

**Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de l'angor stable, suivies par la Fiche de transparence de juin 2008. Dans un avenir proche, l'ensemble des mises à jour sera intégré dans la Fiche de transparence.**

## **Prise en charge de l'angor stable : mise à jour 2011**

Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> avril 2011

### **Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'angor instable?**

Il ressort d'une étude de petite taille et de courte durée (65 patients, durée de l'étude: 12 semaines) que l'ajout de doses élevées d'**allopurinol** (600 mg/j) à un traitement anti-angineux standard était susceptible d'améliorer la capacité à l'effort des patients présentant un angor stable<sup>1</sup>. Davantage d'études sont nécessaires pour déterminer la place éventuelle de l'allopurinol dans la prise en charge de l'angor.

L'**ivabradine** était déjà enregistrée dans le traitement de l'angor stable lorsque les bêta-bloquants sont contre-indiqués, non tolérés ou pas suffisamment efficaces. L'indication a été récemment élargie à l'utilisation en association avec des bêta-bloquants chez les patients chez lesquels le contrôle est insuffisant malgré une dose optimale de bêta-bloquants et dont la fréquence cardiaque > 60/minute. Cet élargissement repose sur l'étude Associate. Il ressort de cette étude ayant duré 4 mois que l'ajout d'ivabradine à l'aténolol aboutissait à un léger bénéfice en termes de tolérance à l'effort; il n'y avait pas de différence significative au niveau du nombre de crises d'angor et de l'utilisation de nitrates à action rapide<sup>a</sup>.

- a. RCT en double aveugle incluant 889 patients présentant un angor stable, tous étaient traités avec de l'aténolol à 50 mg/j. Les patients ont été randomisés entre un traitement supplémentaire à l'ivabradine 2 fois 5-7,5 mg/j pendant 4 mois, et un placebo. A la fin de l'étude, la tolérance à l'effort avait davantage augmenté dans le groupe traité avec l'association que dans le groupe traité à l'aténolol: augmentation de 24 versus 8 secondes<sup>2</sup>. Bien qu'elle soit statistiquement significative, on peut douter de l'impact clinique de cette différence, à savoir 16 secondes<sup>3</sup>. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'incidence des crises d'angor et le besoin en nitrates à action rapide<sup>2</sup>.

### **Y a-t-il de nouvelles données sur le traitement invasif de l'angor stable?**

#### *Stents*

Dans un étude antérieure (COMPARE, voir mise à jour de 2010), un stent libérant de l'évérolimus aboutissait à moins d'accidents cardiaques majeurs qu'un stent libérant du paclitaxel. Ceci est confirmé dans une étude récente intitulée SPIRIT IV: un stent de la deuxième génération libérant de l'évérolimus s'avère supérieur, après 1 an, au stent de la première génération libérant du paclitaxel<sup>a</sup>.

Il ressortait d'une étude antérieure (étude SORT OUT III, voir mise à jour de 2010) qu'un stent libérant du sirolimus était associé à moins d'accidents cardio-vasculaires majeurs qu'un stent libérant du zotarolimus. Ceci n'a pas été confirmé dans une RCT récente : le zotarolimus ne s'avérait pas inférieur, après 1 an, à l'évérolimus en ce qui concerne les accidents cardio-

vasculaires majeurs<sup>b</sup>. On ne dispose pas pour le moment de données à long terme sur ces stents plus récents.

Par crainte d'un risque accru d'une thrombose tardive intra-stent, les stents actifs sont généralement réservés aux coronaires de plus petit diamètre. Dans une RCT chez des patients qui nécessitaient des stents de 3-4 mm de large en raison de lésions aux grandes artères coronaires, on n'a pas trouvé de différence en ce qui concerne la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire entre un bare-metal stent et 2 types de stents actifs (évêrolimus et sirolimus)<sup>c</sup>.

Une récente synthèse de Cochrane compare les stents actifs (drug-eluting stents ou DES) avec les bare-metal stents (BMS) et rapporte les résultats jusqu'à 5 ans après l'intervention. Cette grande méta-analyse confirme la conclusion de la Fiche de transparence : on n'a pas observé de différences significatives entre les DES et les BMS en ce qui concerne la mortalité, l'IMA ou la thrombose. Par contre, l'usage de stents libérant du sirolimus, du paclitaxel, de l'évérolimus, du zotarolimus ou du tacrolimus était associé à un besoin moins grand en revascularisation, en comparaison aux BMS. Comme le mentionnait déjà la Fiche de transparence auparavant, il s'agit ici surtout de sténoses asymptomatiques qui ont été constatées lors d'un examen angiographique de routine<sup>d</sup>.

- a. RCT incluant 3.687 patients souffrant d'une coronaropathie; l'incidence d'angor n'était pas rapportée. Un stent libérant de l'évérolimus a été comparé à un stent libérant du paclitaxel. Le critère d'évaluation primaire était combiné: mortalité cardiaque, IMA et besoin en revascularisation. Après 1 an, le critère d'évaluation primaire avait été observé chez 4,2 % dans le groupe traité à l'évérolimus et chez 6,8 % dans le groupe traité au paclitaxel ( $p= 0,0001$ )<sup>4</sup>.
- b. Etude de non infériorité incluant 2.292 patients, dont environ 1/3 d'angoreux. Un stent libérant du zotarolimus a été comparé à un stent libérant de l'évérolimus. Le critère d'évaluation primaire était combiné: mortalité cardiaque, IMA et besoin en revascularisation. Après 1 an, le critère d'évaluation primaire avait été observé chez 8,2 % dans le groupe traité au zotarolimus et chez 8,3 % dans le groupe traité à l'évérolimus<sup>5</sup>.
- c. RCT incluant 2.314 patients qui nécessitaient des stents de 3-4 mm de large en raison de lésions aux grandes artères coronaires. Environ 1/3 de la population présentait des symptômes d'angor. Les patients ont été randomisés entre 3 types de stents: un stent de la première génération libérant du sirolimus, un stent de la deuxième génération libérant de l'évérolimus et un bare metal-stent. Les patients recevaient chacun en moyenne 1,7 stents et tous recevaient du clopidogrel pendant 1 an. Le critère d'évaluation primaire était combiné : mortalité cardiaque et IMA non fatal. Après 2 ans, on n'a pas observé de différences significatives entre les 3 groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire. On n'a pas non plus constaté de différences significatives en ce qui concerne la thrombose intra-stent. Le besoin en revascularisation était plus faible avec les stents actifs (3,7 et 3,1 %) qu'avec les BMS (8,9 %) <sup>6</sup>.
- d. Méta-analyse de 47 RCT incluant au total 14.891 patients ayant comparé des bare metal-stents (BMS) avec des stents actifs (drug-eluting stents ou DES); date de recherche jusqu'au mois d'avril 2009. Il n'y a pas de données concernant le pourcentage de patients angoreux. En ce qui concerne les critères d'évaluation cliniques mortalité, infarctus du myocarde ou thrombose, on n'a pas observé de différences significatives entre les DES et les BMS, lors de mesures effectuées sur 6 mois à 5 ans. L'usage de DES était associé à un nombre de revascularisations significativement plus faible; ce bénéfice était retrouvé jusqu'à 3-4 ans après le placement avec le sirolimus, le paclitaxel, le zotarolimus et l'évérolimus. En général, on ne dispose pas de données à plus long terme<sup>7</sup>.

### *Traitement invasif versus traitement médicamenteux*

Il ressort d'études que l'ACTP, éventuellement combinée au placement d'un stent, chez des patients présentant un angor stable, avait un impact positif sur les symptômes d'angor et la qualité de vie. On n'a jamais démontré d'effet sur la mortalité et sur les accidents cardio-vasculaires majeurs. Pourtant, dans une enquête récente menée aux Etats-Unis auprès de personnes présentant un angor stable, la plupart des patients se montrent convaincus qu'une ACTP diminuerait leur risque d'infarctus du myocarde<sup>8</sup>. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à l'enquête concluent que le transfert d'information entre le médecin et le patient pourrait être amélioré<sup>9</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du risque cardio-vasculaire?

Dans une RCT avec un suivi de 8 ans, l'ajout d'un **thérapie comportementale et cognitive** aux soins habituels de patients souffrant d'une coronaropathie peut entraîner une diminution de l'incidence d'accidents cardio-vasculaires. Il n'y avait pas d'impact sur la mortalité totale<sup>a</sup>.

- a. RCT incluant 362 patients ayant été récemment hospitalisés en raison d'un IMA ou d'une revascularisation coronarienne. 57 % des patients présentaient un angor stable. Les patients ont été randomisés entre des soins habituels et des soins habituels + thérapie comportementale et cognitive (TCC). Le programme TCC se focalisait sur la gestion du stress et comprenait 20 sessions en petits groupes, réparties sur 1 an. La durée de suivi était de 8 ans en moyenne, et les facteurs de risque d'affections cardio-vasculaires ne changeaient pas significativement durant cette période. L'ajout d'une TCC était associé à une diminution significative du nombre d'accidents cardio-vasculaires fatals et non fatals (critère d'évaluation primaire: HR=0,59; IC à 95 % de 0,42 à 0,83) et du nombre d'infarctus du myocarde (HR= 0,55; IC à 95 % de 0,36 à 0,85). La mortalité totale ne différait pas significativement entre les deux groupes (HR= 0,72; IC à 95 % de 0,40 à 1,30)<sup>10</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du risque cardio-vasculaire?

On a largement étudié ces dernières années la possibilité d'une interaction entre le **clopidogrel** et les inhibiteurs de la pompe à protons, induisant éventuellement une diminution de l'effet du clopidogrel. Il ressort d'une RCT (étude COGENT) chez des personnes présentant une coronaropathie que l'ajout d'oméprazole au traitement à base d'acide acétylsalicylique + clopidogrel n'entraînait pas davantage d'accidents cardio-vasculaires<sup>a</sup>. L'étude est sérieusement limitée par la courte durée de suivi, à savoir 3 mois, et la faible puissance statistique en raison de l'interruption prématurée de l'étude.

- a. RCT incluant 3.761 patients présentant une coronaropathie; le pourcentage de patients présentant un angor n'est pas rapporté. Les patients étaient tous traités au clopidogrel + acide acétylsalicylique, et étaient en outre randomisés entre l'oméprazole et un placebo. Le suivi durait en moyenne 106 jours. Dans le groupe traité à l'oméprazole, on a observé moins d'événements gastro-intestinaux cliniques (1,1 contre 2,9 %; p<0,001). En ce qui concerne le critère d'évaluation cardio-vasculaire primaire, composé de mortalité cardio-vasculaire, d'IMA non fatal, revascularisation et AVC, on n'a pas observé d'incidence accrue dans le groupe traité à l'oméprazole (4,9 contre 5,7 %; p=0,96). Même chez les patients à risque accru, comme par exemple après le placement d'un stent, on n'a pas constaté un risque cardio-vasculaire accru<sup>12,13</sup>.

## Références

1. Noman A, Ang D, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-7.
2. TardiF JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the I<sub>1</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
3. Anonymous. Angor stable: pas plus de place pour l'ivabradine en 2010 qu'en 2006. *Revue Prescrire* 2010;30:555-6.
4. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
5. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-46.
6. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. for the BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
7. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD004587. DOI: 10.1002/14651858.CD004587.pub2.
8. Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J, et al. Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *Ann Int Med* 2010;153:307-13.
9. Fernandez A. Improving the quality of informed consent: it is not all about the risks. *Ann Int Med* 2010;153:342-3.
10. Gullikson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Int Med* 2011;171:134-40.
11. Schwenk TL. Cognitive-behavioral therapy in patients with coronary artery disease. *J Watch Gen Med* February 8, 2011. Comment on: Gullikson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Int Med* 2011;171:134-40.
12. Bhatt DL, Cryer BL, Constant CF, for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
13. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidigrel: pas de preuves d'une interaction cliniquement significative. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38:6-7.

## Prise en charge de l'angor stable: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2010

### Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement invasif de l'angor stable?

Il ressort d'une RCT récente (SORT OUT III) menée auprès de 2.332 patients pendant 18 mois, que le stent libérant du sirolimus était associé à moins d'accidents cardio-vasculaires majeurs qu'un stent libérant du zotarolimus, un stent de la deuxième génération<sup>a</sup>. Dans une étude menée auprès de 1.800 patients pendant 12 mois (COMPARE), le stent libérant de l'évérolimus était associé à moins d'accidents cardiaques majeurs que le stent de deuxième génération libérant du paclitaxel<sup>b</sup>. On ne dispose pas pour l'instant de données à plus long terme.

- a. RCT en simple aveugle portant sur 2.332 patients, chez environ 50% de ces patients, l'angor stable constituait l'indication pour une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP). Un stent libérant du zotarolimus a été comparé à un stent de sirolimus. Le critère d'évaluation primaire était un critère composé d'accidents cardiaques majeurs: IAM, mortalité cardiaque et nécessité de revascularisation. Après 9 mois, le critère d'évaluation primaire était apparu plus souvent dans le groupe traité par le stent de zotarolimus: 6 contre 3%;  $p=0,0002$ . Même après 18 mois, on observait un bénéfice significatif en faveur du sirolimus. A 9 mois, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité totale, mais à 18 mois, le stent de sirolimus s'avérait supérieur à ce niveau-là (3 contre 4%;  $p=0,035$ )<sup>1</sup>.
- b. RCT portant sur 1.800 patients, dont 38% avec un angor stable. Le critère d'évaluation primaire était un critère composé d'accidents cardiaques majeurs: IAM, mortalité cardiaque et nécessité de revascularisation. On y comparait deux types de 'stents' de la deuxième génération libérant des médicaments: évérolimus versus paclitaxel. Après 12 mois, le critère d'évaluation primaire était apparu plus souvent dans le groupe traité par le stent de paclitaxel: 9 contre 6%;  $p=0,02$ . Il n'y avait pas de différences significatives en ce qui concerne la mortalité totale et cardiaque<sup>2</sup>.

Des méta-analyses antérieures avaient comparé une **ACTP** avec un **traitement médicamenteux** en ce qui concerne la mortalité et les accidents cardio-vasculaires majeurs, et elles avaient observé un bénéfice en faveur de l'ACTP dans les études plus anciennes et souvent méthodologiquement faibles, mais pas dans les études plus récentes. Une méta-analyse récente examine l'efficacité relative de ces deux traitements en ce qui concerne le *contrôle des symptômes*. En réunissant toutes les études incluses, on constate que l'ACTP s'avère plus efficace que le traitement médicamenteux en ce qui concerne le contrôle symptomatique (nombre de patients sans angor: 73 contre 63%, une différence significative). Lorsque seules les études les plus récentes sont analysées, le bénéfice de l'ACTP n'est plus significatif<sup>3</sup>.

- a. Méta-analyse de 14 RCT portant au total sur 7.818 patients présentant une insuffisance coronarienne stable; le pourcentage de patients présentant de l'angor variait de 12 à 100% selon l'étude. L'ACTP était comparée au traitement médicamenteux; durée des études: 1-10 ans. A la fin du suivi, 73% des patients ne présentaient plus d'angor, contre 63% des patients dans le groupe ayant reçu le traitement médicamenteux (OR= 1,69; IC de 95% de 1,24-2,30; NNT= 10). Dans les analyses complémentaires, seules les études de courte durée (1-5 ans) et les anciennes études constataient une supériorité de l'ACTP. Dans les études plus récentes, on n'observe pas de bénéfice significatif en faveur de l'ACTP en ce qui concerne le contrôle des symptômes. Les auteurs pensent que ceci s'explique en grande partie par le meilleur traitement médicamenteux, basé sur des preuves, dans les études récentes, parmi lesquelles l'étude COURAGE<sup>3</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles preuves en ce qui concerne le traitement médicamenteux du risque cardio-vasculaire?

Chez les patients ayant un stent médicamenteux et ne présentant pas d'hémorragies ou d'accidents ischémiques, le traitement avec du **clopidogrel plus acide acétylsalicylique** durant plus de 12 mois n'est pas plus efficace que le traitement poursuivi à base d'acide acétylsalicylique en monothérapie en ce qui concerne l'IAM et la mortalité cardiaque<sup>a</sup>. Des études de plus grande envergure sont cependant nécessaires pour fournir des réponses définitives. En Belgique, le clopidogrel est remboursé pour une seule période de 12 mois après la mise en place d'un stent médicamenteux.

- a. Résultats réunis d'une analyse intérimaire de 2 RCT ouvertes. Population étudiée: 2.071 patients sans accidents cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux majeurs et sans hémorragies majeures, ayant déjà reçu un traitement à base de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique pendant 12 mois, après la mise en place d'un stent médicamenteux. Après avoir été randomisés, les patients sont ensuite traités pendant 2 ans par l'association ou par l'aspirine en monothérapie. Le critère d'évaluation primaire était un critère composé d'IAM et de mortalité cardiaque. Après 2 ans, le critère d'évaluation primaire était apparu chez 1,8% des patients traités au clopidogrel + acide acétylsalicylique, contre 1,2% des patients traités par l'acide acétylsalicylique seul (HR= 1,65; IC de 95% de 0,80-3,36). Il n'y avait pas non plus de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation considérés séparément: IAM, AVC, thrombose de stent, nécessité de revascularisation, hémorragies majeures et mortalité totale. Les auteurs soulignent que, étant donné que le critère d'évaluation primaire apparaissait moins souvent que prévu, la puissance statistique de l'étude n'était pas suffisante pour pouvoir constater d'éventuelles différences significatives<sup>4,5</sup>.

Une méta-analyse récente étudie la place des IECA et des sartans chez les patients atteints d'une insuffisance coronarienne stable dont la fonction ventriculaire est intacte. Parmi les 6 études incluses portant sur des IECA, une seule mentionne le nombre de patients angoreux (étude HOPE: 56% de patients angoreux). Le message de la Fiche de transparence reste le même: l'ajout d'un IECA au traitement médicamenteux standard chez des patients à risque élevé diminue de façon limitée la mortalité totale et cardio-vasculaire et le risque d'AVC et d'IAM non fatal. Il n'y a pas d'arguments en faveur de l'efficacité des sartans dans cette population. Dans 1 RCT comptant 37% de patients angoreux (étude TRANSCEND), on n'a pas trouvé d'effet avec le telmisartan sur les IAM, les AVC et la mortalité cardio-vasculaire, comparé au placebo. L'ajout de telmisartan au traitement à base de ramipril (étude ONTARGET, 35% des patients présentaient un angor stable) n'a pas d'effet sur la mortalité totale et les IAM, et entraîne plus souvent des effets indésirables<sup>6,7</sup>.

## Références

1. Rasmussen K, Maeng M, Kalsoft A, et al. on behalf of the SORT OUT III study group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010;375:1090-9.
2. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201-9.
3. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz H, et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Int Med* 2010;152:370-9.
4. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362:1374-82.
5. Berger PB. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents - Still in doubt. *N Engl J Med* 2010;362:1441-3.
6. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Int Med* 2009;861-71.
7. Coleman CI, Baker WL, Kluger J, Reinhart K, Talati R, Quercia R, Mather J, Giovenale S, White CM. Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease. (Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2009. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

## Prise en charge de l'angor stable : mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2009

### Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

On admet souvent que les patients présentant des symptômes d'angor "isolés" ont un meilleur pronostic que les patients présentant des formes plus complexes de cardiopathie ischémique (IAM, revascularisation). Cette hypothèse est cependant peu étayée et le pronostic de l'angor en pratique généraliste n'est pas bien connu. Il ressort d'une étude de cohorte menée dans la pratique généraliste en Irlande que la différence entre le pronostic des patients présentant un angor isolé et celui des patients ayant eu un IAM et/ou subi une revascularisation n'était pas statistiquement significative<sup>a</sup>.

- a. Etude de cohorte rétrospective dans la pratique généraliste en Irlande, menée auprès de 1.609 personnes présentant une cardiopathie ischémique. Les patients ne présentant que des symptômes d'angor ont été comparés aux patients ayant eu un IAM et/ou une revascularisation et/ou un angor, en ce qui concerne le pronostic, sur une période de 4,5 ans. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité totale et la mortalité liée à la cardiopathie ischémique. L'âge moyen au moment de l'inclusion était de 66 ans; environ 1/3 des patients présentaient un angor isolé. Comparé aux patients manifestant d'autres symptômes de cardiopathie ischémique, le risque de mortalité totale des patients angoreux était moins élevé de 27% et le risque de mortalité par cardiopathie ischémique était moins élevé de 35% (p=0,035). Ces différences n'étaient cependant pas significatives au niveau p<0,01 actuellement recommandé pour les études d'observation<sup>1,2</sup>.

### Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge médicamenteuse de l'angor stable?

La **ranolazine** (Ranexa<sup>®</sup>) a été enregistrée au niveau européen comme thérapie d'appoint dans le traitement symptomatique de l'angor stable en cas de contrôle insuffisant et/ou lorsque les antiangoreux de premier choix, tels que les  $\beta$ -bloquants ou les antagonistes du calcium, sont contre-indiqués. L'effet de la ranolazine est, au mieux, modeste. La ranolazine, associée à l'aténolol, l'amlodipine ou le diltiazem, donne 1 crise d'angor en moins par semaine. La ranolazine à libération prolongée, associée à l'amlodipine, donne environ 1 crise d'angor en moins sur deux semaines. La ranolazine allonge l'intervalle QT et peut induire de multiples interactions<sup>3,4</sup>. Ce médicament n'est pas disponible sur le marché belge.

Les études antérieures menées avec l'**ivabradine** étaient de courte durée et ne rapportaient pas de critères d'évaluation majeurs. Il ressort de l'étude BEAUTIFUL, menée à grande échelle avec un suivi de 19 mois, que l'ajout d'ivabradine à un traitement cardio-vasculaire existant ne diminue pas l'incidence des accidents cardio-vasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire stable et un dysfonctionnement ventriculaire gauche. L'étude ne rapporte pas le pourcentage de patients angoreux inclus<sup>a</sup>.

- a. RCT en double aveugle menée auprès de 10.917 patients coronariens stables et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche est < 40%. Outre leur traitement médicamenteux cardio-vasculaire existant (antiagrégants, statines, antihypertenseurs, antiangoreux), les patients étaient randomisés entre l'ivabradine et un placebo. Le critère d'évaluation primaire était composé : mortalité cardio-vasculaire, hospitalisation suite à un IAM et hospitalisation suite à la réapparition ou à la détérioration de l'insuffisance cardiaque. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes, ni en ce qui concerne le critère d'évaluation composé, ni en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires particuliers. Dans une analyse de sous-groupe spécifiée au préalable des patients dont la fréquence cardiaque était < 70 bpm, l'ivabradine s'avère plus efficace sur certains critères d'évaluation secondaires, mais pas sur le critère d'évaluation primaire<sup>5,6</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement invasif de l'angor stable?

Des méta-analyses publiées antérieurement n'étaient pas en mesure de démontrer un effet du traitement invasif sur l'espérance de vie des patients coronariens stables. Une méta-analyse récente compare l'angioplastie coronaire (PTCA) avec un traitement médicamenteux chez des patients coronariens stables et présentant des signes d'ischémie myocardique, et constate une diminution de 20% au niveau de l'odds ratio de la mortalité totale. En raison des limites méthodologiques de cette publication, les résultats demandent à être confirmés dans des RCT, actuellement en cours<sup>a</sup>. Une RCT récente chez des patients diabétiques de type 2 et coronariens stables, n'a pas trouvé de différence entre le traitement invasif (PTCA ou CABG) et le traitement médicamenteux intensif, en ce qui concerne la mortalité et les accidents cardio-vasculaires majeurs<sup>b</sup>.

- a. Méta-analyse de 17 RCT incluant au total 7.513 patients coronariens stables présentant des signes d'ischémie myocardique. On ne rapporte pas le pourcentage de patients présentant des symptômes d'angor. On a comparé l'angioplastie coronaire (PTCA) avec un traitement médicamenteux; le suivi durait en moyenne 51 mois. En réunissant les études, on constate une diminution de 20% au niveau de l'odds ratio de la mortalité totale (OR= 0,80; IC à 95% 0,64-0,99). Pourtant, dans les plus grandes et plus récentes études incluses considérées séparément, parmi lesquelles l'étude COURAGE, on n'a pas constaté d'effet significatif sur la mortalité<sup>7,8</sup>.
- b. RCT incluant 2.368 patients diabétiques de type 2 et coronariens stables; environ la moitié de la population étudiée présentait des symptômes d'angor. Les patients étaient randomisés entre un traitement invasif (PTCA ou CABG) associé à un traitement médicamenteux intensif et un traitement médicamenteux intensif seul. Après 5 ans, on n'a pas trouvé de différences significatives au niveau de la mortalité totale et du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs<sup>9</sup>.

Le message de la Fiche de transparence est encore confirmé: comparé aux stents en métal nu (bare-metal stents), l'utilisation de **stents médicamenteux** (drug-eluting stents) n'induit pas une diminution de la mortalité cardiaque et totale. L'usage prolongé d'antiagrégants (clopidogrel + acide acétylsalicylique) en cas de stent médicamenteux augmente le risque d'hémorragie<sup>a</sup>.

- a. La Revue Prescrire a étudié la littérature en recherchant les publications récentes ayant comparé les stents médicamenteux aux stents en métal nu; 11 méta-analyses, 2 revues systématiques et une synthèse des méta-analyses ont été incluses. L'usage de stents libérant du sirolimus ou du paclitaxel n'induit pas la diminution de la mortalité cardiaque et totale, comparé au placement d'un stent en métal nu. On n'a pas trouvé de différence entre les stents au sirolimus ou au paclitaxel en ce qui concerne la mortalité totale et cardiaque et l'incidence d'un infarctus du myocarde<sup>10</sup>.

## Références

1. Krumholz HM. The burden of angina. *Journal Watch Cardiology* March 25, 2009. Comment on: Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularization or both? Findings from a community cohort study. *Heart* 2009;95:461-7.
2. Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularization or both? Findings from a community cohort study. *Heart* 2009;95:461-7.
3. Anonymous. Ranolazine (Ranexa®). Angor stable: le jeu n'en vaut pas la chandelle. *Revue Prescrire* 2009;29:168-71.
4. Anonymous. Ranolazin (Ranexa®) bei chronisch stabiler Angina pectoris. *Arznei-Telegramm* 2009;40:26-7.
5. Anonymous. Ivabradin – die Entdeckung der Langsamkeit. Die BEAUTIFUL-studie. *Arzneimittelbrief* 2008;42:87-8.
6. Fox K, Ford I, Steg G. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
7. Schröder E. Angor stable: traitement médicamenteux ou angioplastie? *Minerva* 2009;8:104-5. Comment on: Schömig A, Mehili J, de Waha A, et al. A Meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
8. Schömig A, Mehili J, de Waha A, et al. A Meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
9. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
10. Anonymous. Les endoprothèses coronaires pharmaco-actives: profusion de méta-analyses mais intérêt minime. *La Revue Prescrire* 2008;28:916-20.

## Prise en charge de l'angor stable : mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

### Existe-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'angor stable?

Il n'a pas été prouvé que l'ivabradine soit plus avantageuse que les bêta-bloquants ou les antagonistes du calcium chez les patients angoreux, et ses effets indésirables sont relativement nombreux. Il faut également être attentif aux interactions potentielles: l'ivabradine est métabolisée par le CYP3A4 et il est en outre déconseillé d'associer l'ivabradine au vérapamil et au diltiazem entre autres, en raison de l'effet bradycardisant. L'association d'ivabradine aux bêta-bloquants tombe en dehors des indications enregistrées.. L'association de l'ivabradine à des dérivés nitrés de longue durée d'action ou aux dihydropyridines, antagonistes du calcium, n'a pas fait l'objet d'études. Aucune nouvelle étude sur l'ivabradine n'a été retrouvée<sup>1</sup>.

### Existe-t-il de nouvelles données concernant le traitement invasif de l'angor stable?

#### *Stents sirolimus vs stents paclitaxel*

Dans une RCT récente (SORT OUT II) d'une durée de 18 mois, réalisée auprès de 2.098 patients, aucune différence n'a été démontré entre les stents actifs au sirolimus ou au paclitaxel quant aux accidents cardiaques majeurs<sup>a</sup>. Ceci confirme le message de la Fiche de transparence.

- a. Le critère d'évaluation primaire composé était l'apparition d'accidents cardiaques majeurs: décès cardiaque, infarctus du myocarde aigu, revascularisation de la lésion cible ou du vaisseau cible. 9,3% des patients dans le groupe « sirolimus » ont atteint le critère d'évaluation primaire, contre 11,2% dans le groupe « paclitaxel » (HR= 0.83; IC à 95%, 0,63-1,08)<sup>2</sup>.

### Existe-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du risque cardio-vasculaire?

#### Antiagrégants

#### *Acide acétylsalicylique*

Une revue systématique récente<sup>3</sup> ainsi que les recommandations révisées de l'ACCP<sup>4</sup> plaident pour une dose journalière d'acide acétylsalicylique comprise entre 75 et 100 mg.

Des études cliniques n'ont pas pu démontrer de bénéfice supplémentaire en faveur de doses plus élevées d'acide acétylsalicylique, alors que le risque d'hémorragies augmente avec ces doses plus élevées. Bien qu'il ne soit pas sûr que le risque d'hémorragies varie en effet selon les doses comprises entre 75 et 325 mg, une augmentation, même minime, de ce risque peut avoir un impact clinique important étant donné l'utilisation à très grande échelle de l'acide acétylsalicylique<sup>3,4,5</sup>. L'attention a été récemment attirée sur la possibilité d'une diminution de l'efficacité du clopidogrel lors de la prise concomitante d'oméprazole<sup>6</sup>.

#### Compléments alimentaires

#### *Acide folique et vitamine B6/B12*

L'étude WINBIT<sup>a</sup> a étudié l'effet de l'acide folique et de la vitamine B12 en thérapie combinée, en association ou non à de la vitamine B6, dans la prévention secondaire chez des patients atteints de troubles coronariens ou de sténose de la valve aortique. Aucune diminution du nombre d'accidents cardio-vasculaires ou de la mortalité n'a pu être démontrée après 38 mois<sup>a</sup>.

- a. Cette RCT en double aveugle incluait 3.096 patients présentant des troubles coronariens (84% angor stable). Les patients recevaient soit l'association d'acide folique + vitamine B12, soit un placebo. Les deux groupes ont à nouveau été randomisés pour la vitamine B6 ou le placebo (2\*2 factorial design). Le critère d'évaluation primaire composé était la mortalité, un IMA non fatal, une hospitalisation directe pour angine instable et AVC thrombo-embolique non fatal. 422 patients ont atteint le critère d'évaluation, 219 dans le groupe « acide folique + vitamine B12 » contre 203 dans le groupe placebo (HR= 1,09; IC à 95%, 0,90 à 1,32), 200 patients dans le groupe « vitamine B6 » contre 222 patients dans le groupe placebo (HR= 0,90; IC à 95%, 0,74 à 1,09). Dans aucun des sous-groupes, on n'a pu démontrer un effet versus placebo<sup>7</sup>.

## Références

1. Bijl D. Opnieuw bezien: ivabradine. Geneesmiddelenbulletin 2008;42:19-20.
2. Galloe A, Thuesen L, Kelbaek H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. JAMA 2008;299:409-16.
3. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. JAMA 2007;297:2018-24.
4. Patrono C, Collier B, FitzGerald, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:234S-264S.
5. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Quelle dose d'acide acétylsalicylique pour la prévention cardio-vasculaire? Folia Pharmacotherapeutica 2008;35:9.
6. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Traitement antithrombotique: quelques publications récentes. Folia Pharmacotherapeutica 2009;36:10-4.
7. Ebbing M, Bleie O, Ueland P, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:795-804.

# Prise en charge de l'angor stable

Jun 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de septembre 2004, ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour depuis janvier 2005 jusqu'à février 2008.

## Table des matières

Messages essentiels . . . . .	2
Résumé et conclusions . . . . .	3
1. Définition et épidémiologie . . . . .	4
2. Evolution naturelle - Objectif du traitement . . . . .	6
3. Critères d'évaluation pertinents utilisés dans les études pour évaluer le traitement . . . . .	6
4. Prise en charge de la crise aiguë et prophylaxie des crises aiguës . . . . .	7
5. Traitement d'entretien de l'angor: effet sur les crises d'angor, sur la morbidité et sur la mortalité . . . . .	8
5.1. Prise en charge médicamenteuse . . . . .	8
5.2. Traitement invasif . . . . .	19
6. Efficacité de la prévention cardio-vasculaire chez les patients angoreux . . . . .	22
6.1. Prise en charge non médicamenteuse . . . . .	23
6.2. Prise en charge médicamenteuse . . . . .	25
7. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes . . . . .	29
8. Comparaison des prix des médicaments dans le traitement de l'angor . . . . .	30
Références . . . . .	34

## Messages essentiels

- Le traitement de l'angor consiste d'une part en un traitement symptomatique (traitement de la crise aiguë et traitement d'entretien en prévention des crises) et d'autre part en un traitement prophylactique visant à diminuer la mortalité et la morbidité.
- Dans la crise d'angor, les dérivés nitrés sont utilisés par voie sublinguale. En ce qui concerne le traitement d'entretien, la plupart des preuves disponibles concernent les  $\beta$ -bloquants, suivis des antagonistes du calcium; les  $\beta$ -bloquants ont en outre un effet favorable sur la survie et sur la morbidité à long terme. La place d'autres médicaments dans le traitement d'entretien, p.ex. celle des dérivés nitrés (y compris sous forme de systèmes transdermiques) et de la molsidomine, n'est pas claire.
- Les patients angoreux ont un risque cardio-vasculaire élevé. L'arrêt du tabagisme, des programmes d'exercices physiques et des mesures diététiques ont un effet clairement démontré sur la mortalité. Chez les patients angoreux, un effet favorable est démontré avec l'acide acétylsalicylique. L'administration d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sera envisagée plus rapidement chez ces patients que chez les patients sans angor.
- En cas d'angor (grave), quelques interventions invasives permettent d'obtenir un meilleur contrôle des symptômes que le traitement médicamenteux. Un avantage sur la survie et sur la morbidité n'a cependant été démontré que chez les patients de moins de 65 ans présentant des sténoses sévères; aucun avantage n'a été observé chez les personnes âgées.

*Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)*

## Résumé et conclusions

L'angor stable est une affection fréquente qui multiplie par deux le risque cardio-vasculaire. Cette fiche de transparence ne discute pas de l'angor instable qui est une indication d'hospitalisation en urgence.

La prise en charge de l'angor comporte trois volets: le traitement de la crise aiguë, la prévention des crises d'angor (traitement d'entretien) et les mesures de protection cardio-vasculaire.

### **Prise en charge de la crise aiguë**

Les dérivés nitrés sont utilisés dans la crise d'angor aiguë et en prévention immédiate d'une crise attendue. Le dinitrate d'isosorbide et la nitroglycérine par voie sublinguale (comprimés ou aérosol) peuvent être administrés. L'administration de dérivés nitrés par voie sublinguale ne constitue pas un moyen très fiable pour le diagnostic différentiel entre une crise d'angor et une autre douleur thoracique. Il n'est pas non plus prouvé que l'administration sublinguale de dérivés nitrés à un patient connu angoreux permette de distinguer une crise d'angor d'une part d'un infarctus ou d'un angor instable d'autre part.

### **Traitement d'entretien de l'angor**

Les  $\beta$ -bloquants constituent le premier choix vu leur efficacité démontrée sur le contrôle des symptômes. Il n'est pas prouvé que les  $\beta$ -bloquants diffèrent entre eux pour cet effet. Les  $\beta$ -bloquants ont un effet favorable sur la morbidité et la mortalité à long terme après un infarctus du myocarde: leurs effets favorables dans ce domaine ont également été observés chez des patients atteints d'angor stable, et n'ayant jamais fait d'infarctus du myocarde. Les antagonistes du calcium sont probablement aussi efficaces que les  $\beta$ -bloquants dans le traitement d'entretien mais ils sont moins bien supportés. Ce sont donc des médicaments à prendre en considération en cas de contre-indication aux  $\beta$ -bloquants ou lorsque ceux-ci ne sont pas bien supportés. Leur rôle dans la prévention à long terme n'est pas clair.

L'efficacité des dérivés nitrés (y compris les systèmes transdermiques) ou de la molsidomine dans le traitement d'entretien n'est pas suffisamment étayée par des études cliniques rigoureuses. La place exacte de ces médicaments dans le traitement d'entretien de l'angor et plus encore dans la prévention à long terme n'est pas claire. L'ivabradine ne constitue également pas un premier choix dans le traitement d'entretien.

Des données ont été publiées quant à une amélioration symptomatique obtenue par l'adjonction d'une dihydropyridine, de diltiazem ou de mononitrate d'isosorbide à un

traitement d'entretien par  $\beta$ -bloquants. Les études concernant l'association de dihydropyridines et de dérivés nitrés ou d'autres anti-angoreux sont limitées. L'association de médicaments issus des trois classes n'a fait l'objet d'aucune publication.

En cas d'angor, l'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) semble plus efficace qu'un traitement médicamenteux sur le plan symptomatique. La plupart des études à ce propos ont inclus uniquement des patients présentant un angor sévère; quelques études concernent des patients avec un angor modéré. Pour la chirurgie coronaire, il n'existe que peu ou pas de données quant au contrôle des symptômes. L'ACTP n'apporte un plus grand bénéfice en termes de survie et de morbidité que chez les patients de moins de 65 ans avec une maladie sévère de 2 ou 3 vaisseaux. Pour l'ACTP, aucune conclusion n'est possible dans ce domaine. Des études de plus longue durée et comportant un groupe contrôle s'avèrent nécessaires pour déterminer si l'ACTP avec mise en place d'un stent donnera de meilleurs résultats en termes de morbidité et de mortalité que l'ACTP sans mise en place d'un stent.

### **Prévention cardio-vasculaire générale**

Etant donné que les patients angoreux ont un risque cardio-vasculaire élevé, une prise en charge cardio-vasculaire globale est indiquée. Chez les patients angoreux (et certainement en cas d'antécédents d'un infarctus aigu du myocarde), l'arrêt du tabagisme, un régime (indo-)méditerranéen et un programme d'exercices physiques ont un effet bénéfique manifeste sur la mortalité. L'impact de ces mesures non médicamenteuses semble au moins comparable à celui des interventions médicamenteuses. L'acide acétylsalicylique réduit significativement la mortalité et le nombre d'infarctus chez les patients angoreux, et doit être administré à tous les patients angoreux pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication. Quant aux IECA et aux statines, aucune étude à grande échelle n'a été effectuée spécifiquement chez des patients souffrant d'angine de poitrine. Un certain nombre de patients angoreux a toutefois été inclus dans de grandes études avec ces médicaments et un bénéfice a également été constaté chez ces patients.

## **1. Définition et épidémiologie**

L'angor se caractérise par une sensation oppressante désagréable, souvent rétro-sternale. La douleur peut être située à la fois à hauteur du cou, de la mâchoire inférieure ou des bras.

On parle d'**angor stable** quand celui-ci survient à l'effort, lors d'une émotion, lors du passage du chaud au froid, après des repas lourds et lorsque, sur une période d'un mois, les crises ne présentent pas d'aggravation importante<sup>5</sup>. Certains patients

n'éprouvent que de la dyspnée à l'effort, sans douleur<sup>6</sup>. En cas d'angor stable, les symptômes diminuent dans les 15 minutes suivant la disparition du facteur déclenchant. Dans certaines définitions, on parle aussi d'angor lorsque les symptômes disparaissent quasi immédiatement après l'administration sublinguale d'un dérivé nitré<sup>7</sup>. Ceci est toutefois mis en doute par une étude récente dont il ressort que la valeur diagnostique de l'administration sublinguale de nitroglycérine n'est pas significative<sup>8</sup>.

L'angor est subdivisé en classes suivant le niveau de l'effort au cours duquel les symptômes apparaissent. Les classes de la New York Heart Association (NYHA) sont les suivantes:

- classe 1: pas de douleur ou douleur uniquement lors d'un effort très important
- classe 2: pas de douleur lors des activités de la vie quotidienne, mais bien en cas d'effort important
- classe 3: douleur lors des activités de la vie quotidienne normales
- classe 4: douleur au moindre effort et au repos.

L'angor est le plus souvent la conséquence d'une athérosclérose sous-jacente des artères coronaires. Certains patients angoreux peuvent toutefois avoir des coronaires normales à l'angiographie. La sténose de la valve aortique, l'hypertension, la cardiomyopathie hypertrophique, les spasmes coronariens (Prinzmetal), l'anémie ou l'hypoxémie peuvent provoquer de l'angor sans atteinte des coronaires.

Dans une grande étude épidémiologique britannique ayant inclus plus de 7.500 personnes âgées de 35 à 55 ans, 11,4% de celles-ci ont développé de l'angor sur une période de suivi moyen de 11 ans. Durant cette période, le diagnostic n'a pas été posé chez plus de la moitié des patients; un ECG anormal a également été constaté chez 15,5% de ces sujets<sup>9</sup>. L'incidence de l'angor dans la pratique générale en Belgique est environ de 2,5 pour 1.000 patients<sup>10</sup>; la prévalence est évaluée chez les hommes à 26 pour 1.000 par an, et chez les femmes à 21 pour 1.000 par an. L'incidence augmente fortement avec l'âge, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, surtout au-delà de 65 ans<sup>7</sup>. L'angor a des conséquences socio-économiques délétères<sup>11</sup>.

L'**ischémie silencieuse** se manifeste par des signes d'ischémie à l'ECG sans symptôme clinique; les conséquences cliniques de l'ischémie silencieuse ne sont pas claires; la prise en charge est comparable à celle de l'angor stable. Une ischémie silencieuse survient chez environ la moitié des patients angoreux<sup>7</sup>.

Cette fiche de transparence ne discute pas de l'**angor instable**. Dans l'angor instable, les symptômes d'angor s'aggravent rapidement. Les crises apparaissent

plus fréquemment ou lors d'un effort de moindre intensité, ou durent plus longtemps. On parle aussi d'angor instable lorsque les plaintes surviennent dans les 2 semaines suivant un infarctus aigu du myocarde ou une intervention coronaire percutanée<sup>7</sup>. En cas d'angor instable, une hospitalisation s'impose en urgence.

## 2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

Les patients angoreux peuvent, en fonction de la sclérose coronaire sous-jacente, développer des complications telles angor instable, infarctus du myocarde et mort subite.

Les patients souffrant d'angor stable ont une mortalité annuelle moyenne de 2 à 4%, c.-à-d. environ deux fois plus élevée que celle observée chez les personnes du même âge ne souffrant pas d'angor<sup>7</sup>. Un infarctus aigu du myocarde survient dans 1 à 3% des cas<sup>2c</sup>.

Une rupture de plaque ne survient en général pas au niveau de plaques stables (occlusives), mais bien au niveau de plaques friables qui, à l'angiographie, ne semblaient pas entraîner d'occlusion importante<sup>7,12</sup>.

Les objectifs thérapeutiques peuvent être définis comme suit:

- a. l'objectif du traitement de la crise aiguë est de lutter rapidement contre la douleur
- b. l'objectif du traitement d'entretien est:
  - réduire le nombre et la sévérité des nouvelles crises (symptomatiques)
  - améliorer la survie et diminuer la morbidité

## 3. Critères d'évaluation pertinents utilisés dans les études pour évaluer le traitement

- Contrôle des symptômes
  - nombre et sévérité des crises d'angor
  - besoin en dérivés nitrés sublinguaux (comme mesure du nombre de crises d'angor)
  - douleur lors d'un test de tolérance à l'effort
- Qualité de vie
- Critères d'évaluation intermédiaires
  - ECG au repos
  - ECG à l'effort
- Mortalité et morbidité (affections cardio-vasculaires graves, e.a. infarctus aigu du myocarde).

## 4. Prise en charge de la crise aiguë et prophylaxie des crises aiguës

### Non-médicamenteux

↓  
Repos

### Médicamenteux

- ↓
- dérivés nitrés
  - dinitrate d'isosorbide  
nitroglycérine (=trinitrine)

### 4.1. Traitement non médicamenteux

Lorsque la crise d'angor ne disparaît pas après 15 minutes de repos, il est conseillé de prendre des dérivés nitrés<sup>7</sup>. Les données quant à l'effet du repos sont cependant peu nombreuses. Il est toutefois important pour les patients angoreux de savoir qu'un effort bien dosé est bénéfique (voir risque cardio-vasculaire).

### 4.2. Traitement médicamenteux

Les dérivés nitrés (par voie sublinguale) restent indiqués dans la crise d'angor aiguë et en prévention d'une crise attendue.

Le dinitrate d'isosorbide et la nitroglycérine sont administrés par voie sublinguale (ou plus exactement par voie oro-muqueuse) lors d'une crise d'angor ou juste avant un effort (ou une émotion) susceptible de déclencher une telle crise<sup>6,13</sup>. Lorsque les symptômes ne disparaissent pas après une deuxième et certainement après une troisième dose de dérivés nitrés, il est recommandé de poursuivre les investigations afin d'exclure un infarctus aigu du myocarde. On ne dispose cependant d'aucune étude spécifique à ce sujet<sup>7</sup>. L'administration sublinguale de dérivés nitrés en vue de différencier une crise d'angor d'une autre douleur thoracique semble peu fiable (voir Définition et épidémiologie, p. 5).

On estime que le dinitrate d'isosorbide par voie sublinguale agit un peu plus lentement que la nitroglycérine<sup>14</sup>. Les comprimés sublinguaux de nitroglycérine sont aussi efficaces que l'aérosol. L'aérosol est à préférer chez les patients qui présentent une sécheresse de la bouche ou des troubles de la motricité fine, mais le prix en est nettement plus élevé. Les comprimés de nitroglycérine ne conservent que pendant 8 semaines après ouverture de l'emballage d'origine<sup>15,16</sup>.

## 5. Traitement d'entretien de l'angor: effet sur les crises d'angor et sur la morbidité et sur la mortalité

### Médicamenteux

- $\beta$ -bloquants
- antagonistes du calcium
- dérivés nitrés
  - nitroglycérine (par voie orale et transdermique)
  - dinitrate d'isosorbide
  - mononitrate d'isosorbide
- molsidomine
- ivabradine
- divers: nicorandil, ranolazine, trimétazidine

### Traitement invasif

- angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) avec ou sans 'stent'
- pontage artériel coronaire

### 5.1. Prise en charge médicamenteuse

- Les  **$\beta$ -bloquants** sont les médicaments de premier choix étant donné leur efficacité démontrée sur les symptômes ainsi que leur influence favorable sur la morbidité et sur la mortalité. Il n'est pas prouvé que les  $\beta$ -bloquants diffèrent entre eux en ce qui concerne le contrôle des symptômes.
- Les **antagonistes du calcium** paraissent aussi efficaces que les  $\beta$ -bloquants dans le traitement d'entretien de l'angor, mais ils sont moins bien tolérés. Ils peuvent être utilisés à la place des  $\beta$ -bloquants lorsque ceux-ci ne peuvent être utilisés en raison de contre-indications ou d'effets indésirables. Les dihydropyridines à courte durée d'action (en particulier la nifédipine) sont à déconseiller pendant et juste après un infarctus.
- L'efficacité des **dérivés nitrés** en traitement d'entretien n'est pas suffisamment étayée par des études cliniques rigoureuses. Leur impact sur la morbidité et la mortalité n'a pas été étudié.
- Les remarques concernant les dérivés nitrés valent aussi pour **la molsidomine**.
- **L'ivabradine** ne constitue pas un premier choix dans le traitement d'entretien de l'angor.
- Pour certains **autres médicaments** - nicorandil, ranolazine, trimétazidine - il n'existe aucune preuve quant à un avantage éventuel par rapport aux médicaments déjà existants.
- Globalement, on ne dispose pas de suffisamment d'études pour se faire une opinion précise quant à l'effet des antiangoreux sur la survie et la morbidité chez les patients atteints d'angor stable, sauf pour les  $\beta$ -bloquants.

- Malgré une monothérapie, un certain nombre de patients angoreux sous mono-thérapie présentent encore des crises, ce qui entraîne des répercussions sur leur qualité de vie. Chez ces patients, l'utilisation d'une association d'antiangoreux paraît logique d'un point de vue physiopathologique. Les données dans ce domaine indiquent une amélioration des symptômes en ajoutant une dihydropyridine ou du diltiazem ou du mononitrate d'isosorbide à un traitement d'entretien par  $\beta$ -bloquants. Les études concernant l'association de dihydropyridines et de dérivés nitrés ou d'autres anti-angoreux sont limitées. L'association de médicaments issus de trois classes n'a fait l'objet d'aucune publication. Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'influence d'une association thérapeutique sur la morbidité et la mortalité.

#### ◆ EFFICACITE DES MEDICAMENTS PAR RAPPORT AU PLACEBO

##### **$\beta$ -bloquants versus placebo**

Par rapport au placebo, les  $\beta$ -bloquants sont significativement plus efficaces sur le nombre de crises d'angor<sup>a</sup>. Le métoprolol, le propranolol et l'aténolol sont les  $\beta$ -bloquants les mieux étudiés dans l'angor<sup>39</sup>. La dose optimale des  $\beta$ -bloquants n'a pas été spécifiquement étudiée dans des études contrôlées. On recommande une dose permettant d'obtenir une diminution suffisante de la tachycardie à l'effort: idéalement, celle-ci ne doit pas dépasser 75% de la fréquence cardiaque à laquelle une ischémie apparaît<sup>18</sup>. La dose peut en outre être adaptée en fonction des pulsations cardiaques au repos. Un pouls au repos de 55 à 60 est suffisant. En cas d'angor plus sévère, le pouls au repos peut être abaissé à 50 par minute à condition que cela n'occasionne pas de symptômes ni de bloc de conduction<sup>18</sup>. De façon pragmatique, on recommande la dose maximale tolérée. Il est important chez les patients atteints d'une affection coronarienne sévère de ne pas arrêter brutalement un traitement par  $\beta$ -bloquants étant donné le risque d'infarctus et de mort subite<sup>13</sup>. Dans l'angor stable en dehors d'un contexte de post-infarctus, il existe très peu d'études contrôlées versus placebo, y compris avec les  $\beta$ -bloquants, avec pour critères d'évaluation la morbidité et la mortalité. Dans une grande étude réalisée chez des patients souffrant d'angor modéré ou d'une ischémie silencieuse, l'aténolol diminuait non seulement les symptômes d'angor mais aussi la morbidité à long terme<sup>a</sup>. Dans la première année suivant un infarctus du myocarde aigu, les  $\beta$ -bloquants diminuent significativement la mortalité de 25%<sup>13</sup>. Le risque de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal est également moindre<sup>b</sup>. Cet effet préventif a été prouvé avec le métoprolol, le propranolol et le timolol<sup>19</sup>. Aucune différence entre les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs et les non cardiosélectifs n'a été observée. La place des  $\beta$ -bloquants avec une activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI)

en prévention secondaire n'est pas claire. Chez les patients qui prenaient déjà des  $\beta$ -bloquants au moment de leur infarctus, la survie un mois après celui-ci est supérieure de 50% à celle observée chez ceux qui ne prenaient pas de  $\beta$ -bloquants (dans une seule étude). Ces patients recevaient des  $\beta$ -bloquants pour différentes raisons, donc pas uniquement dans le cadre d'un angor stable<sup>13</sup>.

- a. Dans l'étude ASIST ayant inclus 306 patients atteints d'angor modéré ou d'ischémie silencieuse, l'aténolol a entraîné une nette diminution des symptômes d'angor par rapport au placebo. En ce qui concerne la morbidité à long terme, 7 patients doivent être traités pendant un an pour prévenir une complication cardio-vasculaire (mort, réanimation pour tachycardie ventriculaire / fibrillation, infarctus aigu du myocarde, hospitalisation pour angor instable, augmentation de l'angor ou revascularisation) chez un patient; risque absolu pour le placebo= 25%; pour l'aténolol= 11%<sup>1,17</sup>.
- b. Après un infarctus aigu du myocarde, la diminution du risque relatif de mortalité à long terme avec les  $\beta$ -bloquants est de 20%. La diminution du risque relatif de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal est de 25%<sup>1</sup>.

## Antagonistes du calcium versus placebo

### *Dihydropyridines*

Les dihydropyridines soulagent les symptômes d'angor (meilleure tolérance à l'effort et diminution du nombre de crises). Pour ce qui est des études contrôlées versus placebo, seules des études de courte durée ont été retrouvées<sup>a</sup>.

Plusieurs études plus anciennes dans lesquelles une dihydropyridine a été administrée *en post-infarctus* ont suggéré la possibilité d'une augmentation de la mortalité<sup>b</sup> mais ceci n'a pas été retrouvé dans d'autres études<sup>c</sup>. Il est donc difficile de se prononcer quant à l'effet des dihydropyridines par rapport au placebo sur la morbidité et sur la mortalité chez les patients angoreux. Les données provenant d'études comparatives sont rassurantes (voir p. 14). Dans les principales recommandations, la nifédipine à courte durée d'action en mono-thérapie n'est pas recommandée, étant donné qu'elle peut provoquer une hypoperfusion et/ou une tachycardie réflexe<sup>6,11,18</sup>.

- a. En Belgique, les antagonistes du calcium de la classe des dihydropyridines indiqués dans l'angor sont les suivants: l'amlopidine, la fêlodipine, la nicardipine, la nifédipine, la nisoldipine. Dans nos sources, des données ont été retrouvées sur la fêlodipine et l'amlopidine. D'après nos sources, aucune étude n'a comparé la nifédipine en mono-thérapie par rapport à un placebo spécifiquement dans le traitement de l'angor stable<sup>3c</sup>. Une recherche systématique dans la littérature de 1984 à 1997 a été effectuée dans les North of England Guidelines: aucune étude contrôlée versus placebo sur la nifédipine en mono-thérapie n'a été retrouvée, évaluant le nombre de crises d'angor ou l'efficacité sur la morbidité ou sur la mortalité<sup>13</sup>. La fêlodipine diminue le nombre de crises d'angor et l'emploi de nitrés à court terme (études de petite taille et de courte durée: suivi de 4 semaines au maximum); dose optimale probable de 10 mg.

*On ne dispose d'aucune étude contrôlée versus placebo avec des résultats à plus long terme ou ayant étudié l'effet de la félodipine sur la morbidité ou sur la mortalité<sup>3a</sup>. L'amlodipine diminue à court terme le nombre de crises d'angor et l'emploi de dérivés nitrés par rapport au placebo: quelques études ayant inclus environ 300 patients, ont été retrouvées. La durée du traitement est de 4 à 6 semaines<sup>3b</sup>, On ne dispose d'aucune étude quant à l'effet de l'amlodipine sur la mortalité.*

- b. Une revue systématique (24 RCTs) mentionne un odds ratio de mortalité avec les dihydropyridines par rapport au placebo de 1,16 (IC à 95% de 0,99 à 1,35) après un infarctus du myocarde ou dans l'angor instable. Dans plusieurs études en particulier, la mortalité est augmentée, notamment lorsque les dihydropyridines sont débutées rapidement après l'infarctus, à dose élevée et sans association à un  $\beta$ -bloquant<sup>1</sup>. Il ressort d'une méta-analyse d'études randomisées contrôlées que les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde ont un risque accru de mortalité lorsqu'ils étaient traités auparavant par de la nifédipine quelle qu'en soit la raison. Ceci était surtout le cas avec la nifédipine à courte durée d'action et avec une dose journalière élevée de 60 mg<sup>20</sup>.*
- c. Dans une étude de cohorte rétrospective à large échelle (141.041 patients avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde), aucune relation entre l'utilisation d'antagonistes du calcium (dihydropyridines et non dihydropyridines) et la mortalité après 30 jours et après un an n'a été retrouvée<sup>21</sup>.*

### *Non-dihydropyridines (vérapamil, diltiazem)*

Le vérapamil entraîne une meilleure tolérance à l'effort et moins de crises d'angor par rapport au placebo<sup>a</sup>.

Le diltiazem semble entraîner une meilleure tolérance à l'effort qu'un placebo. Il existe très peu d'études sur la diminution du nombre de crises<sup>b</sup>. On ne dispose pas d'études à long terme comparant les antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines et un placebo chez des patients atteints d'angor stable qui n'ont pas présenté d'infarctus (en dehors d'un contexte d'infarctus aigu du myocarde).

- a. Vérapamil: une étude, 278 patients atteints d'angor stable; suivi de 4 semaines; meilleure tolérance à l'effort; diminution du nombre de crises uniquement dans les groupes avec les doses les plus élevées de vérapamil (360 et 540 mg par jour)<sup>13</sup>.*
- b. Diltiazem: cinq études ont été retrouvées, ayant inclus plus de 390 patients, avec comme seul critère d'évaluation, la tolérance à l'effort. Une étude mentionne une diminution du nombre de crises d'angor. La dose étudiée (à libération prolongée) varie de 60 mg à 480 mg par jour répartie en deux prises. Des doses journalières supérieures à 120 mg sont plus efficaces que des doses plus faibles<sup>13</sup>.*

### **Dérivés nitrés versus placebo**

On ne dispose que de très peu d'études comparant les dérivés nitrés pris par voie orale et un placebo dans le traitement d'entretien de l'angor. Pour les emplâtres transdermiques, il existe davantage d'études dans lesquelles un effet est documenté<sup>a</sup>. Quelle que soit la voie d'administration, il faut tenir compte de la tolérance. On estime que lorsque la concentration en dérivés nitrés reste constante dans

l'organisme, l'effet vasodilatateur diminue après 6 à 8 heures, avec pour conséquence une diminution ou une perte d'efficacité. Lors de l'utilisation d'emplâtres transdermiques ou de préparations orales à libération prolongée, une période de 8 à 12 heures sans dérivé nitré doit être respectée<sup>7</sup>. On ne dispose d'aucune étude contrôlée versus placebo quant à leur effet sur la morbidité et sur la mortalité.

- a. *Plusieurs études avec administration continue de nitrés sous forme d'emplâtre (dont une méta-analyse), n'ont montré qu'un effet sur la tolérance à l'effort (amélioration d'environ 1 minute) après 4 heures mais non après 24 heures. Les North of England Guidelines mentionnent une seule étude dans laquelle une période de 12 heures sans nitré a été respectée: les emplâtres à base de nitrés ont entraîné une amélioration de la tolérance à l'effort d'une minute même après un mois, mais sans effet sur le nombre de crises d'angor ou sur l'utilisation de nitroglycérine. Les doses plus élevées étaient plus efficaces que les doses faibles<sup>13</sup>.*

### **Molsidomine versus placebo**

Peu d'études cliniques sur la molsidomine ont été retrouvées dans la littérature. Ceci s'explique entre autres par le fait que la molsidomine n'est commercialisée que dans un nombre limité de pays (par ex. pas en Royaume-Uni, ni aux Etats-Unis, ni aux Pays-Bas).

Dans nos sources, nous n'avons trouvé aucune étude contrôlée versus placebo sur la molsidomine avec pour critère d'évaluation le nombre de crises d'angor. Il existe toutefois quelques études dans lesquelles un effet positif sur la tolérance à l'effort a été établi<sup>3e,a</sup>. L'hypothèse selon laquelle la molsidomine n'entraînerait pas de tolérance n'a pas été confirmée dans des études cliniques<sup>3e</sup>. Des études à long terme avec la mortalité et la morbidité comme critères d'évaluation font également défaut.

- a. *Etant donné que la molsidomine est disponible en Belgique et largement utilisée, nous avons étendu notre recherche en dehors de nos sources classiques. Nous nous sommes limités aux études comportant un groupe contrôle. Lors d'une recherche sur Medline, un certain nombre de petites études, de courte durée, ont été isolées, comparant molsidomine et placebo. Des études avec seulement des critères d'évaluation ECG n'ont pas été reprises. Sur base des études avec critères d'évaluation cliniques (nombre de crises d'angor, tolérance à l'effort), la place exacte de la molsidomine est difficile à préciser:*
  - *un effet limité sur la capacité à l'effort semble observé (Eur J Clin Pharmacol 2003;59:227-32: n=28 pendant 24 heures; Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1984;22:246-9: n=59 pendant 4 semaines; Acta Cardiol 1982;37:23-30: n=5 pendant 4 semaines);*
  - *la survenue d'une tolérance est bien mentionnée dans certaines études (Eur Heart J 1991;12:994-9: n=10 pendant 4 jours; Jpn Circ J 1983;47:1398-405: n=8 pendant 6 semaines) mais pas dans d'autres (J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:271-6: n=90 pendant 6 semaines; J Cardiovasc Pharmacol 1995;25:558-63: n=50 pendant 2 semaines);*

- *les effets à long terme ne sont mentionnés que dans 1 seule étude: après 1 an aucune différence n'est observée entre le placebo et la molsidomine 3 x 8 mg en terme de morbidité et de mortalité (Dtsch Med Wochenschr 2003;128:1333-7: n=166 pendant 6 mois).*

### **Ivabradine versus placebo**

L'ivabradine est disponible en Belgique depuis septembre 2007. Elle exerce un effet bradycardisant en agissant directement sur le nœud sinusal. L'ivabradine n'est pas un premier choix dans le traitement d'entretien de l'angor stable. En effet, l'ivabradine n'est pas plus efficace que l'aténolol ou que l'amlodipine, et elle entraîne davantage de problèmes coronariens et de troubles rythmiques<sup>a</sup> Elle est indiquée lorsque les  $\beta$ -bloquants sont contre-indiqués ou mal supportés. Les principaux effets indésirables sont: bradycardie, bloc AV du 1er degré ainsi que des troubles rétinien<sup>s</sup><sup>46</sup>.

- a. *Deux études comparant l'effet de l'ivabradine à l'aténolol ou l'amlodipine n'ont pas montré de bénéfice pour l'ivabradine en ce qui concerne l'effet antiangoreux sur une période d'un an. Des problèmes coronariens graves (3,8% versus 1,5% aténolol) et des troubles rythmiques graves (1,3% versus 0,7% aténolol; 0,6% versus 0,2% amlodipine) survenaient significativement plus souvent avec l'ivabradine<sup>47,48</sup>.*

### **Trimétazidine versus placebo**

La trimétazidine est dérivée de la pipérazine, apparentée à la flunarizine. Elle n'est pas disponible sur le marché belge (juin 2008). Le produit a un effet limité sur le nombre de crises d'angor. L'influence de la trimétazidine sur la survie ou la survenue d'un infarctus aigu du myocarde n'a pas été étudiée<sup>49</sup>.

### **Ranolazine versus placebo**

Comme la trimétazidine, la ranolazine appartient aux pipérazines. Elle n'est pas disponible sur le marché belge (juin 2008). Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée en ce qui concerne la monothérapie, mais bien en association (voir p. 19). L'effet sur la mortalité ou la morbidité n'a pas été étudié.

### **Nicorandil versus placebo**

Le nicorandil agit en ouvrant les canaux potassiques. Il n'est pas disponible sur le marché belge (juin 2008). Le nicorandil allonge le délai d'apparition d'une crise d'angor à l'effort. Comme avec les dérivés nitrés, une tolérance est également décrite avec le nicorandil<sup>22</sup>. Le nicorandil ne diminue pas la mortalité totale, mais bien le nombre de complications cardio-vasculaires<sup>a</sup>.

- a. *Une étude ayant inclus 5.126 patients; nicorandil 20 mg 2x par jour versus placebo; suivi de 1,6 ans en moyenne. Le nombre de complications cardio-vasculaires a diminué de 17% à 14,7%<sup>23</sup>. 43 patients ont dû être traités pendant 1,6 ans pour*

éviter 1 complication. Parmi les patients inclus, 66% avaient eu un infarctus aigu du myocarde et seulement 57% étaient traités par un  $\beta$ -bloquant. 56% recevaient une statine et 30% un IECA<sup>4c</sup>.

## ◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS

### **$\beta$ -bloquants entre eux**

Peu d'études ont comparé les  $\beta$ -bloquants entre eux dans le traitement de l'angor<sup>a</sup>. Sur base de comparaisons indirectes, il est admis qu'il n'y a pas de différence sur le contrôle des symptômes entre les différents  $\beta$ -bloquants, quelles que soient leurs caractéristiques (sélectivité, activité sympathicomimétique intrinsèque ou ISA, effet vasodilatateur). En ce qui concerne l'effet cardioprotecteur après un infarctus aigu du myocarde, aucune différence n'a été observée entre les  $\beta$ -bloquants avec ou sans cardiosélectivité. L'effet cardioprotecteur des  $\beta$ -bloquants avec une ASI dans la prévention secondaire après un infarctus aigu du myocarde est toutefois incertaine<sup>b</sup>.

- a. Une recherche systématique a été effectuée dans les North of England Guidelines de la littérature entre 1984 et 1997. Aucune étude n'a comparé les  $\beta$ -bloquants entre eux dans le traitement de l'angor<sup>13</sup>.
- b. Un certain nombre d'études mettent en doute le fait que les  $\beta$ -bloquants avec une ASI apportent éventuellement un bénéfice similaire à celui des autres  $\beta$ -bloquants; une étude ultérieure avec l'acébutolol montrait cependant un bénéfice significatif en ce qui concerne la mortalité après un an (6% mortalité versus 11% dans le groupe placebo)<sup>1</sup>.

### **Antagonistes du calcium entre eux**

En ce qui concerne le contrôle des symptômes, nous n'avons trouvé aucune étude permettant de faire un choix entre les dihydropyridines elles-mêmes. D'un point de vue physiopathologique, il est préférable d'éviter la nifédipine à courte durée d'action chez les patients angoreux, étant donné que la vasodilatation brutale peut entraîner une chute de pression avec hypoperfusion et/ou tachycardie réflexe.

Le diltiazem est aussi efficace que l'amlodipine en ce qui concerne le contrôle des symptômes et les épreuves d'effort. L'on constate toutefois moins d'oedèmes en cas d'utilisation du diltiazem<sup>a</sup>.

- a. Une étude portant sur 67 patients souffrant d'angor stable recevant du diltiazem 360 mg à libération prolongée et de l'amlodipine (10 mg) pendant 4 semaines de thérapie active<sup>50</sup>.

### **Dérivés nitrés entre-eux**

Le mononitrate et le dinitrate d'isosorbide semblent aussi efficaces pour soulager les symptômes dans le traitement d'entretien<sup>6,11</sup>. Les systèmes transdermiques n'offrent aucun avantage par rapport aux formes orales<sup>a,7</sup>.

## Antagonistes du calcium versus $\beta$ -bloquants

L'effet des  $\beta$ -bloquants sur le nombre de crises d'angor paraît un peu plus élevé que celui des antagonistes du calcium<sup>a</sup>. Dans des études disponibles, les  $\beta$ -bloquants propranolol, métoprolol et aténolol ont été comparés à la nifédipine, à l'amlodipine, au vérapamil ou au diltiazem<sup>25</sup>. Par rapport aux antagonistes du calcium, les  $\beta$ -bloquants entraînent significativement moins d'abandons de traitement en raison d'effets indésirables<sup>a</sup>. Chez les patients atteints d'angor stable (avec ou sans infarctus à l'anamnèse), il ne semble pas y avoir de différence quant à la mortalité et la survenue d'un infarctus aigu du myocarde entre les antagonistes du calcium et les  $\beta$ -bloquants. Ceci n'est pas vrai pour la période qui suit immédiatement un infarctus: pendant cette période, les antagonistes du calcium sont en effet contre-indiqués. L'analyse individuelle des études réalisées avec la nifédipine ou des antagonistes du calcium à longue durée d'action ne montre pas non plus de différence par rapport aux  $\beta$ -bloquants<sup>a</sup>. La plupart des études sont de courte durée, mais même dans les deux études de plus longue durée<sup>b,c</sup>, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la mortalité cardiaque et l'infarctus du myocarde.

- a. Une méta-analyse importante a comparé l'efficacité des  $\beta$ -bloquants, des antagonistes du calcium et des dérivés nitrés. Le propranolol a été étudié dans 27 études, l'aténolol dans 19 études, le métoprolol dans 13 études et la nifédipine dans 26 études. Dans les études comparant les  $\beta$ -bloquants aux antagonistes du calcium, 32 études (2.234 patients) ont évalué le nombre de crises d'angor. La durée de traitement dans les études était de 9 semaines en moyenne; 35% des patients avaient des antécédents d'infarctus aigu du myocarde<sup>25</sup>. Cette méta-analyse a évalué aussi bien le contrôle des symptômes, les effets indésirables, la mortalité cardiaque que le risque d'infarctus aigu du myocarde. Les conclusions d'une RCT publiée après cette méta-analyse sont identiques<sup>39</sup>. Les  $\beta$ -bloquants entraînent une diminution de 0,31 du nombre de crises d'angor par semaine par rapport aux antagonistes du calcium (IC à 95% de -0,62 à 0;  $p=0,05$ ). Chez les patients sous  $\beta$ -bloquants ceci n'entraîne pas de diminution significative de l'utilisation de dérivés nitrés à courte durée d'action<sup>25</sup>. Selon une nouvelle RCT portant sur 127 patients souffrant d'angor avec au moins trois crises d'angor par semaine, l'amlodipine s'est avérée aussi efficace que le métoprolol<sup>60</sup>.
- b. L'étude APSIS: 809 patients (âgés de plus de 70 ans) souffrant d'angor stable. Le métoprolol 200 mg 1 fois par jour a été comparé au vérapamil à longue durée d'action 240 mg 2 fois par jour. Durée du suivi: 6 à 75 mois<sup>13,26</sup>.
- c. L'étude TIBET: 682 patients souffrant d'angor stable; suivi de 2 ans en moyenne. L'aténolol 50 mg 2 fois par jour a été comparé à la nifédipine à libération prolongée 20 mg 2 fois par jour<sup>27</sup>.

## $\beta$ -bloquants versus dérivés nitrés à longue durée d'action

Il n'existe que quelques études de courte durée comparant les  $\beta$ -bloquants et les dérivés nitrés. Dans ces études, un traitement avec des dérivés nitrés à longue durée d'action a le même effet qu'un traitement par des  $\beta$ -bloquants en ce qui concerne le nombre de crises d'angor, l'emploi de dérivés nitrés à courte durée

d'action et le taux d'abandons en raison d'effets indésirables<sup>a</sup>. Le nombre de patients dans les études est trop limité pour en tirer des conclusions<sup>39</sup>. Des études comparatives à long terme entre les  $\beta$ -bloquants et les dérivés nitrés en ce qui concerne la morbidité et la mortalité n'ont pas été trouvées.

- a. *Méta-analyse de 6 RCT (comparaisons directes) avec un total de 258 patients. 39% des patients avaient des antécédents d'infarctus aigu du myocarde; la durée moyenne du traitement dans les études n'était que de 5 semaines<sup>25</sup>.*

### **Antagonistes du calcium versus dérivés nitrés à longue durée d'action**

Ici aussi, seules des études de courte durée sont disponibles. Pour soulager les symptômes, les dérivés nitrés à longue durée d'action seraient aussi efficaces que les antagonistes du calcium, sans différence en ce qui concerne le nombre de crises d'angor, l'emploi de dérivés nitrés à courte durée d'action et le taux d'abandons en raison d'effets indésirables<sup>a</sup>. La valeur statistique est cependant insuffisante pour en tirer des conclusions fiables<sup>39</sup>. Une étude comparant l'effet de l'amlodipine (5 à 10 mg) à celui de nitrates à longue durée d'action en cas d'angor stable montre que l'amlodipine prolonge la durée de l'effort de manière plus efficace que les nitrates à longue durée d'action<sup>b</sup>. Des études comparatives en ce qui concerne la morbidité et la mortalité n'ont pas été trouvées.

- a. *Une méta-analyse de 12 RCT (comparaisons directes entre les antagonistes du calcium et les dérivés nitrés) ayant inclus au total 843 patients. 46% des patients avaient déjà eu un infarctus aigu du myocarde. La durée moyenne du traitement dans les études était de 3 semaines<sup>25</sup>.*
- b. *Etude de 28 semaines portant sur 97 personnes âgées souffrant d'angor stable recevant de l'amlodipine (5 à 10 mg) et du mononitrate d'isosorbide à raison de 25 à 50 mg par jour<sup>50</sup>.*

### **Molsidomine versus autres antiangoreux**

Nous n'avons trouvé, dans nos sources, aucune étude comparant la molsidomine à d'autres antiangoreux.

- a. *La molsidomine étant disponible en Belgique et largement utilisée, nous avons élargi notre recherche en dehors de nos sources classiques et recherché dans Medline des études dans lesquelles la molsidomine a été directement comparée à un autre antiangoreux.*
- *Molsidomine versus dinitrate d'isosorbide*  
*Chez 10 patients, 40 mg de dinitrate d'isosorbide ou 8 mg de molsidomine avaient le même effet sur les tests d'effort; une tolérance s'installait après 4 jours pour les deux molécules (Eur Heart J 1991;12:994-9). Dans une étude en simple aveugle incluant 59 patients, deux semaines de traitement par dinitrate d'isosorbide ne donnait plus d'effet après 4 semaines tandis que 8 mg de molsidomine donnait encore un effet observable à l'ECG à l'effort (Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1984;22:246-9).*

- *Molsidomine versus  $\beta$ -bloquants*

*Chez 39 patients traités durant 4 semaines, aucune différence quant au nombre de crises d'angor n'est observée; par contre le recours à des dérivés nitrés sublinguaux est significativement moindre dans le groupe sous propranolol (Eur Heart J 1983;4:655-81).*

## **Nicorandil versus mononitrate d'isosorbide**

Le nicorandil est moins efficace que le mononitrate d'isosorbide pour diminuer le nombre de crises d'angor<sup>22</sup>. Des études comparatives en ce qui concerne la morbidité et la mortalité n'ont pas été trouvées.

## **Trimétazidine versus $\beta$ -bloquants ou dérivés nitrés**

La trimétazidine n'est pas plus efficace que le propranolol pour réduire le nombre de crises d'angor<sup>a</sup>. On ne dispose pas de données au sujet de critères d'évaluation forts.

- a. *Une étude chez 149 hommes; 3 mois de traitement par la trimétazidine (20 mg 3 fois par jour) ou le propranolol (40 mg 3 fois par jour)<sup>3f</sup>.*

## ◆ ASSOCIATIONS D'ANTIANGOREUX

### **Association de nifédipine et d'autres anti-angoreux**

L'ajout de nifédipine à longue durée d'action chez des patients qui prennent déjà d'autres antiangoreux n'est pas bénéfique en ce qui concerne les critères d'évaluation majeurs comme la mortalité, l'infarctus aigu du myocarde et l'angor réfractaire<sup>a</sup>. D'autre part, l'étude montre que cet antagoniste du calcium à longue durée d'action est encore sûr après pratiquement 5 ans chez des patients souffrant d'angor stable: pas d'augmentation de la mortalité.

- a. *3.825 patients traités par 60 mg/lj de nifédipine à longue durée d'action versus 3.840 patients traités par placebo pendant 4,9 ans. 80% recevaient un traitement de fond par des  $\beta$ -bloquants et 60% par des dérivés nitrés. 80% prenaient de l'acide acétylsalicylique, 63% des statines et 20% un IECA. 52% des patients présentaient un antécédent d'infarctus aigu du myocarde<sup>51</sup>.*

### **Association $\beta$ -bloquants + antagonistes du calcium**

L'association qui a été la plus étudiée est l'ajout d'une dihydropyridine ou de diltiazem au traitement d'entretien par un  $\beta$ -bloquant<sup>a</sup>. En cas d'association avec le diltiazem, il faut tenir compte du risque de bradycardie sévère et de bloc AV. L'association de vérapamil aux  $\beta$ -bloquants doit être évitée<sup>1,3d,3c</sup>.

- a. *Dans les North of England Guidelines<sup>13</sup> 6 études étayant l'association d'une dihydropyridine à des  $\beta$ -bloquants ont été trouvées, la plupart sur base de légères améliorations lors des épreuves d'effort. Les auteurs rapportent cependant aussi 3 études*

ne montrant pas d'effet supplémentaire, notamment l'étude TIBET de longue durée. Dans La Revue Prescrire, les auteurs mentionnent des données sur l'association de  $\beta$ -bloquants d'une part et d'autre part de félodipine<sup>3a</sup>, d'amlodipine<sup>3b</sup> ou de nifédipine à libération prolongée<sup>3c</sup>. Ces études étayaient l'efficacité clinique de ces associations. L'association d'un  $\beta$ -bloquant à la nifédipine donnait de meilleurs résultats que l'association d'un  $\beta$ -bloquant au dinitrate d'isosorbide. L'association de diltiazem à un traitement de fond par des  $\beta$ -bloquants entraînait une diminution du nombre total de crise d'angor et une meilleure tolérance à l'effort (1 étude)<sup>13</sup>.

### **Association $\beta$ -bloquants + dérivés nitrés**

Les données concernant l'amélioration des symptômes avec l'association de  $\beta$ -bloquants et de mononitrate d'isosorbide sont limitées; en ce qui concerne l'association de  $\beta$ -bloquants aux dérivés nitrés sous forme de systèmes transdermiques, les données sont peu convaincantes<sup>a</sup>.

- a. Dans les North of England Guidelines<sup>13</sup>, 2 études ont été retrouvées avec le mononitrate d'isosorbide en association à des  $\beta$ -bloquants dans lesquelles le recours à la nitroglycérine par voie sublinguale diminuait. En ce qui concerne les systèmes transdermiques, une étude a été retrouvée; celle-ci montre une amélioration de l'épreuve à l'effort sans diminution du nombre de crises d'angor ou de l'utilisation de nitroglycérine. Dans le guide de pratique ACC/AHA<sup>18</sup>, deux études sont mentionnées, rapportant une tolérance à l'effort accrue après une administration unique de dinitrate d'isosorbide, sous traitement chronique par propranolol.

### **Association antagonistes du calcium + dérives nitrés**

Cette association est proposée, malgré l'absence d'études montrant un effet favorable<sup>a,13,18</sup>.

- a. Sur base des références de guide de pratique ACC/AHA, une étude a été trouvée, montrant l'absence d'effet après 2 semaines de l'adjonction de mononitrate d'isosorbide à un traitement par diltiazem<sup>18</sup>.

### **Association molsidomine+ $\beta$ -bloquants**

Des études sur cette association n'ont pas été trouvées dans nos sources. Par une recherche dans Medline, 2 études avec un groupe contrôle ont été identifiées. Les résultats ne sont pas convaincants<sup>a</sup>.

- a. Chez 12 patients sous  $\beta$ -bloquant, une administration unique de 8 mg de molsidomine donne une légère amélioration de la tolérance à l'effort (Am Heart J 1985;109:67881). Après 2 semaines, chez 31 patients atteints d'angor sévère et sous traitement par métoprolol, l'administration de molsidomine donne une amélioration non significative de la capacité à l'effort (Eur J Clin Pharmacol 1985;28:109-11).

### **Divers**

En association à un  $\beta$ -bloquant (métoprolol), la trimétazidine entraîne tout au plus une crise d'angor en moins par semaine<sup>3h</sup>. L'association de trimétazidine et de pro-

pranolol a été comparée à l'association du dinitrate d'isosorbide et de propranolol. Une différence en ce qui concerne le recours à la trinitrine n'est pas clairement établie<sup>a</sup>. L'association de la trimétazidine au diltiazem entraînerait une réduction ultérieure du nombre de crises d'angor.

- a. Une étude ayant inclus 53 patients, contrôlés insuffisamment par le propranolol seul (120 mg par jour); traités pendant 2 mois par propranolol (200 mg par jour) + soit trimétazidine (60 mg par jour) soit dinitrate d'isosorbide (30 mg par jour). Une diminution de la nécessité de recourir à la trinitrine a été observée avec la trimétazidine, mais les résultats sont discutables étant donné que la trimétazidine a été utilisée à doses maximales, ce qui n'était pas le cas pour le dinitrate d'isosorbide<sup>3f</sup>.

La ranolazine, en association à l'aténolol, entraîne une crise d'angor en moins par semaine ( $p < 0.02$ ). La ranolazine, en association à l'amlodipine ou au diltiazem entraîne une crise d'angor en moins par semaine ( $p < 0.02$ )<sup>28</sup>.

Chez les patients angoreux traités de manière optimale par un  $\beta$ -bloquant et qui ont une fonction ventriculaire gauche normale, l'ajout d'un IECA a un effet favorable sur la tolérance à l'effort. L'énalapril élève le seuil ischémique<sup>18</sup>.

## 5.2. Traitement invasif

**L'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP)** semble apporter un plus grand bénéfice sur le plan symptomatique que le traitement médicamenteux. Pour la chirurgie coronaire, il n'existe peu ou pas de données sur le contrôle des symptômes. En termes de survie et de morbidité, un effet plus marqué de la chirurgie coronaire par rapport au traitement médicamenteux, n'a été observé que chez les patients de moins de 65 ans atteints d'une maladie sévère de 2 ou 3 vaisseaux. Pour l'ACTP, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions. Il reste encore à prouver dans des études de plus longue durée et comportant un groupe de contrôle, si les "**stents**" (et les "drug eluting stents") donnent de meilleurs résultats.

### **ACTP versus traitement médicamenteux seul**

La question qui se pose est de savoir si une ACTP immédiate améliore le pronostic à long terme chez des patients atteints d'une affection coronarienne stable et qui bénéficient d'un suivi médical optimal.

Les patients atteints d'une affection coronarienne stable, dont la plupart avaient fait un infarctus, souffrent moins fréquemment d'angor après ACTP, que les patients traités uniquement par des médicaments<sup>a</sup>. D'autre part, chez des patients ayant bénéficié d'une ACTP, le recours à un CABG (pontage chirurgical) en urgence est plus

fréquent et le risque d'infarctus aigu du myocarde est plus élevé pendant et juste après une ACTP<sup>a</sup>. Il n'y a pas de différence de mortalité ou de morbidité<sup>a,b</sup>. Surtout chez les personnes âgées souffrant d'angor stable, on ne retrouve après 4 ans aucun effet d'un traitement précoce invasif sur la mortalité, un infarctus du myocarde non fatal, la gravité des plaintes dues à l'angor et la qualité de vie. Le nombre d'hospitalisations pour problèmes cardiaques a toutefois diminué.

- a. *Méta-analyse (6 RCTs); 1904 patients, parmi lesquels 59% avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde; suivi de 6 à 57 mois<sup>1</sup>. Les RCTs dans cette métaanalyse ont été publiés de 1992 à 1999. Trois études ont inclus également des patients sans symptômes angoreux. Après une ACTP, 53% présentaient de l'angor par rapport à 70% sous traitement médicamenteux (NNT=6 avec un IC à 95% de 3 à 637)<sup>4b</sup>. Il n'existe aucune différence significative entre ACTP et traitement médicamenteux quant à la morbidité et mortalité globales (mortalité: risque relatif=1.32; IC à 95% de 0,65 à 2,70; infarctus aigu du myocarde: risque relatif=1.42; IC à 95% de 0,90 à 2,25)<sup>1</sup>.*
- b. *Dans l'étude COURAGE parue ultérieurement, 287 patients atteints d'une affection coronarienne, âgés en moyenne de 62 ans, asymptomatiques ou angoreux stables ont été suivis pendant 5 ans. Au moins 94% recevait de l'acide acétylsalicylique, 92% des statines, 84% des  $\beta$ -bloquants et 72% un IECA ou un sartan. Le degré de sténose chez les patients asymptomatiques atteints d'ischémie coronarienne prouvée devait être au minimum de 70%, et chez les patients angoreux, de 80%. Comparé à l'accompagnement médical optimal (médication et adaptation du style de vie), l'ACTP (avec ou sans stent, en général des « bare metal stents ») ne diminuait pas la mortalité et le nombre d'infarctus du myocarde. La mortalité dans les deux groupes était de 1,7%. Les patients ne recevant qu'un accompagnement médical avaient cependant davantage besoin de revascularisation (31% vs 21%) en raison de l'aggravation des plaintes. Chez les patients angoreux en particulier, le contrôle des symptômes était légèrement meilleur avec l'ACTP, comparé à la prise en charge médicamenteuse. Dans le groupe total, une amélioration modérée des plaintes n'était observée que dans les 3 premières années; après 5 ans, les plaintes étaient les mêmes dans les deux groupes<sup>52</sup>.*
- c. *Suivi après 4 ans de l'étude TIME; 282 personnes âgées de 75 à 91 ans parmi lesquelles 54% du groupe invasif a subi une ACTP et 20% une chirurgie coronaire. Après quatre ans, aucun effet d'une thérapie invasive précoce sur la mortalité, les infarctus du myocarde sans issue fatale et la sévérité des problèmes d'angor ainsi que la qualité de vie chez les patients plus âgés n'a été constaté. Toutefois, le nombre d'hospitalisations pour des problèmes cardiaques a diminué significativement de 45% à 12%. Quatre patients doivent recevoir un traitement invasif pour pouvoir éviter une hospitalisation pendant un suivi de 4 ans. L'utilisation moyenne d'anti-angineux reste inférieure après 4 ans dans le groupe traité invasivement<sup>53</sup>.*

## **Chirurgie coronaire versus traitement médicamenteux**

L'influence sur les symptômes d'angor et sur la qualité de vie n'a été que rarement rapportée. Les études ont inclus surtout des patients avec une maladie de deux ou trois vaisseaux, âgés de moins de 65 ans. Dans ce groupe spécifique, il apparaît que le CABG diminue la mortalité de 40% après 5 ans et de 20% environ après 10 ans par rapport au traitement médicamenteux seul. A court terme (après 30 jours

et après 1 an), la mortalité après CABG est toutefois plus élevée par rapport au traitement médicamenteux seul. Parmi les patients traités au départ uniquement par des médicaments, 40% ont subi un CABG sur une période de 10 ans<sup>a</sup>.

- a. Une revue systématique (7 RCTs, 2.649 patients, dont 60% avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde). Les patients à haut risque souffrant d'angor sévère étaient peu représentés dans ce groupe de patients. Au moment de l'inclusion dans l'étude, seulement 50% étaient traités par des  $\beta$ -bloquants et seulement 3% recevaient des statines ou de l'acide acétylsalicylique. Le risque relatif en ce qui concerne la diminution de la mortalité par CABG par rapport au traitement médicamenteux seul est après 5 ans de 0,61 (IC à 95% de 0,48 à 0,77) et de 0,83 après 10 ans (IC à 95% de 0,70 à 0,98)<sup>1</sup>.

### **ACTP avec mise en place d'un stent versus sans mise en place d'un stent**

L'ACTP avec stent diminue le risque de resténose par rapport à l'ACTP sans stent. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la mortalité ou la prévention de l'infarctus aigu du myocarde<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse (29 études, 9.918 patients); odds ratio pour ACTP + stent versus ACTP sans stent en ce qui concerne la réduction de resténose= 0,59 (IC à 95% de 0,50 à 0,68); odds ratio en ce qui concerne la nécessité de recourir à une procédure de revascularisation= 0,59 (IC à 95% de 0,50 à 0,68). Les études n'ont pas été effectuées en double aveugle, en raison de quoi l'effet a peut-être été surestimé<sup>30</sup>.

### **Etudes comparatives entre différents stents**

Une diminution du risque de resténose a été observée avec des 'stents' qui libèrent du sirolimus (un immunosuppresseur) ou du paclitaxel (un antitumoral) par rapport aux 'stents' classiques<sup>a,54-57</sup>. Un effet sur la mortalité et la morbidité à long terme n'est pas encore connu<sup>58</sup>. Des effets indésirables de plus en plus nombreux sont notifiés, e.a. thrombose et mort subite<sup>59</sup>. Comparé à un bare-metal stent (BMS), le drug-eluting stent (DES) ne diminue pas le risque de décès<sup>60</sup>. Les données concernant l'innocuité (e.a. thrombose de stents) restent contradictoires. Il ressort d'une étude de cohorte que le bénéfice avec un DES est limité en ce qui concerne la revascularisation (15,2 vs 16,5%; ARR 1,3%). Ces données ne correspondent pas aux conclusions de plusieurs RCT selon lesquelles le nombre de revascularisations est nettement plus bas avec un DES (7,5 à 15%). Mais il s'agissait là en grande partie de resténoses asymptomatiques qui avaient été décelées lors des angiographies de routine (reprises dans le protocole d'étude)<sup>61</sup>. Il n'est pas clair si des différences pertinentes existent entre les stents de paclitaxel et de sirolimus<sup>b</sup>.

- a. Etudes à petite échelle réalisées avec un suivi relativement court. Elles ne fournissent aucune information sur l'emploi des 'drug eluting stents' chez des patients à haut risque tels les diabétiques et les patients ayant déjà fait un infarctus aigu du myocarde<sup>31-34</sup>.

- b. Il ressort d'une méta-analyse de 6 RCT portant sur 3.669 patients atteints d'une affection coronarienne que les stents de sirolimus semblent entraîner à court terme (6-9 mois) moins de restenose (9,3%) que les stents de paclitaxel (13,1%); d'autres critères d'évaluation ne montrent pas de différence significative. Le REALTY Trial portant sur 1.386 patients, parmi lesquels plus que 50% étaient atteints d'angor stable, ne montre par contre aucune différence en ce qui concerne une resténose ou des effets indésirables cardio-vasculaires graves après 8 mois entre les stents libérant du sirolimus et ceux libérant du paclitaxel<sup>62-64</sup>. Il n'y avait aucune différence concernant les critères d'évaluation étudiés, à savoir thrombose, mortalité et infarctus du myocarde.

## Association de stents et traitement médicamenteux

Après la mise en place d'un stent, on instaure généralement un traitement anti-agrégant par clopidogrel et acide acétylsalicylique. Lorsqu'on arrête l'administration de clopidogrel 6 mois après la mise en place d'un stent, on observait davantage de mortalité cardiaque et d'infarctus aigu du myocarde dans le groupe ayant reçu un drug-eluting stent (DES), comparé au groupe ayant reçu un bare metal stent (BMS)<sup>a</sup>. Le risque de mortalité a diminué après l'ajout de clopidogrel au stent de DES pendant 12 mois<sup>b</sup>. C'est pourquoi certaines directives recommandent de poursuivre l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel pendant 12 mois après la mise en place d'un stent DES. Il convient toutefois de mettre en balance le risque accru de saignement<sup>65</sup>.

- a. Le NNH pour la mortalité cardiaque et l'infarctus aigu du myocarde était de 28 dans une étude d'observation (IC à 95%, de 17 à 112)<sup>66</sup>.
- b. Une étude d'observation à la méthodologie limitée, montrait une diminution de la mortalité dans le groupe ayant reçu un DES lors de l'ajout de clopidogrel. Dans une étude de 24 mois portant sur un total de 4.666 patients, une diminution de la mortalité (-3,5%; IC à 95% de -5,9 à -1,1) était observée à la fin de l'étude chez les patients avec stent DES ayant pris du clopidogrel pendant 12 mois<sup>67,68</sup>. Aucun bénéfice n'a été constaté dans le groupe BMS après l'ajout de clopidogrel.

## 6. Efficacité de la prévention cardio-vasculaire chez les patients angoreux

### Non-médicamenteux

- Arrêt du tabagisme
- Régime
- Activité physique
- Prise en charge du stress

### Médicamenteux

- Antiagrégants:
  - acide acétylsalicylique
  - clopidogrel
  - ticlopidine
  - dipyridamole
- Antagonistes de la vitamine K
- IECA
- Hypocholestérolémiant

Un effet à long terme sur la mortalité ou la morbidité a été démontré avec certains traitements d'entretien de l'angor ( $\beta$ -bloquants, antagonistes du calcium et techniques invasives: voir plus haut). Les patients angoreux ont un risque cardiovasculaire global accru de sorte que des médicaments sans effet sur les symptômes d'angor mais bien sur le risque cardio-vasculaire peuvent aussi être envisagés. On ne dispose à ce sujet que de très peu d'études ayant inclus uniquement des patients angoreux: ces études sont discutées ici. Par ailleurs, des patients angoreux ont souvent été inclus dans des études d'intervention relatives au risque cardiovasculaire, conjointement à des patients avec d'autres facteurs de risque: ces études sont également discutées ici. Lorsque c'est possible, l'attention est attirée sur les données pertinentes concernant spécifiquement les patients angoreux.

## 6.1. Prise en charge non médicamenteuse

L'arrêt du tabagisme, un régime (indo-)méditerranéen et un programme d'activité physique ont clairement un effet positif sur la mortalité et sur la morbidité chez les patients angoreux (et chez les patients avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde). L'impact de ces mesures non médicamenteuses est au moins aussi important que celui des interventions médicamenteuses, mais des études comparatives font défaut.

### Effet de l'arrêt du tabagisme

Comme pour toutes les affections cardio-vasculaires, l'arrêt du tabagisme est aussi une priorité absolue chez les patients angoreux. Après 8 ans, la mortalité totale diminue de 25% à 14%. Le nombre de cas de mort subite diminue très rapidement<sup>a</sup>.

- a. Une étude avec 3.122 patients dont environ 80% avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde; <40% ont reçu un  $\beta$ -bloquant, <14% un IECA et 58% à 72% des antithrombotiques; suivi moyen: 8,2 ans<sup>35</sup>.

### Régime

Les mesures diététiques ont également leur importance chez les patients atteints d'angor ou ayant eu récemment un infarctus aigu du myocarde. Après un infarctus du myocarde récent, la mortalité diminue de façon significative après 2 ans sous un régime méditerranéen par rapport au groupe contrôle. Si 25 patients reçoivent un régime méditerranéen, un patient en moins meurt dans les 2 ans<sup>a,b</sup>. Les patients atteints d'une sclérose coronaire (ou avec un risque élevé de sclérose coronaire) ont un risque moindre de mort cardiaque subite (NNT= 50) et d'infarctus aigu du myocarde non fatal (NNT= 23) lorsqu'ils suivent un régime indo-méditerranéen<sup>a</sup> que lorsqu'ils suivent un régime hypocholestérolémiant classique

pendant au moins 2 ans. La plupart des patients avaient déjà eu un infarctus aigu du myocarde auparavant<sup>c</sup>.

- a. *Un régime méditerranéen est riche en pain, fruits, légumes, poisson, huile d'olive et huile de cartame et pauvre en viande et graisses saturées. Dans le régime indoméditerranéen, le poisson, l'huile de cartame et l'huile d'olive sont remplacés par de l'huile de moutarde et de l'huile de soja.*
- b. *Une RCT: 605 personnes d'âge moyen; cette étude a été interrompue après 27 mois en raison d'un pronostic significativement meilleur dans le groupe d'intervention: 2,6% de mortalité dans le groupe d'intervention et 6,6% dans le groupe contrôle (NNT sur 27 mois=25 avec IC à 95% de 14 à 299)<sup>1</sup>.*
- c. *Etude randomisée en simple aveugle: 1.000 Indiens; patients angoreux ou ayant eu un infarctus du myocarde ou avec au moins 1 facteur de risque de sclérose coronaire, 90% d'hommes âgés en moyenne de 48,5 ans; suivi: 98%. Le groupe contrôle a reçu un régime classique pauvre en graisses et en cholestérol<sup>4a,36</sup>.*

## **Programme d'activité physique**

Par rapport au groupe contrôle, un programme d'activité physique entraîne une diminution de 27% de la mortalité totale chez des patients atteints d'une affection coronaire stable ou avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde<sup>a</sup>.

- a. *Méta-analyse de 8.440 patients atteints d'une affection coronaire (e.a. patients angoreux); suivi d'au moins 6 mois. Les patients insuffisants cardiaques étaient exclus de ces études. La mortalité a été évaluée chez 7.683 patients. Le odds ratio de mortalité totale= 0.73 (IC à 95% de 0,54 à 0,98). La mortalité cardiaque diminuait de 31% (odds ratio= 0,69; IC à 95% de 0,51 à 0,94)<sup>1,29</sup>.*

Chez les non-fumeurs souffrant d'angor stable et ayant une bonne fonction ventriculaire gauche, un programme d'activité physique améliore la capacité à l'effort après 12 mois. Cette mesure était aussi efficace que l'ACTP avec stent en ce qui concerne la tolérance à l'effort asymptomatique. Après 12 mois, 88% du groupe exercice physique ne présentaient plus d'accidents cardio-vasculaires versus 7% des patients avec ACTP<sup>a</sup>.

- a. *Une étude randomisée ayant inclus 101 hommes de moins de 70 ans; 40% à 50% des patients avaient des antécédents d'infarctus aigu du myocarde; plus de 70% des patients ont reçu un IECA, des  $\beta$ -bloquants, une statine et de l'acide acétylsalicylique. Le programme d'exercices physiques consistait en 20 minutes de vélo par jour (jusqu'à 70% de la fréquence cardiaque entraînant les symptômes) et une fois par semaine des exercices en anaérobic durant 60 minutes. Un accident cardio-vasculaire était défini comme un décès cardio-vasculaire, un AVC, un CABG, une angioplastie, un infarctus aigu du myocarde ou une hospitalisation pour augmentation sévère des symptômes d'angor. Les patients avec une sténose du tronc gauche >25%, avec une sténose serrée de la LAD ou une fraction d'éjection < 40% étaient exclus. Après 12 mois, 88% du groupe exercice physique ne présentaient plus d'accidents cardio-vasculaires versus 7% des patients avec ACTP (odds ratio= 0,33; p=0,02)<sup>37</sup>.*

## Effet de la prise en charge du stress chez les patients coronariens

La prise en charge du stress chez les patients coronariens ne diminue pas la mortalité cardiaque ou totale. Elle diminuerait toutefois le risque d'infarctus aigu du myocarde et entraîne une faible diminution de l'anxiété et de la dépression. Les études sont cependant de faible qualité méthodologique<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse (36 études, 12.841 patients). Il existe une hétérogénéité significative entre les études ainsi que des biais de publication<sup>2b</sup>.

## 6.2. Prise en charge médicamenteuse

L'acide acétylsalicylique diminue de manière significative la mortalité et le nombre d'infarctus chez les patients angoreux. Les autres antiagrégants ne donnent pas de meilleurs résultats que l'acide acétylsalicylique; le clopidogrel peut être recommandé en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne les autres mesures médicamenteuses, aucune étude à grande échelle n'a été effectuée spécifiquement chez des patients angoreux. De grandes études sur les IECA et les statines chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé ont inclus des patients angoreux. Un bénéfice modeste a été constaté dans la population totale.

### Antiagrégants

#### *Acide acétylsalicylique versus placebo*

Il a été clairement démontré que chez les patients angoreux, l'administration d'acide acétylsalicylique diminuait la mortalité et la morbidité. La dose qui semble efficace varie entre 75 et 150 mg par jour. Par rapport au placebo, l'acide acétylsalicylique diminue le nombre de problèmes cardiaques et vasculaires de 14,1% à 9,9% chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé<sup>38</sup>. Le nombre d'hémorragies intracrâniennes (souvent sévères et mettant la vie en danger) sous acide acétylsalicylique augmente de 1 à 2 patients pour 1.000 patients par an. Le nombre d'hémorragies extracrâniennes (surtout gastro-intestinales et ne mettant pas la vie en danger) augmente également de 1 à 2 patients pour 1.000 patients par an<sup>a</sup>.

- a. Une méta-analyse des RCT rassemblant au total 140.000 personnes à haut risque: des accidents vasculaires graves notamment infarctus aigu du myocarde, AVC ou mort d'origine vasculaire ont été évités chez 22 à 38 pour 1.000 patients après une durée de traitement de 1 à 29 mois en moyenne. Un sous-groupe de 2.920 patients était atteint d'angor stable. Les résultats de ce sous-groupe reposent surtout sur une grande étude suédoise (2.035 patients angoreux traités par 75 mg d'acide acétylsalicylique

et du sotalol comme traitement d'entretien). La durée médiane du traitement était de 50 mois. Ces patients n'avaient pas d'antécédents d'infarctus aigu du myocarde. Après 6 ans, le nombre d'infarctus et de décès avait diminué de 12% sous placebo à 8% sous acide acétylsalicylique;  $NNT= 25^{1,38,39}$ .

### *Ticlopidine ou clopidogrel versus placebo*

Aucune étude avec des critères d'évaluation cliniquement pertinents n'a été trouvée quant à l'effet de la ticlopidine ou du clopidogrel chez les patients angoreux.

### *Dipyridamole versus placebo*

Aucune étude avec des critères d'évaluation cliniquement pertinents n'a été trouvée quant à l'effet du dipyridamole chez des patients angoreux.

### *Antiagrégants entre eux et associations*

#### ▪ Acide acétylsalicylique versus clopidogrel/ticlopidine

Le clopidogrel<sup>a</sup> et la ticlopidine<sup>38</sup> semblent aussi efficaces que l'acide acétylsalicylique pour diminuer le risque d'accidents cardio-vasculaires et la mortalité totale. On ne dispose d'aucune étude portant uniquement sur des patients atteints d'angor stable. La plupart des patients avaient des antécédents d'infarctus aigu du myocarde ou d'AVC<sup>1</sup>. La ticlopidine comporte un risque accru de neutropénie. Le clopidogrel et la ticlopidine entraînent significativement moins d'hémorragies gastro-intestinales et de troubles gastro-intestinaux par rapport à l'acide acétylsalicylique. Le nombre de cas de rash cutané est doublé avec la ticlopidine et augmente d'un tiers avec le clopidogrel.

a. Une RCT (CAPRIE): 19.185 patients avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde, d'AVC ou d'artériopathie périphérique; clopidogrel 75 mg par jour versus acide acétylsalicylique 325 mg par jour<sup>40</sup>.

#### ▪ Associations

Dans un sous-groupe de patients présentant une affection cardio-vasculaire avérée (14% des patients présentaient un angor stable), l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel n'a apporté qu'un bénéfice limité, comparé à l'acide acétylsalicylique seul<sup>b</sup>. L'incidence des hémorragies modérées à graves était toutefois plus élevée dans le groupe clopidogrel que dans le groupe placebo<sup>69,70</sup>.

b. Dans cette analyse de sous-groupe de l'étude CHARISMA, un traitement de 100 patients durant 28 mois a rapporté 1 critère d'évaluation composite (combinaison d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de mortalité cardio-vasculaire) en moins avec l'association par rapport à l'acide acétylsalicylique seul (RA de 6,9% versus 7,9%; RR de 0,88, IC à 95% de 0,77 à 0,998;  $p=0,046$ )<sup>69,70</sup>.

- L'ajout d'anticoagulants oraux à l'acide acétylsalicylique  
Chez les patients atteints d'une affection coronarienne, l'ajout d'anticoagulants avec INR >2 entraîne une diminution du critère d'évaluation composite mortalité, infarctus du myocarde ou AVC, mais augmente également le risque de saignements majeurs. Aucun bénéfice d'anticoagulants n'a été retrouvé avec un INR < 2<sup>a</sup>.

a. *Clinical Evidence traite d'une méta-analyse de 7 RCT (n=12.333) chez des patients atteints d'une affection coronarienne; le critère d'évaluation composite (avec INR > 2) est diminué en cas d'association d'anticoagulants + acide acétylsalicylique (OR= 0,88; IC à 95% de 0,80 à 0,97), comparé à l'acide acétylsalicylique seul. Trois RCT (n=8.435) avec INR < 2 ne montrent pas de diminution significative du critère d'évaluation composite lors de l'administration de l'association (OR=0,91; IC à 95%, de 0,79 à 1,06)<sup>77</sup>.*

## **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)**

### *IECA versus placebo*

Chez des patients à risque élevé, atteints d'une affection coronarienne prouvée (CAD), les IECA diminuent, sur une période de suivi moyenne de 4,4 ans, la mortalité totale et cardio-vasculaire ainsi que le risque d'infarctus aigu du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'arrêt cardiaque. Ils n'influencent pas le nombre d'hospitalisations pour angor instable<sup>a</sup>.

a. *Sept études ont été incluses dans cette méta-analyse: 33.960 patients à risque élevé souffrant d'une affection coronaire prouvée (CAD) sans insuffisance cardiaque ou dysfonctionnement ventriculaire gauche. Environ la moitié des patients avaient fait un infarctus. Le nombre de patients avec angor stable n'est pas mentionné. 26-77% des patients prenaient un  $\beta$ -bloquant, 73-95% prenaient un antiagrégant et l'emploi de statines n'a pas été rapporté. Les IECA étudiés sont: énalapril, périndopril, quinapril, ramipril et trandolapril. 80% des patients inclus sont des hommes. Aucune information n'est donnée sur les effets indésirables non fatals. L'OR pour la mortalité totale est de 0,86 (IC à 95%, de 0,79 à 0,93), de 0,82 (IC à 95%, de 0,75 à 0,89) pour l'infarctus aigu du myocarde et de 0,77 (IC à 95%, de 0,66 à 0,88) pour l'AVC. Les auteurs mentionnent dans leur commentaire qu'il n'y a pas de relation claire entre le niveau de diminution de la tension artérielle et l'apparition d'accidents cardio-vasculaires dans ces études<sup>71</sup>.*

## **Hypocholestérolémiants**

### *Statines versus placebo*

Chez les patients qui ont eu un infarctus, le bénéfice obtenu avec les statines est clair. La place des statines dans d'angor stable est beaucoup moins évidente<sup>a</sup>.

- a. Une méta-analyse de toutes les RCT avec statines (14 études portant sur un total de 90.056 patients) montre que les statines, après une durée moyenne de 5 ans, diminuent la mortalité totale et les affections cardio-vasculaires graves. Une analyse de sous-groupe chez des patients atteints d'affections coronariennes ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde aigu, rapporte un bénéfice relatif semblable. Il n'y a pas eu d'analyse spécifiquement réalisée chez des patients angoreux. Il n'y a pas d'argument quant à une influence des statines sur le nombre ou le type d'affection maligne<sup>72</sup>.

Une dose élevée de statines, comparé à une faible dose, n'a pas d'influence sur la mortalité totale ou cardiaque, mais elle a un effet limité sur la morbidité<sup>a</sup>.

- a. Une méta-analyse de 4 études portant sur un total de 27.548 patients atteints d'une affection coronarienne stable ou d'un syndrome coronarien aigu. Deux études ont comparé différentes doses du même produit, et deux études ont comparé différentes statines, différemment dosées. Aucune différence n'a été observée au niveau de la mortalité totale ou cardiaque avec une dose élevée de statines, comparé à une faible dose de statines. Le critère d'évaluation primaire combiné d'IDM non fatal et de mortalité coronarienne était plus bas avec une dose élevée de statines qu'avec une faible dose (NNT 73 après 5 ans, IC à 95% de 51 à 130)<sup>73</sup>.

## Compléments alimentaires

Les suppléments en acide folique et en vitamine B6 et B12 ne diminuent pas, après 5 ans, le nombre d'affections cardio-vasculaires graves chez des patients avec une affection vasculaire connue. 59% de ces patients souffraient d'angor stable<sup>7</sup>.

Les acides gras essentiels diminuent chez les patients japonais atteints d'hypercholestérolémie le nombre d'accidents coronariens lorsqu'ils sont associés à un traitement par statines à faibles doses<sup>74</sup>.

- a. Etude randomisée ouverte incluant 18.645 patients (dont 15% angoreux) avec un cholestérol total de 6,5 mmol/L; tous ont reçu de la pravastatine (10-20 mg) ou de la simvastatine (5-10 mg). Un supplément d'acide éicosapentaénoïque (EPA: 600 mg 3x par jour) diminuait le nombre d'accidents cardiaques majeurs de 10,7% à 8,7% ( $p=0,48$ ) sur une période de 4,6 ans<sup>75</sup>.

## Médicaments anti-infectieux

Clarithromycine a fait l'objet d'études chez des patients atteints d'affections coronariennes (dans le cadre de l'hypothèse que le *Chlamydia pneumoniae* serait aussi à l'origine d'athérosclérose). Dans une étude randomisée, un traitement par la clarithromycine augmente la mortalité cardio-vasculaire chez des patients atteints d'affections coronariennes stables. Le nombre de patients atteints d'angor stable n'est pas précisé<sup>76</sup>.

## 7. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions
Dérivés nitrés/ molsidomine	<b>fréquents</b> céphalées, vertiges, syncopes, tolérance, réactions cutanées en cas d'emplâtres	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypotension sévère</li> <li>▪ utilisation du sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>▪ alcool, antihypertenseurs: hypotension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sildénafil, tadalafil, vardénafil: hypotension mettant la vie en danger</li> </ul>
β-bloquants	<b>fréquents</b> fatigue, bradycardie, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque, extrémités froides  <b>rares mais graves</b> angor sévère et mort subite à l'arrêt brusque d'un traitement chronique chez des patients coronariens	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ asthme / BPCO</li> <li>▪ insuffisance cardiaque instable</li> <li>▪ bradycardie sinusale, bloc AV du 2ème et du 3ème degré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antagonistes du calcium</li> <li>▪ non-dihydropyridines: bradycardie, bloc AV et insuffisance cardiaque</li> <li>▪ aggravation des épisodes d'hypoglycémie chez les patients sous antidiabétiques, et risque de masquer les symptômes d'épisodes d'hypoglycémie</li> </ul>
Antagonistes du calcium dihydropyridines	<b>fréquents</b> oedèmes de la cheville, flush, céphalées, fatigue, tachycardie réflexe, hyperplasie gingivale, aggravation de l'insuffisance cardiaque, aggravation temporaire de l'angor lors de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ angor instable / IMA</li> <li>▪ sick sinus syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhibiteurs du CYP3A4 augmentent, et inducteurs du CYP3A4 diminuent les taux plasmatiques *</li> </ul>
Diltiazem / vérapamil	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ insuffisance cardiaque</li> <li>▪ constipation (vérapamil)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bloc AV du 2ème et du 3ème degré</li> <li>▪ bradycardie</li> <li>▪ sick sinus syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhibiteurs du CYP3A4 augmentent, et inducteurs du CYP3A4 diminuent les taux plasmatiques *</li> <li>▪ β-bloquants: bradycardie</li> <li>▪ digoxine: taux augmentent</li> </ul>
Ivabradine	<b>fréquents</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bradycardie, bloc AV du 1er degré</li> <li>▪ troubles au niveau de la rétine (phosphènes)</li> <li>▪ extrasystoles ventriculaires</li> <li>▪ -céphalées et vertiges</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bradycardie</li> <li>▪ angor instable / IMA</li> <li>▪ choc cardiogénique</li> <li>▪ hypotension sévère</li> <li>▪ sick sinus syndrome, bloc sino-auriculaire, bloc AV du 3ème degré</li> <li>▪ insuffisance cardiaque NYHA III-IV</li> <li>▪ insuffisance hépatique grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhibiteurs du CYP3A4 augmentent, et inducteurs du CYP3A4 diminuent les taux plasmatiques *</li> <li>▪ l'emploi concomitant de médicaments allongeant l'intervalle QT est déconseillé</li> </ul>


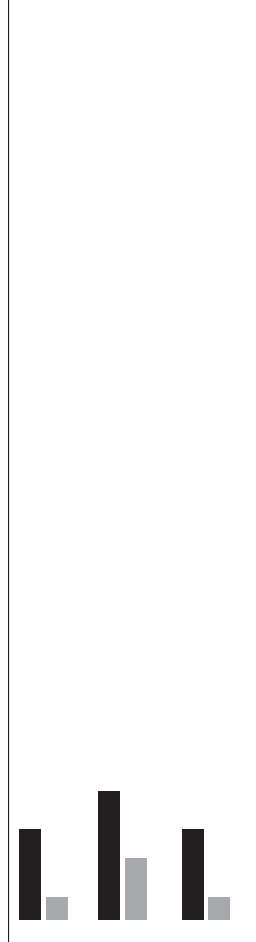
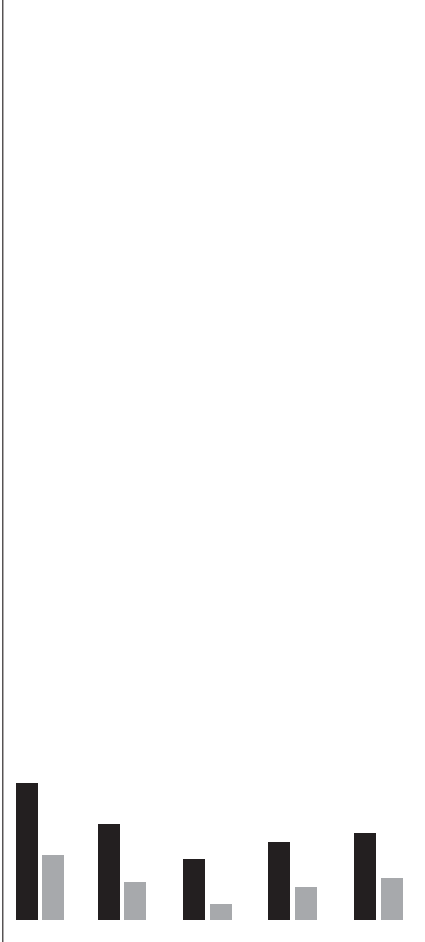


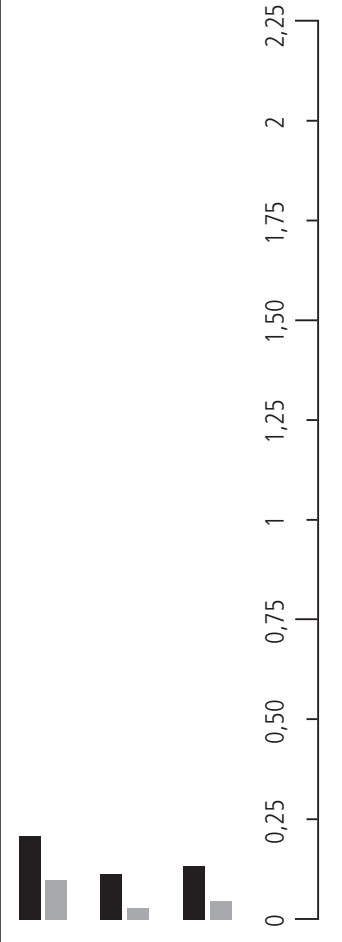
Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions les plus fréquents ou graves. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.








Sources: les notices des médicaments, Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale.

\* Principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4: voir introduction du Répertoire Commenté des Médicaments

## 8. Comparaison des prix des médicaments dans le traitement de l'angor



Produit / dose quotidienne <sup>1</sup>	Nom déposé / dosage <sup>2</sup>	Prix public de la dose quotidienne <sup>3,4</sup> Ticket modérateur de la dose quotidienne par jour pour assurés ordinaires <sup>3,4</sup>
<b>β-BLOQUANTS</b>		
acébutolol 400 mg	Acebutolol Teva	1 compr. (séc.) à 400 mg
	Sectral	1 compr. (séc.) à 400 mg
aténolol 50 mg	Atenolol Kela, Atenolol-Ratiopharm, Atenolol Teva, Atenolol EG, Merck-Atenolol, Docateno, Atenolol Sandoz	1 compr. à 50 mg
	Tenormin	1 compr. Mitis à 50 mg
	Atenolol-Ratiopharm, Atenotop, Docateno, Atenolol Teva, Atenolol Sandoz	0,5 compr. (séc.) à 100 mg
	Kerlone	1 compr. (séc.) à 20 mg
bisoprolol 5 mg	Bisoprolol-Ratiopharm, Bisoprolol EG, Bisoprolol Teva, Bisoprolol Sandoz, Merck-Bisoprolol, Isoten, Docbisopro, Bisoprotop, Emconcor	1 compr. à 5 mg
	Bisoprolol-Ratiopharm, Bisoprolol EG, Merck-Bisoprolol, Isoten, Bisoprotop, Docbisopro, Emconcor	0,5 compr. à 10 mg
carvédilol 25 mg	Carvedilol Teva, Carvedilol EG, Carvedilol Sandoz, Carvedilol-Ratiopharm, Merck-Carvedilol, Dimitone, Doc Carvedilol, Kredex	1 compr. à 25 mg
	Carvedilol Sandoz	0,5 compr. (séc.) à 50 mg

Produit / dose quotidienne <sup>1</sup>	Nom déposé / dosage <sup>2</sup>	 Prix public de la dose quotidienne <sup>3,4</sup> Ticket modérateur de la dose quotidienne <sup>3,4</sup>
céliprolol 200 mg	Merck-Celiprolol 1 compr. (séc.) à 200 mg  Selectol 1 compr. à 200 mg  Merck-Celiprolol 0,5 compr. (séc.) à 400 mg	
métoprolol 95 mg	Selozok 1 compr. (lib. prolongée, séc.) à 95 mg  Selozok 0,5 compr. (lib. prolongée ,séc.) à 190 mg  Metoprolol Teva 1 compr. (séc.) à 100 mg  Seloken, Lopresor 1 compr. (séc.) à 100 mg  Lopresor 0,5 compr. Slow (lib. prolongée, séc.) à 200 mg	
nadolol 80 mg	Corgard 1 compr. (séc.) à 80 mg	
pindolol 15 mg	Visken 1 compr. (séc.) à 15 mg	
propranolol 80 mg	Inderal 1 caps. Retard Mitis (lib. prolongée) à 80 mg  Propranolol EG 2 compr. (séc.) à 40 mg  Inderal 2 compr. (séc.) à 40 mg	









Produit / dose quotidienne <sup>1</sup>	Nom déposé / dosage <sup>2</sup>	 Prix public de la dose quotidienne <sup>3,4</sup> Ticket modérateur de la dose quotidienne <sup>3,4</sup>
<b>ANTAGONISTES DU CALCIUM</b>		
<b>dihydropyridines</b> amlodipine	5 mg Amlodipine EG, Amlodipine Sandoz, Amlodipine Topgen, Merck-Amlodipine, Amlodipine-Ratiopharm, Doc Amlodipine, Amlor 1 compr. à 5 mg Amlodipine EG, Amlodipine Sandoz, Amlogal, Amlodipine-Ratiopharm, Merck-Amlodipine, Doc Amlodipine 0,5 compr. (sec.) à 10 mg	
felodipine	5 mg Felodipine Sandoz, Felodipine-Ratiopharm, Felodipine EG, Merck-Felodipine 1 compr. (lib. prolongée) à 5 mg Plendil, Renedil 1 compr. (lib. prolongée) à 5 mg	
nifedipine	30-40 mg Doc Nifedipine, Adalat Oros 1 compr. (lib. prolongée) à 30 mg Adalat Retard 2 compr. Retard (lib. prolongée) à 20 mg Hypan 1 compr. (lib. prolongée) à 40 mg	
nisoldipine	20 mg Sular 1 compr. (lib. prolongée.) à 20 mg Syscor 1 compr. (lib. prolongée) à 20 mg	
<b>non dihydropyridines</b> diltiazem	180 mg Diltiazem Teva, Diltiazem-Ratiopharm, Progor 3 compr. à 60 mg Tildiem 3 compr. à 60 mg Tildiem 1 caps. Retard (lib. prolongée) à 200 mg	
vérapamil	360 mg Isoptine 3 compr. à 120 mg	

Produit / dose quotidienne <sup>1</sup>	Nom déposé / dosage <sup>2</sup>	Prix public de la dose quotidienne <sup>3,4</sup> Ticket modérateur de la dose quotidienne par jour pour assurés ordinaires <sup>3,4</sup>
-----------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**AUTRES ANTIANGOREUX**

ivabradine 10 mg	Procoralan 2 compr. (séc.) à 5 mg	
molsidomine 16 mg	Coruno 1 compr. (lib. prolongée) à 16 mg	

**DERIVES NITRES**

Isosorbidedinitraat 30 mg	Cedocard 3 compr. (oral, séc.) à 10 mg  Cedocard 1,5 compr. (oral,séc.) à 20 mg	
nitroglycerine 7,5 mg	Nysconitrine 3 caps. (oral, lib. prolongée) à 2,5 mg	
	Willong 3 caps. (oral, lib. prolongée) à 2,5 mg	
5 mg par 24 h	Nitroderm 1 système transdermique à 5 mg	
	Diafusor 1 système transdermique à 5 mg	
	Deponit 1 système transdermique à 5 mg	
	Minitran 1 système transdermique à 5 mg	
	Trinipatch 1 système transdermique à 5 mg	

1. Dose telle qu'indiquée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2008.

2. Dans le tableau de comparaison des prix sont repris les produits ayant l'angor comme indication dans la notice belge. Seuls les produits ayant un dosage adapté à la dose quotidienne recommandée sont repris.

3. Pour le calcul du prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.

Pour les produits pour lesquels il existe plusieurs spécialités, la moyenne des spécialités dans la catégorie "bon marché" et la moyenne des spécialités qui ne font pas partie de la catégorie "bon marché" est chaque fois donnée. La classification "spécialités dans la catégorie « bon marché »" et "spécialités qui ne font pas partie de la catégorie « bon marché »" repose sur les données du site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be) (situation au 1er avril 2008). Pour plus d'informations sur les médicaments « bon marché », voir « Bon à savoir » d'octobre 2005.

4. Source des prix : site Web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be): prix avril 2008)

## REFERENCES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group, Issue 10. December 2003.
2. The Cochrane Library, issue 2, 2004.
  - 2a. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
  - 2b. Rees K, Bennett P, West R, Davey Smith G, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
  - 2c. Ciapponi A, Pizarro R, Laffaire E, Ortiz Z. Trimetazidine for stable angina (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. La Revue Prescrire
  - 3a. Félodipine: 1996;16:424-6;
  - 3b. Amlodipine: 1997;17:475-8.
  - 3c. Nifédipine à libération prolongée: 1998;18:165-8.
  - 3d. Hypotensions et accidents coronaires sous nifédipine: 1998;18:122-4.
  - 3e. Corvasal en 1989: 1989;9:13.
  - 3f. Trimétazidine, guère mieux qu'un placebo: 1999;19:502-5.
  - 3g. Angor stable: quel médicament antiangoreux choisir? 2000;20:297-8.
  - 3h. Trimétazidine: quelle efficacité dans l'angor stable? 2003;23:396-1.
4. Evidence-Based Medicine
  - 4a. An Indo-Mediterranean diet was more effective than a control diet in primary and secondary coronary artery disease prevention (abstract). Evidence-Based Medicine 2003 May-Jun;8:76. Abstract of: Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. Lancet 2000;360: 1455-61.
  - 4b. Bates ER. Commentary on "Percutaneous coronary angioplasty is associated with less angina but more coronary artery bypass grafting in patients with non-acute coronary artery disease than is medical treatment". Evidence-Based Medicine 2001 January-February;6:13. Comment on: Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2000;321:73-7.
  - 4c. Carruthers SG. Commentary on "Nicorandil reduced coronary events in stable angina". Evidence-Based Medicine 2002 November-December;7:169. Comment on: The IONA Study Group. 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.
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation médico-économique de l'angioplastie transluminale percutanée et du pontage aorto-coronarien dans la prise en charge du coronarien hors infarctus du myocarde. Décembre 2000.

6. Prodigy Guidance Angina. Practical Support for Clinical Governance. Last revisited in april 2003.
7. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, Popping MDA, Bouma M. NHG-Standaard Stabiele angor pectoris. Huisarts Wet 2004;47:83-95.
8. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, Bushnell AC, Chandra-Strobos N. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. Ann Intern Med 2003;139:979-86.
9. Hemingway H, Shipley M, Britton A, Page M, Macfarlane P, Marmot M. Prognosis of angina with and without a diagnosis: 11 year follow up in the Whitehall II prospective cohort study. BMJ 2003;327:895-8.
10. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock Luc, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2001.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Stable angina. April 2001.
12. O'Toole L, Grech ED. ABC of interventional cardiology. Chronic stable angina: treatment options. BMJ 2003;326:1185-8.
13. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of stable angina. Centre for Health Services Research University of Newcastle upon Tyne. Report No 98.
14. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Eng J Med 1998;338: 520-31.
15. Anonymous. Review and update 1996. Therapeutics Letter 16, November/December 1996.
16. Anonymous. Glyceryl Trinitrate for angina: tablet or spray? Drug and Therapeutics Bulletin 1992;30:93-5.
17. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life the atenolol silent ischemia study (ASIST). Circulation 1994;90:762-8.
18. ACC/AHA 2002 Guideline Update 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 (Committee to update the 1999 guidelines for the management of patients with chronic stable angina).
19. Répertoire Commenté des Médicaments. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Bruxelles 2004.
20. McNeil JJ. Calcium channel blockers: the continuing controversy. Aust Prescr 1999; 22:2-3.
21. Jollis JG, Simpson RJ, Chowdhury MK, Cascio WE, Crouse JR, Massing MW, Smith SC. Calcium channel blockers and mortality in elderly patients with myocardial infarction. Arch Intern Med 1999;159:2341-8.
22. Anonymous. Nicorandil bei angina pectoris? Arznei-telegramm 2002;3:19.
23. The IONA Study Group. 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.

24. Perras C. The use of nitrates in chronic stable angina. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1996.
25. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hgan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing  $\beta$ -blockers, Calcium Antagonists, and Nitrates for Stable Angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
26. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol versus verapamil in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
27. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104-12.
28. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal MJ, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA, for the combination assessment of ranolazine in stable angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA* 2004;291:309-16.
29. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, Eeckhout E, Kuster G, Moccetti T, Naegeli B, Rickenbacher P, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. *JAMA* 2003;289:1117-23.
30. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-86.
31. Bhargava B, Karthikeyan G, Abizaid AS, Mehran R. New approaches to preventing restenosis. *BMJ* 2003;327:274-9.
32. Anonymous. Flashes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:34.
33. NICE. Appraisal Consultation Document: Coronary artery stents. April 2004.
34. NICE. Coronary artery stents: a systematic review & economic evaluation. Addendum A.
35. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matezky S, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H, for the Bezafibrate Prevention Study Group. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2301-5.
36. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455-61.
37. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:1371-8.
38. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
39. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Smrensén S, Omblus R et al. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.

40. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
41. Best PJM, Berger PB. Commentary on: Perindopril reduced cardiac events in stable coronary artery disease. 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. Comment in *ACP Journal Club* 2004,31.
42. Kerst AJFA. Preventie van cardiovasculaire recidieven door ACE-remming (EUROPAonderzoek). *Geneesmiddelenbulletin* 2004;4:29-31.
43. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. 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.
44. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
45. Hurley E. Assessing the statins. *Aust Prescr* 1999;22:114-7.
46. Anonymous. Informations récentes. *Folia Farmacotherapeutica*. Octobre 2007. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
47. Anonymous. Ivabradine. Angor stable: mieux vaut s'en passer. *La Revue Prescrire* 2006;278:806.
48. Anonymous. Ivabradin (Procoralan) bei chronisch stabiler Angina pectoris. *Arznei-Telegramm* 2006;37:17-9.
49. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. DOI:10.1002/14651858.CD003614.pub2.
50. Anonymous. Management of stable angina. Draft for National Meeting – 16th september 2005. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
51. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwam B et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
52. Boden WE, O' Rourke RA, Teo KK, et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
53. Borzak S. An early invasive strategy improved long-term freedom from major adverse cardiac events in older patients with angina. Comment on: Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.
54. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. for the SES-SMART investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries. A randomized trial. *JAMA* 2004;292:2727-34.
55. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. for the BASKET investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal

- stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.
56. Stone GW, Ellis SG, Cannon L et al. for the TAXUS V investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1215-23.
  57. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al for the ISAR-DESIRE study investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
  58. Hill L, Bagust A, Bakhai A. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; Vol 8:No. 35.
  59. Shuhman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006; 355: 1949-52.
  60. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
  61. Anonymous. Langzeitsicherheit von beschichteten Stents zweifelhaft. *Arznei-Telegramm* 2007;38:28-9.
  62. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions. The REALITY Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895-904.
  63. Kastrati A, Dibra A, Eberle S et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;294:819-25.
  64. Windecker S, Remondino A, Eberli FR. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-62.
  65. Mitka M. Heart Groups Issue Advisories for Reducing Drug-Eluting Stent Risk. *JAMA* 2007; 297: 797-8.
  66. Bates ER. Drug-eluting stents increased risk for late cardiac death or myocardial infarction more than bare-metal stents. *ACP Journal Club* 2007;146:67. Comment on: Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-91.
  67. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
  68. Kereiakes DJ. Does clopidogrel each day keep stent thrombosis away? *JAMA* 2007;297:209-11.
  69. Anonymous. Prévention des accidents cardio-vasculaires: y a-t-il un avantage à associer un autre antiagrégant à l'acide acétylsalicylique? *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:64-5.
  70. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

71. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction. An overview of long-term randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787-96.
72. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366: 1267-78.
73. Newby LK. Review: high dose statins reduce risk of non-fatal cardiovascular events more than standard dose statins. *EBM* 2007;12:42. Commentary on: Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
74. TheHeartOutcomesPreventionEvaluation(HOPE)2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
75. Yokoyama M. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
76. CLARICOR Trial Group. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-4.
77. Gami A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *BMJ Clinical Evidence*. [online] 2007 [cited March] [www.bmjclinicalevidence.com](http://www.bmjclinicalevidence.com)

