

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## L'angine de poitrine réfractaire : un défi thérapeutique

Par ADEL HAMAD, M.D. et CHI-MING CHOW, M.D.

Depuis l'avènement du pontage aorto-coronarien (PAC) en 1966 et de l'angioplastie corona-rienne transluminale percutanée (ACTP) en 1977, on a fait d'importants progrès dans le domaine de la revascularisation corona-rienne. Cependant, chez un nombre grandissant de patients, l'angine de poitrine réfractaire (APR) entraîne une grave incapacité, malgré les traitements médi-caux et invasifs conventionnels optimaux administrés à ces patients. De plus, à mesure que l'espérance de vie des patients atteints de coronaropathie augmente, un plus grand nombre de patients est atteint d'APR et nombre d'entre eux ont déjà subi de nombreuses interventions coro-nariennes percutanées (ICP) ou une revascularisation chirurgicale. Actuellement, il existe diverses nouvelles modalités thérapeutiques pour le traitement de l'angine chronique stable ou réfractaire. Certaines approches qui ont été étudiées de façon approfondie, comprennent la contrepulsion extracorporelle améliorée (CPECA), la neuromodulation, la thérapie génique et la revascularisa-tion transmyocardique par laser (RTML). D'autres approches thérapeutiques (p. ex. les inhibi-teurs de l'oxydation des acides gras et les activateurs des canaux potassiques) sont encore au stade initial de développement. Des techniques chirurgicales innovatrices et expérimentales ont également été élaborées, comprenant l'artérialisation des veines corona-riennes in situ percutanée (AVCISP) et le pontage aorto-coronarien in situ (PACIS). Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous définirons le problème clinique que pose l'angine de poitrine réfractaire et examinerons son épidémiologie. Nous évaluerons l'utilité clinique d'un certain nombre d'autres modalités thérapeutiques, telles que la CPECA, la neuromodulation, la RTML et la thérapie génique.

### Définition de l'angine de poitrine réfractaire (APR)

Chez les patients atteints de APR, on note souvent une limitation marquée des activités physiques ordinaires ou une incapacité à effectuer des activités physiques ordinaires sans gêne (classes fonction-nelles III, IV de la Société canadienne de cardiologie [SCC]). Quatre critères doivent être satisfaits avant que l'on considère qu'un patient est atteint de APR<sup>1,2</sup> :

- Angine présente pendant  $\geq 3$  mois
- Symptômes d'angine produits par une ischémie objective et documentés par une épreuve d'effort, des études d'imagerie à l'effort ou des études physiologiques corona-riennes
- Symptômes d'angine continus, malgré un traitement médical extrêmement bien toléré et avec l'avis consensuel qu'une revascularisation corona-rienne au moyen d'une ICP ou d'un PAC n'est plus possible
- Les causes secondaires d'angine, telles que l'anémie, la thyrotoxicose ou une hypertension non stabilisée, sont exclues.

Les raisons les plus fréquentes pour lesquelles d'autres interventions de revascularisation ne sont pas possibles comprennent<sup>2</sup> :

- Anatomie inappropriée, telle qu'une sclérose corona-rienne diffuse, souvent avec une fonction ventriculaire gauche (VG) préservée ; appelée parfois angine terminale
- Un ou plusieurs PAC et/ou ACTP antérieurs qui excluent un avantage supplémentaire ou la possibilité d'une autre revascularisation
- Absence de greffon
- Altération de la fonction du VG chez un patient ayant subi antérieurement un PAC et/ou une ACTP

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD (chef)  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



**Tableau 1 : Options thérapeutiques pour l'angine de poitrine réfractaire**

- Traitement pharmacologique – p. ex. héparines de bas poids moléculaire, inhibiteurs partiels de l'oxydation des acides gras
- Contrepulsion extracorporelle améliorée (CPECA)
- Neurostimulation
- Revascularisation transmyocardique (RTM)
- Angiogenèse thérapeutique (thérapie génique)
- Artérialisation des veines coronaires *in situ* percutanée (AVCISP)
- Thérapie par chélation
- Transplantation cardiaque

• Maladies extracardiaques qui augmentent la morbidité ou la mortalité périopératoire/postopératoire (p. ex. maladie artérioscléreuse générale, insuffisance rénale, sténose de la carotide et maladie pulmonaire)

- Âge, souvent en association avec les facteurs ci-dessus.

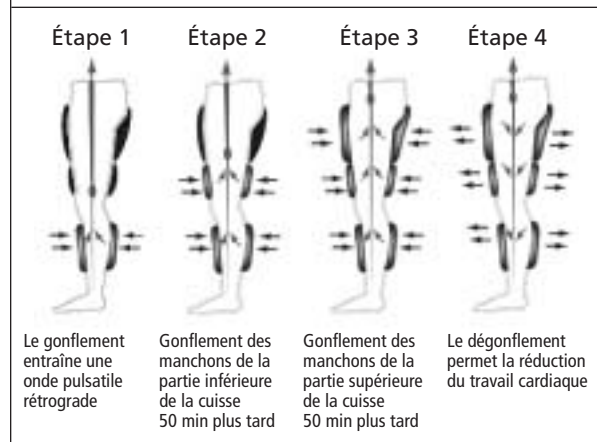
### Épidémiologie

Il n'existe pas de chiffres précis sur l'incidence ou la prévalence de l'APR dans la communauté. Toutes les données disponibles actuellement représentent des estimations. Par exemple, même avec le succès de la revascularisation mécanique, on estime la population de patients atteints de APR à > 100 000 par année en Amérique du Nord<sup>3</sup>. Un rapport publié en 1999 sur une population espagnole (n = 10,248), âgée de 45 à 75 ans, indique une prévalence globale d'angine de 7,3 % chez les hommes et de 7,7 % chez les femmes. Environ 5 à 10 % de ces patients développent une angine de poitrine réfractaire, ou 3-7/1000 dans ces groupes d'âge<sup>4</sup>. En 1994-1995, une enquête suédoise auprès de patients chez qui l'on avait demandé un angiogramme coronarien en raison d'une angine de poitrine stable a révélé que chez 9,6 % des patients référés, on a rejeté la revascularisation malgré de graves symptômes<sup>5</sup>. Par conséquent, il est nécessaire d'établir un registre de données national et international, afin d'obtenir des chiffres plus précis sur la prévalence et l'incidence de cette affection.

### Options thérapeutiques pour l'angine de poitrine réfractaire

Les patients atteints d'angine de poitrine plus modérée (classe I/II de la SCC) peuvent être traités par un traitement médical traditionnel (p. ex. bêta-bloquants, bloqueurs des canaux calciques, nitrates, agents antiplaquettaires, inhibiteurs de l'ECA et statines). Pour les patients qui ne répondent pas adéquatement à l'approche médicale, des stratégies de revascularisation telles que l'ICP ou le PAC sont largement disponibles en Amérique du Nord. Cependant, il reste un groupe important de patients dont la qualité de vie est significativement affectée, malgré les traitements médicaux traditionnels et dont l'anatomie ne convient pas à une stratégie quelconque de revascularisation. Les options thérapeutiques offertes aux patients atteints de APR qui n'ont pas répondu au traitement traditionnel sont énumérées dans le tableau 1.

**Figure 1 : Compression séquentielle des membres inférieurs par CPECA**



On notera que toutes ces thérapies n'ont pas une efficacité éprouvée. Dans cette revue, nous orienterons la discussion sur la CPECA, la neurostimulation, l'angiogenèse thérapeutique, la thérapie par chélation, la revascularisation transmyocardique, l'AVCISP et la transplantation cardiaque.

### Contrepulsion extracorporelle améliorée (CPECA)

La CPECA est une approche non invasive pour le traitement de l'APR qui entraîne une amélioration du flux sanguin coronarien dans la zone ischémique. Le concept de contrepulsion est connu depuis près d'un demi siècle et ultérieurement, ces idées ont trouvé une base solide dans la pratique clinique. En 1953, Kantrowitz et Kantrowitz ont décrit une augmentation diastolique comme moyen d'améliorer le flux sanguin coronarien. En 1969, Soroff a utilisé le terme de « contrepulsion » pour la première fois, puis Zheng a introduit la contrepulsion extracorporelle séquentielle à 3 manchons. Cette intervention nécessite l'utilisation de trois séries de manchons gonflables qui entourent les mollets et la partie inférieure et supérieure des cuisses. Le gonflement et le dégonflement s'effectuent simultanément à l'ÉCG du patient. Durant la diastole, les manchons sont gonflés séquentiellement des mollets jusqu'aux cuisses, entraînant l'initiation d'une onde pulsatile rétrograde (figure 1). Cela produit une augmentation de la pression de perfusion coronarienne. De plus, il y a une augmentation globale du retour veineux et du débit cardiaque due à la compression du lit vasculaire. Durant la systole, les manchons se dégonflent simultanément, entraînant une décharge systolique et la réduction du travail cardiaque (tableau 2).

Les mécanismes à la base des avantages de la CPECA chez les patients atteints de APR ne sont pas entièrement compris. Des études chez l'animal ont démontré que la CPECA augmente la circulation collatérale. On a constaté également que la CPECA augmente la force de cisaillement dans la circulation coronarienne qui active ultérieurement plusieurs voies de signalisation biochimiques et entraîne l'angiogenèse ou l'ouverture de vaisseaux antérieurement dormants ou les deux<sup>6</sup>. Masuda et coll. ont signalé une augmentation de 66 % du facteur de croissance humain et du facteur de croissance fibroblastique, et une augmentation de 33 % du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et de la protéine 1 de chimioattraction des monocytes<sup>7</sup>. Urano et coll.

**Tableau 2 : Effets hémodynamiques de la CPECA**

- Augmente le volume d'éjection systolique par unité de travail, ce qui entraîne une augmentation de l'efficacité du ventricule gauche
- Augmente la pression de perfusion diastolique et le rapport de la pression diastolique moyenne et de la pression systolique moyenne
- Augmente le flux sanguin coronarien
- Augmente le flux colatéral coronarien vers les régions ischémiques
- Augmente la pression artérielle moyenne

ont signalé une diminution du taux sérique de peptide natriurétique cérébral après un traitement avec la CPECA<sup>8</sup>. Le registre international des patients ayant subi une CPECA a révélé une amélioration d'au moins 1 classe d'angine chez 81 % des patients des classes III et IV de la SCC<sup>9</sup>.

La première étude clinique contrôlée examinant l'innocuité et l'efficacité de la CPECA était l'étude MUST-EECP<sup>10</sup>. Dans cette étude, 139 patients externes atteints d'angine, de coronaropathie documentée et dont l'épreuve de tolérance à l'effort était positive, ont été assignés au hasard à 35 heures de CPECA active en utilisant une pression de manchon de 300 mm Hg ou à une contreimpulsion inactive au moyen d'une pression de manchon de 75 mm Hg pendant 4 à 7 semaines. Les auteurs de l'étude ont constaté une augmentation de la durée d'effort dans les deux groupes. Cependant, chez les patients subissant une CPECA active, le temps écoulé jusqu'à l'obtention d'un sous-décalage du segment ST  $\geq 1$  mm avait augmenté significativement et les épisodes d'angine avaient diminué. Chez la plupart des patients, le traitement était relativement bien toléré et n'a pas entraîné d'effets indésirables limitants.

Actuellement, l'indication principale du traitement avec la CPECA est l'angine stable chronique. Il existe un certain nombre de cliniques privées en Amérique du Nord offrant ce service. Les patients chez qui l'on accepte d'administrer ce traitement doivent être préparés à subir 35 heures de CPECA. Le traitement est administré pendant 1 ou 2 heures, au moins 5 jours par semaine. Le service n'est actuellement pas remboursé par le régime de santé provincial de l'Ontario.

### Neurostimulation

La neurostimulation a été mise au point en réponse à la théorie du passage contrôlé de la douleur, afin de fournir un moyen non pharmacologique de soulager la douleur<sup>13</sup>. On pense que les mécanismes à la base des effets bénéfiques de cette méthode dans l'angine sont liés à la réduction de la transmission d'impulsions nociceptives par la voie spinothalamique en raison du taux accru d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) durant l'ischémie myocardique. Selon une autre théorie, la neurostimulation facilite la redistribution du flux sanguin myocardique à partir des régions non ischémiques vers les régions ischémiques<sup>12</sup>. On a constaté que deux méthodes étaient utiles dans le traitement de l'angine réfractaire, la neurostimulation transcutanée (NST) et la stimulation de la moelle épinière (SMÉ).

**NST** : La première description des effets bénéfiques de la NST était celle de Mannheimer au début des années 1980<sup>13</sup>. La NST consiste en l'application de deux électrodes de caoutchouc silicone sur le thorax (1 sur le dermatome avec l'intensité de douleur la plus élevée et l'autre sur le dermatome controlatéral). Le patient peut appliquer la stimulation pendant 1 à 3 minutes durant une crise angineuse ou comme prophylaxie. Le principal inconvénient de cette modalité thérapeutique est l'irritation cutanée causée par le courant direct à haute fréquence, qui limite son utilisation comme traitement à long terme.

**SMÉ** : La SMÉ a été décrite pour la première fois en Australie en 1987. L'implantation du dispositif est une intervention chirurgicale qui est effectuée sous anesthésie locale. Les électrodes sont introduites au niveau de la première et de la deuxième vertèbre thoracique. Un fil sous-cutané connecte ces électrodes à un générateur d'impulsions qui est implanté par voie sous-cutanée du côté gauche de l'abdomen. Le rôle de la SMÉ a été évalué dans l'étude ESBY (*Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass surgery*)<sup>14</sup>. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée qui comparait la SMÉ au PAC chez 104 patients présentant un risque élevé de devoir subir un PAC ou chez qui l'on prévoyait que le PAC n'offrirait pas d'avantage. Après un suivi de 6 mois, il était évident que les deux techniques avaient réduit dans la même mesure les épisodes d'angine. Cependant, dans le groupe ayant reçu un PAC, on a noté une plus grande augmentation de la capacité d'effort et un sous-décalage du segment ST moins important comparativement au groupe SMÉ. En revanche, chez les patients ayant reçu une SMÉ, le taux de mortalité à 6 mois était plus faible et les événements cérébro-vasculaires moins nombreux que dans le groupe ayant subi un PAC. Greco et coll. ont constaté que la SMÉ a entraîné une réduction importante de la classe fonctionnelle de la NYHA sans effets indésirables sur la mortalité chez les patients atteints de APR<sup>15</sup>.

### Angiogenèse thérapeutique

Au cours de ces dernières années, on a noté des progrès considérables dans le domaine de la thérapie génique comme modalité thérapeutique pour la coronaropathie. Le concept d'angiogenèse thérapeutique est fondé sur la stimulation de la croissance des vaisseaux sanguins dans le cœur adulte dans le but de rétablir le flux sanguin et la fonction myocardiques<sup>16</sup>. Dans ce processus, les cellules endothéliales produisent des métalloprotéinases qui digèrent la membrane basale, ce qui par plusieurs étapes, entraîne la formation d'un réseau de tubes endothéliaux. Ultérieurement, les vaisseaux sanguins seront recouverts d'un revêtement musculaire dans un processus appelé « artériogenèse ». Plusieurs facteurs de croissance angiogéniques stimulent la croissance des vaisseaux sanguins, comprenant le facteur de croissance fibroblastique (FGF), le VEGF, le facteur de croissance d'origine plaquettaire (PDGF) et les gènes fonctionnant comme un interrupteur général (*master switch genes*) tels que le facteur 1 alpha inductible par l'hypoxie. L'approche optimale pour administrer ces agents est encore à l'étude.

Isner et coll.<sup>17</sup> ont été les premiers à fournir la preuve de l'efficacité de l'angiogenèse chez un patient souffrant d'ischémie dans une jambe. Après la perfusion intra-artérielle de VEGF, ils ont noté une amélioration de l'apport de sang à la

**Tableau 3 : Complications de l'angiogenèse thérapeutique**

- Prolifération vasculaire anormale dans les tissus non ciblés
- Risques provenant des vecteurs viraux
- Aggravation paradoxale de l'athérosclérose
- Stimulation de la croissance de néoplasmes ou développement de tumeurs nouvelles
- Risques associés à l'administration myocardique directe de ces agents

jambe ischémique. Udelson et coll.<sup>18</sup> ont étudié l'utilisation du facteur de croissance fibroblastique recombinant (rFGF) intracoronarien et intraveineux chez 59 patients atteints d'angine réfractaire. Après 180 jours, il a noté une amélioration des anomalies de la perfusion myocardique à l'effort et au repos. L'innocuité et l'efficacité des injections intracoronariennes de FGF-4 codé par un adénovirus ont été examinées dans l'étude AGENT<sup>19</sup>, qui a démontré que chez les patients recevant une thérapie génique, il y avait une tendance à une plus grande augmentation de la durée de l'effort après 4 semaines comparativement aux patients dans le groupe placebo. L'utilisation du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages (GM-CSF) a été testée chez 21 patients atteints de coronaropathie inopérable qui ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou le GM-CSF recombinant intracoronarien, suivi de 2 semaines d'administration sous-cutanée<sup>20</sup>. Comparativement au placebo, le GM-CSF a amélioré le flux sanguin collatéral.

Malgré les avantages potentiels de la thérapie génique, elle n'est pas complètement dépourvue de complications éventuelles (tableau 3). Cependant, jusqu'à présent, les études n'ont signalé que quelques complications importantes<sup>21</sup>.

#### Thérapie par chélation

La thérapie par chélation a été décrite pour la première fois en 1950 comme traitement potentiel de l'athérosclérose lorsque les patients traités pour une intoxication au plomb ont signalé un soulagement de leurs symptômes d'angine après avoir subi un traitement avec de l'acide éthylène-diamine tétracétique (EDTA). Les avantages potentiels de la thérapie par chélation n'ont pas de bases scientifiques solides. Cependant, on pense que l'EDTA extrait le calcium des plaques d'athérome. Sur la base d'un certain nombre d'études, on estime que cette modalité thérapeutique n'est pas efficace. L'étude randomisée la plus récente sur ce traitement est l'étude PATCH (*Program to assess Alternative Treatment strategy to achieve Cardiac Health*)<sup>22</sup>, dans laquelle 84 patients atteints d'angine stable ont été randomisés pour recevoir le traitement avec l'EDTA ou un placebo. Après 6 mois, on n'a noté aucune différence dans la tolérance à l'effort ou le taux de réhospitalisation. Sur la base des données

**Tableau 4 : Mécanismes des effets de la RTMPL**

- Angiogenèse myocardique provenant de l'augmentation de la libération des facteurs de croissance endothéliale vasculaire et des médiateurs inflammatoires
- Dénervation sympathique du myocarde
- Fibrose du myocarde entraînant une action de retenue pour améliorer la fonction myocardique et favoriser un remodelage favorable

publiées actuelles, l'American Heart Association a conclu qu'il n'y avait pas de preuve scientifique à l'appui de cette forme de traitement<sup>23</sup>. En outre, il existe des préoccupations réelles concernant les effets indésirables potentiellement létaux du traitement à l'EDTA.

#### Revascularisation transmyocardique (RTM)

La RTM utilise la technique de l'ablation par laser pour créer des canaux transmuraux dans le myocarde ischémique, afin de rétablir la perfusion myocardique. La physiologie du cœur reptilien a fourni les fondements de la revascularisation moderne par le laser. Les reptiles n'ont pas une circulation coronarienne épicaudique importante. Plutôt, 90 % de l'apport sanguin au cœur est assuré directement par le muscle cardiaque du ventricule par un réseau de canaux. Il existe deux modalités pour créer des canaux myocardiques : chirurgicale et percutanée.

**RTML :** Avec l'approche chirurgicale (revascularisation transmyocardique par laser [RTML]), on entre dans l'espace pleural gauche par une thoracotomie limitée, habituellement par le cinquième espace intercostal. Ensuite, le bras du laser (principalement le laser au CO<sub>2</sub> ou à l'holmium : laser au grenat d'yttrium et d'aluminium [YAG]) est orienté vers l'épicarde dans la zone d'ischémie réversible, qui a été évaluée avant l'intervention. La RTML n'est pas efficace dans l'ischémie myocardique aiguë, et les patients présentant une dysfonction du VG ne sont pas de bons candidats pour cette intervention. Le mécanisme à l'origine de l'effet bénéfique de cette intervention est inconnu, mais il y a un certain nombre de théories qui peuvent expliquer le rôle favorable de la RTML chez les patients atteints de APR (tableau 4).

Plusieurs études cliniques ont signalé des résultats encourageants après une RTML. Frazier et coll.<sup>24</sup> ont réparti au hasard 192 patients atteints d'angine principalement de la classe IV de la SCC pour recevoir une RTML ou un traitement médical. Après 12 mois de suivi, le groupe ayant reçu la RTML montrait une amélioration importante de la classe de l'angine et de la qualité de vie. De plus, seulement 2 % des patients traités avec la RTML ont été hospitalisés pour une angine instable pendant 12 mois comparativement à un taux d'hospitalisation de 69 % chez les patients ayant reçu le traitement médical. Des observations similaires ont été effectuées dans une étude par Allen et coll. chez 275 patients atteints de APR<sup>25</sup>. À  $\geq 1$  an, chez les patients subissant la RTML, on a noté

une amélioration de leur angine, un taux plus élevé de survie, une plus grande tolérance à l'effort, et une meilleure qualité de vie. Durant un suivi à long terme d'une étude norvégienne chez 100 patients, les symptômes d'angine et les hospitalisations pour APR étaient encore significativement réduits à 43 mois<sup>26</sup>. Les complications de la RTML sont presque exclusivement cardiaques et comprennent l'infarctus du myocarde (IM), l'hypertrophie du VG, la fibrillation auriculaire et les arythmies ventriculaires.

**RTMPL :** La revascularisation transmyocardique percutanée au laser (RTMPL) est une approche moins invasive qui peut être réalisée dans le laboratoire de cathétérisme au moyen du laser Holmium : YAG qui peut canaliser l'énergie par un système fibroscopique, qui est introduit par l'artère fémorale. L'étude PACIFIC a assigné au hasard 221 patients atteints d'angine réfractaire (classe III ou IV de la SCC) à la RTMPL ou à un traitement médical conventionnel<sup>27</sup>. À 12 mois, chez les patients subissant la RTMPL, on a noté une augmentation médiane plus élevée de la tolérance à l'effort avec une amélioration de la classe d'angine. Cependant, on n'a pas noté de différence dans la survie. Une autre étude a évalué 141 patients atteints d'angine de la classe III ou IV<sup>28</sup>. Les patients ont été répartis au hasard à un traitement médical maximal avec ou sans RTMPL. À 6 mois, on n'a noté aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'amélioration de la classe d'angine, la durée de l'effort et le taux de décès ou d'IM.

Malgré ces études, la question de savoir si les canaux myocardiques effectués au laser demeurent perméables pendant longtemps est encore débattue. Les études cliniques randomisées sans groupe de contrôle placebo ont démontré une amélioration systématique des symptômes d'angine, de la durée de l'effort et de la qualité de vie. Cependant, l'amélioration de la perfusion du myocarde n'a pas été validée par cette technique. L'amélioration des symptômes d'angine pouvait être due dans une certaine mesure aux effets placebo du traitement.

#### *Artérialisation des veines coronaires in situ percutanée (AVCISP)*

De nouvelles techniques chirurgicales sont mises au point comme alternative au PAC. Dans l'AVCISP, le flux sanguin artériel est dirigé de l'artère occluse vers la veine coronarienne adjacente, artérialisant ainsi la veine et fournissant une rétroperfusion du myocarde ischémique. Dans une autre intervention expérimentale – le pontage aorto-coronarien *in situ* percutané (PACISP) – le flux sanguin artériel est redirigé de l'artère occluse vers la veine coronarienne adjacente, puis redirigé vers l'artère après l'occlusion. En d'autres termes, la veine agit comme un conduit de pontage coronarien<sup>29</sup>. Il est trop tôt pour tirer des conclusions concernant les avantages de ces interventions, mais ces innovations demeurent un domaine de recherche active offrant des avantages potentiels importants.

#### *Transplantation cardiaque*

Des transplantations cardiaques ont été réalisées chez des patients atteints de APR dans certains centres,

après que tous les traitements conventionnels et non conventionnels aient été essayés. Cependant, en raison du nombre limité de donneurs, seules environ 3000 transplantations sont réalisées dans le monde, annuellement<sup>3</sup>. De plus, chez les patients subissant une transplantation cardiaque, la survie peut ne pas être nécessairement meilleure que chez les patients recevant un traitement médical conventionnel.

## Conclusions

L'angine de poitrine réfractaire représente un défi important dans la pratique clinique contemporaine. Chez de plus en plus de patients, l'angine entraîne une grave incapacité, malgré des interventions de revascularisation et des traitements médicaux optimaux. Fort heureusement, il existe diverses nouvelles options médicales et chirurgicales émergentes pour traiter l'APR, dont la majorité sont encore au stade de la recherche. La contreimpulsion extracorporelle améliorée est probablement l'option la plus intéressante, étant donné sa nature non invasive, en particulier chez les patients chez qui l'on a pratiqué toutes les modalités conventionnelles du traitement de l'angine, mais qui demeurent symptomatiques. La neurostimulation transcutanée et la stimulation de la moelle épinière sont également des méthodes efficaces pour traiter l'APR. Ces techniques sont largement étudiées et ont un bon profil d'innocuité, mais ne sont pas facilement accessibles. L'angiogenèse thérapeutique représente un domaine de recherche intéressant dans le traitement de la maladie vasculaire ischémique. Les diverses méthodes d'angiogenèse doivent être étudiées de façon plus approfondie et être validées, afin que l'on démontre leur innocuité et leur efficacité. L'efficacité potentielle de l'artérialisation de la veine coronaire *in situ* percutanée et du pontage aorto-coronarien *in situ* percutané en tant qu'alternative au PAC chez les patients ayant une mauvaise anatomie coronarienne doit être évaluée plus en détail dans les futures études cliniques. Étant donné l'absence d'études contrôlées avec placebo de la revascularisation transmyocardique, on ne peut pas exclure que l'effet placebo peut être un élément important de l'amélioration comme pour toutes les options mentionnées. Des recherches plus approfondies sur l'épidémiologie et le traitement de l'APR sont nécessaires, ainsi que des études comparatives entre les différentes modalités thérapeutiques, pour établir les risques et les avantages relatifs de ces interventions.

## Références

1. Sharma SK, Kim MC, Kini A, Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 923-934.
2. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the treatment of refractory angina. *Eur Heart J* 2002; 23:355.
3. Mukherjee D, Bhatt D, Roe MT, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis: how many patients might be eligible? *Am J Cardiol* 1999;84:598-600.
4. Cosin J, Asin E, Marrugat J, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES study group. *Eur J Epidemiol* 1999;4:323-330.

5. Brorsson B, Persson H, Landelius P, Werko L, Smartor i brostet: *Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling*. Stockholm, Sweden: Statens beredning for utvardering av medicinsk metodik; 1998. Report No.: 140.
6. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, et al. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1999;22:173-178.
7. Masuda D, Nohara R, Kataoka K, et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions, November 11-14, 2001. Anaheim, California.
8. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. Enhanced external counterpulsation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:93-99.
9. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED. The internal EECF Patient Registry (IEPR). *Clin Cardiol* 2001;24:435-442.
10. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECF on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833-40.
11. Shealey CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns. *Anesth Analg* 1967;46:45-47.
12. Murray S, Collins PD, James MA. Neurostimulation treatment for angina pectoris. *Heart* 2000;83:217-220.
13. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelson H, et al. The effects of transcutaneous electrical stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985;71:308-16.
14. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass Surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998;37:1157-63.
15. Greco S, Auriti A, Fiume D, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:26-32.
16. Tabibiazar R, Rockson SG. Angiogenesis and the ischemic heart. *Eur Heart J* 2001;22:903-918.
17. Isner JM, Pieczek A, Manor O, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of ph VEGF 165 in patient with ischemic limb. *Lancet* 1996;348:370-374.
18. Udelson JE, Dilisizian J, Laham RJ, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1605-1610.
19. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2002;105:1291-1297.
20. Seiler C, Pohl T, Wustmann K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2001;104:2012-2017.
21. Simons M, Bonow RO, Chronos NA, et al. Clinical trials in coronary angiogenesis: Issues, problems, consensus: An expert panel summary. *Circulation* 2000;102:E73-86.
22. Knudson ML, Wyse DG, Gailbraith PD, et al. Chelation therapy for ischemic heart disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:481-486.
23. American Heart Association. *AHA statement on chelation therapy*. Dallas, TX: Heart & Stroke A-Z Guide, 2000.
24. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1021-1028.
25. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999;341:1029-36.
26. Aaberge L, Rootwelt K, Blomhott S, Saatredt K, Abdelnoor M, Fortang K. A late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(10):1588-93.
27. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: The PACIFIC randomized trial. Potential Class Improvement from Intramyocardial Channel. *Lancet* 2000;356(9243):1705-10.
28. Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein R, et al. Randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(10):1581-87.
29. Fitzgerald PJ, Hayase M, Yeung AC, et al. New approaches and conduits: in situ venous arterialization and coronary artery bypass. *Curr Intero Cardiol Rep* 1999;1:127-37.

## Réunions scientifiques à venir

22 au 26 mars 2004

**The 19<sup>th</sup> Annual Interventional Cardiology 2004:**

**The International Symposium**

Snowmass Village, CO

Renseignements : Laurel Steigerwald

Tél. : 714-799-1617 ext 26

Fax : 714-799-1686

Courriel : education@promedica-intl.com

17 au 20 juillet 2004

**9<sup>th</sup> World Congress on Heart Failure:**

**Mechanisms and Management**

Vancouver, Colombie-Britannique

Renseignements : Tél. : 1 310 657-8777

Fax : 1 310 275-8922

Courriel : Klimedco@ucla.edu

28 août – 1 septembre 2004

**European Society of Cardiology Congress 2004**

Munich, Germany

Renseignements : www.escardio.org

Fax : +33(0)4 92 94 76 10

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.*

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2004 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences Scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.