

Bureau de dépôt:  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément «Folia Pharmacotherapeutica»  
Volume 34 - Numéro 9 - Septembre 2007

# REUNION DE CONSENSUS

23 novembre 2006

**L'usage efficient  
des médicaments  
dans le traitement  
de l'angor stable**

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ  
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

**Promoteur:**

Monsieur R. DEMOTTE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-Président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMAN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

**Comité d'organisation:**

*Président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS (INAMI)

*Expert:* M. RENARD

*Groupe bibliographique:* P. CHEVALIER, E. SCHRÖDER

*Jury:* R. VAN HOEYWEGHEN, A. VANWELDE

*Membres:* W. SCHROOYEN, F. SUMKAY, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY

*INAMI:* M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF

**Groupe bibliographique**

Minerva ASBL

**Préparation pratique**

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Editeur responsable: J. DE COCK, INAMI, av. de Tervueren, 211 - 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE EFFICIENT  
DES MÉDICAMENTS  
DANS LE TRAITEMENT  
DE L'ANGOR STABLE**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, le 23 novembre 2006

## I. INTRODUCTION

Le jeudi 23 novembre 2006, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage efficient des médicaments dans le traitement de l'angor stable".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la seizième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Diverses raisons ont incité le Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments à prendre ce thème comme sujet de la présente réunion de consensus.

Cette réunion de consensus mettra donc l'accent sur l'examen critique de l'utilisation de médicaments dans le traitement de patients atteints d'angor stable. D'importants changements sont intervenus ces dernières années dans le traitement de l'angor. Alors que le traitement pharmacologique a consisté pendant des années en nitrates et  $\beta$ -bloquant, le panel de médicaments actuellement utilisés est bien plus large: antagonistes du calcium, molsidomine, IECA et antiagrégants. Ces médicaments sont utilisés pour contrer les symptômes de l'angor, notamment les douleurs thoraciques, mais également pour influencer favorablement le pronostic du patient souffrant d'angor.

Au sein du groupe des médicaments utilisés pour l'amélioration symptomatique, nous avons observé au départ une évolution des formes orales de nitrates vers l'utilisation de formes transdermiques. Ces dernières années, nous observons toutefois une tendance inverse qui doit globalement être imputée à la molsidomine dont l'utilisation a grimpé à près de 100 millions de doses journalières (DDD) en 2005 et dont les dépenses pour l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités sont passées à plus de 30 millions d'euros par an. L'utilisation croissante de la molsidomine en Belgique est remarquable, cette molécule n'étant pas inscrite dans les directives internationales pour le traitement de l'angor. Dans la classe des antiagrégants, on constate une importante augmentation de l'utilisation du clopidogrel. Cette molécule compte toutefois d'autres indications que l'angor.

Concrètement, les sujets suivants seront à l'ordre du jour. Premièrement, une définition précise de la notion d'«angor stable» et de ses différentes variantes cliniques. La stratégie thérapeutique doit-elle être adaptée selon la gravité de l'angor et les facteurs de comorbidité présents? Viendra ensuite le traitement symptomatique et la question de la nécessité de molécules spécifiques et leurs différentes formes galéniques. Le sujet relatif à la prévention de la morbidité-mortalité ne se limitera pas à une discussion quant à la nécessité des molécules individuelles, mais surtout des stratégies de traitement possibles. Les questions telles que «Quel est le traitement initial et le traitement de deuxième ligne?» ou «Quelles sont les bonnes et les mauvaises combinaisons de médicaments?» seront abordées. De même, la place des inhibiteurs de l'agrégation des thrombocytes dans le traitement de l'angor stable sera abordée. Finalement, bien qu'il ne s'agisse pas à strictement parler du sujet de cette conférence, le traitement non médicamenteux de l'angor sera également abordé, en particulier les nouvelles formes de traitement invasif et la rééducation fonctionnelle.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail [consensus@inami.fgov.be](mailto:consensus@inami.fgov.be)). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres..." – "infos scientifiques" – "Réunions de consensus")

## II. METHODOLOGIE DE LA REUNION DE CONSENSUS

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'Evidence Based Medicine (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 23 novembre 2006. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

### III. NIVEAUX DE PREUVE ET DEGRÉS DE RECOMMANDATION

#### Niveaux de preuves

(Levels of evidence - Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- Ia** Preuves obtenues dans le cadre d'une méta-analyse ou d'études contrôlées randomisées.
- Ib** Preuves obtenues dans au moins une étude contrôlée randomisée.
- IIa** Preuves obtenues dans au moins une étude contrôlée bien conçue sans randomisation.
- IIb** Preuves obtenues dans au moins un autre type d'étude quasi-expérimentale bien conçue.
- III** Preuves obtenues dans des études non expérimentales descriptives bien conçues, telles que des études comparatives, des études de corrélation et des études cas-témoins.
- IV** Preuves obtenues dans les rapports ou avis de comités d'experts et/ou dans les expériences cliniques d'autorités respectées.

#### Degrés de recommandation

(Grades of recommendation - Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- A** Exigence - Au minimum une étude randomisée contrôlée faisant partie de l'ensemble des preuves apportées par la littérature, de bonne qualité et cohérentes portant sur une recommandation spécifique (niveaux Ia, Ib).
- B** Exigence - Disponibilité d'études cliniques bien menées mais pas de preuves d'étude clinique randomisée pour la recommandation (niveaux IIa, IIb, III)
- C** Exigence - Preuves obtenues dans les rapports de comités d'experts ou preuves fondées sur un avis et/ou des expériences cliniques d'autorités reconnues (niveau IV).

## IV. COMPOSITION DU JURY

### *Représentants des médecins*

Doris Demoor (spécialiste)  
Frank De Ridder (généraliste)  
Jean-Pierre Joset (généraliste)  
Joëlle Kefer (spécialiste)  
Raf Van Hoeyweghen (spécialiste) Président  
Anne Vanwelde (généraliste) Vice-présidente

### *Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals  
Patrick Waterschoot

### *Représentants des pharmaciens*

Evelyn Macken  
Chantal Leirs

### *Représentants des paramédicaux*

Florence Mahy  
Kaat Siebens

### *Représentant du public*

Maurice Vanbellinghen

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Johan De Haes  
André De Swaef



## V. CONCLUSIONS

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 23 novembre 2006 et est arrivé à un certain nombre de conclusions.

### 1. DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE

L'angor stable est un syndrome clinique caractérisé par des douleurs thoraciques qui surviennent à l'occasion d'un effort physique ou émotionnel et qui disparaissent dès l'arrêt de l'effort ou l'administration de dérivés nitrés. La douleur est décrite comme une constriction, une oppression, un étouffement allant parfois de pair avec une sensation de brûlure. L'éventail des troubles peut varier. La durée des symptômes est variable mais s'étend le plus souvent de 2 à 5 minutes.

L'angor stable se distingue de l'angor instable par le fait que les symptômes ne surviennent pas au repos, qu'il existe une corrélation certaine entre ceux-ci et l'effort, sont présents depuis plus de trois mois et qu'ils s'atténuent rapidement au repos ou à la prise de dérivés nitrés.

Une symptomatologie atypique (inconfort, fatigue, dyspnée,...) peut également être observée. Cette forme est plus fréquente chez la femme.

L'ischémie myocardique peut également n'être associée à aucun trouble: c'est l'ischémie silencieuse ou asymptomatique. Cette forme d'ischémie est plus fréquente chez les diabétiques.

L'ischémie myocardique peut être consécutive à une vasoconstriction sans sténose: on parle alors d'angine de poitrine inversée ou d'angor de Prinzmetal. Cette forme apparaît généralement au repos et jamais ou rarement à l'effort et peut être accompagnée d'arythmies.

Le syndrome X est un angor à l'effort symptomatique avec coronaires normales qui affecte surtout les femmes.

En présence d'angor secondaire, la pathologie n'est pas purement coronarienne: par exemple l'angor provoqué par de la fièvre ou une anémie.

La prévalence de l'angor augmente fortement avec l'âge; l'angor est plus fréquent chez l'homme. Le taux de mortalité annuel chez les patients traités se situe entre 1 et 1,5 %, mais présente une variabilité importante en fonction de la sévérité de

la pathologie sous-jacente ainsi que de la pathologie associée (âge, insuffisance rénale, maladie vasculaire périphérique, facteurs de risque cardiaques, ...). Par conséquent, le traitement de chaque patient sera fonction de son profil de risque cardio-vasculaire global individuel.

Le diagnostic d'angor consécutif à une cardiopathie ischémique se fonde sur la mise en évidence de l'ischémie. La méthode la plus simple et la plus utilisée est l'électrocardiogramme grâce auquel on peut identifier les modifications au niveau du segment ST-T durant une crise d'angor ou à l'effort (par exemple, lors d'une épreuve sur cycloergomètre). Les autres méthodes dont nous disposons sont l'échocardiographie (au repos, à la dobutamine, au stress) qui permet de constater les troubles de la contractilité ainsi que la scintigraphie pour visualiser les troubles de perfusion.

Ces examens présentent non seulement un intérêt au niveau diagnostique mais ils fournissent également une information au niveau du pronostic. Le score de Duke prend en considération l'étendue de la dépression ST, le moment de survenue de l'ischémie et la présence d'un angor durant l'épreuve sur cycloergomètre. Les patients peuvent ainsi être répartis en groupes à risque de mortalité annuelle élevée (>4% par an) et faible (<1% par an).

## 2. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Les symptômes de l'angor stable et les signes d'ischémie myocardique peuvent être traités par des médicaments qui réduisent les besoins en oxygène du myocarde et/ou qui augmentent l'approvisionnement en sang des régions ischémiques.

Les dérivés nitrés représentent un traitement de premier choix pour l'angor stable symptomatique. Il n'y a pas d'intérêt à assurer une couverture de 24h étant donné que les symptômes apparaissent en principe uniquement à l'effort et pas au repos. De plus, l'administration intermittente présente l'avantage d'éviter la tolérance. Par ailleurs, la présence de crises nocturnes impose de remettre en question le diagnostic d'angor stable: il peut s'agir d'un angor instable ou d'un angor de Prinzmetal. Il existe peu de différence entre les dérivés nitrés au niveau efficacité ; aucune préférence ne peut être donnée à un dérivé, une forme galénique ou une voie d'administration spécifique.

Bien que des études avec des β-bloquants donnent des résultats contradictoires en ce qui concerne le traitement symptomatique de l'angor stable, il existe un consensus fort dans la profession pour leur utilisation dans cette affection. Aucun critère de choix parmi les β-bloquants ne peut être établi.

En présence d'une intolérance aux β-bloquants, le recours aux antagonistes du calcium est possible. Le vérapamil, à une dose d'au moins 240 mg/jour, ou le diltiazem à une dose de 300 ou 480 mg/jour pour la forme à libération prolongée s'avèrent efficaces. Nous ne disposons d'aucune étude établissant une efficacité en cas d'association avec un autre antiangoreux, à l'exception des dérivés nitrés. En ce qui concerne les médicaments de la classe des dihydropyridines, nous ne disposons d'aucune preuve de leur efficacité dans la littérature.

Les antagonistes du calcium sont considérés comme le traitement de première ligne en présence d'angor de Prinzmetal.

Certains éléments montrent un effet favorable de la molsidomine dans le traitement symptomatique de l'angor stable. Ce constat est étayé par un nombre limité d'études qui présentent toutes des lacunes méthodologiques (fort) importantes. En raison de l'absence de données scientifiques valables, le jury est d'avis que la molsidomine ne constitue pas un traitement de premier choix pour l'angor. Il ne souhaite pas se prononcer en faveur de l'une ou l'autre forme galénique.

L'ivabradine est un inhibiteur du nœud sinusal. Un effet de l'ivabradine versus placebo n'est mis en évidence qu'à la dose de 2 x 10 mg, et ce sur tous les paramètres de l'épreuve d'effort. Il ne présente aucun effet sur la fréquence des crises d'angor ni sur la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action. Par rapport à l'aténolol, l'ivabradine est aussi efficace au niveau des paramètres de l'épreuve d'effort.

Le traitement médicamenteux antiangoreux doit être adapté aux besoins du patient individuel et faire l'objet d'un suivi personnalisé. La dose d'un médicament doit être optimale avant d'en ajouter un autre; il est également conseillé de modifier les associations médicamenteuses avant de passer à une trithérapie.

Un arrêt du traitement médicamenteux peut être envisagé uniquement en cas de modification du statut vasculaire par revascularisation. Les  $\beta$ -bloquants constituant une exception en raison de l'effet favorable prouvé de ce traitement au niveau du pronostic.

### 3. PRÉVENTION MÉDICAMENTEUSE DE LA MORBI-MORTALITÉ

Les pathologies connexes telles que le diabète et/ou une hypertension artérielle, doivent être corrigées chez les patients souffrant d'angor stable. Un sevrage tabagique doit être recommandé en parallèle à un mode de vie général sain (augmentation de l'activité physique, prévention de la surcharge pondérale, mesures diététiques et limitation de la consommation de boissons alcoolisées).

Sauf en cas de contre-indications ou d'intolérance, tous les patients doivent recevoir de l'aspirine à la dose recommandée de 75 à 150 mg/jour. Nous ne disposons pas de preuves suffisantes concernant l'usage du clopidogrel et/ou de l'association aspirine/clopidogrel dans l'indication angor stable.

Par ailleurs, les médicaments hypolipémiants, notamment les statines, méritent une place dans le traitement de base. Grâce à leur action anti-inflammatoire et anti-thrombotique, les statines induisent une diminution majorée du risque cardio-vasculaire qui s'ajoute à leur effet hypocholestérolémiant. Dès lors que l'on envisage un recours aux statines, la prescription sera fonction aussi bien des chiffres du cholestérol que du profil de risque cardio-vasculaire. Chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne, qui constituent par définition un groupe à haut risque, les statines doivent être prescrites afin d'atteindre les valeurs actuellement préconisées de <175 mg/dL pour le cholestérol total et de <100 mg/dL pour le LDL-cholestérol (Low Density Lipoproteins); il en est de même pour les patients présentant un risque cardio-vasculaire >5% d'événement cardio-vasculaire fatal à 10 ans. Chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire, l'objectif à atteindre par traitement hypolipémiant est un LDL cholestérol < 70 mg/dL.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) doivent être prescrits (sauf si intolérance ou contre-indication) chez les patients atteints d'angor stable :

- a) présentant également une hypertension artérielle, et/ou
- b) un diabète et/ou
- c) une insuffisance cardiaque et/ou
- d) une dysfonction ventriculaire gauche et/ou
- e) en post-infarctus du myocarde
- f) et doivent être envisagés sérieusement chez tous les autres patients à haut risque.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent être utilisés en cas d'intolérance ou de contre-indications aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez les patients qui présentent :

- a) une insuffisance cardiaque et/ou
- b) une hypertension artérielle et/ou
- c) une néphropathie diabétique.

Les  $\beta$ -bloquants doivent faire partie du traitement de base de l'angor stable (sauf si intolérance ou contre-indication) chez les patients :

- a) en post-infarctus du myocarde
- b) avec insuffisance cardiaque.

Pour des raisons pronostiques, les antagonistes du calcium peuvent être recommandés dans le traitement de base de l'angor stable chez les patients en post-infarctus du myocarde sans insuffisance cardiaque en cas de contre-indication ou d'intolérance aux  $\beta$ -bloquants.

Nous ne disposons d'aucun argument dans la littérature prônant la prescription des dérivés nitrés ou de molsidomine pour des raisons pronostiques.

## 4. TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Devant la persistance des symptômes malgré un traitement médicamenteux optimal, une coronarographie en vue d'une revascularisation est à envisager, après concertation avec le patient et évaluation du risque. La coronarographie apporte des informations anatomiques concernant la gravité et l'étendue des lésions coronariennes, permet d'identifier des options thérapeutiques et contribue à une détermination du pronostic.

Les interventions coronariennes percutanées présentent un avantage par rapport au traitement médicamenteux en ce qui concerne les symptômes. Cet avantage disparaît après trois ans. Il n'y aurait pas d'avantage au niveau mortalité, infarctus du myocarde et revascularisation.

De même, en ce qui concerne les interventions avec mise en place de stents aucun avantage ne peut être prouvé par rapport au traitement médicamenteux. Les stents médicamenteux réduisent le nombre de ré-interventions par rapport aux stents métalliques. Ils n'ont cependant aucun effet sur la mortalité ou sur la récurrence de l'infarctus du myocarde. L'association aspirine et clopidogrel pourrait réduire le nombre de resténoses des stents, mais aucun remboursement n'est prévu pour ce traitement.

Le pontage coronarien est utile chez les patients présentant une sténose coronarienne du tronc principal gauche ou des lésions significatives affectant 3 vaisseaux, en particulier lorsqu'une diminution de la fonction ventriculaire gauche ou une ischémie sont mises en évidence.

## 5. CONCLUSION GÉNÉRALE

L'angor stable est un syndrome fréquent dans la population belge, pouvant présenter un tableau clinique variable. Dans la grande majorité des cas, l'athérosclérose en est la cause sous-jacente. Ceci explique la nécessité non seulement du traitement de la sténose mais également d'une prise en charge globale des facteurs de risque.

Du point de vue médicamenteux, le traitement symptomatique est basé sur les nitrates et les  $\beta$ -bloquants. En cas d'intolérance ou de contre-indications à ces derniers, les antagonistes du calcium peuvent être utilisés. Au niveau pronostique, le syndrome est influencé favorablement par une association thérapeutique comprenant aspirine et une statine. En fonction de l'évolution de la co-morbidité et des facteurs de risque du patient, la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de  $\beta$ -bloquants ou d'antagonistes du calcium doit être évaluée.

Les interventions coronariennes percutanées, avec ou sans mise en place de stent, et les pontages coronaires peuvent être judicieux chez certains patients.