

Histoire de l'angor : comment démontrer qu'un traitement est efficace ?

Dr Ph. Meurin

Avant la fin du XVIII^e siècle, l'espérance de vie moyenne était trop brève pour qu'un médecin puisse observer de nombreux cas d'angine de poitrine et en faire la description. Ainsi, seules quelques observations éparses ont été décrites (de façon incomplète) depuis l'Antiquité¹ ou au Moyen-âge, en particulier semble-t-il chez quelques moines gros mangeurs...

Avec la révolution industrielle, on vit monter en puissance un personnage nouveau et épidémiologiquement intéressant : le bourgeois.

Ses signes de réussite étaient aussi des facteurs de risque coronaire : les poignées d'amour et le tabagisme (symbole de luxe à l'époque), ainsi qu'une espérance de vie plus importante en raison d'un meilleur accès aux soins. C'est ainsi qu'il fallut attendre 1768 pour assister à la description princeps de "*l'angina pectoris*" par William Heberden devant le collège royal des médecins de Londres.

L'importance du nombre de cas observés (n = 20) permettait une description précise des symptômes, y compris du caractère angoissant de la douleur "*which seems as if it would extinguish life if it were to increase or continue*" (autrement dit avec sensation de mort imminente).

L'étiologie de la douleur reste en revanche inconnue, et l'on évoque plutôt une pathologie d'origine pulmonaire.

Quatre ans plus tard, quelques semaines après la publication de l'article rédigé à partir de cette communication², un marchand anglais reconnaissant les symptômes décrits, justement inquiet (l'article se terminant par une alarmante succession de morts subites), contacte Heberden. Le marché passé entre eux est alors le suivant : à sa mort, on préviendra Heberden qui pourra immédiatement réaliser une autopsie :

on connaîtra ainsi la cause de l'angine de poitrine. Et les choses se passent comme prévu : Hunter, Heberden et Jenner dissèquent le cadavre... à l'exception des coronaires dont ils n'ont pas imaginé qu'elles pouvaient être responsables de la pathologie³. Il faudra encore attendre un peu pour connaître l'étiologie de l'angor.

Ce n'est que vers 1780 que Jenner attribuera le premier les symptômes angineux à une origine coronaire : "*Mon couteau rencontra quelque chose de si dur que la lame en fut ébréchée. Je me revois encore à ce moment, levant la tête vers le plafond de la salle d'autopsie qui était vétuste et s'effritait. Je pensais qu'un fragment de plâtre s'était détaché... mais, à un examen plus approfondi, je m'aperçus que ce fragment pierreux n'était autre que les coronaires, transformées en de véritables tuyaux ossifiés*"⁴.

Malgré ces progrès très rapides (vingt ans pour passer de la description de la maladie à l'évocation de son origine coronaire), il faudra encore plus de 100 ans pour pouvoir affirmer définitivement l'origine de la maladie. En effet, en raison (entre autres) des nombreuses irradiations (mâchoire, bras gauche...) de la douleur angineuse, de multiples théories "nerveuses" verront le jour (névrose, névrite...). Finalement, Potain⁵ (par analogie avec la claudication intermittente des membres inférieurs) puis Gallavardin⁶ achèvent de démontrer l'origine ischémique de la maladie.

1850-1965 : la grande misère de la thérapeutique : traitement = placebo ?

L'histoire des traitements antiangineux évolue parallèlement à l'histoire de l'effet placebo. En effet, quel terrain idéal ! La douleur ne survient quasiment jamais en face du clinicien, il s'agit donc d'un signe d'interrogatoire, elle peut être provoquée inconsciemment par le malade (en augmentant l'intensité de l'exercice pratiqué) ou au contraire évitée (en s'autolimitant dans la vie quotidienne), pouvant ainsi faire croire, à tort, à l'efficacité d'un traitement. De plus, il s'agit d'un symptôme d'origine cardiaque, très anxiogène, et, aujourd'hui encore, la douleur thoracique correctement mise en scène par le patient lors d'une contrariété, suivie de l'utilisation théâtralisée d'un comprimé de trinitrine sublinguale peut être suivie de bénéfices secondaires indéniables.

Ainsi, avant les essais cliniques, et en particulier avant la comparaison à un placebo, les traitements les plus loufoques ont été essayés : en 1853, Duchenne de Boulogne présente le traitement faradique de l'angine de poitrine : *"Je provoquai un second accès en faisant marcher M. P. et j'appliquai sur un mamelon l'extrémité de deux fils métalliques excitateurs qui communiquent avec les conducteurs de mon appareil d'induction gradué au maximum et marchant avec des intermittences très rapides. À l'instant où l'excitation du mamelon fut produite, il jeta un si grand cri, que je dus interrompre le courant. La douleur avait été atroce, mais seulement instantanée, et à ma grande surprise, avec la douleur artificielle que j'avais provoquée, avait aussi complètement disparu la douleur de l'angine"*. Il s'agit là, semble-t-il d'une très bonne illustration de la théorie de la porte ou "gate control" : tapez-moi sur la tête et je n'aurai plus mal au pied !

■ Les traitements médicamenteux

Le premier traitement médicamenteux de la crise d'angor (et jusqu'à présent à peu près le seul) est utilisé pour la première fois par Brunton⁹ et Murell en 1878.

L'inconvénient de la nitroglycérine est sa brièveté d'action. Il faut attendre les années cinquante pour voir arriver sur le marché des dérivés nitrés à longue durée d'action¹⁰ : dinitrate d'isosorbide puis mononitrate d'isosorbide. Cependant, leur efficacité à long terme est remise en cause dès 1973¹¹ en

raison du risque d'échappement thérapeutique. Cette tolérance à la nitroglycérine est très anciennement connue. Bright l'a décrite en 1914 chez des ouvriers travaillant dans les fabriques d'explosifs : l'exposition quotidienne à la nitroglycérine entraîne d'emblée une céphalée qui régresse en 3-4 jours. Un week-end ou quelques jours de vacances suffisent pour que le retour au travail soit à nouveau pénible. Les ouvriers savent qu'en imprégnant de nitroglycérine la bande intérieure de la coiffure qu'ils portent en dehors de l'atelier, ils préviennent la réapparition des céphalées¹². Logiquement, l'administration à forte dose en une seule prise quotidienne permet de diminuer cette accoutumance.

De 1870 à 1965, de nombreux traitements ont fait la "preuve" de leur efficacité, mais sur un seul critère : la fréquence des crises d'angor, et cette efficacité disparaissait toujours dès que l'on comparait la nouvelle molécule à un placebo. Il en est ainsi de la théophylline au chloroforme en passant par la vitamine E et la cocaïne¹³. Voici comment Bouvain décrit l'image de marque des traitements antiangineux à la fin des années trente : *"Un médecin des hôpitaux réputé pour son esprit caustique affirmait avoir mis au point une technique de prescription originale, simple et efficace. Après avoir soigneusement examiné son malade, il le faisait asseoir en face de lui. Il s'installait à son bureau, répondait aux questions, donnait des conseils d'hygiène générale... Derrière lui se trouvait une armoire grande ouverte dans laquelle étaient entassés pêle-mêle, des centaines d'échantillons de spécialités de toutes sortes. La consultation terminée, passant son bras derrière son dos sans se retourner, il prenait au hasard deux ou trois boîtes qui lui tombaient sous la main. Ces médicaments vous soulageront rapidement disait-il..."*

■ Les traitements chirurgicaux

Il en va de même pour les traitements chirurgicaux : ainsi la ligature des artères mammaires internes sembla un temps intéressante (par quel mécanisme ?), jusqu'à ce que des chirurgiens, à l'esprit scientifique mais peu éthique, décident de réaliser un essai chirurgical en double aveugle : tous les patients subissaient une incision cutanée bilatérale, mais seulement la moitié (après randomisation) "bénéficiaient" de la ligature artérielle. Les résultats étaient spectaculaires. Tous les patients non ligaturés, et 76 % des patients ligaturés, rapportaient une nette diminution de la fréquence des crises d'angor : on avait ainsi démontré que la ligature des artères mammaires était aussi efficace qu'une simple incision cutanée¹⁴...

Dans les années soixante, l'intervention de Vineberg consistait à implanter directement l'artère mammaire interne

dans le muscle cardiaque. Dix à 15 000 interventions furent réalisées avec une mortalité de 5 %, sans que l'on puisse démontrer une amélioration de la vascularisation myocardique par angiographie¹³.

De 1965 à nos jours : traitement > placebo

L'angor restait donc une maladie grave devant laquelle la médecine était considérée comme impuissante. Enfin, vint l'heure des essais thérapeutiques modernes et la découverte de nouvelles molécules antiangineuses. Pour tenter de rendre les traitements moins folkloriques, il fallait comparer les molécules testées à un placebo. Le tableau I indique la date de la première étude respectant ce critère pour chaque traitement antiangineux. À sa lecture, on observe que ces traitements sont utilisés depuis déjà plus de 30 ans à l'exception du nicorandil (agoniste des canaux potassiques) et de la trimétazidine (antiangoreux à mode d'action métabolique) qui ont démontré leur efficacité dans les années quatre-vingt. Depuis, les critères d'efficacité des médicaments antiangineux se sont encore affinés, et les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament sont de démontrer une efficacité contre placebo sur les critères suivants : seuil ischémique (délai d'apparition du sous-décalage de ST de 1 mm à l'effort), durée totale de l'effort et fréquence des crises angineuses¹⁴. Nous pouvons ainsi enfin considérer que ces médicaments sont testés sur des critères fiables, et tous les antiangoreux encore commercialisés répondent à ces exigences.

Tableau I - Études d'efficacité contre placebo : date de première publication.

	Date
Trinitrine sublinguale	Aucune étude (inutile)
Trinitrine retard	1973 ¹⁷
Bêtabloquants	1971 ¹⁸
Inhibiteurs calciques (vérapamil)	1968 ¹⁹
Nicorandil	1986 ²⁰
Trimétazidine	1986 ²¹

Les techniques de revascularisation myocardique se sont développées parallèlement aux traitements. Le premier pontage aortocoronaire a été réalisé par Favaloro²² mais il a fallu attendre 1990 pour démontrer une amélioration de la survie des patients pontés (en cas de dysfonction ventriculaire

gauche ou de lésions tritrunculaires). La première angioplastie coronaire est réalisée par Gruentzig en 1977 ; depuis cette date, cette technique a largement démontré son efficacité dans le traitement symptomatique de l'angor stable mais sans amélioration démontrée de la survie²³ en dehors de la phase aiguë.

Si l'on s'attarde sur le traitement médicamenteux de l'angor stable, depuis 15 ans, la seule nouveauté a été une remise en question : l'association des médicaments entre eux correspond-elle à une bonne stratégie ?

Il est très difficile de l'affirmer et les résultats des études sont contradictoires. Notons cependant que l'étude TIBET²⁴, la plus importante en termes d'effectifs, ne permet pas d'affirmer la supériorité d'une association bêtabloquant + inhibiteur calcique par rapport à une monothérapie par bêtabloquant ou par inhibiteur calcique à doses efficaces. Ceci tient peut-être au fait que ces deux types de molécules ont finalement des modes d'action voisins qui aboutissent à une diminution de la consommation en oxygène par le myocarde. En revanche, très récemment, l'étude Trimpol II²⁵ a démontré l'intérêt d'associer la trimétazidine à un bêtabloquant ; en effet, les mécanismes d'action de ces deux médicaments étant radicalement différents, on pouvait supposer (ce que confirment les résultats de cette étude) que leurs effets s'additionnent.

Les années quatre-vingt-dix ont été marquées par la publication des grands essais de mortalité mais, comme on peut le voir dans le tableau II, aucun médicament antiangineux n'a pu démontrer une quelconque baisse de la mortalité à l'exception des bêtabloquants, et encore, uniquement chez les patients aux antécédents d'infarctus²⁶.

Tableau II - Études de mortalité dans l'angor stable.

	Angor	Postinfarctus
Aspirine	SAPAT 1992 ²⁷	Antiplatelets trialist's 1988 ²⁸
Statines	4 S (simvastatine) 1994 ²⁹	
Clopidogrel	CAPRIE 1996 ³⁰	
IEC	Aucune publication Europa (perindopril) ?	SAVE (captopril) 1992 ³¹
Bêtabloquants	Aucune publication	Méta-analyse de Yusuf 1985 ³²
Pontages	CASS 1990 ³³	

Il faut donc associer les médicaments qui n'améliorent pas les symptômes mais qui augmentent la survie (aspirine, IEC, statines) et les médicaments qui ont pour objectif de soulager les patients (dérivés nitrés retard, nicorandil, trimétazidine, inhibiteurs calciques), ce qui reste fondamental en pratique quotidienne.

En raison de leur appartenance aux deux catégories, les bêtabloquants sont souvent prescrits en première intention.

Conclusion

Il est difficile de prouver l'efficacité des traitements antiangoreux en raison de la place importante de l'effet placebo dans cette pathologie. Ceci explique que les traitements utilisés pendant 200 ans nous paraissent aujourd'hui très souvent inutiles.

Depuis la reconnaissance de l'importance de l'effet placebo et depuis la publication des Recommandations de l'Agence Européenne du Médicament concernant l'évaluation des médicaments de l'angor (1996), on peut considérer que les médicaments utilisés répondent aux exigences de la médecine fondée sur les preuves. Les derniers doutes concernent les associations médicamenteuses de molécules antiangineuses qui n'ont pas fait clairement la preuve de leur efficacité car ces produits à mode d'action hémodynamique (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés et apparentés) ont des modes d'action voisins qui aboutissent tous à une diminution de la consommation en oxygène.

En revanche, une large étude récente a démontré l'utilité de l'association de deux molécules à mode d'action radicalement différent : un bêtabloquant (métoprolol) et un antiangoreux à mode d'action métabolique (trimétazidine).

Références

- 1 - Penso G. *La médecine romaine*. Paris, Éditions Du Costa, 1984.
- 2 - Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans. College of the physicians of London* 1772.
- 3 - Kligfield P, Filutowski K. "Dr Anonymous" unmasked: resolution of an eighteenth century mystery in the history of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;75:1166-1169.
- 4 - Seguin JR. Edward Jenner et la découverte de l'origine coronaire de l'angine de poitrine. *Arch Mal Cœur*. 1985;6:967-970.
- 5 - Potain P. *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*. Paris, France: Masson, 1869.
- 6 - Gallavardin L. Précis des maladies du cœur et de l'aorte. Coll. Tetut p. 605 Paris 1908.
- 7 - Regnier C, Lefebvre T. Au cœur de l'angor. Histoire des idées, de l'angine de poitrine à l'ischémie myocardique. Synthelabo ed. Paris 1994 (93 pages).
- 8 - Nathan PN. The gate control theory of pain. *Critical Review Brain*. 1976;99:123-158.
- 9 - Brunton TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*. 1867;2:97-98.
- 10 - Berlin R. Historical aspects of nitrate therapy. *Drugs*. 1987; 33(suppl. 4):1-4.
- 11 - Stige AA, Fink GB. Prophylactic therapy of angina pectoris with organic nitrates: relationship of drug efficacy and clinical experimental design. *J Clin Pharmacol*. 1973;13:244-250.
- 12 - Scharzt J, Spach MO. Les médicaments de l'angine de poitrine. Paris, Masson, 1994 (369 pages).
- 13 - Bleich HL, Moore MJ, Bensen H, et al. Angina pectoris and the placebo effect. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital Boston. *N Engl J Med*. 1979;300(25):1424-1429.
- 14 - Bouvrain Y. En auscultant les cœurs. 1996. Frison-Roche Editeurs. Paris (132 pages).
- 15 - Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1960;5:486-486.
- 16 - Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on the clinical investigation of anti-anginal products in stable angina pectoris. London European Agency for the evaluation of medicinal products. 1996, CPMP (EWP) 234-295.
- 17 - Windsor T. Oral nitroglycerin as a prophylactic antianginal drug: clinical, physiologic and statistical evidence of efficacy based on a three phase experimental design. *Am Heart J*. 1975; 90:611-626.
- 18 - Prichard BN, Gillian PM. An assessment of propranolol in angina pectoris. An clinical dose response curve and the effect on electrocardiogram at rest and on exercise. *Br Heart J*. 1971; 33:473-480.

20 - UN Verapamil in angina: a double-blind trial. *BMJ*. 1968;2:740-741.

21 - Hayata N, Araki H, Nakamura M. Effects of nicorandil on exercise tolerance in patients with stable effort angina: a double-blind study. *Am Heart J*. 1986;112:1245-1250.

22 - Sellier P. Effets de la trimétazidine sur les paramètres ergométriques dans l'angor d'effort. Étude multicentrique contrôlée à double insu contre placebo. *Arch Mal Cœur Vaiss*. 1986;9:1331-1336.

23 - Favoloro RG. Saphenous vein antograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1968;5:334-339.

24 - The Time Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease (TIME): a randomized trial. *Lancet*. 2001;358:951-957.

25 - Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET study-group. *Eur Heart J*. 1996;17:96-103.

26 - Swed H, Sadowski Z, et al. Efficacy and safety of trimetazidine in patients with persistent stable angina pectoris under B-blocker therapy. Trimpol II multicentre study. *European Heart J*. 1999;20:478.

27 - Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-371.

28 - Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmarkz B, Rosen A, Sorensen S, Onlens R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial Group. *Lancet*. 1992;340:1421-1425.

29 - Antiplatelet trialists's collaboration, secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ*. 1988;296:330-331.

30 - The Scandinavian simvastatin survival study group, randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease, the scandinavian simvastatin survival study (4 s). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.

31 - A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) steering committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339.

32 - Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-677.

33 - CASS principal investigators and their associates, Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1071-1078.