

# 1<sup>ère</sup> PARTIE DU SYNDROME X CORONAIRE À L'INOCA

JULIEN ADJEDJ. *Institut Arnault Tzanck, Saint-Laurent-du-Var*

**Le syndrome X coronaire décrit dès la fin des années 1950 éveillait beaucoup de curiosité. Il était défini comme une ischémie myocardique documentée sans lésion coronaire. Ce syndrome X coronaire interrogeait car il mêlait diverses causes et méthodes diagnostiques et était ainsi connoté de « fourre-tout sans événements bien sérieux au cours du suivi ». Le syndrome X coronaire ressemblait à une boîte noire animant les conversations cardiologiques autour des cas de patients angineux sans atteinte coronaire épicaudique.**

Depuis l'apparition de nouvelles techniques invasives d'étude de la microcirculation, le syndrome X s'est transformé en 2017 en Ischemia with Non Obstructive Coronary Artery disease ou INOCA. Quel est le bilan de ces 5 ans après ce passage du syndrome X à l'INOCA ? L'objectif de cet article est d'apporter de la lumière à cette boîte noire du syndrome X coronaire devenu INOCA. Nous verrons dans cette première partie que le « fourre-tout » s'est transformé en quatre endotypes d'INOCA bien définis (voir tableaux 1 et 2) et que les événements cliniques peuvent être sérieux quand l'endotype est mis en lumière.

## LE SYNDROME X CORONAIRE

Le syndrome X coronaire et l'angor vasospastique sont les deux principales causes des maladies coronaires non athéromateuses. Le syndrome X coronaire est défini comme une entité associant :

- des douleurs thoraciques plus ou moins proches de la description classique de l'angor ;
- un ou plusieurs marqueurs d'ischémie myocardique ;
- et un réseau coronaire dépourvu de sténose angiographique et sans spasme coronaire.

Ce syndrome X coronaire ne doit pas être confondu avec le syndrome X métabolique associant obésité abdominale, hypertriglycéridé-

mie, HDL-cholestérol bas, insulino-résistance et hypertension artérielle. L'appellation commune de syndrome X ne signifie pas qu'une parenté physiopathologique ait été évoquée entre ces deux entités.

## PRÉSENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE DU SYNDROME X CORONAIRE

Il s'agit de douleurs thoraciques intermittentes pouvant justifier la réalisation d'une coronarographie. A l'examen clinique il n'y a généralement pas d'anomalie, à l'ECG, la prévalence des atypies du segment ST est élevée, de l'ordre de 30 à 40 %.

L'épreuve d'effort est cliniquement et électriquement positive dans un peu moins de la moitié des cas. Les résultats des autres tests de détection d'ischémie sont variables, notamment en scintigraphie myocardique et échographie de stress. A l'IRM de perfusion, il y a un défaut dans environ 50 % des cas. La recherche de signes métaboliques d'ischémie, production de lactates par prélèvement de sang dans le sinus coronaire lors de la stimulation auriculaire rapide, est souvent positive, témoignant de la réalité de la souffrance myocardique.

Les calcifications au scanner coronaire sont présentes dans 50 % des cas et, en échographie endocoronaire, il y a est fréquemment

un épaississement de la média et de l'intima. Il existe souvent une dysfonction endothéliale associée. Enfin, les marqueurs inflammatoires sont plus élevés chez les patients ayant un syndrome X coronaire que dans une population de référence.

Pour compléter ce tableau, les patients ayant un syndrome X coronaire ont un seuil particulièrement bas de perception des afférences viscéro-sensitives et donc de la douleur angineuse.

## COMMENT INTÉGRER TOUTES CES DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES ?

Le syndrome X coronaire semble bien porter son nom (voir figure 1). La multiplicité des hypothèses et démarches diagnostiques proposées rend compte qu'il n'a pas été découvert de mécanisme unique et convainquant et sont probablement associés à des degrés divers chez un même patient :

- une sensibilité anormale microcirculatoire coronaire aux stimuli vasoconstricteurs ;
- un métabolisme myocardique particulièrement « vulnérable » à des réductions mineures et transitoires des apports en oxygène ;
- une susceptibilité exacerbée à la perception des stimuli viscéro-sensitifs cardiaques et donc à la douleur angineuse.

**Tableau 1. Les quatre endotypes des INOCA**

<b>Endotype 1</b>	Angor microvasculaire défini par ACH - et IMR + (51 % des patients)
<b>Endotype 2</b>	Angor spastique (défini par ACH + et IMR -). Il est à noter que ce test à l'ACH peut être positif sur le plan épicaudique ou purement microvasculaire (17 % des patients)
<b>Endotype 3</b>	Angor mixte défini par ACH + et IMR +, qui est la cause la plus sévère sur le plan pronostique (21% des patients)
<b>Endotype 4</b>	Atteinte non cardiaque défini par ACH - et IMR -, nécessitant la recherche des causes extracardiaques et non somatique (11 % des patients)

ACH : vasoréactivité coronaire anormale par le test à l'acétylcholine

IMR : anomalie de la microcirculation, principalement avec l'index de résistance microvasculaire

## FAIRE LA PART DES CHOSES N'EST PAS FACILE DANS LE SYNDROME X CORONAIRE

Face à un patient ayant des douleurs évocatrices d'angor, et s'il existe une authentique ischémie reproductible, c'est l'hypothèse « cardiologique » qui doit être retenue en premier et seront alors utilisés des traitements anti-angineux parfois coprescrits avec des anxiolytiques, notamment chez les patients ayant un seuil de perception de la douleur angineuse particulièrement bas.

Si l'ischémie n'est pas inductible l'enquête peut être menée dans deux directions :

- rechercher un diagnostic différentiel, notamment une maladie œsophagienne ;
- demander un avis psychiatrique

### TRANSITION VERS L'INOCA

Alors que cette classification nosologique du syndrome X coronaire paraissait complexe, tant dans son mode d'entrée diagnostique que floue dans sa conception physiopathologique et sa prise en charge thérapeutique, depuis 2017, il a été proposé une nouvelle classification basée sur l'exploration invasive conduisant au concept d'INOCA (*NDR : nous décrivons plus en détail, dans une deuxième partie, les méthodes invasives et leurs implications thérapeutiques*).

Les différences principales des INOCA avec le syndrome X coronaire sont :

- que l'INOCA intègre la recherche de vaso-

réactivité anormale coronaire ;

- la prise en compte de l'infarctus du myocarde à artères coronaires sans maladie obstructive et dénommée MINOCA, correspondant ainsi à la version aiguë (troponines positives) des INOCA ;

- l'exploration invasive standardisée vient en seconde ligne des explorations non invasives pouvant faire évoquer un INOCA (*voir figure*).

La recherche invasive des INOCA repose donc sur la recherche d'une vasoréactivité coronaire anormale par le test à l'acétylcholine (ACH) et la recherche d'anomalie de la microcirculation, principalement avec l'index de résistance microvasculaire (IMR).

### AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE CETTE NOUVELLE CLASSIFICATION INOCA

#### Avantages

Cette classification met en place un organigramme simple de la douleur angineuse aiguë ou chronique. La prise en charge du parcours du patient avec le médecin traitant, le cardiologue non invasif et finalement le cardiologue invasif permet de standardiser in fine le diagnostic invasif et d'identifier quatre sous-groupes (endotypes). Les tests choisis ACH et IMR (*voir figure 1*) sont objectifs : l'ACH donne des réponses univoques et l'IMR est une valeur numérique. Cette classification est utile sur le plan thérapeutique (notamment pour la place

des bêtabloquant entre l'endotype 1 et 2). Cette classification est également pratique pour réaliser des études cliniques.

#### Limites

Cette classification nécessite une prise en charge invasive avec une procédure dédiée sur le plan logistique et, en France, tous les centres ne sont pas encore équipés pour réaliser ces mesures. Cependant, il est important de mettre en balance la procédure invasive dédiée face à l'errance des patients ayant des douleurs thoraciques suspectes et nécessitant de multiples hospitalisations et coronarographies. Cette errance est anxiogène pour les patients et délétère en matière de qualité de vie. Il a été étudié que le simple fait de trouver le diagnostic et d'adapter les traitement améliore significativement la qualité de vie (sans compter la détection parfois extrêmement menaçante de spasme coronaire sévère).

#### CONCLUSION

La transition du syndrome X coronaire à l'INOCA a permis une simplification et une standardisation diagnostique, une avancée sur le plan de la recherche clinique et une meilleure détermination des endotypes pouvant mener à des événements cliniques plus importants. La prise en charge des INOCA permet d'améliorer la qualité de vie et d'éviter une errance médicale anxiogène, consommatrice de soins et invalidante pour la vie des patients. ■

**Figure 1.** Classification nosologique des douleurs thoraciques sans atteintes coronaire épicaudiques

