

Réunion de consensus

23 novembre 2006

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

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

Promoteur

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

et

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

Président: M. VERMEYLEN

Vice-présidents: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, 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, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

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

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

23 novembre 2006

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

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Minerva), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervuren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." - "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" :

<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Composition du jury

Représentants des médecins

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

Représentants des organismes assureurs

Heidi Goethals
Patrick Waterschoot

Représentants des pharmaciens

Evelyn Macken
Chantal Leirs

Représentant des paramédicaux

Florence Mahy
Kaat Siebens

Représentant du public

Maurice Vanbellinghen

Secrétariat durant les réunions du jury

Johan De Haes (INAMI)
André De Swaef (INAMI)

Introduction

Le jeudi 23 novembre 2006, l'INAMI a organisé une conférence de consensus sur l'usage efficient des médicaments dans le traitement de l'angor stable.

Voici un extrait du propos liminaire de Gert Verpooten, président du comité d'organisation.

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 β -bloquants, le panel de médicaments actuellement utilisés est bien plus large : antagonistes du calcium, molsidomine 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 diminution de ces dernières 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 est particulière à la Belgique, cette molécule n'étant pas disponible dans tous les pays et non inscrite comme premier choix dans les directives européennes 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.

1. Méthodologie de la réunion 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.

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.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. Niveaux de preuve et degrés de recommandation

Niveaux de preuve (Levels of evidence²)

- Ia** Preuves obtenues dans le cadre d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.
- Ib** Preuves obtenues dans au moins un essai contrôlé randomisé.

- 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 recommendation³)

- A** Exigence - Au minimum un essai randomisé contrôlé 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'essai clinique randomisé 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).

² Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

³ Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la bibliographie et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. définition, épidémiologie, physiopathologie

Question 1

- Comment pose-t-on le diagnostic d'un angor symptomatique et asymptomatique (angor silencieux) dans la pratique clinique ? Qu'est-ce qu'un angor variant, un angor secondaire ?

Question 2

- Existe-t-il des stratégies thérapeutiques différentes selon la gravité de l'angor ou selon la population (patients atteints de diabète, d'insuffisance cardiaque, atteints d'anémie, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'insuffisance rénale, ou plus âgés,...) ?

Question 3

- Qu'avons-nous comme données épidémiologiques en Belgique ?

2. traitement symptomatique

Question 4

- Quelles substances ou classes de substances ont-elles prouvé leur utilité dans le traitement symptomatique de l'angor stable ?

Question 5

- Peut-on extrapoler les résultats de certaines substances à d'autres figurant dans la même classe et disponibles en Belgique ?

Question 6

- Stratégie de traitement : traitement initial et traitement de seconde ligne. Quelles sont les bonnes et les mauvaises associations ? Existe-t-il une stratégie par paliers pour le traitement ?

Question 7

- Durée du traitement : existe-t-il des "stopping rules" ? Existe-t-il un consensus entre spécialistes pour arrêter le traitement ?

Question 8

- La forme galénique a-t-elle une importance : existe-t-il une différence entre les formes orales et transdermiques (dérivés nitrés) ? Existe-t-il une différence entre les formes à libération prolongée et celles à courte durée d'action (molsidomine) ?

3. prévention médicamenteuse de la morbi-mortalité

Question 9

- Quelles substances ou classe de substances ont-elles prouvé être utiles en termes de prévention de la morbi-mortalité ?

Question 10

- Les résultats obtenus avec certaines substances peuvent-ils être extrapolés à d'autres substances de la même classe, disponibles en Belgique ?

Question 11

- Stratégie de traitement : traitement initial et traitement de seconde ligne. Quelles sont les bonnes et les mauvaises associations ? Existe-t-il une stratégie par paliers pour le traitement ?

Question 12

- Certaines substances présentent-elles un avantage thérapeutique pour des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou une co-morbidité spécifique ?

4. place des antiagrégants plaquettaires

Question 13

- Quelle place occupent les antiagrégants plaquettaires dans le traitement d'un angor stable ? Quelle est leur utilité ?

Question 14

- Quelle est la stratégie de traitement ? Quelles substances utiliser en première intention ? Le clopidogrel constitue-t-il une alternative ?

Question 15

- Existe-t-il des effets indésirables importants ? Peut-on identifier certains facteurs qui augmentent le risque d'effets indésirables ?

5. place des traitements non-médicamenteux

Question 16

- Y a-t-il une place pour les nouvelles formes de traitement invasif en cas d'angor stable ?

4. Liste des abréviations utilisées

ACTP	Angioplastie Coronaire Transluminale Percutanée
AEEM	Agence européenne d'évaluation des médicaments
AIT / TIA	Accident Ischémique Transitoire / Transient Ischemic Attack
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CABG	Coronary Artery Bypass Graft / Pontage aortocoronarien
DDD	Defined Daily Dose
DES	Drug Eluting Stent
dL	Décilitre
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Electrocardiogramme
ECR	Etude/(essai) contrôlé(e) randomisé(e)
ESC	Eurospan Society of Cardiology
HDL	High Density Lipoproteins
HTA	Hypertension artérielle
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ISDN	Dinitrate d'isosorbide
ISMN	Mononitrate d'isosorbide
LA	Long Acting
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligramme
n	Nombre de patients
NNT	Number Needed to Treat
NO	Monoxyde d'azote
NTG	Nitroglycérine
OR	Odd's Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention / interventions coronariennes percutanées
QALY	Quality Adjusted Life Years
RAR	Réduction Absolue du Risque
RC	Rythme cardiaque
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering
RR	Risque relatif
SR	Slow Release
THS	Traitement hormonal de substitution

5. Liste des spécialités

Tableau 1

Principe actif	Spécialité	Posologie (dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ⁴	Année
Acébutolol	Sectral	400 – 800 mg/jour, en 1 ou plusieurs prises.	Compr.	400 mg	28 70	13,69 26,62	0,73 0,41	267,68 153,03
	Sectral GE	400 – 800 mg/jour, en 1 ou plusieurs prises.	Compr.	200 mg	28 56	7,62 12,19	0,81 0,65	297,99 238,35
	Acébutolol Teva	400 – 800 mg/jour, en 1 ou plusieurs prises.	Compr.	400 mg	30 100	10,25 26,63	0,51 0,40	187,06 145,80
Amlodipine	Amlodipine EG	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Compr.	5 mg	28	12,06	0,65	235,82
					56	15,58	0,42	152,32
					98	27,26	0,42	152,29
					100	35,06	0,35	127,97
	Amlodipine Sandoz	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Compr.	5 mg	28	9,85	0,53	192,60
					56	15,58	0,42	152,32
					100	27,82	0,42	152,31
					100	35,06	0,35	127,97
	Amlodipine ratiopharm	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Compr.	5 mg	30	12,12	0,61	221,19
					60	19,42	0,49	177,21
					30	19,41	0,65	236,16
					60	27,00	0,45	164,25
				100	40,75	0,41	148,74	

⁴ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix Public (euros)	Coût moyen (euros)		
							Jour ⁵	Année	
Amlodipine (suite)	Amlogal divule	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Compr.	10 mg	28	20,13	0,72	262,41	
					98	37,50	0,38	139,67	
	Amlor	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Caps.	5 mg	28	12,58	0,67	245,98	
					56	20,14	0,54	196,90	
					10 mg	30	21,57	0,72	262,44
					100	45,28	0,45	165,27	
	Doc Amlodipine	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Compr.	5 mg	28	12,58	0,67	245,98	
					56	20,00	0,54	195,54	
					10 mg	30	21,00	0,70	255,50
					100	43,50	0,44	158,78	
	Merck-Amlodipine	5 - 10 mg/jour en 1 prise	Compr.	5 mg	30	11,48	0,57	209,51	
					100	31,76	0,48	173,89	
10 mg					30	19,57	0,65	238,10	
100					43,28	0,43	157,97		
Aténolol	Aténolol EG	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	25 mg	28	2,78	0,40	144,96	
					56	5,54	0,39	144,43	
					50 mg	28	6,37	0,45	166,07
					56	9,96	0,35	129,83	
					100 mg	28	11,81	0,42	153,95
					56	19,03	0,34	124,03	
	Aténolol Kela	100 mg/jour, en 1 ou plusieurs pri- ses	Compr.	50 mg	30	6,07	0,40	147,70	
					60	7,34	0,24	89,30	
					100 mg	30	10,96	0,36	133,35
					60	14,13	0,23	85,96	
	Aténolol Sandoz	50 – 100 mg/jour, en 1 ou plusieurs prises	Compr.	25 mg	56	5,41	0,29	105,78	
					50 mg	56	10,57	0,28	103,34
100 mg					56	19,03	0,25	93,03	
Aténolol Teva	100 mg/jour, en 1 ou plusieurs pri- ses.	Compr.	25 mg	30	2,98	0,40	145,02		
				60	5,96	0,40	145,02		

⁵ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ⁶	Année
Aténolol (suite)	Aténolol Teva	100 mg/jour, en 1 ou plusieurs prises.	Compr.	50 mg	30	7,08	0,47	172,28
					60	11,33	0,38	137,85
					90	14,97	0,33	121,41
				100 mg	30	12,75	0,42	155,12
					60	20,39	0,34	124,04
					90	26,34	0,29	106,82
	Aténolol Ratiopharm	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	50 mg	30	UH		
					50	7,54	0,30	110,08
				100 mg	100	15,08	0,30	110,08
					30	12,55	0,42	152,69
					50	16,75	0,33	122,27
					100	26,50	0,26	96,72
	Aténotop	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	100 mg	56	15,13	0,27	98,61
	Docaténo	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.		50 mg	56	10,33	0,37
100 mg					56	15,67	0,28	102,13
Merck-Aténolol	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.		50 mg	56	10,08	0,36	131,40
				100 mg	56	19,03	0,34	124,03
Tenormin minor	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises	Compr.		25 mg	56	6,36	0,45	165,81
Tenormin mitis	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises	Compr.		50 mg	56	12,08	0,43	157,47
Tenormin	100 mg/jour, en 1 ou 2 prises	Compr.		100 mg	56	21,56	0,38	140,52
Bétaxolol	Kerlone	20 mg/jour	Compr.	20 mg	28	12,97	0,46	169,07
					56	20,76	0,37	135,31

⁶ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ⁷	Année
Bisoprolol	Bisoprolol EG	10 mg/jour, en 1 prise.	Compr.	5 mg	28 56	6,06 7,90	0,43 0,28	158,00 103,00
				10 mg	28 56	10,65 14,26	0,38 0,25	138,83 92,94
	Bisoprolol Sandoz	5-10 mg/jour, en 1 prise.	Compr.	5 mg	56	7,90	0,28	103,00
				10 mg	56	14,26	0,25	92,94
	Bisoprolol Ratiopharm	5-10 mg/jour, en 1 prise.	Compr.	5 mg	28 56	5,74 9,04	0,41 0,32	149,65 117,84
				10 mg	28 56	11,22 16,60	0,40 0,30	146,26 108,20
	Bisoprotop	5-10 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	5 mg	28 56	6,24 10,01	0,44 0,36	162,68 130,49
				10 mg	28 56	11,28 18,05	0,40 0,32	147,04 117,65
	Docbisopro	10 mg/jour, en 1 prise.	Compr.	5 mg	28 56	6,27 9,99	0,45 0,36	163,47 130,23
				10 mg	28 56	11,29 18,16	0,40 0,32	147,17 118,36
	Emconcor mitis	5-10 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	5 mg	28 56	6,38 10,21	0,34 0,27	124,75 99,82
	Emconcor	5-10 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	10 mg	28 56	11,51 18,42	0,31 0,25	112,53 90,04
	Isoten mitis	5-10 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	5 mg	28 56	5,66 9,05	0,30 0,24	110,67 88,48
	Isoten	5-10 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	10 mg	28 56	10,23 16,28	0,27 0,22	100,01 79,58
	Merck-Bisoprolol	5-10 mg/jour, en 1 ou 2 prises.	Compr.	5 mg	28 56	5,51 8,43	0,29 0,22	107,74 82,41
				10 mg	28 56	9,68 15,15	0,26 0,20	94,64 74,05

⁷ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ⁸	Année
Carvédilol	Carvédilol EG	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	6,25 mg	56	6,66	0,71	260,45
				25 mg	56	20,14	0,54	196,90
	Carvédilol Sandoz	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	6,25 mg	14	1,73	0,74	270,62
				60	7,14	0,71	260,61	
				12,5 mg	14	3,44	0,73	265,93
				25 mg	14	5,46	0,58	213,52
				60	21,58	0,54	196,92	
	Carvédilol Teva	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	50 mg	60	44,66	0,55	203,76
				6,25 mg	56	8,48	0,91	331,62
				100	12,11	0,72	265,21	
	Carvédilol Ratiopharm	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	25 mg	56	26,02	0,70	254,39
				100	32,48	0,49	177,83	
	Dimitone	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	6,25 mg	56	8,59	0,92	335,93
				25 mg	56	26,02	0,70	254,39
	Doccarvédilol	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	6,25 mg	56	8,79	0,94	343,75
				25 mg	56	26,02	0,70	254,39
	Kredex	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	6,25 mg	56	8,59	0,92	335,93
				12,5 mg	14	4,30	0,92	336,32
25 mg				56	26,02	0,70	254,39	
Merck-Carvédilol	25 – 50 mg/jour, en 2 prises	Compr.	6,25 mg	56	8,40	0,90	328,50	
			25 mg	56	24,02	0,64	234,84	
Céliprolol	Merck-Céliprolol	200 – 400 mg/jour, en 1 prise	Compr.	200 mg	56	12,67	0,34	123,87
				400 mg	28	12,67	0,34	123,87
	Sélectol	200 – 400 mg/jour, en 1 prise	Compr.	200 mg	28	11,33	0,61	221,54
				56	18,09	0,48	176,86	
				400 mg	28	18,09	0,48	176,86

⁸ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)		
							Jour ⁹	Année	
Diltiazem	Diltiazem Teva	180 - 360 mg/jour en 3 prises	Compr.	60 mg	100 200	10,75 20,03	0,48 0,45	176,57 164,50	
	Diltiazem ratiopharm	180 - 360 mg/jour en 3 prises	Compr.	60 mg	100	10,75	0,48	176,57	
	Tildiém	180 - 360 mg/jour en 3 prises	Compr.	60 mg	50	9,61	0,86	315,69	
					100	15,36	0,69	252,29	
					200 mg	28	17,29	0,62	225,39
	200 - 300 mg/jour en 1 prise	Caps. retard	300 mg	28	21,26	0,76	277,14		
Dinitrate d'isosorbide	Cedocard	5 - 10 mg sous la langue (traitement d'une crise ou prévention d'une crise imminente)	Compr. Sublingual	5 mg	60 180	2,82 6,79	- -	- -	
		10 - 20 mg per os (prévention d'une crise imminente)	Compr.	10 mg	100	5,17	-	-	
		60 - 160 mg en 3 à 4 prises (traitement de fond)	Compr.	10 mg	100	5,17	0,49	179,27	
				20 mg	100	8,28	0,46	166,22	
				40 mg	100	13,24	0,46	169,14	
		2 mg/heure jusqu'au max. 7 mg/heure	Amp. perf.	10mg/10 ml	10 x 10 ml				
		Métoprolol	Lopresor	200 mg/jour, en 2 prises.	Compr.	100 mg	100	21,64	0,43
200 mg/jour, en 1 prise.	Compr. retard			200 mg	56	24,39	0,43	158,97	
Métoprolol Teva	100 – 200 mg/jour, en 1 prise.		Compr.	100 mg	100	15,15	0,30	110,59	
Seloken	200 mg/jour, in 2 prises.		Compr.	100 mg	100	17,31	0,35	126,36	
Selozok	100 – 200 mg/jour, en 1 prise.		Compr. retard	95 mg	28	9,56	0,51	186,93	
				190 mg	28	13,33	0,48	173,77	

⁹ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ¹⁰	Année
Pindolol	Visken	7,5 – 20 mg, en 3 – 4 prises.	Compr.	5 mg	100	12,90	0,35	129,48
Propranolol	Inderal	80 – 160 mg/jour, en 4 prises.	Compr.	10 mg	50	2,32	0,56	203,23
		160 mg/jour, en 1 prise.	Caps. retard	40 mg	100	6,76	0,20	74,02
	Inderal mitis	80 – 160 mg/jour, en 1 prise.	Caps. retard	160 mg	56	14,68	0,26	99,68
	Propranolol EG	80 – 160 mg/jour, en 4 prises.	Compr.	80 mg	42	8,79	0,31	114,58
		160 mg/jour, en 1 prise.	Caps. retard	40 mg	100	5,68	0,17	62,20
Propranolol Teva	160 mg/jour, en 1 prise.	Caps. retard	160 mg	56	12,57	0,22	81,93	
Molsidomine	Corvaton	6 à 12 mg en 3 prises	Compr.	2 mg	50	10,16	0,91	333,76
					100	19,09	0,86	313,55
	Coruno	16 mg per jour en 1 prise	Compr. re- tard	16 mg	28	36,16	1,29	471,37
			42		45,84	1,09	398,37	
Nitroglycérine	Nitrolingual	0,4 – 0,8 mg (traitement/prévention d'une crise)	Spray sublin- gual	0,4 mg	250 doses	8,18	-	-
	Nysconitrine	7,5 mg – 19,5 mg en 3 prises	Caps. retard	2,5 mg	100	8,44	0,46	169,43
				6,5 mg	100	10,32	0,21	75,34
	Willong	7,5 mg – 15 mg par 24 heures	Caps. retard	2,5 mg	100	8,61	0,39	141,42
				6,5 mg	100	10,53	0,16	57,65
	Deponit	1 patch par jour	Patch trans- dermique de nitroglycérine	5mg/24h	30	21,09	0,70	256,60
				10mg/24h	30	29,70	0,99	361,35
	Diafusor	1 patch par jour	Patch trans- dermique de nitroglycérine	5mg/24h	30	19,37	0,65	235,67
7,5mg/24h				30	24,61	0,82	299,42	
10mg/24 h				30	28,11	0,94	342,01	
15mg/24h				30	36,50	1,22	444,08	

¹⁰ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ¹¹	Année
Nitroglycérine (suite)	Minitran	1 patch de nitroglycérine par jour	Patch trans- dermique de nitroglycérine	5mg/24	30	21,09	0,70	256,60
				10mg/24 h	30	29,70	0,99	361,35
				15mg/24 h	30	38,84	1,29	472,55
	Nitroderm	1 patch de nitroglycérine par jour	Patch trans- dermique de nitroglycérine	5mg/24	30	18	0,60	219,00
				10mg/24 h	30	19,59	0,65	238,35
				15mg/24 h	30	21,20	0,71	257,93
	Trinipatch	1 patch de nitroglycérine par jour	Patch trans- dermique de nitroglycérine	5mg/24	30	21,52	0,72	261,83
				10mg/24 h	30	30,09	1,00	366,10
				15mg/24 h	30	38,84	1,29	472,55
Nifédipine	Adalat	15 à 30 mg/jour en 3 prises	Caps.	5 mg	50	7,19	0,65	236,19
				10 mg	100	15,37	0,35	126,23
		30 à 60 mg/jour en 1 prise	Compr. Oros	30 mg	28	13,44	0,72	262,80
				60 mg	56	35,11	0,63	228,84
		40 mg/jour en 2 prises	Compr. re- tard	20 mg	30	11,34	0,76	275,94
	Doc Nifédipine	30 mg/24 heures, augmentation progressive si nécessaire	Compr. re- tard	30 mg	28	13,44	0,72	262,80
				60 mg	56	21,50	0,58	210,20
	Hypan	40 - 80 mg/jour en 1 à 2 prises	Compr. re- tard	40 mg	28	15,52	0,83	303,47
					56	26,76	0,72	261,63
	Nifédipine Ratiopharm	30 - 80 mg/jour en 3 prises	Caps.	10 mg	100	10,75	0,59	215,81

¹¹ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

Principe actif	Spécialité	Posologie (Dose usuelle)	Forme galé- nique	Dose	Condition- nement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ¹²	Année
Nisoldipine	Sular	20 - 40 mg/jour	Compr. re- tard	10 mg	28	19,18	2,06	750,08
					56	28,60	1,53	559,23
				20 mg	28	28,60	1,53	559,23
					56	39,65	1,06	387,65
	Syscor	20 - 40 mg/jour	Compr. re- tard	10 mg	28	19,18	2,06	750,08
				20 mg	28	28,60	1,53	559,23
Vérapamil	Isoptine	320 - 360 mg /jour en 3 à 4 prises	Comprimés	40 mg	50	2,85	0,48	176,84
				80 mg	50	4,86	0,41	150,78
				120 mg	50	6,17	0,34	123,86
				2 ml en injection lente	Amp. i.v.	5mg/2 ml	5	2,42

¹² Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal, en tenant compte de la posologie minimale et maximale

6. Définitions

Incidence :¹³

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (*syn:le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage :

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence :¹⁴

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY) :

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

¹³ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

¹⁴ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

Conclusions

Il a été demandé au jury, après avoir parcouru la bibliographie, après avoir entendu les experts lors de la réunion de consensus du 23 novembre 2006 et après délibération, de formuler une réponse aux questions suivantes :

1. Définition, épidémiologie, physiopathologie

1.1. Comment pose-t-on le diagnostic d'un angor symptomatique et asymptomatique (angor silencieux) dans la pratique clinique ? Qu'est-ce qu'un angor variant, un angor secondaire ? (QUESTION 1)

1.1.1. Définition (voir annexe I) (Claeys 2006)

L'angor stable **symptomatique** est un syndrome clinique se caractérisant par des douleurs dans la poitrine qui surviennent à l'occasion d'un effort physique ou émotionnel et 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 et comprendre également des douleurs dans la zone maxillaire, dans les bras/épaules et au niveau de l'épigastre. 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 se produisent depuis plus de trois mois, ne surviennent pas au repos, qu'il existe une corrélation certaine entre ceux-ci et l'effort (voir également le tableau page 18) et qu'ils s'atténuent rapidement au repos ou après la prise de dérivés nitrés.

Une symptomatologie atypique (inconfort, fatigue, dyspnée,...) peut également être observée (surtout chez la femme).

L'ischémie myocardique peut également n'être associée à aucun trouble. On parle alors d'ischémie silencieuse ou **asymptomatique**. Cette forme d'ischémie est plus fréquente chez les diabétiques. (ESC Taskforce 2006, p. 1371)

Dans des cas rares, l'ischémie myocardique est uniquement consécutive à une vasoconstriction (sans sténose). Il s'agit de ce que l'on appelle une angine de poitrine inversée ou de **Prinzmetal** qui apparaît au repos et jamais ou rarement à l'effort. Cette forme d'angor peut être accompagnée d'arythmies graves pouvant menacer le pronostic vital. Dans la majorité des cas, l'ischémie est le résultat d'une sténose fixée susceptible de s'aggraver de manière transitoire en raison d'une composante dynamique (notamment une vasoconstriction).

Le syndrome X est un angor à l'effort symptomatique avec coronaires normales qui affecte surtout les femmes (ESC Taskforce 2006, p. 1354). Chez certains patients, on peut mettre en évidence un dysfonctionnement microvasculaire (ESC Taskforce 2006, p.1354).

Angor secondaire: il s'agit dans ce cas d'une pathologie qui n'est pas purement coronarienne et provoquée, entre autres, par de la fièvre ou une anémie.

Anamnèse

<u>Symptomatologie</u>	<u>Stable</u>	<u>Instable</u>
▪ Nature	Compressante, oppressante	
▪ Localisation	Rétrosternale, épaule gauche/cou	
▪ Facteurs déclenchants	Effort	Indépendamment de l'effort
▪ Durée	< 20 minutes	> 20 minutes
▪ Reproductibilité	Oui	Pas toujours
▪ Symptômes concomitants	Non	Souvent
▪ Réaction aux dérivés nitrés	Oui	Pas toujours (IM)

(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

La gravité d'un angor pectoris peut être évaluée cliniquement grâce à la classification de la Société Cardio-vasculaire Canadienne (SCC):

Classification de la Société Cardio-vasculaire Canadienne

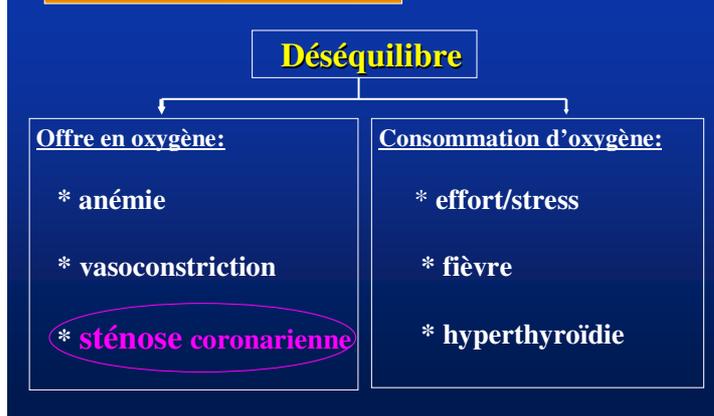
- Classe I: activités normales possibles sans angor
- Classe II: légère entrave aux activités normales
- Classe III: fort empêchement des activités normales
- Classe IV: angor au repos

(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

1.1.2. Physiopathologie: hémodynamique coronarienne et diagnostic d'angor

La cause de l'angor est un déficit d'oxygénation du muscle cardiaque (ischémie myocardique). Une ischémie survient en cas de déséquilibre entre l'offre en oxygène et la consommation d'oxygène.

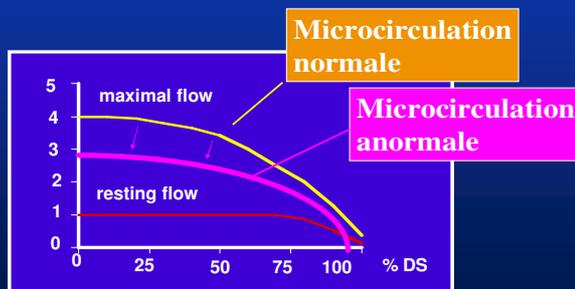
Ischémie myocardique



(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

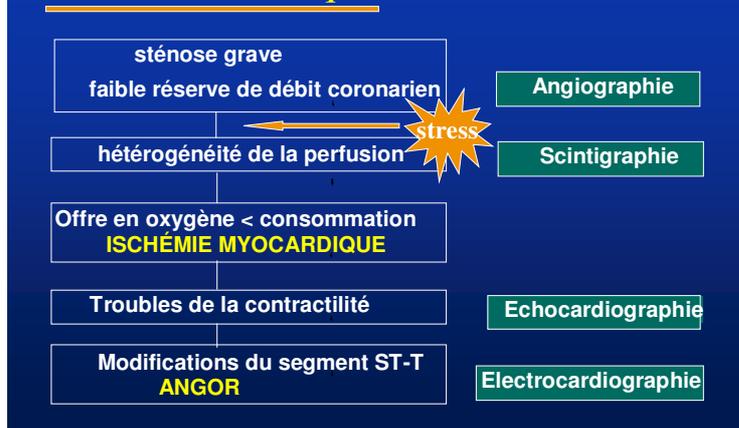
Déterminants de l'offre en oxygène

◆ Importance de la microcirculation



(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

Cascade ischémique



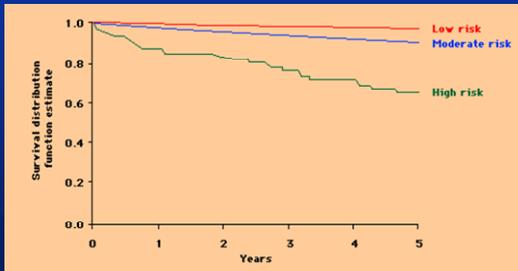
(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

Le diagnostic d'un angor consécutif à une cardiopathie ischémique se fonde sur la mise en évidence de l'ischémie. En cardiologie, nous disposons de différentes techniques d'imagerie. 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 techniques 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 pronostique. Le score de Duke prend en considération l'étendue de la dépression ST, le moment de survenue de l'ischémie et la pré-

sence d'un angor durant l'épreuve sur cycloergomètre. Les patients peuvent ainsi être répartis en groupes à risque de mortalité annuelle élevé (>4% par an) et faible (<1% par an).

Pronostic: stratification du risque

ECG à l'effort: score de Duke



Shaw et al: Circulation: 1998; 1622

dépression ST

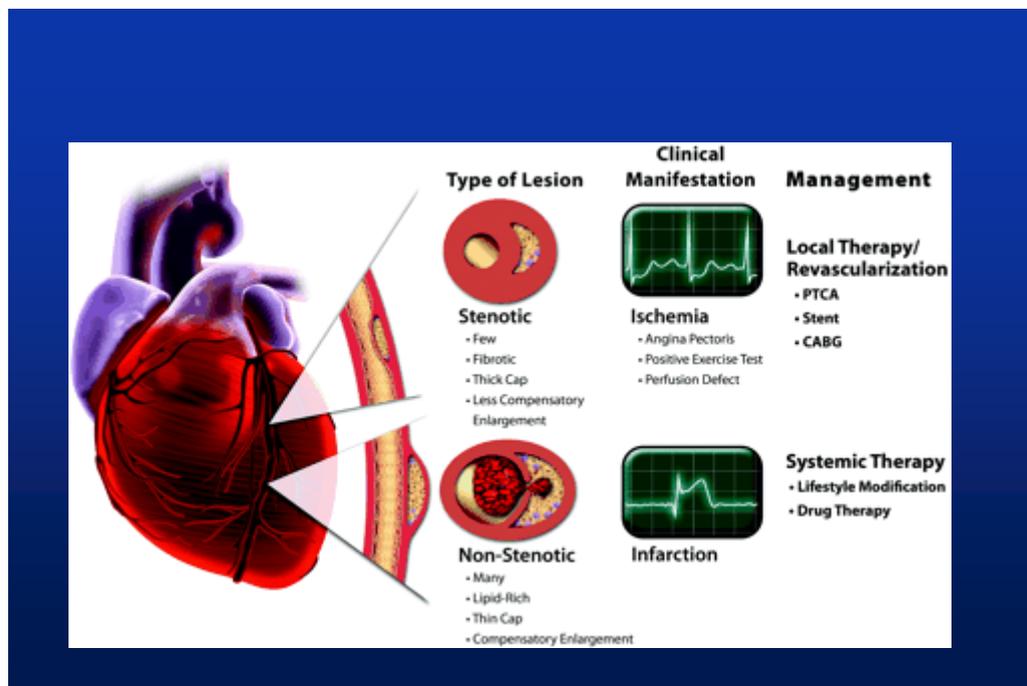
angor

durée

(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

1.1.3. Physiopathologie: athérogenèse

L'athérosclérose constitue dans la grande majorité des cas le processus causal sous-jacent chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique. Le processus démarre déjà dans les jeunes années et se manifeste sous la forme d'un trouble de la fonction endothéliale, avec une sensibilité accrue aux cellules inflammatoires (comme les leucocytes) qui fait en sorte que la paroi vasculaire va absorber plus facilement les protéines riches en lipides (notamment le LDL oxydé). Cette perturbation de la fonction endothéliale est consécutive à une interaction entre des facteurs de risque multiples au niveau de la paroi vasculaire (notamment une dyslipidémie, une hyperglycémie, une hypertension, des toxines bactériennes, etc.).



(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Claeys)

La connaissance de l'athérogenèse a permis de s'intéresser non seulement au traitement de la sténose (par exemple, par une ACTP (Angioplastie coronaire transluminale percutanée)) mais également

à une prise en charge globale de l'athérosclérose en atténuant les facteurs de risque (notamment, grâce aux statines).

1.2. Existe-t-il des stratégies thérapeutiques différentes selon la gravité de l'angor ou selon la population (patients atteints de diabète, d'insuffisance cardiaque, d'anémie, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'insuffisance rénale, ou plus âgés,...) ? (QUESTION 2)

La thérapeutique antiangoreuse nécessite d'être adaptée à sa gravité. Les symptômes exprimés sont incontestablement un critère adéquat pour moduler la prescription médicamenteuse. Ainsi, si une association β -bloquant - aspirine constitue la base du traitement, l'adjonction par fenêtre sur la journée et pendant un temps limité de libérateurs de monoxyde d'azote s'avère utile en cas de persistance de la symptomatologie, d'augmentation de l'intensité et de la fréquence des crises. De même, la prise de statines comme celle d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) peut être d'un appoint utile. D'autre part, les affections majeures capables d'aggraver la maladie coronarienne feront toujours l'objet d'une attention particulière. Les conseils hygiéno-diététiques seront renforcés et la prescription des médicaments spécifiques adaptée au traitement de fond de l'angor. Elle se fera dans des schémas simples en tenant compte de l'influence des effets indésirables qu'elle peut entraîner et dans le souci des incompatibilités possibles.

1.3. Qu'avons-nous comme données épidémiologiques en Belgique ? (QUESTION 3)

La prévalence de l'angor augmente fortement avec l'âge. Chez la femme, la prévalence s'élève de 0,1-1% dans le groupe d'âge des 45-54 ans pour atteindre 10-15% dans le groupe des 65-74 ans. Chez l'homme, la prévalence s'élève de 2-5% dans le groupe des 45-54 ans pour atteindre 10-20% dans le groupe des 65-74 ans. On estime que l'angor touche de 20.000 à 40.000 individus par million d'habitants. A ce propos, les chiffres précis pour la Belgique ne sont pas connus. Sur la base de l'enregistrement de toutes les interventions coronariennes en Belgique, on peut déduire que chaque année, environ 15.000 patients souffrant d'angor stable subissent une intervention percutanée.

Le taux de mortalité annuelle 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. En règle générale, on peut considérer que chez les patients présentant un profil de risque plus élevé, il sera plus profitable de procéder à une intervention plus invasive/agressive (par exemple, un pontage aortocoronarien, une réduction agressive des facteurs de risque). Cela étant, il convient de mettre en balance à tout instant la valeur ajoutée d'un traitement plus agressif et le risque potentiel du traitement/de l'intervention en soi.

2. Traitement symptomatique

2.1. Quelles substances ou classes de substances ont-elles prouvé leur utilité dans le traitement symptomatique de l'angor stable ? (QUESTION 4)

Les symptômes de l'angor stable et les signes d'ischémie (y compris l'ischémie silencieuse) 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 médicaments anti-angoreux les plus courants sont les β -bloquants, les antagonistes du calcium et les dérivés nitrés organiques.

Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués lors de la sélection des méta-analyses et des études méthodiques:

- Concordance entre la question de l'étude dans la publication et la question de la recherche bibliographique;
- Mention de la stratégie de recherche;
- Sont incluses uniquement les études contrôlées randomisées;
- Mention d'un critère de jugement cliniquement pertinent.

Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués lors de la sélection des ECR:

- Concordance entre la question de l'étude dans la publication et la question de la recherche bibliographique;
- Mention d'un critère de jugement cliniquement pertinent, tel que défini dans la Fiche de transparence "Prise en charge de l'angor stable";
 - Maîtrise du symptôme:
 - Nombre et sévérité des crises d'angine de poitrine
 - Nécessité de prise de dérivés nitrés en sublingual (en tant que référence pour le nombre de crises d'angor)
 - Douleur lors de l'épreuve d'effort
 - Qualité de vie
 - Critères intermédiaires:
 - Electrocardiogramme (ECG) au repos
 - ECG à l'effort (les 4 critères suivants sont analysés: "total exercise time", "total workload", "time to angina" et "time to ST-segment depression")
 - Mortalité et morbidité (pathologies cardio-vasculaires graves comme un infarctus du myocarde aigu)
- Affectation aléatoire des participants à chaque traitement; étude organisée en double aveugle (pour les études sur le traitement médicamenteux)
- Inclusion d'au minimum 20 patients par bras d'étude (donc un minimum de 40 patients dans une étude comparative)
- Durée de l'étude d'au minimum une semaine. Les études de type "single dose" étaient donc exclues.

2.1.1. Dérivés nitrés

2.1.1.1. Dérivés nitrés versus placebo: études

Les études versus placebo ont surtout étudié l'efficacité des patchs de nitroglycérine. Il s'agit généralement d'études de courte durée (1 à 4 semaines) sur un nombre limité de patients (une seule ECR de plus de 500 personnes). Les études portant sur l'efficacité d'un traitement peroral aux dérivés nitrés à action prolongée sont rares.

Concernant le **traitement continu avec les patchs de nitroglycérine** (Muiesan 1986; Fletcher 1988; Rezakovic 1988; Steering Committee 1991; Scardi 1991; De Milliano 1991; n=1315, niveau de preuve Ia), la plupart des études ne montrent pas de résultats favorables. La ECR la plus importante (Steering Committee 1991; n=562; niveau de preuve Ib) met en évidence l'apparition d'une tolérance après 24 heures, à laquelle on peut remédier en augmentant la dose. Toutefois, dans certaines études, aucune tolérance n'a été observée.

Concernant le **traitement intermittent avec les patchs de nitroglycérine** (Demots 1989; De Milliano 1991; Paciaroni 1991; Scardi 1991; Parker 1995; n=831, niveau de preuve Ia), les résultats sont divergents. Pour les paramètres de l'épreuve d'effort (Demots 1989, n=215, niveau de preuve Ib), des résultats favorables ont été observés pour les doses supérieures (10 ou 20 mg/24 h).

En ce qui concerne la qualité de vie, la seule étude ayant porté sur ce critère de jugement (patchs de nitroglycérine versus placebo) ne met en évidence aucun avantage (Fletcher 1998, n=427; niveau de preuve Ib).

En ce qui concerne le traitement peroral par **mononitrate d'isosorbide-5 à action prolongée** (non disponible en Belgique), les résultats s'avèrent favorables, certainement pour des doses de 2 à 3 fois 20 mg par jour, et dans le cas de la forme à action prolongée, pour une dose de 120 à 240 mg une seule fois par jour. Les auteurs des deux études ont conclu qu'aucune tolérance n'apparaissait. (Parker 1993, n=214 et Chrysant 1994, n=313, niveau de preuve Ia).

Une seule étude (Berkenboom 1984, n=46, niveau de preuve Ib) trouve qu'un traitement peroral avec de la **nitroglycérine à libération prolongée** est efficace.

2.1.1. 2. Sécurité d'emploi

Concernant cette question, nous n'avons trouvé aucune synthèse méthodique ou méta-analyse.

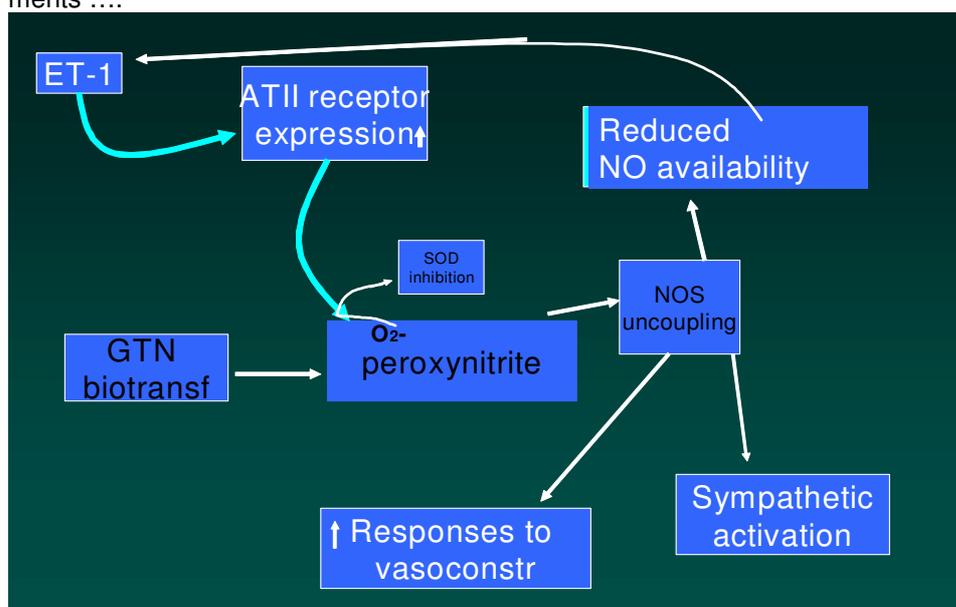
Les ECR sélectionnées (Berkenboom 1984; Muiesan 1986; Fletcher 1988; Rezakovic 1988; Demots 1989; De Milliano 1991; Paciaroni 1991; Scardi 1991; Steering Committee 1991; Yasky 1991; Chrysant 1994; Parker 1993; Parker 1995, niveau de preuve Ia) sont toutes de courte durée et ne fournissent aucune analyse statistique des effets indésirables. Elles mentionnent les céphalées comme effet indésirable le plus fréquent.

L'ouvrage de référence '**Meyler's Side Effects of Drugs**' mentionne comme effets indésirables les plus fréquents: les céphalées, des symptômes vasomoteurs et des palpitations cardiaques. Ces effets se produisent surtout en début de traitement en raison de l'apparition d'une tolérance relative à la survenue de ces effets indésirables. Les effets indésirables les plus graves sont rares: syncope, accident ischémique transitoire (AIT), œdème périphérique.

2.1.1. 3. Commentaire à propos des dérivés nitrés

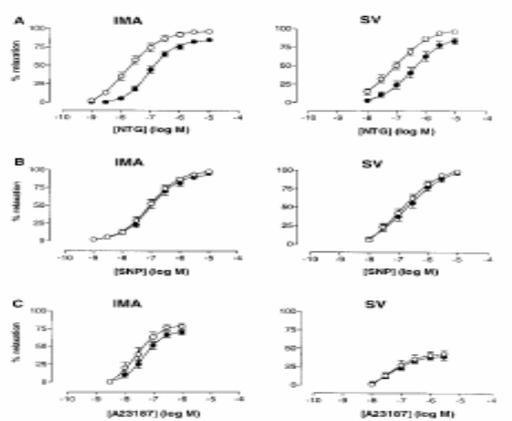
Est-il possible d'assurer avec des dérivés nitrés une couverture antiangoreuse sur 24 h sans provoquer l'apparition d'un phénomène de tolérance?

La tolérance aux nitrés dépend de nombreux facteurs: la dose utilisée, la pathologie sous-jacente, le paramètre étudié (pression de remplissage, tolérance à l'effort...), l'association à d'autres médicaments



(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Berkenboom)

Impaired NTG biotransformation



.NTG 10 µg/min or placebo for 24H before CABG
.IMA & SV in organ baths
.unimpaired responses to direct NO donor & Ca ionophore

Circ 2000;102:2810

(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Berkenboom)

En clinique, toutes les études ne sont pas concordantes; il semble néanmoins que lorsque les IECA sont administrés avant l'exposition aux nitrés, la tolérance n'apparaît pas (Katz 1991).

Des études récentes ont par ailleurs démontré une gradation dans l'apparition de la tolérance (Munzel 2005). La nitroglycérine (NTG) semble induire une tolérance plus facilement que le dinitrate (ISDN) ou le mononitrate d'isosorbide (ISMN). Contrairement à ces 2 dernières molécules, la NTG a besoin d'une enzyme mitochondriale pour libérer du NO (monoxyde d'azote) ; l'ISDN et l'ISMN sont actifs par simple métabolisation via le cytochrome P450 sans dépendre de l'aldéhyde déshydrogénase mitochondriale. L'ISDN et l'ISMN sont considérés comme des dérivés nitrés moins puissants que la NTG mais aussi moins susceptibles d'induire une tolérance (Munzel 2005). Les données observées avec l'ISMN sont probablement extrapolables à l'ISDN; l'ISMN étant le métabolite actif de l'ISDN.

En pratique dans l'angor stable, il n'y a pas d'intérêt à assurer une couverture de 24 heures; ces patients ont essentiellement de l'ischémie quand ils sont actifs. Le meilleur moyen d'éviter une tolérance est d'arrêter l'exposition aux nitrés lorsque le patient est au repos. Par ailleurs, la présence de crises nocturnes fera suspecter un angor instable ou un angor de Prinzmetal.

Les dérivés nitrés ne sont donc pas à recommander en administration perorale intermittente, à dose élevée (**degré de recommandation A**) dans le traitement symptomatique de l'angor stable.

2.1.2. Les β -bloquants

2.1.2. 1. β -bloquants versus placebo: études

Versus placebo, différentes ECR, surtout anciennes (B.I.S. Research Group 1989; Chrysant 1994; DiBianco 1980; Farnham 1986; Faulhaber 2005; Pepine 1994; Weiss 1998, n= 1380, durée de l'étude: 2 semaines à 6 mois, niveau de preuve Ia) donnent des résultats divergents en ce qui concerne l'épreuve d'effort, la fréquence des crises d'angor et la nécessité d'administration de dérivés nitrés à courte durée d'action. Seul le **céliprolol**, titré entre 200 et 600 mg, et le **carvédilol** à raison de 2 x 50 mg par jour, montrent de façon univoque des résultats favorables par rapport au placebo. L'**acébutolol** (dose moyenne de 1155 mg par jour) est plus efficace que le placebo, uniquement pour les paramètres de l'épreuve d'effort. Le bévantalol (non disponible en Belgique) montre une amélioration de la qualité de la vie et de certains paramètres de l'épreuve d'effort.

Une seule étude (Pepine 1994, n=306, durée de l'étude:1 année, niveau de preuve Ia) s'est intéressée essentiellement aux patients souffrant d'ischémie silencieuse et montre un effet bénéfique de l'**aténolol** 100 mg sur l'ischémie, observé grâce à un monitoring ECG ambulatoire.

En ce qui concerne le critère "influence sur le pronostic", une étude (Pepine 1994, n=306) met en évidence un avantage au niveau de l'efficacité de **propranolol** versus placebo pour le résultat "délai sans accident cardio-vasculaire ou décès".

2.1.2. 2. Sécurité d'emploi

Les auteurs d'une synthèse méthodique (Dennis 2002, niveau de preuve Ia) concluent qu'il n'existe pas d'intensification significative des symptômes dépressifs dans le traitement par β -bloquants et que le risque de fatigue et de dysfonction sexuelle est légèrement accru.

La plupart des études **versus placebo** (B.I.S. Research Group 1989; Chrysant 1994; DiBianco 1980; Farnham 1986; Faulhaber 2005; Pepine 1994; Weiss 1998) ne mentionnent aucune analyse statistique des effets indésirables. Une seule étude (B.I.S. Research Group 1989, n=191, niveau de preuve Ib) ne met en évidence aucune différence entre le propranolol et le placebo. Une étude (Pepine 1994, n=306, niveau de preuve Ib) montre une augmentation de la bradycardie avec l'aténolol, en comparaison avec le placebo.

Une synthèse méthodique de 5 études (Helfand 2005, n=570, niveau de preuve Ia) ayant comparé plusieurs **β -bloquants entre eux** ne permet pas de tirer de conclusion.

Dans une méta-analyse de 6 études, aucune différence n'a été observée **par rapport aux dérivés nitrés** en ce qui concerne les sorties d'étude suite à des effets indésirables (Heidenreich 1999, n=6, niveau de preuve Ia).

Par rapport aux antagonistes du calcium, une méta-analyse (Heidenreich 1999, n=72, niveau de preuve Ia) montre moins de sorties d'étude consécutives aux effets indésirables sous traitement avec un β -bloquant. De même, aucune différence n'a été observée au niveau des effets indésirables entre le métoprolol et l'amlodipine (Mitdtbo 2000, n=127, niveau de preuve Ib).

Selon l'ouvrage de référence '**Meyler's Side Effects of Drugs**', les effets indésirables sont habituellement légers, avec une incidence de 10-20% pour les plus fréquents: fatigue, extrémités froides, bradycardie, décompensation cardiaque, difficultés d'endormissement, bronchospasme, baisse de la tolérance au glucose, troubles gastro-intestinaux. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, les effets indésirables cardiaques graves, y compris la mort subite, peuvent être déclenchés par un arrêt brutal du traitement aux β -bloquants. La plupart des effets indésirables peuvent être évités grâce à une sélection minutieuse des patients, dans le cadre de laquelle on tiendra en compte des propriétés de chaque β -bloquant.

2.1.2. 3. Commentaire à propos des β -bloquants

Pour les critères "symptômes et ECG à l'effort", les études sur les β -bloquants dans l'angor stable donnent généralement des résultats divergents en ce qui concerne l'efficacité versus placebo. Clinical Evidence affirme que même s'il n'existe que peu d'études d'une durée supérieure à 6 mois sur les β -bloquants dans l'angor stable (à l'exception d'une étude à petite échelle qui n'a pu mettre en évidence aucun avantage du propranolol, probablement en raison d'un manque de puissance), il existe malgré tout un consensus fort dans la profession pour l'utilisation des β -bloquants dans cette affection (**degré de recommandation C**).

2.1.3. Antagonistes du calcium

2.1.3. 1. Antagonistes du calcium versus placebo: études

Versus placebo, le **vérapamil** à raison d'une dose d'au minimum 240 mg par jour (Andreasen 1975; Cutler 1995; Frishman 1999, n=579, niveau de preuve Ia) est efficace pour la réduction de la fréquence des crises d'angor et une amélioration des différents paramètres de l'épreuve d'effort.

Versus placebo, le **diltiazem** (Cutler 1995; Frances 1995; Glasser 2005; Klinke 1989; Thadani 1994, n=998, niveau de preuve Ia) à libération prolongée, à raison d'une dose d'au minimum 240 mg par

jour, réduit la fréquence des crises d'angor. A une dose de 300 à 480 mg, le diltiazem améliore les paramètres de l'épreuve d'effort. Toutefois, pour le paramètre 'time to ST-segment depression', cette amélioration n'est significative que si l'épreuve d'effort est exécutée au pic de la dose. On observe également une amélioration de l'angor silencieux. (Juneau 1992, n=60, niveau de preuve Ia).

Versus placebo, l'**amlodipine** (Ezekowitz 1995, Taylor 1991, n=239, niveau de preuve Ia) réduit la fréquence des crises d'angor et la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action. Toutefois, les résultats des deux ECR concernées étant soit incomplets, soit variables, soit sans analyse statistique, ils ne permettent de tirer aucune conclusion.

Versus placebo, dans la plupart des études, la **nisoldipine** (Frishman 1991; Thadani 1991; Tzivoni 1991, n=517, niveau de preuve Ia) n'induit aucune amélioration ni de la fréquence des crises d'angor, ni des paramètres de l'épreuve d'effort. Dans le cas de la 'silent angina', aucune amélioration n'a été observée non plus (Fox 1991, n=64, niveau de preuve Ib).

Versus placebo, les études réalisées avec la **nicardipine** (Gheorghide 1989, n=193, niveau de preuve Ib) ne donnent pas de résultats univoques: soit il n'y a aucune différence par rapport au placebo, soit on observe une amélioration de certains critères symptomatiques.

Versus placebo, l'**isradipine** (Thadani 1994b, n=61, niveau de preuve Ib) ne réduit ni la fréquence des crises d'angor ni la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action. S'agissant des paramètres de l'épreuve d'effort, l'efficacité varie en fonction du temps écoulé après l'administration.

2.1.3. 2. Sécurité d'emploi

Une méta-analyse (Stason 1999, niveau de preuve Ia) consacrée à la sécurité d'utilisation des antagonistes du calcium montre un risque accru d'événements cardio-vasculaires (essentiellement d'angor) avec un antagoniste du calcium à courte durée d'action en monothérapie. Dans le cas des modes d'administration à action prolongée et en association avec un β -bloquant, une augmentation de ce risque n'est pas observée.

De nombreuses études ne mentionnent aucune information à propos des effets indésirables ou bien ne formulent aucune analyse statistique.

Pour le **vérapamil** (Andreasen 1975; 18, n=331, niveau de preuve Ib), une incidence plus élevée de constipation est rapportée, de même que des modifications de l'ECG. Cela étant, la population étudiée est réduite et il n'y a pas d'analyse statistique.

Pour le **diltiazem** (Cutler 1995, Frances 1995; Glasser 2005; Thadani 1994; Thérout 1991, n=978, niveau de preuve Ia), les ECR ne permettent pas de tirer de conclusion.

Pour la **nisoldipine** (Frishman 1991, n=179, niveau de preuve Ib), les études ayant analysé les effets indésirables mettent en évidence une incidence accrue des effets indésirables versus placebo, à une dose de 2 x 20 mg, mais pas aux doses inférieures.

Pour la **nicardipine** (Scheidt 1986, n=66, niveau de preuve Ib), une étude met en évidence davantage de problèmes d'équilibre par rapport au placebo.

Pour la **nifédipine** (Poole-Wilson 2006, n=7665, niveau de preuve Ib), une étude ayant étudié la forme à action prolongée ne montre aucune différence avec le placebo pour certains critères (mortalité totale, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) et séquelles). Toutefois, pour d'autres critères, il existe une différence en faveur ou en défaveur de la nifédipine. L'œdème périphérique est plus fréquent avec nifédipine qu'avec le placebo.

Pour l'**amlodipine** (Pitt 2000, n=825, niveau de preuve Ib), une incidence plus élevée d'œdèmes et de troubles de l'équilibre a été rapportée contre placebo.

Pour l'**isradipine** (Thadani 1994b, n=61, niveau de preuve Ib), une incidence plus élevée de fatigue, de troubles de l'équilibre et de céphalées a été rapportée contre placebo.

Selon l'ouvrage de référence '**Meyley's Side Effects of Drugs**', les effets indésirables sont: céphalées pulsatiles, rougeur et chaleur au niveau du visage, troubles de l'équilibre, palpitations cardiaques, crampes musculaires, œdème de la cheville. Jusqu'à un tiers des patients présentaient les effets in-

désirables suivants: troubles de l'équilibre, rougeur dans le visage, hypotension orthostatique, constipation. Un traitement de longue durée peut aller de pair avec une régression clinique en cas d'insuffisance cardiaque. S'agissant d'un risque accru de cancer, les données sont contradictoires.

2.1.3. 3. Commentaire à propos des antagonistes du calcium

Le vérapamil à une dose d'au moins 240 mg/jour se révèle efficace pour atténuer les symptômes et les signes d'ischémie. Avec le diltiazem, les résultats des études sont contradictoires tant en ce qui concerne les symptômes que les critères relatifs à l'ECG à l'effort, sauf pour les doses élevées (300 ou 480 mg/jour pour la forme à libération prolongée) qui s'avèrent efficaces et devraient donc de préférence être prescrites. Il n'existe aucune étude établissant une efficacité en cas d'association avec un autre antiangoreux, à l'exception des dérivés nitrés. Il n'y a pas non plus d'études portant sur l'efficacité du diltiazem ou du vérapamil sur la survenue d'incidents cardio-vasculaires.

Les antagonistes du calcium sont considérés comme le traitement de première ligne dans le cas d'angor de Prinzmetal (**degré de recommandation C**).

En ce qui concerne les médicaments de la classe des dihydropyridines: dans les études, aucune preuve de leur efficacité n'a pu être trouvée en ce qui concerne les symptômes et les critères de l'ECG à l'effort (résultats contradictoires, résultats négatifs ou absence d'analyse statistique).

2.1.4. Molsidomine

2.1.4. 1. Molsidomine versus placebo: études

Nous avons trouvé 4 ECR (n=723) qui répondent à nos critères d'inclusion et ont étudié la molsidomine pendant 2 à 6 semaines : deux études versus placebo (n=144) dont une avec deux présentations galéniques différentes de molsidomine, une étude versus propranolol (n=90) et une quatrième qui compare entre elles deux présentations galéniques de molsidomine (n=533).

Versus placebo, une ECR (Messen 1995, n=56, niveau de preuve Ib) met en évidence après 14 jours une amélioration des paramètres de l'épreuve d'effort, de la fréquence des crises d'angor et de la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action. Les résultats sont statistiquement significatifs pour la moyenne des résultats de chaque critère. La deuxième ECR (Messen 1998, n=90,) ne permet pas de tirer des conclusions cliniquement valables en raison de lacunes méthodologiques très importantes: notamment un taux de sorties d'étude de 50% sans analyse en intention de traiter.

Versus propranolol (3 x 40 mg), une ECR (Balakumaran 1983, n=44, niveau de preuve Ib) ne montre après 4 semaines aucune différence significative avec la molsidomine 3 x 2 mg en ce qui concerne la fréquence des crises d'angor et la charge maximale à l'épreuve d'effort. Par contre, la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action est statistiquement moins élevée dans le groupe propranolol.

L'ECR (Messen 2005, n=533,) qui compare deux présentations galéniques de molsidomine à action prolongée (2 x 8 mg/jour et 1 x 16 mg/jour) est entachée de beaucoup trop de lacunes méthodologiques pour en tirer des conclusions valables.

2.1.4. 2. Sécurité d'emploi

Nous n'avons trouvé aucune méta-analyse ou synthèse méthodique sur la sécurité d'utilisation de la molsidomine.

L'ECR versus placebo ne fournit aucune analyse statistique pour les effets indésirables. Les céphalées sont le plus souvent citées (Messen 1995; Messen 1998).

Une ECR (Messen 2005) qui compare plusieurs formes galéniques (2 x 8 mg et 1 x 16 mg) ne met en évidence aucune différence au niveau des effets indésirables.

L'absence d'analyse statistique dans l'ECR qui a étudié la molsidomine versus un placebo ou le propranolol, ne permet pas de tirer de conclusions.

L'ouvrage de référence '**Meyler's Side Effects of Drugs**' n'apporte pas d'informations complémentaires.

2.1.4. 3. Commentaire à propos de la molsidomine

Certains éléments indiquent que la molsidomine peut avoir un effet favorable dans le traitement symptomatique de l'angor stable. Ce constat est étayé par un nombre limité d'études qui présentent toutes des lacunes méthodologiques (très) 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 (niveau de preuve III, **degré de recommandation B**).

2.1.5. Spécialités non encore disponibles sur le marché en Belgique

Les inhibiteurs du nœud sinusal, comme l'ivabradine, ont un effet chronotrope négatif, tant au repos qu'à l'effort. Ils possèdent une efficacité antiangoreuse prouvée et peuvent être utilisés comme traitement de rechange chez les patients qui ne tolèrent pas les β -bloquants.

Les substances à action métabolique protègent contre l'ischémie en accroissant le métabolisme du glucose par rapport à celui des acides gras. Tant la trimetazidine que la ranolazine possèdent une efficacité antiangoreuse prouvée. Elles peuvent être utilisées en association avec des substances actives hémodynamiques puisque leur action primaire n'induit pas de ralentissement du rythme cardiaque ou de diminution de l'irrigation sanguine. La trimetazidine existe déjà depuis plusieurs années mais n'est pas disponible dans tous les pays. Quant à la ranolazine, elle est encore à l'étude.

2.1.5. 1. Ivabradine

Un effet de l'ivabradine versus placebo n'est mis en évidence qu'à une dose de 2 x 10 mg (Borer 2003, n=360, niveau de preuve Ia), et ce sur tous les paramètres de l'épreuve d'effort. Il n'y a aucun effet sur la fréquence des crises d'angor ou sur la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action.

Par rapport à l'aténolol (Tardif 2005, n=939, niveau de preuve Ia), l'ivabradine est aussi efficace selon les paramètres de l'épreuve d'effort.

Sécurité d'emploi: les études ne fournissent pas d'analyse statistique pour les effets indésirables. Des troubles visuels (phosphènes) sont ressentis avec l'ivabradine.

2.1.5. 2. Nicorandil

Versus placebo, une seule synthèse méthodique (Markham 2000, n=53 dans la plus grande étude, niveau de preuve Ia) ne permet pas de tirer de conclusions à propos de l'efficacité de nicorandil, car les résultats se fondent sur 3 ECR à petite échelle et ne sont pas tous significatifs.

Par rapport aux autres médicaments antiangoreux (Markham 2000, n=358, niveau de preuve Ia), aucune conclusion n'est possible.

Sécurité d'emploi: la synthèse méthodique ne fournit aucune analyse statistique pour les effets indésirables.

2.1.5. 3. Ranozoline

Une étude contrôlée versus placebo est disponible avec ranolazine en monothérapie (Chaitman 2004b, n=191, niveau de preuve Ia) ou en traitement combiné (Chaitman 2004a, n=823, niveau de preuve Ia). Les doses journalières de 2 x 500, 2 x 750, 2 x 1000 et 2 x 1500 mg sont plus efficaces que le placebo pour la plupart des paramètres de l'épreuve d'effort.

Sécurité d'emploi: les deux études sur la ranozoline ne fournissent aucune analyse statistique pour les effets indésirables ressentis.

2.1.5. 4. Trimetazidine

Dans les 23 études d'une méta-analyse (Ciapponi 2005, n=1378, niveau de preuve Ia), qui sont dans l'ensemble de courte durée, la trimetazidine en monothérapie ou en traitement combiné est plus efficace que le placebo en ce qui concerne la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à action rapide et la fréquence des crises d'angor. S'agissant du paramètre 'time to ST-segment depression', la trimetazidine n'est efficace qu'en traitement combiné. Aucune différence n'a été constatée par rapport au propranolol.

Chez les patients traités par propranolol, par rapport au dinitrate d'isosorbide, la trimetazidine induit une diminution du nombre des crises d'angor. Par contre, la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action ne diminue pas de manière significative, tandis que le 'time to ST-segment depression' n'a pas augmenté.

Sécurité d'emploi: la trimetazidine ne provoque pas davantage d'effets indésirables ou de sorties d'étude que le placebo. Il n'y a pas non plus de différence avec le propranolol. Chez les patients traités avec propranolol, la trimetazidine induit moins d'effets indésirables que le dinitrate d'isosorbide.

2.2. Peut-on extrapoler les résultats de certaines substances à d'autres figurant dans la même classe et disponibles en Belgique ? (QUESTION 5)

Comme la règle le veut généralement en médecine, on prescrira uniquement des médicaments pour lesquels un niveau de preuve suffisant existe. De préférence, on utilisera les dérivés nitrés, les β -bloquants et les antagonistes du calcium pour lesquels il existe le plus de preuves dans des études à grande échelle, randomisées et en double aveugle (Van Camp 2006).

En conséquence, le jury ne peut pas se prononcer sur les spécialités pharmaceutiques qui ne sont pas encore sur le marché en Belgique.

2.2.1. Dérivés nitrés

Comparaison entre différents dérivés nitrés et différentes voies d'administration des dérivés nitrés

Une méta-analyse de 29 études (Holbrook 1996, n=1447, niveau de preuve Ia) qui a comparé différentes voies d'administration des dérivés nitrés n'a trouvé nulle part une différence significative.

Une ECR (Walker 1996, n=239, niveau de preuve Ib) ne met en évidence aucune différence significative entre le dinitrate d'isosorbide et le mononitrate d'isosorbide, dont il est du reste le métabolite actif.

Une autre ECR (Marquis 2001, n=150, niveau de preuve Ib) ne montre aucune différence entre le patch de nitroglycérine (10 mg/24 h) et l'isosorbide à action prolongée à raison de 40 mg per os.

2.2.2. β -bloquants

Comparaison des β -bloquants entre eux

Aux fins de la comparaison entre différents β -bloquants, une synthèse méthodique sans méta-analyse (Helfand 2005, n=570, niveau de preuve Ia) a inclus 5 études ayant comparé les β -bloquants entre eux chez des patients souffrant d'angor. Cette synthèse méthodique ne met en évidence aucune différence entre les β -bloquants mis en comparaison (carvédilol 100 mg versus métoprolol 200 mg; pindolol 10-40 mg versus propranolol 20-240 mg; bétaxolol 20-40 mg versus propranolol 160-320 mg; aténolol 50 mg versus bisoprolol 5 mg; labétolol 200 mg + chlorthalidone versus aténolol 100 mg + chlorthalidone 25 mg) pour différents critères de jugement: paramètres de l'épreuve d'effort, fréquence des crises d'angor, nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action.

La directive européenne (ESC Guidelines) affirme, sur la base de la recherche dans la littérature que l'efficacité des β -bloquants sur les symptômes angineux est avérée. Les auteurs évoquent une effica-

cité similaire des β -bloquants β_1 sélectifs et non sélectifs. Ils accordent la préférence aux produits de type β_1 -sélectifs en raison des effets indésirables et des contre-indications. Leur choix se porte sur le métoprolol (CR 200 mg/jour), l'aténolol (100 mg/jour) et le bisoprolol (10 mg/jour). Ces choix ne se fondent pourtant pas sur des preuves émanant d'ECR. L'action anti-angoreuse et anti-ischémique est liée à l'ampleur de l'effet bloquant sur les récepteurs adrénérgiques cardiaques β_1 . L'effet bloquant peut être évalué lors d'une épreuve d'effort et permet également une adaptation de la dose. En cas d'angor vasospastique, les β -bloquants peuvent toutefois exacerber les symptômes.

Etant donné que nous ne disposons pas d'études mettant en évidence l'avantage d'un β -bloquant par rapport à un autre β -bloquant, le jury n'est pas en mesure de proposer des critères de choix.

2.2.3. Antagonistes du calcium

Comparaison des antagonistes du calcium entre eux

Une synthèse méthodique sans méta-analyse de 6 ECR d'une durée de 8 à 12 mois (McDonagh 2005, n=830, niveau de preuve Ia) a comparé les différents antagonistes du calcium (amlodipine, diltiazem, nisoldipine, nifédipine) et ne trouve aucune différence en ce qui concerne la fréquence des crises d'angor, la nécessité d'administrer des dérivés nitrés à courte durée d'action et le délai avant la survenue d'une crise d'angor durant l'épreuve d'effort.

Une ECR comparative (Frishman 1999, n=551, niveau de preuve Ib) vérapamil versus amlodipine versus amlodipine + aténolol ne met en évidence aucune différence pour les paramètres de l'épreuve d'effort.

2.2.4. La molsidomine

La molsidomine n'est pas disponible dans tous les pays.
Il n'existe aucun autre produit de la même classe.

En raison de l'absence d'études correctement réalisées, la molsidomine ne constitue en principe pas un premier choix dans le traitement de l'angor stable (niveau de preuve III, **degré de recommandation B**).

2.3. Stratégie de traitement : traitement initial et traitement de seconde ligne. Quelles sont les bonnes et les mauvaises associations ? Existe-t-il une stratégie par paliers pour le traitement ? (QUESTION 6)

2.3.1. Introduction

Les médicaments classiquement utilisés peuvent être divisés en 3 grandes classes: les dérivés nitrés (vasodilatateurs), les antagonistes du calcium et les β -bloquants. Parmi ces trois classes, les β -bloquants sont les seuls qui ont montré un effet favorable sur le pronostic à long terme (voir question 9). Ils seront donc le médicament de premier choix sauf s'il s'agit d'un angor de Prinzmetal; les spasmes coronaires ne seront maîtrisés que par des vasodilatateurs nitrés et/ou des antagonistes du calcium (**degré de recommandation B**).

Le sujet est parfaitement traité dans les «ESC Guidelines on management of stable angina» (1) (voir annexe III).

2.3.2. Conclusions

Le premier choix du traitement antiangoreux est le β -bloquant. Cette classe de médicaments a montré son effet bénéfique sur la mortalité (**degré de recommandation A**).

En pratique, les médicaments ayant un effet bradycardisant sont efficaces dans l'angor. Pour qu'il soit efficace, le β -bloquant doit induire une bradycardie au repos (RC < 70/min) et atténuer la tachycardie à l'effort. Les β_1 -sélectifs, seront préférés aux non sélectifs surtout chez les patients atteints de broncho-pneumopathie obstructive. Les β -bloquants avec activité sympathicomimétique intrinsèque sont beaucoup moins bradycardisant et ne sont donc pas conseillés comme antiangoreux (**degré de recommandation C**).

Le vérapamil ou le diltiazem sont des antagonistes du calcium ayant une action inhibitrice sur le nœud sinusal. Ce seront des médicaments de choix s'il y a une intolérance aux β -bloquants. Par leur action bradycardisante et coronarodilatatrice, ils sont de meilleurs antiangoreux que la nifédipine ou autres dihydropyridines (**degré de recommandation C**). Ils seront utilisés en monothérapie ou en association à un dérivé nitré si les symptômes ne sont pas contrôlés par la monothérapie.

L'action antiangoreuse du vérapamil et du diltiazem semble plus évidente à haute dose et sous forme de «sustained release».

Si les symptômes sont mal jugulés avec un β -bloquant en monothérapie, un antagoniste du calcium ou un nitré sera ajouté. Les antagonistes du calcium peuvent en association avec un β -bloquant induire une hypotension. Il faut se méfier de l'association antagonistes du calcium type diltiazem ou vérapamil et β -bloquant, pouvant induire des bradycardies sévères.

Le traitement médicamenteux antiangoreux doit être adapté aux besoins de chaque patient 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.

Une trithérapie n'est à envisager que si un traitement médicamenteux optimal à base de deux produits s'avère insuffisant ; les effets des médicaments ajoutés doivent être évalués soigneusement. La possibilité de revascularisation devrait être évaluée chez les patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par bithérapie. Ceci s'applique également aux patients qui manifestent une préférence pour une revascularisation par rapport à un traitement pharmacologique. Il importe d'expliquer correctement au patient qu'une médication ininterrompue est nécessaire pour améliorer le pronostic, quel que soit le statut de la revascularisation, et de lui préciser les risques et avantages que cela représente pour lui. Malgré toute la gamme d'options thérapeutiques mentionnées, le traitement de l'angine de poitrine réfractaire reste un défi et les options de traitements sont expliquées dans un chapitre distinct.

2.4. Durée du traitement : existe-t-il des "stopping rules" ? Existe-t-il un consensus entre spécialistes pour arrêter le traitement ? (QUESTION 7)

2.4.1. Dérivés nitrés

Les ECR ne permettent pas de répondre à cette question.

Un arrêt peut être envisagé uniquement en cas de modification du statut vasculaire via revascularisation (**degré de recommandation C**).

2.4.2. β -bloquants

En raison de l'effet pronostique favorable prouvé des β -bloquants, il n'est pas recommandé d'arrêter ce traitement (**degré de recommandation A**). Bien entendu, il convient de tenir compte des contre-indications classiques des β -bloquants.

2.4.3. Antagonistes du calcium

Les ECR ne permettent pas de répondre à cette question.

Un arrêt peut être envisagé uniquement en cas de modification du statut vasculaire via revascularisation (**degré de recommandation C**).

2.4.4. Molsidomine

Les ECR ne permettent pas de répondre à cette question.

Un arrêt peut être envisagé uniquement en cas de modification du statut vasculaire via revascularisation (**degré de recommandation C**).

2.4.5. Existe-t-il des arguments pour maintenir un traitement antiangoreux post intervention d'angioplastie ou de pontage coronaire en cas d'absence de crise d'angor et de signes objectifs d'ischémie (ischémie silencieuse) ?

Les nitrés et les antagonistes du calcium peuvent être arrêtés quelques jours après la procédure; immédiatement après la procédure, ils permettront d'éviter des spasmes (à proximité de la prothèse coronaire, sur le pontage artériel...). L'antagoniste du calcium permettra parfois de contrôler l'hypertension; l'administration d'un IECA est néanmoins plus adéquate (Guidelines ESC – Annexe 1).

2.5. La forme galénique a-t-elle une importance : existe-t-il une différence entre les formes orales et transdermiques (dérivés nitrés) ? Existe-t-il une différence entre les formes à libération prolongée et celles à courte durée d'action (la molsidomine) ? (QUESTION 8)

2.5.1. Dérivés nitrés

Un traitement transdermique continu avec les dérivés nitrés provoque une tolérance. Ce n'est pas le cas avec un traitement transdermique intermittent. Voir la question 4 pour un aperçu des ECR portant sur la question.

Une méta-analyse (Holbrook 1996) reprenant les études comparant les différents dérivés nitrés et différentes voies d'administration de ceux-ci ne montre aucune différence significative sur l'efficacité (statistiquement et cliniquement) entre les différentes formes (niveau de preuve Ia). Une ECR (Walker 1996) publiée ultérieurement ne montre également aucune différence significative (statistiquement et cliniquement) entre du mononitrate et du dinitrate d'isosorbide (niveau de preuve Ib). Une autre ECR (Marquis 2001) ne montre pas de différence validable entre un patch de dérivé nitré (10 mg sur 12h/24) et du mononitrate d'isosorbide 40 mg à libération prolongée (niveau de preuve Ib).

2.5.2. Molsidomine

La qualité méthodologique des ECR (Messen 1998, Messin 2005) sur ce sujet ne permet pas de conclusions valides pour l'appréciation d'une différence entre les diverses présentations galéniques de la molsidomine.

L'ECR (Messin 2005) qui compare deux présentations galéniques de molsidomine à action prolongée (2 x 8 mg/jour et 1 x 16 mg/jour) présente trop de lacunes méthodologiques pour permettre de formuler des conclusions valables.

3. Prévention médicamenteuse de la morbi-mortalité

3.1. Quelles substances ou classes de substances ont-elles prouvé être utiles en termes de prévention de la morbi-mortalité ? (QUESTION 9)

Dans un premier temps, les pathologies connexes, telles que le diabète et/ou une hyperpression artérielle, doivent être corrigées chez les patients atteints d'un angor stable et un sevrage tabagique doit être recommandé (niveau de preuve Ia – **degré de recommandation A**). Les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion étant susceptibles d'apporter une protection, en plus de leur effet réducteur sur les lipides et la pression artérielle, ces deux substances doivent toutefois être prises en considération de manière distincte.

Les anti-agrégants plaquettaires: seront abordés ultérieurement dans un autre chapitre. Avec comme chef de file l'aspirine, ces médicaments se trouvent en tête de liste des substances qui réduisent la morbidité et la mortalité chez les patients atteints d'angor (niveau de preuve Ia – **degré de recommandation A**).

3.1.1. Les médicaments hypolipémiants

Les "lipid lowering drugs", avec en tête les statines, sont destinés à abaisser le taux de cholestérol jusqu'aux valeurs cibles fixées. Ces médicaments hypolipémiants sont proposés comme traitement de seconde ligne dans les Guidelines. Ces substances faisant l'objet d'une réunion de consensus distincte, elles ne seront pas non plus traitées de manière approfondie. Il est toutefois essentiel de retenir que, grâce à leur action anti-inflammatoire et anti-thrombotique, les statines induisent une baisse du risque cardio-vasculaire qui s'ajoute à leur effet hypocholestérolémiant. Dès lors, lorsque l'on envisage un recours aux statines, la prescription sera fonction aussi bien des chiffres du cholestérol que du profil de risque cardio-vasculaire. Dans cette optique, une méta-analyse récente revêt son importance. En effet, cette dernière a montré que les statines, mais pas les fibrates, les résines, la niacine et les mesures hygiéno-diététiques, font baisser la mortalité (Studer 2005). Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, qui constituent par définition un groupe à haut risque, les statines doivent être prescrites pour atteindre les valeurs actuellement préconisées de <175 mg/dL pour le cholestérol total et de <100 mg/dL pour le cholestérol LDL, de même que pour les patients qui présentent en tout état de cause un risque cardio-vasculaire >5% d'événement cardio-vasculaire fatal à 10 ans (niveau de preuve Ia – **degré de recommandation A**).

Etant donné que non seulement la baisse du cholestérol permet de prédire la réussite au niveau de la réduction de la mortalité cardio-vasculaire mais également le profil de risque cardio-vasculaire, cela signifie que les statines ont certainement une action complémentaire sur la prévention du risque cardio-vasculaire, et ce pas uniquement grâce à leur effet hypocholestérolémiant (Ridker 2005). Voici les médicaments et leur posologie qui ont été utilisés dans la plupart des études et qui ont fait baisser la morbidité et la mortalité: simvastatine 40 mg/jour, pravastatine 40 mg/jour et atorvastatine 10 mg/jour. Les doses élevées d'atorvastatine (80 mg/jour) peuvent être réservées aux patients à très haut risque (LaRosa 2005).

Chez les patients qui présentent un taux de cholestérol LDL bas et un taux élevé de triglycérides, on peut utiliser le gemfibrozil (non disponible en Belgique) (VA-HIT). Dans ce cas toutefois, le bénéfice le plus important est obtenu chez les sujets masculins présentant une insulino-résistance. Le fénofibrate peut assurément être associé de manière plus sûre avec les statines puisqu'il n'interfère pas avec leur dégradation (niveau de preuve IIa – **degré de recommandation B**). Toutefois, ni une méta-analyse récente ni l'étude FIELD (qui a comparé l'effet des fibrates versus placebo chez les diabétiques de type 2) (Studer 2005, Keech 2005) n'ont pu prouver qu'un traitement avec un fibrate fait baisser la mortalité totale. L'ezetrol peut être associé à une statine pour obtenir la baisse désirée du taux de cholestérol, éventuellement à une dose de statine inférieure pour en éviter les effets indésirables, mais l'effet de cette médication sur la morbidité et la mortalité n'a pas été prouvé (niveau de preuve IIa – **degré de recommandation B**).

3.1.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

A) Les IECA et, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) sont les médicaments recommandés chez les patients souffrant à la fois d'un angor stable et d'un diabète, d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque. (Niveau de preuve la – **degré de recommandation A**)

B) Les IECA et, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), sont recommandés dans le traitement des patients diabétiques souffrant de microalbuminurie et en tant que traitement de première ligne de l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques (niveau de preuve la – **degré de recommandation A**) présentant un taux de créatinine sérique inférieur à 3 mg/dL (ADA 2003).

C) Les IECA ont également été étudiés dans le traitement des patients souffrant d'une maladie coronarienne sans insuffisance cardiaque (niveau de preuve la – **degré de recommandation A**). HOPE, EUROPA et PEACE ont étudié cette question. (Yusuf 2000, Fox 2003, Braunwald 2004) Les trois études ont mis en évidence une baisse de l'incidence de l'insuffisance cardiaque. La mortalité cardiovasculaire était la suivante: réduction du risque relatif (RR) de 26%, 14% et 5%. Pour les critères de jugement composites, PEACE n'a trouvé aucune baisse significative du RR. Cette variation peut s'expliquer, d'une part, par la différence au niveau de l'IECA utilisé mais aussi par le fait que, dans l'étude PEACE, les patients présentaient clairement un risque absolu inférieur de mort cardiovasculaire par rapport aux études HOPE ou EUROPA. D'autre part, il existait aussi des différences considérables au niveau de l'utilisation d'autres médicaments (statines, anti-agrégants et β -bloquants étant davantage utilisés dans l'étude PEACE et les antagonistes du calcium davantage dans l'étude HOPE).

Le ramipril et le périndopril ont induit une réduction similaire du RR dans les groupes à risque élevé et intermédiaire tandis que la baisse du risque absolu (RA) a bien entendu été la plus élevée chez les patients à risque élevé. (MICRO-HOPE) (Svenson 2001). Même s'il est certain qu'une part de l'effet bénéfique des IECA peut être attribuée à leur action réductrice de la pression artérielle tant dans HOPE qu'EUROPA, des effets comparables sur la baisse de la mortalité cardio-vasculaire dans les différents quartiles de la pression artérielle indiquent un effet complémentaire de l'IECA. (Daly 2005). Le fait que la baisse de la mortalité cardio-vasculaire se produise dans le groupe présentant des valeurs tensionnelles de base normales vient également étayer ce constat. (Lewington 2002).

L'effet sur la pression artérielle revêt une importance cruciale. Cela apparaît également dans les résultats de l'étude CAMELOT (patients normotendus avec pathologie coronarienne stable et éventuellement non obstructive traitée avec amlodipine versus énalapril versus placebo : baisse identique et non significative du RR tant avec amlodipine qu'avec énalapril pour les critères de jugement composites mortalité cardio-vasculaire, AVC et infarctus du myocarde (IM)) ainsi que dans l'analyse en sous-groupe dans l'étude CAMELOT, une étude avec IVUS (relation significative entre la régression des plaques et la baisse de la pression artérielle, même dans le groupe présentant des valeurs tensionnelles normales). De même, l'étude VALUE (comparaison entre amlodipine et valsartan) indique que l'effet hypotenseur prime sur la molécule qui a été choisie pour obtenir cet effet.

Ces derniers éléments indiquent dès lors qu'une baisse de la pression artérielle a même un effet favorable chez les patients présentant des valeurs tensionnelles dans la "normal range" et que les IECA, les sartans et les antagonistes du calcium exercent un effet similaire sur la pression artérielle (Staessen 2003). L'avantage d'un abaissement de la pression artérielle dans le groupe de patients présentant des valeurs tensionnelles normales est probablement le plus important dans le groupe des patients présentant le profil de risque cardio-vasculaire absolu le plus élevé (Jackson 2005).

Les sartans ont clairement été moins étudiés par comparaison aux IECA. Dans l'étude VALIANT, on a comparé valsartan et captopril chez des patients post-IM avec insuffisance cardiaque. Leur effet était comparable. Dans le preserved trial CHARM, on n'a pas pu mettre en évidence un avantage significatif du candésartan par rapport au placebo chez les patients ayant conservé une fonction ventriculaire gauche.

3.1.3. Traitement hormonal de substitution (THS)

Le THS associant des œstrogènes et des progestagènes ne présente pas d'avantage cardio-vasculaire chez les femmes atteintes d'une maladie cardio-vasculaire connue et il existe un risque cardio-vasculaire accru en prévention primaire (de même qu'un risque plus élevé de cancer du sein). Les œstrogènes en monothérapie chez les femmes ayant subi une hystérectomie en tant que prévention primaire n'a apporté aucun bénéfice cardio-vasculaire.

3.1.4. β -bloquants

Chez les patients post-IM, le risque de mortalité cardio-vasculaire ou d'IM est réduit de 30% (Yusuf 1988) (niveau de preuve Ia – **degré de recommandation A**). Une récente méta-analyse de régression ne met en évidence chez les patients post-IM ayant conservé une fonction ventriculaire gauche aucun bénéfice d'un traitement aigu par β -bloquants mais montre en revanche une réduction significative de 24% du RR dans la prévention secondaire à long terme. Dans cette même étude, les moins bons résultats ont été obtenus par les β -bloquants à activité sympathicomimétique intrinsèque et pour l'aténolol, peu de bénéfices documentés ont pu être avancés en ce qui concerne la réduction de la mortalité post-IM (Freemantle 2002). Bien que l'on ait voulu élargir les avantages du traitement avec les β -bloquants chez les patients post-IM aux patients souffrant d'angor stable (niveau de preuve II – **degré de recommandation B**), le niveau de preuve est inférieur. Dans les essais APSIS (Rehmqvist 1996) et TIBET (Dargie 1996), deux études sans groupe placebo, il est apparu que le traitement avec vérapamil et nifédipine SR, versus respectivement métoprolol et aténolol donne le même taux d'événements cardio-vasculaires (event rate). L'essai ASIST a cependant mis en évidence l'efficacité de l'aténolol dans le traitement des symptômes angoreux mais n'a une fois de plus pas pu montrer d'avantages au niveau du pronostic. En cas d'insuffisance cardiaque, il a clairement été établi que métoprolol et bisoprolol (β_1 -sélectifs) de même que carvedilol (β -bloquant non sélectif et bloquant des récepteurs α) réduisent la mortalité et les hospitalisations pour raisons cardio-vasculaires.

3.1.5. Antagonistes du calcium

Les essais DAVIT II (post-IM; vérapamil) et MDPIT (post-IM sans insuffisance cardiaque; diltiazem) ont montré que les antagonistes du calcium qui ralentissent la fréquence cardiaque peuvent aussi abaisser la mortalité chez les patients post-IM (DAVIT II 1990, MDPIT 1988). De même, pour le traitement de l'hypertension artérielle, les antagonistes du calcium sont efficaces pour abaisser la pression artérielle, sans toutefois présenter d'avantages par rapport aux autres médicaments hypotenseurs. Ils sont par ailleurs associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Chez le "patient ordinaire souffrant d'angor stable" (c.à.d. celui qui n'est pas post-IM et ne souffre pas non plus d'hypertension artérielle), jusqu'il y a peu, il n'existait aucun élément indiquant un seul avantage des antagonistes du calcium en termes de pronostic. C'était même en réalité l'inverse. Une dose élevée de nifédipine entraînait une hausse de la mortalité (Furberg 1995). Le récent essai ACTION (Poole-Wilson 2004) a étudié l'effet de la nifédipine LA versus placebo chez des patients souffrant d'angor stable et n'a trouvé aucun impact sur la mortalité, l'IM, l'angor réfractaire, les AVC et l'insuffisance cardiaque. Les patients sous nifédipine devaient subir davantage d'interventions de revascularisation périphérique mais moins d'interventions pour un pontage aortocoronarien. Malheureusement, on peut déplorer qu'un grand nombre des patients de l'essai ACTION aient été malgré tout hypertendus (même si la pression artérielle moyenne était de 137/80 mm Hg, 52% des patients présentaient une pression artérielle de $\geq 140/90$ mm Hg). Par ailleurs, une sous-analyse a également pu montrer que la nifédipine était manifestement très efficace chez les patients avec hypertension artérielle (HTA) mais plutôt délétère dans le groupe sans HTA. L'abaissement moyen de la pression artérielle de 6 mm Hg grâce à la nifédipine aurait de toute façon dû induire une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs de l'ordre de 25% (Staessen 2003), ce qui n'a certainement pas été observé ici.

Comme nous l'avons déjà dit, l'étude CAMELOT a montré que chez les patients souffrant de maladie coronarienne, normotendus et stables, amlodipine et énalapril ont induit une réduction identique mais non significative des end-points forts de l'étude.

Comme nous l'avons précisé précédemment, les essais APSIS et TIBET n'ont mis en évidence aucune différence au niveau de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires entre un traitement au long cours par β -bloquants et les antagonistes du calcium chez les patients angoreux stables. Par ailleurs, deux méta-analyses n'ont montré aucune différence entre les deux classes.

3.1.6. Dérivés nitrés - Molsidomine

Il n'existe dans la littérature aucun argument prônant la prescription des dérivés nitrés ou de la molsidomine pour des raisons pronostiques.

Aucune ECR versus placebo ne permet de répondre à cette question.

Aucune étude ayant comparé entre eux les différents dérivés nitrés ne permet de répondre à cette question.

Une méta-analyse ayant comparé les dérivés nitrés aux antagonistes du calcium n'a trouvé aucune différence en ce qui concerne les end-points "mortalité cardiaque" et "infarctus du myocarde", étant donné qu'aucun événement cardio-vasculaire n'apparaît dans les études publiées.

Une méta-analyse ayant comparé les dérivés nitrés aux β -bloquants n'a trouvé aucune différence en ce qui concerne les end-points "mortalité cardiaque" et "infarctus du myocarde".

3.1.7. Autres médicaments

Les "*potassium channel openers*" ("*ouvreurs*" des canaux potassiques), comme nicorandil, peuvent être prescrits comme anti-angoreux à raison de 2 x 20 mg/jour. Dans l'essai IONA, on a observé une réduction significative des événements coronariens majeurs grâce à nicorandil (versus placebo, dans les deux cas avec un traitement conventionnel complémentaire). Cette différence significative était toutefois uniquement due à l'effet sur l'hospitalisation pour douleurs thoraciques. L'effet de nicorandil sur la mortalité cardiaque et les IM non fatals n'était pas significatif après 1.6 années (IONA 2002).

Les "*sinus node inhibitors*" (*inhibiteurs du nœud sinusal*), tels que ivabradine, peuvent être utilisés comme anti-angoreux en remplacement de ou en association avec les β -bloquants (objectif à atteindre = rythme cardiaque < 70). Il n'existe pas encore de données relatives à la réduction de la mortalité et de la morbidité.

La *ranolazine* (action métabolique via une augmentation du métabolisme du glucose par rapport au métabolisme des acides gras, en même temps qu'inhibiteur des "late sodium currents") et la *trimetazidine* (action métabolique via une augmentation du métabolisme du glucose par rapport au métabolisme des acides gras) exercent une action anti-angoreuse. La ranolazine n'est pas encore reconnue par l'AEEM. Aucune des deux substances n'a un effet avéré sur la mortalité et la morbidité.

3.2. Les résultats obtenus avec certaines substances peuvent-ils être extrapolés à d'autres substances de la même classe, disponibles en Belgique ? (QUESTION 10)

Comme la règle le veut généralement en médecine, on prescrira uniquement des médicaments pour lesquels un niveau de preuve suffisant existe. De préférence, on utilisera les statines, les IECA, les antagonistes du calcium, les β -bloquants et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pour lesquels il existe le plus de preuves dans des essais à grande échelle, randomisés et en double insu (Van Camp 2006).

3.3. Stratégie de traitement : traitement initial et traitement de seconde ligne. Quelles sont les bonnes et les mauvaises associations ? Existe-t-il une stratégie par paliers pour le traitement ? (QUESTION 11)

Les principales lignes directrices relatives au traitement de l'angor stable sont résumées à l'annexe III.

3.3.1. Mesures générales

Evaluation du risque (Annexe II)

Contrôle strict du diabète
Contrôle strict de la pression artérielle chez tous les patients
Contrôle pondéral
Mesures diététiques
Sevrage tabagique chez tous les patients
Limitation de la consommation d'alcool
Exercices physiques.

3.3.2. Traitement pharmacologique

3.3.2. 1. Antiagrégants plaquettaires

Voir questions 13, 14 et 15.

Sauf en cas de contre-indications ou d'intolérance, tous les patients doivent recevoir de l'aspirine (niveau de preuve la – **degré de recommandation A**).

3.3.2. 2. Médicaments hypolipémiants

En plus de leur effet hypocholestérolémiant, grâce à leur action anti-inflammatoire et anti-thrombotique, les statines induisent une baisse complémentaire du risque cardio-vasculaire.

Lorsque l'on envisage de prescrire des statines, la décision sera dès lors fonction tant des chiffres du cholestérol que du profil de risque cardio-vasculaire. Dans la maladie coronarienne, ces patients constituant déjà par définition un groupe à risque élevé, les statines doivent être prescrites dans le but d'atteindre les valeurs cibles pour le cholestérol total de <175 mg/dL et pour le cholestérol LDL de <100 mg/dL, de même que pour les patients qui présentent en tout état de cause un risque cardio-vasculaire >5% d'événement cardio-vasculaire fatal sur 10 années.

Chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire, le but du traitement hypolipémiant est d'amener le LDL cholestérol < 70 mg/dL. Chez les patients qui présentent un taux de cholestérol LDL bas et un taux élevé de triglycérides, on peut utiliser le gemfibrozil (VA-HIT). Dans ce cas toutefois, le bénéfice le plus important est obtenu chez les sujets masculins présentant une insulino-résistance. Le fenofibrate peut assurément être associé de manière plus sûre avec les statines puisqu'il n'interfère pas dans leur dégradation. Toutefois, il n'a pas été prouvé qu'un traitement avec un fibrate abaisse la mortalité totale, tant dans une méta-analyse récente que dans l'étude FIELD qui a comparé l'effet des fibrates contre placebo chez les patients atteints de diabète de type 2 (Studer 2005; ESC Taskforce 2006). Ezetrol peut être associé à une statine pour obtenir la baisse désirée du taux de cholestérol, éventuellement à une dose de statines inférieures pour en éviter les effets indésirables mais l'effet de ce traitement sur la morbidité et la mortalité n'a pas été prouvé.

3.2.3. 3. Les IECA

A) Sont des médicaments recommandés dans le traitement de l'angor stable chez les patients hypertendus, avec insuffisance cardiaque, diabète et dysfonction ventriculaire gauche. Dans l'hypertension, ils n'apportent pas de meilleure protection cardio-vasculaire prouvée que les autres antihypertenseurs.

B) Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) sont recommandés dans le traitement des patients diabétiques souffrant de microalbuminurie en tant que traitement de première ligne de l'HTA chez le patient diabétique (Studer 2005).

C) Les IECA ont également été étudiés dans le traitement des patients souffrant d'une maladie coronarienne sans insuffisance cardiaque. HOPE, EUROPA et PEACE ont étudié cette question. (Ridker 2005, LaRosa 2005, Keech 2005.) Les trois études ont mis en évidence une baisse de l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Pour les critères de jugement composites, PEACE n'a trouvé aucune baisse significative du RR. Cette variation peut s'expliquer, d'une part, par la différence au niveau de l'IECA utilisé. Dans l'essai PEACE, les patients présentaient clairement un risque absolu inférieur de mort cardio-vasculaire par rapport aux essais HOPE ou EUROPA. D'autre part, il existait aussi des différences considérables au niveau de l'utilisation d'autres médicaments (statines, anti-agrégants et β -bloquants étant davantage utilisés dans l'essai PEACE et les antagonistes du calcium davantage dans l'essai HOPE).

Ramipril et périndopril ont induit une réduction similaire du RR dans les groupes à risque élevé et intermédiaire tandis que la baisse du RA a bien entendu été la plus élevée chez les patients à risque élevé. (MICRO-HOPE) (ADA 2003). Même s'il est certain qu'une part de l'effet bénéfique des

IECA peut être attribuée à leur action réductrice de la pression artérielle tant dans HOPE qu'EUROPA, des effets comparables sur la baisse de la mortalité cardio-vasculaire dans les différents quartiles de la pression artérielle indiquent un effet complémentaire de l'IECA. (Yusuf 2000). Le fait que la baisse de la mortalité cardio-vasculaire se produise dans le groupe présentant des valeurs tensionnelles de base normales vient également étayer ce constat. (Fox 2003).

D'autres études (voir question 9) indiquent dès lors qu'une baisse de la pression artérielle a même un effet favorable chez les patients présentant des valeurs tensionnelles dans la "normal range" et que les IECA, les sartans et les antagonistes du calcium exercent un effet similaire sur la pression artérielle (Braunwald 2004). L'avantage d'un abaissement de la pression artérielle dans le groupe de patients ayant des valeurs tensionnelles normales est probablement le plus important dans le groupe des patients présentant le profil de risque cardio-vasculaire absolu le plus élevé (Svenson 2001).

En conséquence, les IECA peuvent être prescrits chez les patients atteints d'angor stable:

- a) présentant également une HTA et/ou
- b) un diabète et/ou
- c) une insuffisance cardiaque et/ou
- d) une dysfonction ventriculaire gauche et/ou
- e) post-IM

Pour les autres patients, on mettra en balance l'avantage présumé (réduction absolue du risque (RAR)) avec les effets indésirables éventuels et le coût pour l'indication concernée. Plus le risque cardio-vasculaire est élevé pour le patient, plus il tirera avantage d'un traitement avec un IECA.

3.3.2. 4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II

Dans l'essai VALIANT, on a comparé valsartan et captopril chez des patients post-IM avec insuffisance cardiaque. Leur effet était comparable. Dans le preserved trial CHARM, on n'a pas pu mettre en évidence un avantage significatif du candésartan par rapport au placebo chez les patients ayant conservé une fonction ventriculaire gauche.

Le groupe qui a épluché la littérature n'a pas trouvé d'études portant sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II dans l'angor stable.

En conséquence, nous pouvons utiliser les sartans en cas d'intolérance ou de contre-indications aux inhibiteurs de l'ACE chez les patients qui présentent:

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

3.3.2. 5. β -bloquants

Chez les patients post-IM, le risque de mortalité cardio-vasculaire ou d'IM sous β -bloquants est réduit de 30% (Daly 2005). Une récente méta-analyse de régression ne met en évidence chez les patients post-IM ayant conservé une fonction ventriculaire gauche aucun bénéfice d'un traitement aigu par β -bloquants mais montre en revanche une réduction significative de 24% du RR dans la prévention secondaire à long terme. Dans cette même étude, les moins bons résultats ont été obtenus par les β -bloquants à activité sympathicomimétique intrinsèque et pour l'aténolol, peu de bénéfices documentés ont pu être avancés en ce qui concerne la réduction de la mortalité post-IM (Lewington 2002).

Bien que l'on ait voulu élargir les avantages du traitement avec les β -bloquants chez les patients post-IM aux patients souffrant angor stable, le niveau de preuve est inférieur. Dans les essais APSIS (Staessen 2003) et TIBET (Jackson 2005), deux études sans groupe placebo, il est apparu que le traitement avec vérapamil et nifédipine SR, versus respectivement métoprolol et aténolol donne le même taux d'événements cardio-vasculaires (event-rate). L'essai ASIST a cependant mis en évidence l'efficacité de l'aténolol dans le traitement des symptômes angoreux mais n'a une fois de plus pas pu montrer d'avantages au niveau du pronostic.

En cas d'insuffisance cardiaque, il a clairement été établi que le métoprolol et le bisoprolol (β -sélectifs) de même que le carvedilol (β -bloquant non sélectif et bloquant des récepteurs α) réduisent la mortalité et les hospitalisations pour raisons cardio-vasculaires.

En conséquence, les β -bloquants doivent faire partie du traitement de base de l'angor stable chez les patients

- a) post-IM
- b) avec insuffisance cardiaque.

3.3.2. 6. Antagonistes du calcium

Les essais DAVIT II (post-IM; vérapamil) et MDPIT (post-IM sans insuffisance cardiaque; diltiazem) ont montré que les antagonistes du calcium qui ralentissent la fréquence cardiaque peuvent aussi abaisser la mortalité chez les patients post-IM (Yusuf 1988, Freemantle 2002). De même, pour le traitement de l'hypertension artérielle, les antagonistes du calcium sont efficaces pour abaisser la pression artérielle, sans toutefois présenter d'avantages par rapport aux autres médicaments hypotenseurs. Ils sont par ailleurs associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Chez le "patient ordinaire souffrant d'angor stable" (c.à.d. celui qui n'est pas post-IM et ne souffre pas non plus d'hypertension artérielle), jusqu'il y a peu, il n'existait aucun élément indiquant un seul avantage des antagonistes du calcium en termes de pronostic. C'était même en réalité l'inverse. Une dose élevée de nifédipine entraînait une hausse de la mortalité (Rehqvist 1996). Le récent essai ACTION (Poole-Wilson 2004) a étudié l'effet de la nifédipine LA versus placebo chez des patients souffrant d'angor stable et n'a trouvé aucun impact sur la mortalité, l'IM, l'angor réfractaire, les AVC et l'insuffisance cardiaque. Les patients sous nifédipine devaient subir davantage d'interventions de revascularisation périphérique mais moins d'interventions de pontage aortocoronarien. Malheureusement, on peut déplorer qu'un grand nombre des patients de l'essai ACTION aient été malgré tout hypertendus (même si la pression artérielle moyenne était de 137/80 mm Hg, 52% des patients présentaient une pression artérielle de 140/90 mm Hg). Par ailleurs, une sous-analyse a également pu montrer que la nifédipine était manifestement très efficace chez les patients avec HTA mais plutôt délétère dans le groupe sans HTA. L'abaissement moyen de la pression artérielle de 6 mm Hg grâce à la nifédipine aurait de toute façon dû induire une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs de l'ordre de 25% (Staessen 2003); ce qui n'a certainement pas été observé ici.

L'étude CAMELOT a montré que chez les patients souffrant de maladie coronarienne, normotendus et stables, amlodipine et énalapril ont induit une réduction identique mais non significative des endpoints forts de l'étude.

De même, les essais APSIS et TIBET n'ont mis en évidence aucune différence au niveau de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires entre un traitement au long cours par β -bloquants et les antagonistes du calcium chez les patients angoreux stables. Par ailleurs, deux méta-analyses n'ont montré aucune différence entre les deux classes.

En conséquence, pour des raisons pronostiques, les antagonistes du calcium peuvent être recommandés dans le traitement de base de l'angor stable chez les patients post-IM sans insuffisance cardiaque dans les cas où il existe une contre-indication ou une intolérance aux β -bloquants.

3.3.2. 7. Dérivés nitrés et molsidomine

Il n'existe dans la littérature aucun argument prônant la prescription des dérivés nitrés ou la molsidomine pour des raisons pronostiques.

3.4. Certaines substances présentent-elles un avantage thérapeutique pour des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou une comorbidité spécifique ? (QUESTION 12)

Populations particulières de patients:

Patients souffrant du syndrome X : le traitement de base est constitué de dérivés nitrés, de β -bloquants et/ou d'antagonistes du calcium. Chez ces patients, les IECA et les statines pourraient améliorer le trouble de la fonction endothéliale et doivent donc idéalement faire partie du traitement du facteur de risque chez ces patients. Par ailleurs, les IECA pourraient aussi exercer un effet sur l'ischémie à l'effort (Pizzi 2004).

Diabète sucré: dans la maladie coronarienne, la mortalité est trois fois plus élevée chez le sujet masculin diabétique et deux fois plus élevée chez la femme diabétique, en comparaison avec la population non diabétique. Dans ce cas aussi, le traitement conventionnel est de rigueur, comme chez les patients non diabétiques: dérivés nitrés, β -bloquants, antagonistes du calcium, statines et antiagrégants plaquettaires. Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont recommandés dans le traitement des patients diabétiques souffrant de micro-albuminurie et en traitement de première ligne de l'HTA chez le patient diabétique (ADA 2003).

Syndrome métabolique: selon les critères de l'IDF (International Diabetes Federation)

Augmentation du tour de taille: hommes > 94cm, femmes > 80 cm (normes européennes);

et deux ou plus des critères suivants:

Pression artérielle > 130/85 mm Hg ou traitement antihypertenseur;

Triglycérides > 150 mg/dL ou traitement hypolipidémiant;

HDL < 40 mg/dL pour les hommes ou HDL < 50 mg/dL pour les femmes ou traitement hypolipidémiant;

Glycémie à jeun > 100 mg/dL ou diagnostic du diabète de type 2.

Le traitement du syndrome métabolique est ciblé sur la maîtrise des facteurs de risque présents.

Hypertension artérielle: s'efforcer d'atteindre les valeurs standard des lignes directrices ESC.

Post IM: β -bloquants (Yusuf 1988) - IECA.

Dysfonction du ventricule gauche et/ou insuffisance cardiaque: β -bloquants - IECA.

Population féminine: assurément, jusqu'à présent, les femmes ont fait l'objet d'une moins bonne approche diagnostique et ont été sous-traitées en cas de troubles angoreux.

Population gériatrique: compte tenu des modifications au niveau de la biodisponibilité, de l'élimination et de la sensibilité, le traitement médical devient plus complexe. En même temps, il existe un risque accru d'interactions avec d'autres médicaments, de problèmes liés à la polymédication et une moins bonne observance thérapeutique. Jusqu'à présent, on dispose de peu de données de qualité permettant d'extrapoler les découvertes des ECR aux patients plus âgés.

Patients à risque cardio-vasculaire élevé:

- Traitement antilipidémiant agressif (doses élevées de statines) avec pour valeur cible un LDL < 70 mg/dL (LaRosa 2005).
L'ézétrol peut être associé à une statine pour obtenir la baisse désirée du taux de cholestérol, éventuellement à une dose de statines inférieures pour en éviter les effets indésirables, mais l'effet de cette médication sur la morbidité et la mortalité n'as pas été prouvé.
- Les avantages de clopidogrel en comparaison à l'acide acétylsalicylique sont prouvés dans différents sous-groupes de patients présentant un risque très élevé de thrombose: athéromatose des membres inférieurs, antécédents de pontage aortocoronarien, atteinte de plusieurs régions vasculaires, hypercholestérolémie et diabète (essai Caprie et Cure) (Hirsh 2004, Caprie Steering Committee 1996).
- Les éléments sont insuffisants pour recommander l'association de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel dans l'angor stable. De plus, cette association augmente le risque d'hémorragies (Bhatt 2006).
Dans l'essai Charisma, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique ne s'est pas révélée significativement supérieure à l'acide acétylsalicylique seul dans la prévention de l'infarctus du myocarde, de l'AVC ou de la mort cardio-vasculaire. L'essai a enrôlé aussi bien des patients présentant un risque cardio-vasculaire élevée (= prévention primaire) que des patients souffrant d'une athéromatose avérée (= prévention secondaire).
Dans ce dernier groupe, on évoque un avantage minime en faveur de l'association clopidogrel - acide acétylsalicylique; il faut toutefois traiter 1000 patients pour prévenir 9 événements (mort cardio-vasculaire, AVC, IM) contrebalancés par deux importantes hémorragies de Gusto (voir annexe IV).

- L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est conseillée pendant 12 mois après un Syndrome Coronarien Aigu (SCA) avec ou sans augmentation du ST (étude Cure).
- L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est conseillée pendant un mois après le placement d'un stent métallique, et pendant 12 mois après le placement d'un stent DES en raison du risque de thrombose tardive. Aucun remboursement n'est cependant prévu pour l'instant en Belgique.

TOUS LES PATIENTS	Contrôle du diabète, contrôle du poids, sevrage tabagique, contrôle de la pression artérielle acide acétylsalicylique, statines.	
CO-MORBIDITE	ETAPE 1	ETAPE 2 (en cas d'intolérance ou de contre-indications à l'étape 1)
Post-IM	β-bloquant IECA	antagonistes du calcium
Insuffisance cardiaque	β-bloquant	
	IECA	sartans
Diabète	ACE	sartans
Dysfonction du ventricule gauche	β-bloquant IECA	sartans
profil de risque cardiovasculaire élevé	IECA	sartans

4. Place des antiagrégants plaquettaires

4.1. Quelle place occupent les antiagrégants plaquettaires dans le traitement d'un angor stable ? Quelle est leur utilité ? (QUESTION 13)

Les patients souffrant d'angor stable se situent automatiquement dans le secteur de la prévention secondaire.

Un traitement antiagrégant plaquettaire est indiqué dans la prévention des thromboses coronaires, en raison d'un rapport bénéfice/risque favorable chez les patients atteints de maladie coronarienne stable isolée. (ESC Guideline)

4.1.1. Acide acétylsalicylique (aspirine) (niveau de preuve Ia)

Le bénéfice paraît substantiel par rapport à celui observé en prévention primaire.

Selon une méta-analyse l'administration d'acide acétylsalicylique s'est avérée efficace chez des patients à risque cardio-vasculaire important, entre autres chez des patients angoreux stables. Une dose quotidienne de 75-150 mg d'aspirine est plus efficace qu'une dose inférieure à 75 mg. (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002)

Une méta-analyse (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002) observe une réduction de 33% (Erreur Type 9%) sous antiagrégant versus placebo pour la survenue d'événements vasculaires sérieux chez les patients souffrant d'insuffisance coronaire. Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'agrégation entre la prise journalière de 500-1500 mg versus 160-325 mg d'aspirine ni versus 75-150 mg. La réduction de risque reste significative mais moins importante (13%; Erreur Type 8%; $p=0,05$) pour des doses inférieures à 75 mg, contre, par exemple, 32% (Erreur Type 6%) pour des doses journalières de 75-150 mg. Pour les patients avec angor stable, les résultats sont basés principalement sur une ECR (2035 patients) comparant aspirine 75 mg/j durant 50 mois versus contrôle.

4.1.2. Clopidogrel et ticlopidine (niveau de preuve Ib)

Le clopidogrel et la ticlopidine sont des thiéno-pyridines possédant également une action antithrombotique.

La ticlopidine présente un risque de neutropénie et thrombocytopénie et est remplacée par le clopidogrel.

Il n'y a pas d'ECR répondant à nos critères évaluant spécifiquement le clopidogrel chez des patients angoreux stables.

L'étude CAPRIE (CAPRIE Steering Committee 1996, présentant des biais méthodologiques) évaluant le clopidogrel (75 mg/jour) versus aspirine montre un petit bénéfice en faveur du clopidogrel (incidence AVC ischémique, IM ou mort vasculaire 5,32% contre 5,83%) dans une population présentant ou ayant présenté un AVC ischémique, un infarctus du myocarde ou une artérite périphérique. Il n'y a pas encore de réponse pour la population cible angor stable.

NB:

- Dans l'étude CAPRIE le NNT=200; c'est-à-dire que 200 patients devraient être traités avec le clopidogrel à la place de l'aspirine pendant presque 2 ans pour éviter un AVC ischémique, IM ou mort vasculaire en plus.
- L'étude CAPRIE concerne les patients à risque cardio-vasculaire élevé. La plus grande efficacité du clopidogrel comparé avec l'aspirine semble liée à un bénéfice observé dans le groupe de patients souffrant d'une artérite périphérique.

L'étude CAPRIE démontre également que, chez les patients à risque d'événements ischémiques, un traitement par clopidogrel (75 mg/jour) pendant presque 2 ans n'est pas associé à une réduction significative en ce qui concerne la mortalité d'origine vasculaire et totale comparé à l'aspirine 325 mg. (Niveau de preuve Ib)

L'étude CHARISMA (Bhatt 2006) évaluant l'association de clopidogrel (75 mg/jour) avec de l'aspirine (75 – 162 mg) versus aspirine seule (75 – 162 mg) chez des patients présentant une pathologie cardio-vasculaire avérée (dont une ischémie coronarienne, 15% environ des patients présentant un angor avec des lésions coronariennes multiples) ou des facteurs de risque cardio-vasculaire multiples, ne montre pas de bénéfice de l'association des deux médicaments contre aspirine seule pour le critère d'évaluation primaire composite: infarctus du myocarde, AVC, ou décès d'origine cardio-vasculaire (Niveau de preuve Ib). Il n'y a pas de réponse spécifique pour la population cible, angor stable.

4.1.3. Dipyridamole et anticoagulants

Le dipyridamole n'est pas recommandé à cause de sa faible activité antiagrégante plaquettaire (Anti-thrombotic Trialists' Collaboration 2002) et le risque d'aggravation des symptômes angineux par phénomènes de vol coronaire.

Un traitement anticoagulant n'est pas recommandé chez les angoreux stables sans autre indication telle que la fibrillation auriculaire (ESC Taskforce 2006).

4.2. Quelle est la stratégie de traitement ? Quelles substances utiliser en première intention ? Le clopidogrel constitue-t-il une alternative? (QUESTION 14)

ESC Guideline:

Une faible dose d'aspirine est le traitement de choix dans la plupart des cas, et un traitement par clopidogrel peut être considéré pour certains patients. (ESC Taskforce 2006, p. 1358)

Degré de recommandation A:

En l'absence de contre-indication spécifique (c.-à-d. saignement gastro-intestinal actif, allergie) ou d'intolérance, les patients avec angor stable devraient être traités par de l'aspirine (75 mg/jour). (Niveau de preuve Ia)

L'intolérance gastro-intestinal peut être prise en charge: éradication si infection par *Helicobacter Pylori* (Chan 2001). L'ajout d'un IPP (Inhibiteur de la pompe à protons) à l'aspirine 80mg est meilleur que de passer au clopidogrel pour la prévention de saignement en présence d'ulcère récurrent chez les patients ulcéreux présentant une pathologie vasculaire. (Fox 2006)

Après le placement d'un stent coronaire ou un syndrome coronarien aigu, le clopidogrel peut être combiné à l'aspirine pendant une période déterminée mais la combinaison n'est actuellement pas justifiée chez les angoreux stables. (Fox 2006)

Degré de recommandation B:

Le clopidogrel représente un traitement antiagrégant alternatif chez les patients angoreux stables qui ne peuvent recevoir de l'aspirine par exemple suite à une allergie. (Niveau de preuve IIb)

Pour les patients à haut risque, voir question 12.

4.3. Existe-t-il des effets indésirables importants ? Peut-on identifier certains facteurs qui augmentent le risque d'effets indésirables ? (QUESTION 15)

Une méta-analyse (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002) montre une survenue d'hémorragie extracrânienne fatale ou non fatale supérieure sous antiagrégant plaquettaire OR 1,6 (Erreur Type 0,1). (Niveau de preuve Ia)

Le risque absolu de présenter une hémorragie intracrânienne est inférieur à 1/1000 années-patients de traitement avec de l'aspirine à des doses supérieures ou égales à 75mg/jour. Les effets indésirables gastro-intestinaux de l'aspirine augmentent aux doses supérieures à 75 mg/jour.

Plus de rashes sévères et moins d'hémorragies gastro-intestinales sont observés avec le clopidogrel versus aspirine. (Niveau de preuve Ib). Hémorragies gastro-intestinales légèrement moins fréquentes avec le clopidogrel versus aspirine 325 mg (1,99 vs 2,66% pdt 1,9 an (Caprie) (Niveau de preuve Ib).

Upper GI bleedings with antiplatelets

Individual risks of upper gastrointestinal bleeding were		
	Odds ratio	95 % CI
Cardiovascular aspirin	4,0	3,2–4,9
Clopidogrel	2,3	0,9–6,0
Ticlopidine	3,1	1,8–5,1
Aspirin plus a proton pump inhibitor	1,1	0,5–2,6

Ibanez et al; Aliment Pharmacol Ther 2006 :23, 235–242

(Source : Présentation à la réunion de consensus du Prof. Brohet)

Le risque de saignement susceptible d'entraîner une transfusion et une hospitalisation est accru avec l'association aspirine + clopidogrel versus aspirine seule donnée pendant plus de 2 ans (Bhatt 2006) (Niveau de preuve Ib). Pas de différence entre les groupes traités en ce qui concerne le saignement sévère ou fatal (Niveau de preuve Ib).

Problèmes possibles de résistance à l'aspirine et au clopidogrel: pas de conclusions claires disponibles.

5. Place des traitements non-médicamenteux

5.1. Y a-t-il une place pour les nouvelles formes de traitement invasif en cas d'angor stable ? (QUESTION 16)

La coronarographie fournit:

- * des informations anatomiques concernant la gravité et l'étendue des lésions coronariennes;
- * une identification des options thérapeutiques, traitement médicamenteux ou revascularisation;
- * une détermination du pronostic

et constitue une donnée importante dans le suivi du patient.

Il subsiste toutefois le problème de la "non-identification" des plaques d'athérome vulnérables.

Le pontage aortocoronarien (CABG - Coronary Artery Bypass Graft) est très efficace dans l'angor stable tant au niveau du traitement des symptômes qu'au niveau de la réduction de la mortalité à long terme dans certains groupes spécifiques de patients. Cela concerne notamment les cas de sténose coronarienne du tronc principal gauche et de lésions significatives affectant 3 vaisseaux, en particulier lorsqu'une diminution de la fonction ventriculaire gauche ou une ischémie étendue ont été mises en évidence après mise au point non invasive.

Dans les cas de maîtrise insatisfaisante des troubles angoreux, et ce en dépit d'un traitement médical optimal, on peut procéder à un pontage aortocoronarien ou à une PCI (percutaneous coronary intervention).

Le tableau suivant des directives européennes résume parfaitement ce qui précède.

Recommendations for revascularization in stable angina (1)

Indication	For Prognosis*	For Symptoms**
PCI (assuming anatomy suitable for PCI, appropriate risk stratification and discussion with the patient)		
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy with single vessel disease		I A
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy with multi-vessel disease (non-diabetic)		I A
Stable angina with minimal (CCS Class II) symptoms on medication and 1, 2 or 3 vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb C	
CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification and discussion with the patient)		
Angina and left main stem disease	I A	I A
Angina and 3 vessel disease with objective large ischaemia	I A	I A

Stable Angina Guidelines Slide-Set © 2006 European Society of Cardiology



Recommendations for revascularization in stable angina (2)

Indication	For Prognosis*	For Symptoms**
CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification and discussion with the patient)		
Angina and 3 vessel disease with poor ventricular function	I A	I A
Angina with 2 or 3 vessel disease including severe disease of the proximal LAD	I A	I A
Angina CCS Class I to IV with multi-vessel disease (diabetic)	IIa B	I B
Angina CCS Class I to IV with multi-vessel disease (non-diabetic)		I A
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy and single vessel disease including severe disease of the proximal LAD		I B
Angina CCS Class I to IV despite medical therapy and single vessel disease not including severe disease of the proximal LAD		IIb B
Angina with minimal (Class II) symptoms on medication and 1, 2 or 3 vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb C	

Stable Angina Guidelines Slide-Set © 2006 European Society of Cardiology



En ce qui concerne la PCI, dans l'ensemble, il n'y a pas de différence avec le traitement médicamenteux pour les end-points mortalité, mortalité cardiaque, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation (pontage aortocoronarien ou PCI) durant le follow-up (pour le dernier end-point, à l'exception d'une analyse en sous-groupe : les patients qui avaient eu un infarctus du myocarde moins de trois mois avant l'intervention). Chez les patients traités par ACTP (sans stent), la fréquence des crises d'angor est inférieure par rapport au traitement médicamenteux.

Dans une autre méta-analyse, aucune différence significative n'a été observée avec ou sans stent.

Un an après la PCI, une amélioration a été observée au niveau du end-point « fonction physique, vitalité et état de santé général », mais trois ans plus tard, cet avantage par rapport au traitement médicamenteux avait disparu.

En ce qui concerne les sujets de moins de 75 ans souffrant d'un angor qui ne répond pas à au minimum deux médicaments anti-angoreux, il convient d'envisager d'une part, une stratégie invasive initiale avec risque opératoire ou, d'autre part, une stratégie médicamenteuse optimale avec risque d'hospitalisation ultérieure avec ou sans intervention de revascularisation.

Les stents médicamenteux

Les stents métalliques conventionnels conservent un taux de resténose de 15 à 20% qui demeure gênant, source de réintervention et plus rarement d'infarctus ou de décès. Des stents avec une couverture inerte par exemple en carbone sont actuellement sur le marché, mais leur effet sur la réduction de la resténose n'est pas encore validé sur une grande échelle.

Par ailleurs, sont apparus depuis 2001 des stents ayant un enrobage dit médicamenteux, anti-prolifératif ou immuno-modulateur. Les recommandations européennes pour les PCI (Silber 2005) datent de 2005 et renaient en classe 1B les indications de PCI correspondant aux critères des études SIRIUS (Moses 2003), TAXUS IV (Stone 2004) et TAXUS VI (Dawkins 2005).

Tableau 3

Recommendations for the use of DES in <i>de novo</i> lesions of native coronary arteries			
DES	Indication	Classes of recommendations and levels of evidence	Randomized studies for levels A or B
Cypher stent	<i>De novo</i> lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	SIRIUS
Taxus stent	<i>De novo</i> lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	TAXUS-IV
Taxus stent	<i>De novo</i> long lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	TAXUS-VI

There are only three positive controlled, randomized, adequately powered trials with a primary clinical endpoint at an appropriate time interval. Main clinical inclusion criteria for SIRIUS, TAXUS-IV, and TAXUS-VI were similar: stable or unstable angina or documented ischaemia. The stenoses had to be in native vessels >50 <100%. In SIRIUS, reference diameter and lesion length for inclusion were 2.5–3.5 mm and 15–30 mm, respectively. The reference diameter in TAXUS-IV and TAXUS-VI was 2.5–3.75 mm. In TAXUS-IV, the lesion length was 10–28 mm and in TAXUS-VI 18–40 mm. The main common exclusion criteria were acute MI or status post MI with elevated CK/CK-MB, bifurcational or ostial lesions, unprotected left main, visible thrombus, severe tortuosity, and/or calcification.

Ces études soulignent la réduction marquée de resténose notamment pour les vaisseaux de taille moyenne ou petite et chez les patients diabétiques. Les indications suivantes sont retenues en classe IIaC : PCI pour petits vaisseaux, occlusions chroniques, pontage, bifurcation ou ostium, tronc commun gauche non protégé, resténose intra-stent, maladie multi-tronculaire. Depuis lors, une étude randomisée s'est révélée nettement en faveur du stent au sirolimus par rapport au stent métallique pour le traitement des occlusions chroniques (Suttorp 2006). Concernant la resténose intra-stent, une étude randomisée a démontré une nette supériorité d'un stent au paclitaxel ou au sirolimus par rapport à une dilatation au ballon (Kastrati 2005).

Ces stents ont soulevé récemment des questions sur leur sécurité au long cours. Diverses méta-analyses vont être publiées ; l'hypothèse d'un léger excès de mortalité non cardiaque devra être éclaircie. Il semble par ailleurs exister, après un an, un léger excès de thrombose de stent très tardive (0,2 à 0,6%). Ce phénomène est attribué à une réendothélialisation incomplète due au médicament anti-prolifératif et peut-être à la gestion du traitement anti-plaquettaire. Des phénomènes de résistance à l'aspirine ou au clopidogrel commencent en outre à être étudiés. Ce commentaire n'est pas spécifique au traitement de l'angor stable, mais peut également le concerner. Globalement, il faut retenir que le stent médicamenteux comparé au stent métallique réduit fortement la nécessité de réintervention (de 13,2% à 4,2% dans une méta-analyse récente) (Bakapulle 2004) mais ne réduit pas la récurrence d'infarctus ou la mortalité.

Conclusion générale

L'angor stable est un syndrome fréquent pouvant présenter un tableau clinique variable.

Les dérivés nitrés et les β -bloquants constituent la base du traitement symptomatique de l'angor. Il n'est pas nécessaire de proposer des dérivés nitrés 24h sur 24 car les symptômes n'apparaissent qu'à l'effort et non au repos. De cette manière, on prévient l'apparition d'un phénomène de tolérance. Aucune présentation galénique d'administration des dérivés nitrés ne présente une plus-value en ce qui concerne le soulagement de la symptomatologie. En ce qui concerne la molsidomine, il n'existe que peu voire aucune étude correctement réalisée mettant en évidence une plus-value au niveau clinique.

Si le recours aux β -bloquants pour la maîtrise des symptômes est peu soutenu par des preuves, il existe un fort consensus parmi les professionnels en faveur de leur utilisation, en raison de l'effet favorable prouvé de ce traitement sur le pronostic. S'il existe une intolérance aux β -bloquants, on peut recourir aux antagonistes du calcium: vérapamil et diltiazem à un dosage adapté.

Un arrêt de ces médicaments peut être envisagé uniquement en cas de modification du statut vasculaire via revascularisation.

L'aspirine est la véritable pierre angulaire de la prévention médicamenteuse de la morbidité et de la mortalité chez les patients souffrant d'angor. En dépit des données scientifiques solides soutenant cette efficacité, aucun remboursement n'est actuellement prévu par l'assurance soins de santé et indemnités. En cas de risque d'ulcère gastroduodéal, il convient d'envisager l'association de l'aspirine à un inhibiteur de la pompe à protons. Ce n'est qu'en cas d'allergie à l'aspirine que le clopidogrel peut être recommandé en tant que solution de rechange.

Tous les patients atteints d'angor sont éligibles pour les statines en tant que traitement hypolipidémiant.

La prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), de β -bloquants et d'antagonistes du calcium doit être envisagée en fonction du profil de risque de chaque patient. Il convient de tenir compte de la présence ou de l'absence d'une hypertension artérielle, d'un diabète sucré (*1^{er} choix* : IECA, *2^{me} choix* : sartans), d'une insuffisance cardiaque (*1^{er} choix* : IECA, β -bloquants, *2^{me} choix* : sartans), d'une dysfonction du ventricule gauche (*1^{er} choix* : IECA, β -bloquants, *2^{me} choix* : sartans), du statut post-IM (*1^{er} choix* : β -bloquants, IECA, *2^{me} choix* : antagonistes du calcium).

Si, en dépit d'un traitement médicamenteux optimal, les troubles persistent, une coronarographie peut être envisagée dans le but d'une revascularisation.

Au cours des trois premières années, les PCI présentent un avantage par rapport au traitement médicamenteux en ce qui concerne les symptômes, mais pas pour la mortalité, l'infarctus du myocarde et la revascularisation.

L'utilisation des stents ne présente aucun avantage supplémentaire. Les stents médicamenteux réduisent le nombre des ré-interventions par rapport aux stents métalliques. L'association d'aspirine et de clopidogrel pourraient 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 et des lésions significatives affectant 3 vaisseaux, en particulier lorsqu'une diminution de la fonction ventriculaire gauche ou une ischémie ont été mises en évidence.

Outre le traitement médicamenteux et la revascularisation, il convient de préconiser un mode de vie sain comprenant un sevrage tabagique, une activité physique suffisante, une prévention de la surcharge pondérale, des mesures diététiques et une limitation de la consommation d'alcool. Des pathologies associées telles que le diabète sucré et l'hypertension artérielle doivent être corrigées chez les patients souffrant d'angor stable.

Bibliographie

American diabetes association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): s33-s50.

Andreasen F, Boye E, Christoffersen E, Dalsgaard P, Henneberg E, et al. Assessment of verapamil in the treatment of angina pectoris. Eur J Cardiol 1975;2:443-52.

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.

B.I.S. Research Group. Controlled clinical trial of bepridil, propranolol and placebo in the treatment of exercise induced angina pectoris. Fundam Clin Pharmacol 1989;3:597-611.

Bakapulle M.N., Joseph L., Belisle P. et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet, 2004, 364: 583-591.

Balakumaran et al. Molsidomine, an effective long-acting anti-anginal drug. European heart journal 1983;4:655-661.

Berkenboom et al. Oral sustained-release nitroglycerin in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized crossover trial. Am J Cardiol 1984;53:15-17.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR et al for the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 706-17.

Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G for the Ivabradine Investigators Group. Antinaginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817-23.

Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068

CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.

Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal MJ, Chumakova G et al for the CARISA investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309-16.

Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J et al. for the MARISA Investigators. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.

Chan KF. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30:937-952

Chrysant SG, Bittar N. Betaxolol in the treatment of stable angina pectoris. Cardiology 1994;84:316-21.

Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.

Claeys M. Stabiele angor: definitie, epidemiologie, pathologische fysiologie. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor. Consensusvergadering 23 november 2006. Brussel: RIZIV, 2006.

- Cutler NR, Anders RJ, JHee SS, Sramek JJ, Awan NA, et al. Placebo-controlled evaluation of three doses of a controlled-onset, extended-release formulation of verapamil in the treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:1102-6.
- Daly CA, Fox KM, Remme WJ et al. The effects of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA-study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369-1378.
- Dargie HJ, Fox 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: 104-112.
- Dawkins K.D., Grube E., Guagliumi G. et al. Clinical efficacy of polymer based paclitaxel eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomised trial: support for the use of drug eluting stents in contemporary clinical practice (TAXUS VI). *Circulation*, 2005, 112, 3306-3313.
- De Milliano et al. Long-term efficacy of continuous and intermittent use of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;68:857-62.
- Demots H, Glasser SP on behalf of the Transderm-Nitro study group. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:786-93.
- Dennis et al. Beta blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-357.
- DiBianco R, Singh S, Singh JB, Katz R, Bortz R et al. To evaluate the effects of acebutolol on the anginal pattern and exercise tolerance in patients with stable chronic angina. *Circulation* 1980;62:1179-87.
- Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275.
- Effects of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trail II – DAVITII). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
- Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, Thadani U, Weidler DJ et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J* 1995;129:527-35.
- Farnham DJ. Effectiveness of bevantolol in the treatment of angina-a placebo-controlled study. *Angiology* 1986;37(3 Pt 2):226-32.
- Faulhaber HD, Wiegmann I, Lang U, Weinsberg F, Terhaag B. Anti-anginal and anti-ischemic effects of the selective beta-blocker talinolol in patients with stable angina pectoris. *Int J Clin Pharm Ther* 2005;43:63-70.
- Fletcher A, McLoone P, Bulpitt C. Quality of life on angina therapy: a randomized controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate against placebo. *Lancet*, july 2, 1988:4-8.
- Fox K, Pool J, Vos J, Lubsen J on behalf of the Rocket-study group. The effects of nisoldipine on the total ischaemic burden: the results of the Rocket study. *Eur Heart J* 1991;12:1283-7.
- 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: 782-788.
- Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381
- Frances Y, Gagey S, Stalla-Bourdillon A and the Dildurang Study Group. Twenty-four hour efficacy of two dose levels of a once daily sustained-release diltiazem formulation in stable angina: a placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:277-82.

- Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J et al. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 243-250.
- Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi D. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-14.
- Frishman WH, Heiman M, for the nisoldipine multicenter angina study group. Usefulness of oral nisoldipine for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;68:1004-9.
- Gheorghiadu M, Weiner DA, Chakko S, Lessem JN, Klein MD. Monotherapy of stable angina with nifedipine hydrochloride: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J* 1989;10:695-701.
- Glasser SP, Gana TJ, Pascual LG, Albert KS. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J* 2005;149:290.e1-290.e7).
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- Heidenreich et al. Meta-analysis of trials comparing B-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
- Helfand M et al. Drug Class review on beta adrenergic blockers. May 2005. Oregon Evidence-based Practice Center.
- Hirsh J, Bhatt DL. Comparative Benefits of Clopidogrel and Aspirin in High-Risk Patient Populations: Lessons From the CAPRIE and CURE Studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2106-10.
- Holbrook et al. Efficacy, effectiveness, and cost analysis of nitrate therapy for the prevention of angina pectoris. CCOHTA report. August 1996.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434-441.
- Juneau M, Thérioux P, Waters D, for the Canadian multicenter diltiazem study group. Effect of diltiazem slow-release formulation on silent myocardial ischemia in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:30B-35B.
- Kastrati A., Mehilli J., Von Beckerath N. et al. 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. *Journal of American Medical Association*, 2005, 293; 165-171.
- Katz RJ, Levy WS, Buff L et al. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991;83:1271-1277.
- Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 362: 1527-1535.
- Klinke PW, Juneau M, Grace M, Kostuk WJ, Pflugfelder P et al. Usefulness of sustained-release diltiazem for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;64:1249-52.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.

- Messin et al. Acute and chronic effect of molsidomine extended release on exercise capacity in patients with stable angina, a double-blind cross-over clinical trial versus placebo. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1995;25:558-563.
- Messin et al. efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Card* 2005;98:79-89.
- Messin et al. Short- and long-term effects of molsidomine retard and molsidomine nonretard on exercise capacity and clinical status in patients with stable angina: a multicenter randomized double-blind cross-over placebo-controlled trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998;31:271-76.
- Mitdtbo et al. Amlodipine versus slow release metoprolol in the treatment of stable exertional angina pectoris (AMSA). *Scand Cardiovasc J* 2000;34:475-79.
- Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349; 1315-1323.
- Muiesan G, Agabiti-Rosea E, Muiesan L, Romanelli G, Pollavini P, et al. A multicenter trial of transdermal nitroglycerin in exercise-induced angina: individual antianginal response after repeated administration. *American Heart J* 1986;112:233-8.
- Munzel et al. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 2005; 353: 618-628.
- Paciaroni et al. Discontinuous transdermal nitroglycerin as treatment for stable angina in the elderly: a double-blind multicentre study. *European Heart journal* 1991;12:1076-80.
- Parker et al. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-76.
- Parker et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. *Circulation* 1995;91:1368-74.
- Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E 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.
- Pitt B, Byington RP, Furberg C, Hunninghake DB, Mancini J, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-1510.
- Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109: 53-8.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.
- Poole-Wilson PA, Kirwan BA, Voko Z, de Brouwer S, van Dalen FJ, et al. Safety of nifedipine GITS in stable angina: The ACTION trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2006;20:45-54.
- Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
- Rezakovic et al. A randomized placebo controlled, double-blind, crossover trial of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *European Heart Journal* 1988;9:73-81.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statine therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
- Scardi et al. Efficacy of continuous and intermittent transdermal treatment with nitroglycerin in effort angina pectoris: a multicentric study. *International Journal of Cardiology* 1991;32:241-48.

- Scheidt S, Lewinter MM, Hermanovich J, Venkataraman K, Freedman D. Efficacy and safety of nicardipine for chronic, stable angina pectoris: a multicenter randomized trial. *Am J Cardiol* 1986;58:715-21.
- Silber S., Albertsson P., Avilles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2005, 26: 804-847.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-1076.
- Stason et al. Safety of nifedipine in angina pectoris; *Hypertension* 1999; 33: 24-31.
- Steering Committee. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four-hour application of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1991;68:1263-1273.
- Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350; 221-231.
- Studer M, Briel M, Leimensoll B et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730.
- Suttorp M.J., Laarman G.J., Rahel B.M. et al. Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II). A randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 2006, 114; 921-928.
- Svenson P, de Faire U, Sleight P et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28-E32.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
- Taylor SH, Lee P, Jackson N, Cocco G. A double-blind, placebo-controlled, parallel dose-response study of amlodipine in patients with stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17 (Suppl. 1):S46-S49.
- Thadani U, Chrysant S, Gorwit J, Giles T, Archer S et al. Duration of effects of isradipine during twice daily therapy in angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:199-210.
- Thadani U, Glasser S, Bittar N, Beach CL and the diltiazem CD study group. Dose-response evaluation of once-daily therapy with a new formulation of diltiazem for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:9-17.
- Thadani U, Zellner SR, Glasser S, Bittar N, Montoro R. Double-blind, dose-response, placebo-controlled multicenter study of nisoldipine. *Circulation* 1991;84:2398-2408.
- Théroux P, Baird M, Juneau M, Warnica W, Klinke P et al. Effect of diltiazem on symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life and during exercise. *Circulation* 1991;84:15-22.
- The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 385-92.
- The task force on the management of stable angina pectoris of the ESC. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381
- Tzivoni D, Banay S, Botvin S, Zilberman A, Weiss TA, et al. Effects of nisoldipine on myocardial ischemia during exercise and during daily activity. *Am J Cardiol* 1991;67:559-64.
- Van Camp G. Medicamenteuze preventie van de morbiditeit-mortaliteit: antwoorden en commentaar. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor. Consensusvergadering 23 november 2006. Brussel: RIZIV, 2006.

Walker et al. A comparison of nifedipine once daily, isosorbide mononitrate once daily, and isosorbide dinitrate twice daily in patients with chronic stable angina. *Int J Card* 1996;53:117-26.

Weiss R, Ferry D, Pickering E, Smith LK, Dennish G et al. Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina. *Am J Cardiol* 1998;82:927-31.

Yasky et al. Evaluation of the antianginal effect of isosorbide-5-mononitrate in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiology* 1991;79:27-30.

Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-2093.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotenin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.

ANNEXES

ANNEXE I

Table 5 Summary of recommendations for routine non-invasive investigations in evaluation of stable angina

Test	For diagnosis		For prognosis	
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence
Laboratory tests				
Full blood count, creatinine	I	C	I	B
Fasting glucose	I	B	I	B
Fasting lipid profile	I	B	I	B
hs C-reactive protein, homocysteine, lp(a), ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
ECG				
Initial evaluation	I	C	I	B
During episode of angina	I	B		
Routine periodic ECG on successive visits	IIb	C	IIb	C
Ambulatory ECG monitoring				
Suspected arrhythmia	I	B		
Suspected vasopastic angina	IIa	C		
In suspected angina with normal exercise test	IIa	C		
Chest X-ray				
Suspected heart failure or abnormal cardiac auscultation	I	B	I	B
Suspected significant pulmonary disease	I	B		
Echocardiogram				
Suspected heart failure, abnormal auscultation, abnormal ECG, Q waves, BBB, marked ST-changes	I	B	I	B
Previous MI			I	B
Hypertension or diabetes mellitus	I	C	I	B/C
Intermediate or low risk patient not due to have alternative assessment of LV function			IIa	C
Exercise ECG				
First line for initial evaluation, unless unable to exercise/ECG not evaluable	I	B	I	B
Patients with known CAD and significant deterioration in symptoms			I	B
Routine periodic testing once angina controlled	IIb	C	IIb	C
Exercise imaging technique (echo or radionuclide)				
Initial evaluation in patients with uninterpretable ECG	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test (but adequate exercise tolerance)	I	B	I	B
Angina post-revascularization	IIa	B	IIa	B
To identify location of ischaemia in planning revascularization	IIa	B		
Assessment of functional severity of intermediate lesions on arteriography	IIa	C		
Pharmacological stress imaging technique				
Patients unable to exercise	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test due to poor exercise tolerance	I	B	I	B
To evaluate myocardial viability	IIa	B		
Other indications as for exercise imaging where local facilities favour pharmacological rather than exercise stress	II a	B	IIa	B
Non-invasive CT arteriography				
Patients with low probability of disease and non-conclusive or positive stress test	IIb	C		

Recommendations for diagnostic tests in suspected vasospastic angina

Class I

- (1) ECG during angina if possible (level of evidence B)
- (2) Coronary arteriography in patients with characteristic episodic chest pain and ST-segment changes that resolve with nitrates and/or calcium antagonists, to determine the extent of underlying coronary disease (level of evidence B)

Class IIa

- (1) Intracoronary provocative testing to identify coronary spasm in patients with normal findings or non-obstructive lesions on coronary arteriography and the clinical picture of coronary spasm. (level of evidence B)
- (2) Ambulatory ST-segment monitoring to identify ST deviation (level of evidence C)

Risk stratification

The long-term prognosis of stable angina is variable, and the range of treatment options has expanded considerably from simple symptomatic control to potent and often expensive strategies to improve prognosis. When discussing risk stratification in stable angina, risk refers primarily to the risk of cardiovascular death, but the term is often more loosely applied to incorporate cardiovascular death and myocardial infarction, or in some cases even wider combinations of cardiovascular endpoints. The process of risk stratification serves a dual purpose, to facilitate an informed response to queries regarding prognosis from patients themselves, employers, insurers, non-cardiology specialists considering treatment options for comorbid conditions and others and secondly to assist in choosing appropriate treatment.

For certain management options, particularly revascularization and/or intensified pharmacological therapy, prognostic benefit is only apparent in high risk subgroups, with limited if any benefit in those whose prognosis is already good. This mandates identification of those patients at highest risk, and therefore most likely to benefit from more aggressive treatment, early in the assessment of stable angina.

A 10-year cardiovascular mortality of $>5\%$ (0,5% per annum) is determined to be high risk for the purposes of implementing primary prevention guidelines.⁷¹ However, absolute levels of what constitutes high risk and low risk are not clearly defined for those with established cardiovascular disease (CVD).^{72,73} This problem is linked to difficulties in comparing risk prediction systems across different populations, determining the accuracy of individualized predictions of risk, and synthesis of multiple components of risk, often studied separately, into an estimate of risk for an individual. Added to continuously evolving public and professional perceptions of what constitutes high and low risk over the past four to five decades (when many of the initial risk predictors were defined), the reasons for this lack of definition are not easily overcome.

However, while awaiting development of a robust and portable risk prediction model which incorporates all potential aspects of risk stratification, there is an alternative pragmatic approach, based on clinical trial data. The inherent problems with bias when interpreting and generalizing clinical trial data must be recognized, but such data offer an estimate of the levels of absolute risk achievable with modern conventional treatment even in patients with proven vascular disease. This in turn facilitates the estimation of what may be accepted as constituting high, low, and intermediate risks in a contemporary setting for the purposes of determining the threshold for invasive investigation or intensified pharmacological therapy.

The rate of cardiovascular death in the PEACE⁷⁴ study was $<1\%$ per annum, whereas in 'high risk' populations such as in diabetic MICRO–HOPE⁷⁵ population and the IONA⁷⁶ population the annualized cardiovascular mortality rate was $>2\%$. For the purposes of these guidelines, unless qualified differently in the text, if an individual with angina is determined, on the basis of a well-validated risk prediction model, to have annual cardiovascular mortality of $.2\%$ that individual is deemed high risk, whereas an annual cardiovascular mortality of $<1\%$ is considered low risk and $1\text{--}2\%$ intermediate risk.

The clinical evaluation, the response to stress testing, the quantification of ventricular function, and the extent of CAD are the four key pieces of information to stratify patient's risk. Risk stratification generally follows a pyramidal structure, with all patients requiring risk stratification by clinical evaluation as the most basic requirement, proceeding in the majority to non-invasive assessment of ischaemia and ventricular function, and finally coronary arteriography in a selected proportion.

Risk stratification using clinical evaluation

The clinical history and physical examination can provide very important prognostic information. Electrocardiographic can be conveniently incorporated in risk stratification at this level, and the results of the laboratory tests discussed in the previous section may modify risk estimation further.

Diabetes, hypertension, the metabolic syndrome, current smoking, and elevated total cholesterol (untreated or elevated despite treatment) have been shown to be predictive of adverse outcome in patients with stable angina or other populations with established coronary disease. Increasing age is an important factor to consider, as are prior MI,^{77,78} symptoms and signs of heart failure,^{77–79} and the

pattern of occurrence (recent onset or progressive), and severity of angina, particularly if unresponsive to therapy.^{80–82}

Typical angina has been shown to be a significant prognostic factor in patients undergoing coronary arteriography, however, the relation of typical angina to prognosis is mediated by its relation to the extent of coronary disease.

But the pattern of angina occurrence, angina frequency and resting ECG abnormalities are independent predictors of survival and survival free of MI, and may be combined in a simple weighted score (Figure 2) to predict outcome, particularly in the first year after assessment. The effect of angina score on prognosis is not apparent after 3 years and is greatest when ventricular function is maintained.^{72,80}

Physical examination may also help in determining risk.

The presence of peripheral vascular disease (either lower limb or carotid) identifies patients at increased risk of subsequent cardiovascular events in stable angina. In addition, signs related to heart failure (which reflect LV function) convey an adverse prognosis.

Score = angina course × (1 + frequency) + ST/T abnormalities		
stable = 0	(up to 5)	(6 points)
progressive = 1		
nocturnal pain = 2		
unstable = 3		

Figure 2 Prognostic angina score. The pattern of angina occurrence⁸⁰ can be used to predict prognosis.

Patients with stable angina who have resting ECG abnormalities: evidence of prior MI, LBBB, left anterior hemiblock, LVH, second or third degree AV block, or atrial fibrillation (AF) are at greater risk of future cardiovascular events than those with a normal ECG. It is possible that in an unselected population with stable angina the baseline risk is lower than in many of the studies quoted accepting that many of these studies have been conducted in patients referred for further angiographic evaluation.

Recommendations for risk stratification by clinical evaluation, including ECG and laboratory tests, in stable angina

Class I

- (1) Detailed clinical history and physical examination including BMI and/or waist circumference in all patients, also including a full description of symptoms, quantification of functional impairment, past medical history, and cardiovascular risk profile (level of evidence B)
- (2) Resting ECG in all patients (level of evidence B)

Risk stratification using stress testing

Stress testing can take the form of exercise or pharmacological stress with or without imaging. Prognostic information obtained from stress testing relates not only to the detection of ischaemia as a simple binary response, but also the ischaemic threshold, the extent and severity of ischaemia (for imaging techniques), and functional capacity (for exercise testing). Stress testing alone is insufficient to assess risk of future events. Risk stratification with the exercise test should be a part of a process that includes readily accessible data from clinical examination and should not take place in isolation. Thus the stress test is performed to provide additional information regarding the patient's risk status.

Symptomatic patients with suspected or known CAD should undergo stress testing to assess the risk of future cardiac events unless cardiac catheterization is urgently indicated. However, no randomized trials of stress testing have been published, and therefore the evidence base consists of observational

studies only. The choice of initial stress test should be based on the patient's resting ECG, physical ability to perform exercise, local expertise, and available technologies.

Exercise ECG. The exercise ECG has been extensively validated as an important tool in risk stratification in symptomatic patients with known or suspected coronary disease. The prognostic exercise testing markers include exercise capacity and exercise-induced ischaemia (clinical and electrocardiographic). Maximum exercise capacity is a consistent prognostic marker, this measure is at least partly influenced by the extent of rest ventricular dysfunction and the amount of further LV dysfunction induced by exercise.^{29,83} However, exercise capacity is also affected by age, general physical condition, comorbidities, and psychological state. Exercise capacity may be measured by maximum exercise duration, maximum MET level achieved, maximum workload achieved in Watts, maximum heart rate, and double (rate –pressure) product. The specific variable used to measure exercise capacity is less important than the inclusion of this marker in the assessment. In patients with known CAD and normal, or mildly impaired LV function, 5-year survival is higher in patients with a better exercise tolerance.^{29,77,84–86}

Several studies have attempted to incorporate multiple exercise variables into a prognostic score. The clinical value of stress testing is improved considerably by multivariable analysis including several exercise variables in a given patient such as the combination of heart rate at peak exercise, ST-segment depression, the presence or absence of angina during the test, peak workload and ST-segment slope.^{84,87–89}

The Duke treadmill score (DTS) is a well-validated score which combines exercise time, ST deviation, and angina during exercise to calculate the patient's risk.^{84,88} (Figure 3). In the original description of this score in a population with suspected CAD, the two thirds of patients with scores indicating low risk had a 4-year survival rate of 99% (average annual mortality rate 0.25%), and the 4% who had scores indicating high risk had a 4-year survival rate of 79% (average annual mortality rate 5%). The combination of exercise and clinical parameters, with or without the use of scores such as the DTS, has been shown to be an effective method of discriminating between high and low risk groups within a population presenting with known or suspected coronary disease.

<u>Duke treadmill score</u>		
Exercise time in minutes	<i>n</i>	
mm ST-depression × 5	- <i>n</i>	
Angina (not limiting × 4)	- <i>n</i>	
Angina (limiting × 8)	- <i>n</i>	
<u>Risk</u>		<u>1 year mortality</u>
Low risk	≥5	0.25%
Intermediate	4 to -10	1.25%
High	≤ -11	5.25%

Figure 3 Duke treadmill score.⁸⁸

Stress echocardiography. Stress echocardiography may also be used effectively to stratify patients according to their risk of subsequent cardiovascular events^{41,90} and has an excellent negative predictive value,^{91,92} with patients with a negative test having a hard event rate (death or MI) of .05% per year. The risk of future events is influenced both by the number of resting regional wall motion abnormalities and inducible wall motion abnormalities on stress echocardiography, with more resting abnormalities and a greater amount of inducible ischaemia associated with higher risk.³⁸ Identification of a high risk cohort allows for appropriate further investigation and/or intervention.

Stress perfusion scintigraphy. Normal stress myocardial perfusion images are highly predictive of a benign prognosis. Several studies involving thousands of patients have found that a normal stress perfusion study is associated with a subsequent rate of cardiac death and myocardial infarction of .1% per year, which is nearly as low as that of the general population. The only exceptions would appear to be patients with normal perfusion images with either a high-risk treadmill ECG score or severe resting LV dysfunction.⁹³

In contrast, abnormal findings on stress perfusion scintigraphy have been associated with severe CAD and subsequent cardiac events. Large stress-induced perfusion defects, defects in multiple coronary

artery territories, transient post-stress ischaemic LV dilatation, and in patients studied with thallium-201, increased lung uptake on postexercise or pharmacologic stress images are all adverse prognostic indicators.^{46,94}

Exercise stress imaging offers greater prognostic information than pharmacological stress imaging because of the information regarding symptoms, exercise tolerance and haemodynamic response to exercise, which is additive to that obtained from perfusion or echocardiographic data alone.

Recommendations for risk stratification according to exercise stress ECG in stable angina in patients who can exercise

Class I

- (1) All patients without significant resting ECG abnormalities undergoing initial evaluation (level of evidence B)
- (2) Patients with stable coronary disease after a significant change in symptom level (level of evidence C)

Class IIa

- (1) Patients post-revascularization with a significant deterioration in symptomatic status (level of evidence B)

Recommendations for risk stratification according to exercise stress imaging (perfusion or echocardiography) in stable angina in patients who can exercise

Class I

- (1) Patients with resting ECG abnormalities, LBBB, .1 mm ST-depression, paced rhythm, or WPW which prevent accurate interpretation of ECG changes during stress (level of evidence C)
- (2) Patients with a non-conclusive exercise ECG, but intermediate or high probability of disease (level of evidence B)

Class IIa

- (1) In patients with a deterioration in symptoms postrevascularization (level of evidence B)
- (2) As an alternative to exercise ECG in patients, in which facilities, cost, and personnel resources allow (level of evidence B)

Recommendations for risk stratification according to pharmacological stress imaging (perfusion or echocardiography) in stable angina

Class I

- (1) Patients who cannot exercise Other class I and II indications as for exercise stress imaging (perfusion or echocardiography) in stable angina in patients who can exercise, but where local facilities do not include exercise imaging.

Risk stratification using ventricular function

The strongest predictor of long-term survival is LV function. In patients with stable angina as LV EF declines, mortality increases. A resting EF of <35% is associated with an annual mortality rate >3% per year.^{77,79,95,96} Long-term follow up data from the CASS registry showed that 72% of the deaths occurred in the 38% of the population that had either LV dysfunction or severe coronary disease. The 12-year survival rate of patients with ejection fractions .50, 35–49%, and .35% were 73, 54, and 21%, respectively (P, 0.0001). The prognosis of patients with a normal ECG and low-clinical risk for severe CAD is, on the other hand, excellent.⁸² Ventricular function affords additional prognostic information to coronary anatomy.

Clinical evaluation, as outlined earlier may indicate which patients have heart failure, and thus at substantially increased risk for future cardiovascular events. However, the prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction is not inconsiderable^{97–99} and has been reported to be as high as twice that of clinical heart failure, with the presence of ischaemic heart disease a major risk factor for its occurrence.

Ventricular dimensions have been shown to contribute useful prognostic information which is incremental to the results of exercise testing in a stable angina population with 2 year follow-up.¹⁰⁰ In a study of hypertensive patients without angina, the use of echocardiography to assess ventricular structure and function was associated with reclassification from medium/low risk to high risk in 37% of all patients,¹⁰¹ and the European guidelines for the management of hypertension recommend an echocardiogram for patients with hypertension.¹⁰² Diabetic patients with angina also require particular attention. Echocardiography in diabetic individuals with angina has the advantage of identifying LVH and diastolic as well as systolic dysfunction, all of which are more prevalent in the diabetic population.

Thus, an estimation of ventricular function is desirable in risk stratification of patients with stable angina, and an assessment for ventricular hypertrophy (by echocardiography or MRI) as well as assessment of ventricular function is particularly pertinent in patients with hypertension or diabetes. For most other patients, the choice of investigation to determine ventricular function will be dependent on the other tests which have been performed or are planned, or the level of risk estimated by other methods. For example, in a patient who has a stress imaging test it may be possible to estimate ventricular function from this test without additional investigation, or a patient scheduled to have coronary arteriography on the basis of a strongly positive exercise test at low workload, in the absence of prior MI or other indications for echocardiography, may have ventricular systolic function assessed at the time of arteriography.

Recommendations for risk stratification by echocardiographic evaluation of ventricular function in stable angina

Class I

- (1) Resting echocardiography in patients with prior MI, symptoms or signs of heart failure, or resting ECG abnormalities (level of evidence B)
- (2) Resting echocardiography in patients with hypertension (level of evidence B)
- (3) Resting echocardiography in patients with diabetes (level of evidence C)

Class IIa

- (1) Resting echocardiography in patients with a normal resting ECG without prior MI who are not otherwise to be considered for coronary arteriography (level of evidence C)

Risk stratification using coronary arteriography

Despite the recognized limitations of coronary arteriography to identify vulnerable plaques which are likely to lead to acute coronary events, the extent, severity of luminal obstruction, and location of coronary disease on coronary arteriography have been convincingly demonstrated to be important prognostic indicators in patients with angina.^{79,95,103,104}

Several prognostic indices have been used to relate disease severity to the risk of subsequent cardiac events; the simplest and most widely used is the classification of disease into one vessel, two vessel, three vessel, or left main (LM) CAD. In the CASS registry of medically treated patients, the 12-year survival rate of patients with normal coronary arteries was 91% compared with 74% for those with single vessel disease, 59% for those with two vessel disease, and 50% for those with three-vessel disease ($P < 0.001$).⁹⁶ Patients with severe stenosis of the LM coronary artery have a poor prognosis when treated medically. The presence of severe proximal left anterior descending (LAD) disease also significantly reduces the survival rate. The 5-year survival rate with three-vessel disease plus .95% proximal LAD stenosis was reported to be 54% compared with a rate of 79% with three-vessel disease without LAD stenosis.¹⁰⁴

When appropriately used, non-invasive tests have an acceptable predictive value for adverse events. This is most true when the pre-test probability of severe CAD is low. When the estimated annual cardiovascular mortality rate is less than or equal to 1%, the use of coronary arteriography to identify patients whose prognosis can be improved is likely to be inappropriate. In contrast, it is appropriate for patients whose cardiovascular mortality risk is >2% per annum. Decisions regarding the need to proceed to arteriography in the intermediate risk group, those with an annual cardiovascular mortality of 1–2% should be guided by a variety of factors including the patient's symptoms, functional status, lifestyle, occupation, comorbidity, and response to initial therapy.

With increasing public and media interest in available medical technology, widespread access to the internet and other sources of information, patients will often have considerable information regarding investigation and treatment options for their condition. It is the duty of the physician to ensure that the patient is fully informed of their risk and the potential benefits or lack of benefit of any particular procedure and to guide their decision appropriately. Some patients may still consider medical treatment rather than intervention, or an element of doubt regarding diagnosis to be unacceptable regardless of the evidence presented to them. Coronary arteriography should not be performed in patients with angina who refuse invasive procedures, prefer to avoid revascularization, who are not candidates for PCI or CABG, or in whom it will not improve quality-of-life.

Recommendations for risk stratification by coronary arteriography in patients with stable angina

Class I

- (1) Patients determined to be at high risk for adverse outcome on the basis of non-invasive testing even if they present with mild or moderate symptoms of angina (level of evidence B)
- (2) Severe stable angina (Class 3 of Canadian Cardiovascular Society (CCS) Classification, particularly if the symptoms are inadequately responding to medical treatment (level of evidence B)
- (3) Stable angina in patients who are being considered for major non-cardiac surgery, especially vascular surgery (repair of aortic aneurysm, femoral bypass, carotid endarterectomy) with intermediate or high risk features on non-invasive testing (level of evidence B)

Class IIa

- (1) Patients with an inconclusive diagnosis on non-invasive testing, or conflicting results from different non-invasive modalities (level of evidence C)
- (2) Patients with a high risk of restenosis after PCI, if PCI has been performed in a prognostically important site (level of evidence C)

A summary of the recommendations for the routine use of investigations in the evaluation of stable angina, with corresponding levels of evidence related to diagnosis and prognosis, is presented in Tables 5 and 6.

Table 5 Summary of recommendations for routine non-invasive investigations in evaluation of stable angina

Test	For diagnosis		For prognosis	
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence
Laboratory tests				
Full blood count, creatinine	I	C	I	B
Fasting glucose	I	B	I	B
Fasting lipid profile	I	B	I	B
hs C-reactive protein, homocysteine, lp(a), ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
ECG				
Initial evaluation	I	C	I	B
During episode of angina	I	B		
Routine periodic ECG on successive visits	IIb	C	IIb	C
Ambulatory ECG monitoring				
Suspected arrhythmia	I	B		
Suspected vasospastic angina	IIa	C		
In suspected angina with normal exercise test	IIa	C		
Chest X-ray				
Suspected heart failure or abnormal cardiac auscultation	I	B	I	B
Suspected significant pulmonary disease	I	B		
Echocardiogram				
Suspected heart failure, abnormal auscultation, abnormal ECG, Q waves, BBB, marked ST-changes	I	B	I	B
Previous MI			I	B
Hypertension or diabetes mellitus	I	C	I	B/C
Intermediate or low risk patient not due to have alternative assessment of LV function			IIa	C
Exercise ECG				
First line for initial evaluation, unless unable to exercise/ECG not evaluable	I	B	I	B
Patients with known CAD and significant deterioration in symptoms			I	B
Routine periodic testing once angina controlled	IIb	C	IIb	C
Exercise imaging technique (echo or radionuclide)				
Initial evaluation in patients with uninterpretable ECG	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test (but adequate exercise tolerance)	I	B	I	B
Angina post-revascularization	IIa	B	IIa	B
To identify location of ischaemia in planning revascularization	IIa	B		
Assessment of functional severity of intermediate lesions on arteriography	IIa	C		
Pharmacological stress imaging technique				
Patients unable to exercise	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test due to poor exercise tolerance	I	B	I	B
To evaluate myocardial viability	IIa	B		
Other indications as for exercise imaging where local facilities favour pharmacological rather than exercise stress	II a	B	IIa	B
Non-invasive CT arteriography				
Patients with low probability of disease and non-conclusive or positive stress test	IIb	C		

Table 6 Summary of recommendations for revascularization in stable angina

Indication	For prognosis ^a		For symptoms ^b		Studies
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence	
PCI (assuming suitable anatomy for PCI, appropriate risk stratification, and discussion with the patient)					
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy with single vessel disease			I	A	ACME, MASS
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy with multi-vessel disease (non-diabetic)			I	A	RITA 2, VA-ACME
Stable angina with minimal (CCS Class I) symptoms on medication and one-, two-, or three-vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb	C			ACIP
CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification, and discussion with the patient)					
Angina and LM stem disease	I	A	I	A	CASS, European Coronary Surgery study, VA Study, Yusef meta-analysis
Angina and three-vessel disease with objective large ischaemia	I	A	I	A	
Angina and three-vessel disease with poor ventricular function	I	A	I	A	
Angina with two- or three-vessel disease including severe disease of the proximal LAD	I	A	I	A	
Angina CCS Classes I to IV with multi-vessel disease (diabetic)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusef <i>et al.</i> , Hoffman <i>et al.</i>
Angina CCS Classes I to IV with multi-vessel disease (non-diabetic)			I	A	
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy and single-vessel disease including severe disease of the proximal LAD			I	B	MASS
Angina CCS Classes I to IV despite medical therapy and single-vessel disease not including severe disease of the proximal LAD			IIb	B	
Angina with minimal (CCS Class I) symptoms on medication and one-, two-, or three-vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb	C			ACIP

Recommendations for revascularization on symptomatic grounds take into account the range of symptomatic grades for which evidence is available and should be construed in this fashion rather than as a directive to perform revascularization across the entire range of symptomatology.

CCS = Cardiac Canadian Society.

^aPrognosis relates to effects on mortality, cardiac or cardiovascular mortality, or mortality combined with myocardial infarction.

^bSymptom relates to changes in angina class, exercise duration, time to angina on treadmill testing, repeat hospitalization for angina, or other parameters of functional capacity or quality-of-life.

1. Included guidelines

PRODIGY	Prodigy guidance "Angina", last revised april 2003. Link: http://www.prodigy.nhs.uk
ESC	European Society of Cardiology: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. (Fox et al. European Heart Journal 2006;27:1341-1381) Link: http://eurheartj.oxfordjournals.org
NHG	NHG-standaard stabiele angina pectoris (Rutten et al. Huisarts Wet 2004;47:83-95). Link: http://nhg.artsennet.nl
ACC / AHA	ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. Link: http://www.acc.org/

2. Levels of evidence/recommendations

PRODIGY	Grade of recommendations	
	A:	At least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation (evidence level-I) without extrapolation
	B:	Well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation (evidence levels II or III); or extrapolated from level-I evidence
	C:	Expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities (evidence level IV). This grading indicates that directly applicable clinical studies of good quality are absent or not readily available
ESC	Classes of recommendation:	
	I:	Evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure/treatment is beneficial, useful, and effective
	II:	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment or procedure
	IIa:	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy
	IIb:	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion;
	III:	Evidence or general agreement that the treatment or procedure is not useful / effective and in some cases may be harmful
	Levels of evidence:	
A:	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	
B:	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies	
C:	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries	
NHG	no levels of evidence / recommendations	
ACC / AHA	Classes of recommendation:	
	I:	Conditions for which there is evidence or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective.
	II:	Conditions for which there is conflicting evidence or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
	IIa:	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
	IIb:	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
	III:	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful / effective and in some cases may be harmful.
	Levels of evidence:	
A:	data derived from multiple randomized clinical trials with large numbers of patients and intermediate	
B:	data were derived from a limited number of randomized trials with small numbers of patients, careful analyses of nonrandomized studies, or observational registries.	
C:	when expert consensus was the primary basis for the recommendation.	

3. Topic

Prodigy	Primary Care management of people with stable angina
ESC	Management of stable angina (both primary and secondary care)
NHG	Stable angina pectoris (primary care)
ACC / AHA	Management of patients with chronic stable angina (both primary and secondary care)

4. Recommendations:

4.1. Lifestyle interventions (therapy of specific co-morbidities not included)

Prodigy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Advise to stop smoking (B); nicotine replacement therapy is recommended as part of a smoking cessation programme (B) 2. Modification of diet (B) 3. Encourage all obese and overweight people to lose weight towards a Body Mass Index (BMI) <25 (C) 4. Increase aerobic exercise levels (B). Actively involve people in decisions about their exercise levels in order to improve perseverance (B) 5. Limit alcohol consumption to three units per day for men, and two units per day for women (B) 6. Give education about heart attacks (C)
ESC	<ol style="list-style-type: none"> 1. Advise to stop smoking 2. 'Mediterranean' diet 3. Weight reduction 4. Alcohol in moderation may be beneficial, excessive consumption is harmful 5. Fish oils rich in mega-3-fatty acids 6. Physical activity <p>No levels of evidence.</p>
NHG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Advise to stop smoking 2. Physical training program 3. Healthy diet 4. Weight reduction 5. Limit alcohol consumption to two units a day
ACC / AHA	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Smoking cessation therapy. (B) 2. Comprehensive cardiac rehabilitation program (including exercise). (B) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weight reduction in obese patients in the absence of hypertension, hyperlipidemia, or diabetes mellitus. (C) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intervention directed at psychosocial stress reduction. (C) <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Garlic (<i>Allium sativum</i>). (C)

4.2. Recommendations: pharmacological therapy to improve prognosis

Prodigy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low-dose aspirin (75 mg/d) unless contraindicated (A). 2. Clopidogrel is an alternative for someone allergic to aspirin (A). 3. High risk of gastrointestinal adverse effects or a history of dyspepsia with low-dose aspirin: aspirin 75 mg + proton pump inhibitor. Clopidogrel alone instead of low-dose aspirin is an alternative option. 4. Hypercholesterolemia: dietary measures, statin if required. There is a case for lowering lipid levels in people with established coronary heart disease, whatever their baseline lipid level. There are significant financial implications of implementing this policy. 5. ACE inhibitor for someone with left ventricular dysfunction 6. β-blockers and ACE inhibitors to people who have had a MI. 7. Warfarin (or aspirin) for someone over 60 years old who also has atrial fibrillation.
ESC	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirin 75 mg daily in all patients without specific contraindications (ie active GI bleeding, aspirin allergy or previous aspirin intolerance) (A) 2. Statin therapy for all patients with coronary disease (A) 3. ACE-inhibitor therapy in patients with coincident indications for ACE-inhibition, such as hypertension, heart failure, LV dysfunction, prior MI with LV dysfunction, or diabetes (A) 4. Oral β-blocker therapy in patients post-MI or with heart failure (A) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACE-inhibitor therapy in all patients with angina and proven coronary disease (B) 2. Clopidogrel as an alternative antiplatelet agent in patients with stable angina who cannot take aspirin eg Aspirin allergic (B) 3. High-dose statin therapy in high risk (.2% annual CV mortality) patients with proven coronary disease (B) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrate therapy in patients with low HDL and high triglycerides who have diabetes or the metabolic syndrome (B)
NHG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirin in all patients 2. Adequate treatment of co-morbidities (hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus) <p>No levels of evidence / recommendation</p>
ACC / AHA	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirin in the absence of contraindications. (A) 2. Beta-blockers as initial therapy in the absence of contraindications in patients with prior MI (A) or without prior MI. (B) 3. ACE inhibitor in all patients with coronary artery disease who also have diabetes and/or left ventricle systolic dysfunction. (A) 4. Low-density lipoprotein-lowering therapy in patients with documented or suspected coronary artery disease and LDL cholesterol greater than 130 mg per dl, with a target LDL of less than 100 mg per dl. (A) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clopidogrel when aspirin is absolutely contraindicated. (B) 2. In patients with documented or suspected coronary artery disease and LDL cholesterol 100 to 129 mg per dl, several therapeutic options are available: (B) <ol style="list-style-type: none"> a. Lifestyle and/or drug therapies to lower LDL to less than 100 mg per dl. b. Weight reduction and increased physical activity in persons with the metabolic syndrome c. Institution of treatment of other lipid or non lipid risk factors; consider use of nicotinic acid or fibric acid for elevated triglycerides or low HDL cholesterol. 3. ACE inhibitor in patients with coronary artery disease or other vascular disease. (B) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Low-intensity anticoagulation with warfarin in addition to aspirin. (B) <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dipyridamole. (B) 2. Chelation therapy. (B)

4.3. Recommendations: pharmacological treatment of symptoms and ischaemia

GUIDELINE	
Prodigy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sublingual nitroglycerin to abort attacks or to provide a short period of prophylaxis while undertaking activities likely to precipitate an angina attack. People should be advised to seek urgent medical help if the pain persists after three doses over 15 minutes (GPP). 2. A β-blocker is the preferred treatment when regular symptom control is required (unless contraindicated) (B). Warn the person not to stop β-blockers suddenly or to allow them to run out (B). 3. There is no clear choice of treatment when a β-blocker cannot be taken. Options include a rate-limiting calcium-channel blocker (verapamil or diltiazem); a long-acting dihydropyridine calcium-channel blocker (e.g. modified-release nifedipine); a nitrate; or a potassium-channel activator (C). Short-acting dihydropyridines can cause tachycardia in some people, and should be avoided. 4. If symptom control is poor with maximum tolerated monotherapy, try dual therapy. For a beta-blocker, the recommended choices are: <ol style="list-style-type: none"> a) + long-acting dihydropyridine. Diltiazem can be considered, but should be used with caution (increased risk of bradycardia). Do not use verapamil with a beta-blocker (increased risk of bradycardia and heart failure). b) + isosorbide mononitrate or a potassium-channel activator (nicorandil) (when intolerance for long-acting dihydropyridines or diltiazem) 5. When a beta-blocker is contraindicated or not tolerated, the recommended options for combination therapy: <ol style="list-style-type: none"> a) Calcium-channel blocker: + isosorbide mononitrate or a potassium-channel activator (nicorandil). b) Nitrate: + calcium-channel blocker or a potassium-channel activator. 6. There is no evidence that addition of a third drug improves symptom control.
ESC	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Provide short-acting nitroglycerin for acute symptom relief and situational prophylaxis, with appropriate instructions on how to use the treatment (B) 2. Test the effects of a β-1 blocker, and titrate to full dose; consider the need for 24 h protection against ischaemia (A) 3. In case of β-blocker intolerance or poor efficacy attempt monotherapy with a calcium channel blocker (level of evidence A), long acting nitrate (C), or nicorandil (C) 4. If the effects of β-blocker monotherapy are insufficient, add a dihydropyridine calcium channel blocker (B) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In case of β-blocker intolerance try sinus node inhibitor (ivabradine) (B) 2. If CCB monotherapy or combination therapy (CCB with β-blocker) is unsuccessful, substitute the CCB with a long-acting nitrate or nicorandil. Be careful to avoid nitrate tolerance (C) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metabolic agents (trimetazidine, ranolazine) may be used where available as add on therapy, or as substitution therapy when conventional drugs are not tolerated (B)

NHG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Isosorbide dinitrate 5 mg sublingually, to abort attacks (alternative: 0.4 mg nitroglycerine spray). Also as prophylactic treatment. 2. For regular symptom control, a cardioselective β-blocker is the first choice treatment. 3. In case of intolerance or contra-indications with β-blockers: long-acting nitrates. 4. In case of intolerance with both β-blockers and long-acting nitrates: dihydropyridines, diltiazem or verapamil are indicated. 5. If monotherapy is insufficient, use a combination: <ol style="list-style-type: none"> a) First choice: β-blockers + nitrates b) In case of intolerance or contra-indications: other combinations. If a β-blocker is combined with a calcium antagonist, it is best to choose a long-acting dihydropyridine (β-blocker + verapamil or diltiazem can cause bradycardia, AV-block and heart failure). <p>No levels of evidence / recommendation</p>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ACC / AHA	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β-blockers as initial therapy in the absence of contraindications in patients with prior MI (A) or without prior MI. (B) 2. Sublingual nitroglycerin or nitroglycerin spray for the immediate relief of angina. (B) 3. Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine calcium antagonists should be avoided) or long-acting nitrates as initial therapy for reduction of symptoms when β-blockers are contraindicated. (B) 4. Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine calcium antagonists should be avoided) or long-acting nitrates in combination with β-blockers when initial treatment with β-blockers is not successful. (B) 5. Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine calcium antagonists should be avoided) and long-acting nitrates as a substitute for β-blockers if initial treatment with β-blockers leads to unacceptable side effects. B <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Long-acting nondihydropyridine calcium antagonists instead of β-blockers as initial therapy. (B)
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.4. Recommendations for revascularization with PCI and CABG

Prodigy	<i>Prodigy does not give guidelines for the use of invasive strategies, as it is intended for Primary Care only. Instead they give guidelines for referral in case of unstable angina, failure of therapy, etc.</i>
ESC	<p>→ Revascularization to improve prognosis in patients with stable angina</p> <p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CABG for significant Left Main (LM) coronary artery disease (CAD) or its equivalent (i.e. severe stenosis of ostial / proximal segment of left descending and circumflex coronary arteries) (A) 2. CABG for significant proximal stenosis of three major vessels, particularly in those patients with abnormal left ventricle function, or with early or extensive reversible ischaemia on functional testing (A) 3. CABG for single or two vessel disease with high grade stenosis of proximal Left Anterior Descending (LAD) with reversible ischaemia on non-invasive testing (A) 4. CABG for significant disease with impaired left ventricle function and viability demonstrated by non-invasive testing (B) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CABG for single- or two-vessel CAD without significant proximal Left Anterior Descending (LAD) stenosis in patients who have survived sudden cardiac death or sustained ventricular tachycardia (B) 2. CABG for significant three vessel disease in diabetics with reversible ischaemia on functional testing (C) 3. PCI or CABG for patients with reversible ischaemia on functional testing and evidence of frequent episodes of ischaemia during daily activities (C) <p>→ Revascularization to improve symptoms in patients with stable angina</p> <p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CABG for multivessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy, in whom risks of surgery do not outweigh potential benefits (A) 2. PCI for single vessel disease technically suitable for percutaneous revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy, in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A) 3. PCI for multivessel disease without high risk coronary anatomy, technically suitable for percutaneous revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy and in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A) <p>Class IIa</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. PCI for single vessel disease technically suitable for percutaneous revascularization in patients with mild to moderate symptoms which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A) 2. CABG for single vessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with moderate to severe symptoms not controlled by medical therapy, in whom operative risk does not outweigh potential benefit (A) 3. CABG in multivessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with mild to moderate symptoms, which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom operative risk does not outweigh potential benefit (A) 4. PCI for multivessel disease technically suitable for percutaneous revascularization in patients with mild to moderate symptoms, which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom procedural risks do not outweigh potential benefits (A)
	Class IIb
	<ol style="list-style-type: none"> 1. CABG in single vessel disease technically suitable for surgical revascularization in patients with mild to moderate symptoms, which are nonetheless unacceptable to the patient, in whom operative risk is not greater than estimated annual mortality (B)

NHG	<i>NHG does not give guidelines for the use of invasive strategies, as it is intended for Primary Care only. Instead they give guidelines for referral in case of unstable angina, failure of therapy, etc.</i>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ACC / AHA	<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CABG for patients with significant left main coronary disease. (A) 2. CABG for patients with three-vessel disease. The survival benefit is greater in patients with abnormal left ventricle function (ejection fraction less than 50%). (A) 3. CABG for patients with two-vessel disease with significant proximal Left Anterior Descending (LAD) CAD and either abnormal LV function (ejection fraction less than 50%) or demonstrable ischemia on non-invasive testing. (A) 4. PCI for patients with two- or three-vessel disease with significant proximal LAD coronary artery disease, who have anatomy suitable for catheterbased therapy and normal LV function and who do not have treated diabetes. (B) 5. PCI or CABG for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD coronary artery disease but with a large area of viable myocardium and high-risk criteria on non-invasive testing. (B) 6. CABG for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD coronary artery disease who have survived sudden cardiac death or sustained ventricular tachycardia. (C) 7. In patients with prior PCI, CABG or PCI for recurrent stenosis associated with a large area of viable myocardium or high-risk criteria on noninvasive testing. (C) 8. PCI or CABG for patients who have not been successfully treated by medical therapy (see text) and can undergo revascularization with acceptable risk. (B) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Repeat CABG for patients with multiple saphenous vein graft stenoses, especially when there is significant stenosis of a graft supplying the LAD. It may be appropriate to use PCI for focal saphenous vein graft lesions or multiple stenoses in poor candidates for reoperative surgery. (C) 2. Use of PCI or CABG for patients with one- or two-vessel coronary disease without significant proximal LAD disease but with a moderate area of viable myocardium and demonstrable ischemia on noninvasive testing. (B) 3. Use of PCI or CABG for patients with one-vessel disease with significant proximal LAD disease. (B) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Compared with CABG, PCI for patients with two- or three-vessel disease with significant proximal LAD 2. coronary artery disease, who have anatomy suitable for catheter-based therapy, and who have treated diabetes or abnormal LV function. (B) 3. Use of PCI for patients with significant left main coronary disease who are not candidates for CABG. (C) 4. PCI for patients with one- or two-vessel CAD without significant proximal LAD CAD who have survived sudden cardiac death or sustained ventricular tachycardia. (C)
-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Class III

1. Use of PCI or CABG for patients with one- or two- vessel CAD without significant proximal LAD coronary artery disease, who have mild symptoms that are unlikely due to myocardial ischemia, or who have not received an adequate trial of medical therapy and
 - a. have only a small area of viable myocardium or
 - b. have no demonstrable ischemia on non-invasive testing. (C)
2. Use of PCI or CABG for patients with borderline coronary stenosis (50% to 60% diameter in locations other than the left main coronary artery) and no demonstrable ischemia on noninvasive testing. (C)
3. Use of PCI or CABG for patients with insignificant coronary stenosis (less than 50% diameter). (C)
4. Use of PCI in patients with significant left main coronary artery disease who are candidates for CABG. (B)

4.5. Recommendations: authors' general conclusions

Prodigy	No formulation of general conclusions
ESC	<ol style="list-style-type: none"> 1. In terms of specific pharmacological therapy, short acting nitrates, when tolerated, may be used to provide acute symptomatic relief. In the absence of contraindications or intolerance, patients with stable angina pectoris should be treated with aspirin (75 mg/day) and statin therapy. A β-blocker should be used first line, or alternatively a calcium channel blocker or long acting nitrate may be used to provide anti-anginal effects, as described earlier, with additional therapy as necessary. ACE-inhibition is indicated in patients with co-existing ventricular dysfunction, hypertension or diabetes, and should be considered in patients with other high-risk features. β-blockers should be recommended in all post-MI patients and in patients with left ventricle dysfunction, unless contraindicated 2. Anti-anginal drug treatment should be tailored to the needs of the individual patient, and should be monitored individually. The dosing of one drug should be optimized before adding another one, and it is advisable to switch drug combinations before attempting a three drug regimen 3. If not undertaken for further prognostic evaluation, coronary arteriography should be undertaken when symptoms are not satisfactorily controlled by medical means, with a view to revascularization 4. PCI is an effective treatment for stable angina pectoris, and is indicated for patients with angina not satisfactorily controlled by medical treatment when there are anatomically suitable lesions. Restenosis continues to be a problem, which has been diminished by advances in stenting technology. There is no evidence that PCI reduces the risk of death in patients with stable angina compared with medical or surgical therapy 5. CABG is highly effective in relieving the symptoms of stable angina and reduces the risk of death over long-term follow-up in particular subgroups of patients, such as those with LM stem stenosis, proximal Left Anterior Descending (LAD) stenosis, and three vessel disease, especially if left ventricle function is impaired 6. There is evidence that some gaps remain between best practice and usual care in the management of stable angina. Specifically, many individuals with stable angina are not referred for functional testing to confirm the diagnosis and determine prognosis. Furthermore, there is variability in rates of prescription of statins and aspirin. Because of the wide variations in the quality of care afforded to sufferers from angina, there is a strong case for auditing several components of the management of the condition. As is the practice in some countries, local, regional, or national registers of the outcome of PCI and surgery should be created and maintained.
NHG	No formulation of general conclusions
ACC / AHA	No formulation of general conclusions

ANNEXE IV

Définitions des hémorragies de Gusto (N Eng J Med 1993; 329 : 673-682)

- fatal bleeding;
- primary intracranial hemorrhage;
- severe bleeding:
 - bleeding that caused hemodynamic compromise requiring blood or fluid replacement, inotropic support or surgical intervention;
- moderate bleeding:
 - bleeding that led to transfusion but did not meet the criteria for severe bleeding.