

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.

Angor stable

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Prise en charge médicamenteuse

Dans une RCT récente^a, avec des patients présentant un angor stable sans signes d'insuffisance cardiaque, l'ivabradine n'a pas été plus efficace qu'un placebo.^{1, 2} Pour un critère d'évaluation primaire combiné de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'ivabradine (jusque 10 mg par jour) et le placebo après un suivi de 28 mois en moyenne. Dans un sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique, le critère de jugement primaire a même augmenté avec l'ivabradine. Aucune donnée concernant l'effet sur les symptômes d'angor n'a été rapportée. Les effets indésirables tels qu'une bradycardie symptomatique et une fibrillation auriculaire, étaient significativement plus fréquents chez les patients traités par l'ivabradine.

- a) RCT où 19.102 patients avec une coronaropathie stable ont été randomisés entre un traitement par l'ivabradine à la dose maximale de 10 mg deux fois par jour ou le placebo. Les patients avaient plus de 55 ans, ne présentaient pas de signes d'insuffisance cardiaque et avaient un rythme sinusal d'au moins 70 battements par minute. Après un suivi moyen de 28 mois, il n'y avait pas de différence entre l'ivabradine et le placebo pour un critère de jugement primaire combiné de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal (HR 1,08 ; IC95% : 0,96 à 1,20 ; p = 0,20). Ce critère de jugement primaire se produisait significativement plus souvent dans un sous-groupe prédéfini de patients avec un angor d'effort (7,6% contre 6,5% avec le placebo ; HR 1,18 ; IC95% : 1,03 à 1,35 ; p = 0,02). Des effets indésirables, notamment une bradycardie symptomatique (18,0% contre 2,3%) et une fibrillation auriculaire (5,3% contre 3,8%) se produisaient de façon significativement plus fréquente chez des patients traités à l'ivabradine.

Trois RCT et une méta-analyse ont été publiées récemment qui tentaient de déterminer la durée optimale d'une bithérapie antiagrégante à l'aide d'aspirine et d'une thiénoopyridine.

Dans deux RCT, une durée plus longue du traitement à l'aide d'acide acétylsalicylique et d'une thiénoopyridine (clopidogrel ou prasugrel) après mise en place d'un stent a été comparée à un traitement standard d'un an.^{3, 3, 4} Dans une RCT^a, un traitement prolongé avec une thiénoopyridine pendant 18 mois était associé à un risque réduit de thrombose du stent et d'événements vasculaires cérébraux et cardiovasculaires majeurs.³ Par contre, dans l'autre RCT^b, la prolongation de la

thiénopyridine pendant 6 à 18 mois n'entraînait pas de réduction du nombre de complications ischémiques, notamment des thromboses du stent.⁴ Dans la première RCT, une grande partie des patients avaient des facteurs de risque de thrombose du stent (par exemple après un infarctus du myocarde) alors que dans la seconde RCT, les patients à risque élevé de thrombose étaient exclus. Le risque d'hémorragie était accru dans les deux études.

- a) Après 12 mois de traitement avec une association de clopidogrel ou de prasugrel et de l'aspirine, 9.961 patients avec un stent médicamenteux ont été randomisés entre soit la poursuite du traitement par clopidogrel ou prasugrel soit placebo en plus de l'aspirine pendant 18 mois. Plus de la moitié des patients présentaient au moins un facteur de risque de thrombose du stent (enzymes cardiaques positives, sténose de ≥ 30 mm, thrombus à hauteur de la sténose). Par comparaison au placebo, la poursuite de la thiénopyridine réduit significativement le risque de thrombose du stent (0,4% contre 1,4% ; HR 0,29 ; IC95% : 0,17 à 0,48 ; $p < 0,001$). Le nombre d'événements cardiovasculaires ou vasculaires cérébraux majeurs était également inférieur dans le groupe sous thiénopyridine (4,3% contre 5,9% ; HR 0,71 ; IC95% : 0,59 à 0,85 ; $p < 0,001$). Le risque d'hémorragie modérée à sévère est accru dans le groupe recevant la thiénopyridine (2,5% contre 1,6% ; $p = 0,001$).
- b) Un an après la mise en place d'un stent médicamenteux, 1.259 patients recevant une bithérapie antiagrégante, ont été randomisés pour poursuivre la bithérapie antiagrégante pendant 6 à 18 mois soit pour ne recevoir que de l'aspirine. Un an après le placement du stent, seulement la moitié des patients a été considérée apte à la randomisation, de sorte que l'étude comporte un groupe sélectionné à bas risque de thrombose. Après un suivi moyen de 17 mois, il n'y avait pas de différence significative pour un critère de jugement primaire combiné de mortalité, d'infarctus du myocarde, de thrombose du stent, d'AVC ou de revascularisation en urgence entre la prolongation de la bithérapie antiagrégante et l'aspirine seule (4% versus 4% ; HR 1,17 ; IC95% : 0,68 à 2,03). Des hémorragies majeures étaient plus fréquentes dans le groupe sous traitement prolongé (7 patients contre 1 ; HR 0,15 ; IC95% : 0,02 à 1,20).

Une troisième RCT^a a comparé un traitement par bithérapie antiagrégante de 6 mois à un traitement de 24 mois.⁵ Le nombre d'événements thrombotiques et d'hémorragies ne différait pas significativement entre les deux groupes.

- a) RCT ouverte, où 1.894 patients ont été randomisés pour recevoir un double traitement antiagrégant de 24 mois ou de 6 mois (acide acétylsalicylique et clopidogrel). Les patients inclus avaient bénéficié d'une angioplastie coronarienne avec implantation d'un stent médicamenteux. Les critères d'exclusion étaient une angioplastie pour infarctus aigu du myocarde, le traitement d'une sténose sur l'artère coronaire principale gauche et la résistance à l'aspirine. L'étude a été interrompue précocement en raison de problèmes de recrutement des patients, de sorte que seuls des résultats à un an sont disponibles. Il n'y avait pas de différence significative du point de vue statistique pour un critère de jugement combiné de mortalité, d'AVC, d'infarctus du myocarde, de nécessité de revascularisation en urgence ou d'hémorragie majeure, entre 6 mois et 24 mois de double traitement antiagrégant (après 1 an : 1,6% contre 1,5% ; $p = 0,85$).

Une méta-analyse récente^a a comparé une courte durée à une longue durée d'un double traitement antiagrégant par l'acide acétylsalicylique et une thiénopyridine

chez des patients après la mise en place d'un stent coronarien.⁶ Les auteurs ont inclus 14 RCT ayant comparé une courte durée de traitement (1 à 12 mois) à une longue durée de traitement (12 à 24 mois). Aucune différence de mortalité n'a été constatée entre un traitement de longue durée et un traitement de courte durée.

- a) Synthèse méthodique avec méta-analyse où 14 RCT ont été incluses, avec un total de 69.644 patients comparant une durée prolongée (12 à 24 mois) d'une bithérapie antiagrégante, à une courte durée (1 à 12 mois) ou à l'aspirine seule. Dans 10 des 14 RCT, l'indication des antiagrégants était la maladie coronarienne et l'angioplastie. Il n'y a pas de différence entre le traitement long ou court pour les critères de jugement de la mortalité totale (HR 1,05 ; IC95% : 0,96 à 1,19), la mortalité cardiovasculaire (HR 1,01 ; IC95% : 0,93 à 1,12) et la mortalité non cardiovasculaire (HR 1,04 ; IC95% : 0,90 à 1,26). Les limitations de cette méta-analyse sont le caractère hétérogène des populations de patients et les différences de durée des traitements entre les études.

Dans des commentaires,⁷⁻⁹ il est recommandé de déterminer la durée d'un double traitement antiagrégant sur base du risque individuel de thrombose et d'hémorragie. Le type de stent pourrait également jouer un rôle, ce qui permet une durée de traitement plus courte avec les *drug eluting stents*.

Prise en charge invasive

Une méta-analyse en réseau a comparé, chez des patients atteints de coronaropathie stable, un traitement médicamenteux et une revascularisation au moyen d'un pontage coronarien (CABG) ou d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) avec ou sans mise en place d'un stent.¹⁰ Les auteurs ont inclus 100 RCT portant au total sur 93.553 patients. Un pontage coronarien (CABG) diminuait de manière significative le risque de décès et d'infarctus du myocarde. Une ACTP avec ou sans pose de stent (stent en métal nu, stent médicamenteux à base de sirolimus ou stent médicamenteux à base de zotarolimus) ne diminuait pas le risque de décès et d'infarctus du myocarde. Une diminution du risque a toutefois été démontrée avec une nouvelle génération de stents médicamenteux (à base d'évérolimus). Un commentaire¹¹ attire l'attention sur les limites méthodologiques inhérentes aux méta-analyses en réseau, dont les résultats doivent dès lors être interprétés avec prudence. Cette méta-analyse ne répond pas à la question de savoir pour quel type de patient un pontage coronarien (CABG), une ACTP ou un traitement exclusivement médicamenteux constitue la meilleure approche.

- a) Méta-analyse en réseau (pas de comparaisons directes) incluant 100 RCT et un total de 93.553 patients atteints de coronaropathie stable. Elle a comparé un traitement médicamenteux optimal et une revascularisation au moyen d'un pontage coronarien ou d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP, angioplastie par ballon, stent en métal nu, stent médicamenteux à base de paclitaxel, stent médicamenteux à base de sirolimus, stent médicamenteux à base de zotarolimus ou une nouvelle génération de stent médicamenteux à base d'évérolimus). Par comparaison à la médication, le pontage coronarien diminue le risque de mortalité (RR 0,80 ; IC95% : 0,70 à 0,91), d'infarctus du myocarde (RR 0,79 ; IC95% : 0,63 à 0,99) et de nécessité de revascularisation (RR 0,16 ; IC95% : 0,13 à 0,20). Pour l'angioplastie, un risque réduit de mortalité n'a été mis en évidence qu'avec les stents médicamenteux à base d'évérolimus (RR 0,75 ; IC95% : 0,59 à 0,96).

Selon une méta-analyse récente de 5 RCT, l'ajout d'une ACTP à un traitement médicamenteux n'a pas de plus-value par rapport à un traitement médicamenteux seul chez les patients atteints de coronaropathie stable et d'ischémie myocardique documentée.¹² Une ACTP n'entraîne pas de diminution du nombre de décès, d'infarctus du myocarde non fatals, de la nécessité de revascularisation ou d'angor. Chez presque tous les patients, un stent a été posé au cours de la procédure ; il s'agissait de stents médicamenteux chez la plupart des patients dans l'étude la plus récente seulement. Cette méta-analyse soulève des questions quant à la sélection des patients pour une ACTP sur base de l'ischémie du myocarde.¹³

- a) Méta-analyse avec inclusion de 5 RCT et un total de 5.286 patients avec une coronaropathie stable et une ischémie du myocarde documentée. L'angioplastie en plus de la médication a été comparée à la médication seule. L'ischémie du myocarde a été diagnostiquée à l'aide d'épreuves d'effort, d'imagerie nucléaire ou

échographique ou de la réserve de flux fractionnelle (FFR). Après un suivi moyen de 5 ans, l'angioplastie en plus de la médication n'entraîne pas de baisse de la mortalité par comparaison à la médication seule (6,5% versus 7,3% ; OR 0,90 ; IC95% : 0,71 à 1,16), d'infarctus du myocarde non fatal (9,2% versus 7,6% ; OR 1,24 ; IC95% : 0,99 à 1,56) et de revascularisation (18,3% versus 28,4% ; OR 0,64 ; IC95% : 0,35 à 1,17).

Une RCT de 2010 a montré que les stents médicamenteux à base de sirolimus comparés aux stents médicamenteux à base de zotarolimus étaient associés après 9 mois à un risque réduit du critère de jugement combiné de mortalité cardiaque, d'infarctus du myocarde et de revascularisation.¹⁴ Les résultats^a après un suivi plus long montrent que cet avantage n'est plus présent après 5 ans.¹⁵

- a) RCT ouverte, où 2.332 patients ont été randomisés pour un traitement à l'aide d'un stent médicamenteux à base de sirolimus ou d'un stent médicamenteux à base de zotarolimus. L'indication pour la mise en place d'un stent était un angor stable chez 50% des patients et un angor instable ou un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST chez 38% des patients. Après 5 ans, il n'y avait pas de différence entre les deux stents pour le critère de jugement combiné primaire de mortalité cardiaque, d'infarctus du myocarde et de revascularisation (17,0% zotarolimus versus 15,6% sirolimus ; OR 1,10 ; IC95% : 0,88 à 1,37 ; p = 0,40)

Selon une méta-analyse de 5 RCT^a, les stents médicamenteux à base de cobalt-chrome évérolimus comparés aux stents en métal nu sont associés à un risque réduit de mortalité, d'infarctus du myocarde et de thrombose du stent.¹⁶

- a) Méta-analyse des données individuelles des patients de 5 RCT avec un total de 4.896 patients. Les RCT qui comparaient les stents en métal nu aux stents médicamenteux à base de cobalt-chrome évérolimus et d'une durée d'au moins un an ont été incluses. Le suivi moyen était de 720 jours. Par comparaison aux stents en métal nu, les stents médicamenteux à base de cobalt-chrome everolimus obtenaient un meilleur score pour plusieurs critères de jugement : mortalité d'origine cardiaque (HR 0,67 ; IC95% : 0,49 à 0,91 ; p = 0,01), infarctus du myocarde (HR 0,71 ; IC95% : 0,55 à 0,92 ; p = 0,01), thrombose du stent (HR 0,41 ; IC95% : 0,22 à 0,76 ; p = 0,005) et nécessité de revascularisation (HR 0,29 ; IC95% : 0,20 à 0,41 ; p < 0,001).

En cours

Le darapladib, un inhibiteur sélectif de la phospholipase A2 associée à la lipoprotéine a fait la preuve dans quelques études.¹⁷⁻¹⁹ d'exercer un effet stabilisateur sur l'athérosclérose coronarienne. Une RCT^a incluant 15.828 patients avec une maladie coronarienne stable, ne montre pas de différence statistiquement significative entre le darapladib et le placebo sur un critère de jugement primaire combiné de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC.¹⁹ Des effets indésirables, notamment une diarrhée et une insuffisance rénale aiguë étaient plus fréquents dans le groupe sous darapladib.

- a) RCT avec 15.828 patients atteints de maladie coronarienne stable (infarctus du myocarde, antécédents d'angioplastie ou de pontage) qui ont reçu le darapladib ou le placebo pendant 3,7 années. Les patients avec une insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4 ont été exclus. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le darapladib et le placebo pour le critère de jugement primaire combiné de

mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC (HR 0,94 ; IC95% : 0,85 à 1,03 ; p = 0,20). Par comparaison au placebo, plus de patients dans le groupe sous darapladib étaient contraints d'arrêter le traitement en raison d'effets indésirables, surtout la diarrhée (19,8% contre 13,5% ; HR 1,55 ; IC95% : 1,43 à 1,67). L'insuffisance rénale était également plus fréquente avec le darapladib (1,5% contre 1,1% ; HR 1,35 ; IC95% : 1,03 à 1,78).

Références

1. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9, Sep 18. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430.
2. BCFI. Mesures de précautions supplémentaires lors de la prescription d'Ivabradine. *Folia* 2015;42:9.
3. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66, Dec 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.
4. Collet J-P, Silvain J, Barthélémy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *The Lancet* 2014;384:1577-85. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60612-7.
5. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.008.
6. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2015;385:792-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62052-3.
7. Sibbing D, Massberg S. Dual antiplatelet treatment after stenting: is longer better? *The Lancet* 2014;384:1553-5. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60768-6.
8. Herrmann HC. Additional studies show no benefit of prolonged dual antiplatelet therapy. *NEJM Journal Watch* 2014, November 16. Comment on: Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.008.
9. Colombo A, Chieffo A. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents--how long to treat? *N Engl J Med* 2014;371:2225-6, Dec 4. Comment on: Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66, DOI: 10.1056/NEJMe1413297.
10. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
11. Brown DL. Review: CABG or stents compared with medical therapy in stable coronary artery disease. *American College of Physicians* 2014;161:JC10, October 21. Comment on: Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
12. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery

- disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40, Feb 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855.
13. Archbold RA. Similar 5-year clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease and myocardial ischaemia managed with an initial approach of medical therapy compared with medical therapy plus percutaneous coronary intervention. *Evid Based Med* 2014;19:171-2, Oct. Comment on: Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855, DOI: 10.1136/eb-2014-101809.
 14. Rasmussen K, Maeng M, Kalltoft A, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *The Lancet* 2010;375:1090-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60208-5.
 15. Maeng M, Tilsted HH, Jensen LO, et al. Differential clinical outcomes after 1 year versus 5 years in a randomised comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents (the SORT OUT III study): a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *The Lancet* 2014;383:2047-56. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60405-0.
 16. Valgimigli M, Sabate M, Kaiser C, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6427. DOI: 10.1136/bmj.g6427.
 17. Johnson JL, Shi Y, Snipes R, et al. Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A2 activity: a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e89034. DOI: 10.1371/journal.pone.0089034.
 18. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172-82, Sep 9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771899.
 19. The Stability Investigators. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *NEJM* 2014;370:1702-11. DOI: 10.1056/NEJMoa1315878.

Prise en charge de l'angor stable

Date de recherche jusqu'au 1^{er} avril 2014

La prise en charge médicamenteuse

Une synthèse sur le traitement médicamenteux après mise en place d'un stent confirme la prise en charge actuellement recommandée avec deux antiagrégants¹. Ce double traitement antiagrégant, consistant en l'administration à vie de 75-100 mg d'acide acétylsalicylique par jour et d'une thiénoopyridine (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine) ou de ticagrelor pendant 12 mois^a, s'est avéré supérieur à la warfarine dans 3 RCT. Le clopidogrel à 75 mg constitue le premier choix en cas d'angor sans syndrome coronarien aigu. En cas d'angor avec syndrome coronarien aigu, le prasugrel et le ticagrelor sont plus efficaces que le clopidogrel mais ils sont associés à un plus grand risque d'hémorragies. Chez les patients prenant déjà des antagonistes de la vitamine K, les études révèlent un risque nettement accru d'hémorragies associé à la triple thérapie (rajout d'acide acétylsalicylique et d'une thiénoopyridine), sans qu'il y ait de bénéfice au niveau des complications thromboemboliques. D'après les auteurs, il est utile dans ces cas-là d'abandonner l'acide acétylsalicylique.

- a. Synthèse incluant 91 RCT ayant étudié le traitement médicamenteux après la mise en place d'un stent. Dans 3 RCT, une bithérapie composée d'acide acétylsalicylique et d'une thiénoopyridine s'avérait supérieure à la warfarine au niveau de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires. Une méta-analyse incluse de 4 RCT révèle qu'une bithérapie pendant plus d'un an n'est pas associée à un bénéfice en termes de mortalité (OR= 1,15; IC à 95 % 0,85 à 1,54), d'infarctus du myocarde (OR= 0,95; IC à 95 % 0,66 à 1,36) ou de thrombose de stent (OR= 0,88; IC à 95 % 0,43 à 1,81). Le risque d'hémorragies majeures est plus élevé avec le traitement durant plus d'un an (OR= 2,64; IC à 95 % 1,31 à 5,30). Le prasugrel et le ticagrelor ont été associés, chacun dans 1 RCT spécifique, à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire, de l'infarctus du myocarde, des AVC et de la thrombose de stent chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu, en comparaison avec le clopidogrel. Le risque d'hémorragies fatales ou d'hémorragies majeures est toutefois plus élevé. 1 RCT a comparé la triple thérapie (anticoagulant, clopidogrel et acide acétylsalicylique) avec la bithérapie (anticoagulant et clopidogrel) chez 573 patients après la mise en place d'un stent. Dans cette étude, après 1 an, la bithérapie est associée à moins d'hémorragies que la triple thérapie, sans qu'il y ait d'augmentation des événements cardio-vasculaires (IM, AVC, thrombose de stent).

Un article de synthèse confirme la place limitée de l'ivabradine, du nicorandil, de la ranolazine et de la trimétazidine dans le traitement d'entretien de l'angor². Ils sont indiqués lorsque les β -bloquants ou les

antagonistes du calcium sont contre-indiqués ou non tolérés. Seule l'ivabradine est disponible en Belgique.

Une RCT ouverte ^a chez un groupe limité de patients sélectionnés atteints d'une cardiopathie coronarienne confirmée par angiographie, révèle que la colchicine comme complément au traitement par une statine, un antiagrégant plaquettaire et un antihypertenseur, diminue fortement le risque d'évènements cardio-vasculaires ³. Ceci doit être confirmé par d'autres études.

- a. RCT ayant randomisé 532 patients atteints d'une coronaropathie stable, pendant en moyenne 3 ans, entre un traitement par colchicine à 0,5 mg par jour et aucun traitement. 70 à 80 % des patients avaient des antécédents de PAC ou d'ATCP. Le critère d'évaluation primaire était composite: syndrome coronarien aigu, arrêt cardiaque en dehors du contexte hospitalier ou AVC ischémique non lié à une FA. Dans le groupe traité par colchicine, l'incidence de ce critère d'évaluation primaire était significativement plus faible que dans le groupe témoin (HR= 0,33; IC à 95 % 0,18 à 0,59 p < 0,001; NNT = 11). Le syndrome coronarien aigu (un critère d'évaluation secondaire) était également moins fréquent dans le groupe traité par la colchicine (HR= 0,33; IC à 95 % 0,18 à 0,63; p < 0,001). Dans le groupe traité par colchicine, 11 % des participants ont arrêté de prendre la colchicine dans le mois suivant le début de l'étude, en raison d'une intolérance gastro-intestinale.

Références

1. Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. *JAMA* 2013;310:189-98. DOI: 10.1001/jama.2013.7086.
2. Jones DA, Timmis A, Wragg A. Novel drugs for treating angina. *BMJ* 2013;347:f4726. DOI: 10.1136/bmj.f4726.
3. Christiaens T. Une faible dose de colchicine en prévention cardiovasculaire secondaire. *Minerva* 2013;12:119-20. Comment on: Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.

Prise en charge de l'angor stable

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'angor stable

Il existe peu de données concernant la comparaison entre les différentes **dihydropyridines** en cas d'angor. Dans 3 études à petite échelle et de courte durée, aucune différence n'a pu être observée entre l'amlodipine et la félodipine en ce qui concerne le contrôle des symptômes et les effets indésirables; il n'y a pas de données concernant la mortalité¹.

Nouvelles données concernant le traitement invasif de l'angor stable

Dans l'étude FAME-2, on a identifié, chez des patients souffrant d'une coronaropathie, la présence d'une sténose hémodynamiquement significative en mesurant la réserve de débit fractionnaire lors d'une angiographie coronarienne; la plupart de ces patients présentaient un angor stable. Les patients présentant une sténose hémodynamiquement significative (73 % du groupe étudié) ont été randomisés entre une ACTP avec stent + traitement médicamenteux optimal ("traitement invasif ") et un traitement médicamenteux optimal uniquement. Le critère d'évaluation primaire était composé de la mortalité, de l'infarctus du myocarde et de la revascularisation urgente. L'étude a été arrêtée prématurément après 7 mois lorsque l'on a constaté que ce critère d'évaluation primaire survenait significativement moins fréquemment dans le groupe traité de manière invasive (4,3 contre 12,7 %). Le fait que cette différence soit significative s'explique entièrement par la moins grande nécessité de revascularisation urgente dans le groupe traité de manière invasive (1,6 contre 11,1 %); la mortalité cardiaque et totale et le nombre d'infarctus du myocarde ne différaient pas significativement entre les deux groupes. L'absence de mise en aveugle et l'arrêt prématuré constituent des limites méthodologiques importantes. Cette étude ne rajoute rien aux connaissances actuelles: en cas d'angor stable, une ACTP peut améliorer le contrôle des symptômes, mais ne diminue pas le risque d'infarctus du myocarde ou de décès².

Références

1. UK Medicines Information. How do amlodipine and felodipine compare for the treatment of stable angina? Medicines Q&As October 15, 2012. <http://www.evidence.nhs.uk>

2. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001 (doi: 10.1056/NEJMoa1205361).

Prise en charge de l'angor stable

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

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

Des études randomisées ont déjà démontré que les IECA diminuaient légèrement les taux de morbidité et de mortalité chez les patients à risque élevé souffrant d'une coronaropathie avérée. Une étude randomisée menée chez 2.500 patients ayant récemment subi un pontage coronarien, a comparé l'IECA **quinapril** avec un placebo. Il s'agissait ici de patients stables sur le plan cardiaque, sans indications spécifiques pour un traitement par un IECA. Après 3 mois, une incidence accrue d'accidents cardio-vasculaires a été constatée dans le groupe traité activement (4,8 contre 3,2%, une différence significative); lors du suivi ultérieur sur 3 ans, on n'a pas observé de différence significative entre le quinapril et le placebo. Les cas d'hypotension et de toux étaient significativement plus fréquents chez les patients traités par le quinapril. L'ajout d'un IECA au traitement après un pontage coronarien chez des patients à faible risque, stables sur le plan cardiaque, n'est donc pas justifié¹.

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

Alors que l'utilité de l'**angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP)** est prouvée en cas de syndrome coronarien aigu, elle reste fort incertaine chez les patients présentant une coronaropathie stable. Une méta-analyse récente regroupe 8 études randomisées contrôlées portant au total sur plus de 7.000 patients et qui ont comparé la technique interventionnelle actuelle par ACTP + mise en place d'un stent, avec un traitement médicamenteux optimal (acide acétylsalicylique, β -bloquant, IECA et statine). Cinq études ont examiné des patients présentant un angor stable, les 3 autres études incluaient des patients dont l'état cardiaque était stable et qui avaient récemment eu un infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par ACTP + stent et le groupe ayant reçu un traitement médicamenteux en ce qui concerne le taux de mortalité, l'infarctus du myocarde non fatal, la revascularisation non planifiée et l'angor réfractaire^{2,3}. Il n'y a donc pas d'arguments à ce jour pour recommander la mise en place d'un stent lors du traitement initial des patients présentant une coronaropathie stable.

Les études antérieures ne permettent pas de déduire quelle est la plus-value éventuelle du pontage coronarien par rapport au traitement médicamenteux chez les patients souffrant d'une coronaropathie **associée à une insuffisance cardiaque** avec dysfonction ventriculaire gauche sévère, étant donné que ces patients ont été

systématiquement exclus. Dans une étude, 1.212 patients insuffisants cardiaques (principalement classe NYHA II-III) dont la fraction d'éjection $\leq 35\%$, entrant en ligne de compte pour un pontage coronarien, ont été randomisés entre un traitement médicamenteux seul et un traitement médicamenteux + pontage coronarien. Tous les patients présentaient des symptômes d'angor, à des degrés divers. Lors du suivi jusqu'à 5 ans, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité totale; le taux de mortalité cardio-vasculaire était plus faible dans le groupe traité de manière invasive, la différence étant à la limite de la signification^a.

- a. RCT incluant 1.212 patients insuffisants cardiaques (principalement classe NYHA II-III) et dont la fraction d'éjection $\leq 35\%$, entrant en ligne de compte pour un pontage coronarien. Tous les patients présentaient des symptômes d'angor, à des degrés divers. Les patients présentant un angor sévère (*Canadian Cardiovascular Society* classe \geq III) étaient exclus. Le traitement médicamenteux optimal était constitué d'IECA ou de sartans, de β -bloquants et de warfarine ou d'acide acétylsalicylique. Après 56 mois de suivi, la mortalité totale (critère d'évaluation primaire) était de 41% dans le groupe ayant reçu un traitement médicamenteux, contre 36% dans le groupe ayant reçu un traitement médicamenteux + pontage coronarien (hazard ratio= 0,86 (IC à 95% 0,72 à 1,04). La mortalité cardio-vasculaire était plus faible dans le groupe traité de manière invasive, la différence étant à la limite de la signification (28 contre 33%; HR= 0,81 (IC à 95% 0,66 à 1,00)⁴.

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

Des études randomisées ont clairement démontré qu'un traitement avec de l'**acide acétylsalicylique** à raison de 75-100 mg/jour diminuait les taux de morbidité et de mortalité chez les patients angoreux. Une étude cas-témoins britannique a étudié l'effet lié à l'arrêt du traitement par acide acétylsalicylique. L'étude incluait 40.000 patients chez lesquels un traitement par acide acétylsalicylique avait un jour été instauré en prévention secondaire d'accidents cardio-vasculaires; les patients ont été suivis pendant 3 ans. Environ 40% des patients inclus présentaient un angor stable. Les patients ayant récemment arrêté le traitement par acide acétylsalicylique, avaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde non fatal: sur 1.000 patients ayant arrêté leur traitement, 4 cas supplémentaires d'infarctus non fatal sont survenus par année. Le taux de mortalité liée à une coronaropathie n'était pas significativement accru. Ces données confirment la nécessité de poursuivre le traitement avec l'acide acétylsalicylique chez les patients souffrant de troubles cardio-vasculaires, dont les patients angoreux⁵.

L'efficacité d'une supplémentation en **huile de poisson**, dans l'alimentation ou sous forme de suppléments, chez les personnes souffrant d'une coronaropathie, n'est pas claire. Il pourrait y avoir un effet positif sur l'incidence d'un infarctus du myocarde, mais on n'a pas constaté d'effet sur la mortalité. Dans une analyse de sous-groupe, on a seulement observé un bénéfice potentiel dans les études incluant

principalement des personnes ayant déjà eu un infarctus du myocarde, et non dans les études menées chez des personnes présentant un angor stable¹.

Des méta-analyses récentes confirment la place des **statines** chez les personnes souffrant d'une coronaropathie; on observe un net bénéfice sur la mortalité et le nombre d'accidents cardio-vasculaires. Il n'y a pas de données concernant spécifiquement les personnes présentant un angor stable ou ayant subi une ACTP¹.

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

Réadaptation cardiaque

Des études récentes, aussi bien observationnelles que randomisées, confirment le message de la Fiche de transparence: un programme d'exercices physiques, dans le cadre d'une réadaptation cardiaque, diminue la mortalité chez les personnes souffrant d'une coronaropathie: OR= 0,64 (IC à 95% 0,46 à 0,88)^{1,6,7}.

Références

1. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. BMJ Clinical Evidence [online] 2012 [cited march 15]. www.clinicalevidence.com
2. Stergiopoulos K, Brown D. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease. Arch Int Med 2012;172:312-9.
3. Boden WE. Mounting evidence for lack of PCI benefit in stable ischemic heart disease. Arch Int Med 2012;172:319-20.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. for the STITCH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011;364:1607-16.
5. Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Martin-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low-dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ 2011;343:d4094 (doi: 10.1136/bmj.d4094).
6. Foody JM. Cardiac rehabilitation after percutaneous coronary intervention reduces mortality. J Watch Cardiology June 15, 2011. Comment on: Goel K et al. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. Circulation 2011;123:2344-52.

7. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;4:571-84.

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

Date de recherche jusqu'au 1^{er} 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 stable¹. 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^a.

- 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 secondes². Bien qu'elle soit statistiquement significative, on peut douter de l'impact clinique de cette différence, à savoir 16 secondes³. 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 rapide².

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^a.

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^b. 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 (évérolimus et sirolimus)^c.

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^d.

- 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 ($p=0,0001$)⁴.
- 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'évérolimus⁵.
- 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 %) ⁶.
- 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 clinique 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 terme⁷.

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 myocarde⁸. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à l'enquête concluent que le transfert d'information entre le médecin et le patient pourrait être amélioré⁹.

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^a.

- 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)¹⁰.

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^a. 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'évènements 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^{12,13}.

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_f 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^a. 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^b. 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%; $p=0,035$)¹.
- 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 cardiaque².

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^a.

- 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 COURAGE³.

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^a. 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^{4,5}.

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^{6,7}.

Références

1. Rasmussen K, Maeng M, Kalltoft 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.

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

Date de recherche jusqu'au 1^{er} 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^a.

- 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^{1,2}.

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

La **ranolazine** (Ranexa®) 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 β -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^{3,4}. 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^a.

- 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 que 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^{5,6}.

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^a. 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^b.

- 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^{7,8}.
- 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 majeurs⁹.

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^a.

- 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 myocarde¹⁰.

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 retrouvée¹.

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^a. 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)².

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

Antiagrégants

Acide acétylsalicylique

Une revue systématique récente³ ainsi que les recommandations révisées de l'ACCP⁴ 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^{3,4,5}. L'attention a été récemment attirée sur la possibilité d'une diminution de l'efficacité du clopidogrel lors de la prise concomitante d'oméprazole⁶.

Compléments alimentaires

Acide folique et vitamine B6/B12

L'étude WINBIT^a 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^a.

- 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 placebo⁷.

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

Junin 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 β -bloquants, suivis des antagonistes du calcium; les β -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

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 β -bloquants constituent le premier choix vu leur efficacité démontrée sur le contrôle des symptômes. Il n'est pas prouvé que les β -bloquants diffèrent entre eux pour cet effet. Les β -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 β -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 β -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 β -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 importante⁵. Certains patients

n'éprouvent que de la dyspnée à l'effort, sans douleur⁶. 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 nitré⁷. 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 significative⁸.

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 sujets⁹. L'incidence de l'angor dans la pratique générale en Belgique est environ de 2,5 pour 1.000 patients¹⁰; 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 ans⁷. L'angor a des conséquences socio-économiques délétères¹¹.

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 angoreux⁷.

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 percutanée⁷. 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'angor⁷. Un infarctus aigu du myocarde survient dans 1 à 3% des cas^{2c}.

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^{7,12}.

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 nitrés⁷. 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^{6,13}. 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 sujet⁷. 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 nitroglycérine¹⁴. 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^{15,16}.

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

Médicamenteux

- β -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 **β -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 β -bloquants diffèrent entre eux en ce qui concerne le contrôle des symptômes.
- Les **antagonistes du calcium** paraissent aussi efficaces que les β -bloquants dans le traitement d'entretien de l'angor, mais ils sont moins bien tolérés. Ils peuvent être utilisés à la place des β -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 β -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 β -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

β -bloquants versus placebo

Par rapport au placebo, les β -bloquants sont significativement plus efficaces sur *le nombre de crises d'angor*^a. Le métoprolol, le propranolol et l'aténolol sont les β -bloquants les mieux étudiés dans l'angor³⁹. La dose optimale des β -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 apparaît¹⁸. 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 conduction¹⁸. 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 β -bloquants étant donné le risque d'infarctus et de mort subite¹³. 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 β -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*^a. Dans la première année *suivant un infarctus du myocarde aigu*, les β -bloquants diminuent significativement la mortalité de 25%¹³. Le risque de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal est également moindre^b. Cet effet préventif a été prouvé avec le métoprolol, le propranolol et le timolol¹⁹. Aucune différence entre les β -bloquants cardiosélectifs et les non cardiosélectifs n'a été observée. La place des β -bloquants avec une activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI)

en prévention secondaire n'est pas claire. Chez les patients qui prenaient déjà des β -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 β -bloquants (dans une seule étude). Ces patients recevaient des β -bloquants pour différentes raisons, donc pas uniquement dans le cadre d'un angor stable¹³.

- 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%^{1,17}.
- b. Après un infarctus aigu du myocarde, la diminution du risque relatif de mortalité à long terme avec les β -bloquants est de 20%. La diminution du risque relatif de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal est de 25%¹.

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^a.

Plusieurs études plus anciennes dans lesquelles une dihydropyridine a été administrée *en post-infarctus* ont suggéré la possibilité d'une augmentation de la mortalité^b mais ceci n'a pas été retrouvé dans d'autres études^c. 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^{6,11,18}.

- 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^{3c}. 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 mortalité¹³. 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^{3a}. 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^{3b}, 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 β -bloquant¹. 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 mg²⁰.*
- 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 retrouvée²¹.*

Non-dihydropyridines (vérapamil, diltiazem)

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

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^b. 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)¹³.*
- 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 faibles¹³.*

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^a. 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 respectée⁷. 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 faibles¹³.*

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^{3e,a}. L'hypothèse selon laquelle la molsidomine n'entraînerait pas de tolérance n'a pas été confirmée dans des études cliniques^{3e}. 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^a Elle est indiquée lorsque les β -bloquants sont contre-indiqués ou mal supportés. Les principaux effets indésirables sont: bradycardie, bloc AV du 1er degré ainsi que des troubles rétinien⁴⁶.

- 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^{47,48}.

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 étudiée⁴⁹.

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 nicorandil²². Le nicorandil ne diminue pas la mortalité totale, mais bien le nombre de complications cardio-vasculaires^a.

- 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%²³. 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 β -bloquant. 56% recevaient une statine et 30% un IECA^{4c}.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS

β -bloquants entre eux

Peu d'études ont comparé les β -bloquants entre eux dans le traitement de l'angor^a. Sur base de comparaisons indirectes, il est admis qu'il n'y a pas de différence sur le contrôle des symptômes entre les différents β -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 β -bloquants avec ou sans cardiosélectivité. L'effet cardioprotecteur des β -bloquants avec une ASI dans la prévention secondaire après un infarctus aigu du myocarde est toutefois incertaine^b.

- 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 β -bloquants entre eux dans le traitement de l'angor¹³.
- b. Un certain nombre d'études mettent en doute le fait que les β -bloquants avec une ASI apportent éventuellement un bénéfice similaire à celui des autres β -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)¹.

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^a.

- 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 active⁵⁰.

Dérivés nitrés entre-eux

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

Antagonistes du calcium versus β -bloquants

L'effet des β -bloquants sur le nombre de crises d'angor paraît un peu plus élevé que celui des antagonistes du calcium^a. Dans des études disponibles, les β -bloquants propranolol, métoprolol et aténolol ont été comparés à la nifédipine, à l'amlodipine, au vérapamil ou au diltiazem²⁵. Par rapport aux antagonistes du calcium, les β -bloquants entraînent significativement moins d'abandons de traitement en raison d'effets indésirables^a. 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 β -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 β -bloquants^a. La plupart des études sont de courte durée, mais même dans les deux études de plus longue durée^{b,c}, 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 β -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 β -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 myocarde²⁵. 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 identiques³⁹. Les β -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 β -bloquants ceci n'entraîne pas de diminution significative de l'utilisation de dérivés nitrés à courte durée d'action²⁵. 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 métoprolol⁶⁰.
- 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^{13,26}.
- 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 jour²⁷.

β -bloquants versus dérivés nitrés à longue durée d'action

Il n'existe que quelques études de courte durée comparant les β -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 β -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^a. Le nombre de patients dans les études est trop limité pour en tirer des conclusions³⁹. Des études comparatives à long terme entre les β -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 semaines²⁵.*

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^a. La valeur statistique est cependant insuffisante pour en tirer des conclusions fiables³⁹. 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^b. 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 semaines²⁵.*
- 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 jour⁵⁰.*

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 β -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'angor²². Des études comparatives en ce qui concerne la morbidité et la mortalité n'ont pas été trouvées.

Trimétazidine versus β -bloquants ou dérivés nitrés

La trimétazidine n'est pas plus efficace que le propranolol pour réduire le nombre de crises d'angor^a. 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)^{3f}.*

◆ 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^a. 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 β -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 myocarde⁵¹.*

Association β -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 β -bloquant^a. 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 β -bloquants doit être évitée^{1,3d,3c}.

- a. *Dans les North of England Guidelines¹³ 6 études étayant l'association d'une dihydropyridine à des β -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 β -bloquants d'une part et d'autre part de félodipine^{3a}, d'amlodipine^{3b} ou de nifédipine à libération prolongée^{3c}. Ces études étayaient l'efficacité clinique de ces associations. L'association d'un β -bloquant à la nifédipine donnait de meilleurs résultats que l'association d'un β -bloquant au dinitrate d'isosorbide. L'association de diltiazem à un traitement de fond par des β -bloquants entraînait une diminution du nombre total de crise d'angor et une meilleure tolérance à l'effort (1 étude)¹³.

Association β -bloquants + dérivés nitrés

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

- a. Dans les North of England Guidelines¹³, 2 études ont été retrouvées avec le mononitrate d'isosorbide en association à des β -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/AHA¹⁸, 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 + dérivés nitrés

Cette association est proposée, malgré l'absence d'études montrant un effet favorable^{a,13,18}.

- 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 diltiazem¹⁸.

Association molsidomine+ β -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^a.

- a. Chez 12 patients sous β -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 β -bloquant (métoprolol), la trimétazidine entraîne tout au plus une crise d'angor en moins par semaine^{3h}. 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^a. 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^{3f}.

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 ($p < 0.02$)²⁸.

Chez les patients angoreux traités de manière optimale par un β -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 ischémique¹⁸.

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^a. 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^a. Il n'y a pas de différence de mortalité ou de morbidité^{a,b}. 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 mois¹. 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)^{4b}. 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)¹.*
- 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 β -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 groupes⁵².*
- 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 invasivement⁵³.*

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^a.

- 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 β -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)¹.

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^a.

- 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 surestimé³⁰.

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^{a,54-57}. Un effet sur la mortalité et la morbidité à long terme n'est pas encore connu⁵⁸. Des effets indésirables de plus en plus nombreux sont notifiés, e.a. thrombose et mort subite⁵⁹. Comparé à un bare-metal stent (BMS), le drug-eluting stent (DES) ne diminue pas le risque de décès⁶⁰. 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)⁶¹. Il n'est pas clair si des différences pertinentes existent entre les stents de paclitaxel et de sirolimus^b.

- 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 myocarde³¹⁻³⁴.

- 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 paclitaxel⁶²⁻⁶⁴. 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)^a. Le risque de mortalité a diminué après l'ajout de clopidogrel au stent de DES pendant 12 mois^b. 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 saignement⁶⁵.

- 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)⁶⁶.
- 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^{67,68}. 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
- Hypocholestérolémiantes

Un effet à long terme sur la mortalité ou la morbidité a été démontré avec certains traitements d'entretien de l'angor (β -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^a.

- a. Une étude avec 3.122 patients dont environ 80% avec des antécédents d'infarctus aigu du myocarde; <40% ont reçu un β -bloquant, <14% un IECA et 58% à 72% des antithrombotiques; suivi moyen: 8,2 ans³⁵.

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^{a,b}. 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^a 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^c.

- 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)¹.*
- 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^{4a,36}.*

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^a.

- 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)^{1,29}.*

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^a.

- 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 β -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)³⁷.*

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'angoisse et de la dépression. Les études sont cependant de faible qualité méthodologique^a.

- a. Méta-analyse (36 études, 12.841 patients). Il existe une hétérogénéité significative entre les études ainsi que des biais de publication^{2b}.

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 élevé³⁸. 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^a.

- 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^a et la ticlopidine³⁸ 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'AVC¹. 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 jour⁴⁰.

▪ 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^b. L'incidence des hémorragies modérées à graves était toutefois plus élevée dans le groupe clopidogrel que dans le groupe placebo^{69,70}.

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; $p=0,046$)^{69,70}.

- 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^a.

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)⁷⁷.*

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^a.

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 β -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 études⁷¹.*

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^a.

- 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 maligne⁷².

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^a.

- 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)⁷³.

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 stable⁷.

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 doses⁷⁴.

- 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 ans⁷⁵.

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 précisé⁷⁶.

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

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

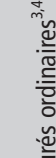
Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions les plus fréquents ou graves. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.

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 ¹	Nom déposé / dosage ²	Prix public de la dose quotidienne ^{3,4} Ticket modérateur de la dose quotidienne par jour pour assurés ordinaires ^{3,4}
β-BLOQUANTS		
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 ¹	Nom déposé / dosage ²	 Prix public de la dose quotidienne ^{3,4} Ticket modérateur de la dose quotidienne ^{3,4}
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 ¹	Nom déposé / dosage ²	Prix public de la dose quotidienne ^{3,4} Ticket modérateur de la dose quotidienne par jour pour assurés ordinaires ^{3,4}
ANTAGONISTES DU CALCIUM		
dihydropyridines 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	
non dihydropyridines 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 ¹	Nom déposé / dosage ²	Prix public de la dose quotidienne ^{3,4} Ticket modérateur de la dose quotidienne par jour pour assurés ordinaires ^{3,4}
---	----------------------------------	---

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 (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: 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 β -blockers, Calcium Antagonists, and Nitrates for Stable Angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
26. Rehnqvist N, Hjendahl 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
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
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 Effektivitäts 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

