologique adjuvant (grâce notamment aux antiGp 2h 3a), la plupart des données récentes tendent à remettre en question ce dogme:

Dans l'étude TIMI 3b, l'angioplastie était réalisée après en moyenne 18 à 28 h de traitement. De même lorsque l'angioplastie était réalisée en urgence chez des patients réfractaires au traitement médical, elle obtenait de bons résultats avec un taux faible de complications.

3) Traitement pharmacologique adjuvant

L'angioplastie coronaire est toujours réalisée sous traitement par aspirine et héparine. Compte tenu du rôle de la thrombose dans la genèse de l'angor instable et des complications de l'angioplastie, il pouvait paraître logique d'associer à une revascularisation percutanée un traitement thrombolytique, mais les données des études TAUSA et TIMI 3b ont démontré que ce traitement était inutile voire même délétère. Inversement, une intervention spécifiquement dirigée contre l'agrégation plaquettaire semble plus efficace.

Les données récentes des essais cliniques ont démontré l'intérêt de l'utilisation large de médicaments anti Gp 2b 3a, notamment de l'anticorps monoclonal c7E3, dans l'angioplastie des patients en angor instable, qui permet de réduire le risque de complications à court et à long terme, que le traitement soit poursuivi après angioplastie ou ait été débuté avant celle-ci (des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres inhibiteurs de Gp 2h 3a. Pour éviter le

risque de complications hémorragiques, des règles d'utilisation strictes doivent être respectées, bien définies dans le cas de l'abciximab (RéoproTM). Il est notamment nécessaire d'utiliser des doses faibles d'héparine, ajustées au poids du malade et des précautions particulières pour l'ablation de l'introducteur fémoral.

B2) PONTAGE AORTOCORONAIRE:

Le choix entre chirurgie et angioplastie dépendra des conditions techniques

- Nombre de vaisseaux atteints.
- Surtout accessibilité ou non des lésions à un geste de dilatation.

Les indications de revascularisation d'emblée peuvent être:

- Une sténose du tronc commun.
- Une atteinte tritronculaire concernant l'IVA proximale ou s'accompagnant d'une dysfonction VG (FE <40 %).
- Enfin la revascularisation peut être indiquée en absence de symptômes si l'épreuve d'effort reste positive malgré un traitement médical efficace et notamment un β blocage satisfaisant; elle sera effectuée par angioplastie chaque fois quelle est techniquement possible ou par pontage aorto-coronaire.

CONCLUSION

L'angor instable est un épisode particulier de la maladie coronarienne, secondaire à une rupture de plaque athéromateuse, et dont les conséquences cliniques peuvent être graves (3.9% de décès et 5.4% IDM non mortels à 6 semaines dans l'étude TIMI 3B).

La stabilisation est fréquente sous un traitement médical adapté, ce qui justifie une prise en charge précoce pour éviter une complication sérieuse. On estime que près de 50% des IDM sont précédés d'une phase d'angor instable négligé.

Il est recommandé une utilisation précoce de la coronarographie qui permettra de définir rapidement la stratégie thérapeutique la mieux adaptée.

Il sera souvent fait appel à un geste de revascularisation myocardique (en particulier par angioplastie) afin de limiter les risques d'événements cardiaques graves à court et à moyen terme; cependant, ces procédures sont accompagnées d'un risque supplémentaire de complication en particulier thrombotiques. Aussi, il convient de suivre avec intérêt les possibilités d'améliorer le traitement antithrombotique au cours de l'angor instable avec l'utilisation de nouveaux agents antiplaquettaires ou de nouveaux antithrombiniques qui pourraient être réservés à certains patients à risque élevé d'accident cardiaque grave.

En fin, la recherche de molécules permettant de stabiliser une plaque athéromateuse existante (en évitant les phénomènes de rupture) représente un objectif majeur dans la prise en charge globale de la maladie coronarienne.

