

Angine réfractaire et coronarographie presque blanche : Le syndrome X cardiaque

Marie-Ève Grenier^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Julie Méthot^{3,4}, B.Pharm., Ph.D.

¹Au moment de la rédaction, candidate à la résidence spécialisée en cardiologie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁴Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Article soumis le 11 mars 2013; Accepté après révision par les pairs le 14 novembre 2014

Résumé

Objectif : Le syndrome X cardiaque se caractérise par la présence de signes et de symptômes d'ischémie en l'absence de maladie coronarienne obstructive. Encore méconnu par plusieurs, ce syndrome laisse les patients qui peuvent en être atteints quitter l'hôpital sans diagnostic franc et sans ajustement adéquat de leur médication. Le présent article expose une pathologie d'actualité pour laquelle l'arsenal thérapeutique n'est encore qu'à l'état embryonnaire.

Résumé du cas : Une dame de 41 ans se présente à nouveau à l'hôpital pour des douleurs rétrosternales récidivantes à l'effort comme au repos. La coronarographie est normale de même que les investigations gastro-intestinales. La patiente subit des investigations cardiaques quasi annuelles, et aucune explication n'est donnée à cette angine qui altère grandement sa qualité de vie. Lors de son hospitalisation, le diagnostic de maladie microvasculaire est posé pour la première fois.

Discussion : L'hypothèse actuelle relative au syndrome X cardiaque postule une mauvaise réponse des microvaisseaux et une hypersensibilité aux stimuli douloureux, d'où également l'utilisation du terme « syndrome du cœur sensible ». Cette pathologie ne répond pas à tous les antiangineux. Le traitement actuel proposé consiste à rassurer le patient qui en est atteint, à introduire un bêtabloquant et de la nitroglycérine au besoin. Pour traiter en deuxième ligne la perception inadéquate de la douleur, on pourrait envisager l'imipramine. Le suivi clinique est souvent important. Les nombreux examens engendrés n'apportent pas toujours les réponses escomptées et provoquent chez le patient un sentiment de découragement ou d'anxiété.

Conclusion : Une bonne compréhension de la physiopathologie de ce syndrome participe à la prise en charge de cette maladie. Les professionnels de la santé doivent être présents et rassurer le patient victime de cette maladie éprouvante psychologiquement.

Mots clés : Coronarographie normale, dysfonction endothéliale, femme, maladie microvasculaire, syndrome du cœur sensible, syndrome X cardiaque

Des dizaines de milliers de Canadiens sont dirigés annuellement vers le laboratoire d'hémodynamie¹. À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), par exemple, plus de 3800 coronarographies sont effectuées chaque année². Les artères coronaires de 10 à 30 % des patients se révéleront normales, et ce, malgré la présence de symptômes angineux. La majorité d'entre eux sont des femmes^{1,3-5}. Celles-ci courent quatre fois plus de risque de se présenter à nouveau à l'urgence dans les six mois suivant leur première visite pour subir de nouvelles investigations cardiaques³. La normalité des artères malgré une symptomatologie typique est une idée actuellement acceptée scientifiquement. Toutefois, la physiopathologie de l'ischémie dans le cas du syndrome X est encore peu expliquée⁶. Le clinicien semble réticent à prononcer un diagnostic unique de syndrome X cardiaque³. Il est facile pour lui de simplement exclure le syndrome coronarien obstructif

et de laisser partir le patient à la maison. En effet, comment poser un diagnostic sans critère diagnostique clair ? Kemp, dans un éditorial publié en 1973, a été le premier à traiter du syndrome X cardiaque^{1,3,6}. Cette pathologie était alors définie selon les critères suivants : douleur angineuse typique, coronarographie normale et exclusion des autres causes de douleurs rétrosternales (DRS)^{1,6}. Toutefois, aujourd'hui encore, le débat sur l'étiologie de ce syndrome est encore peu nourri. L'ischémie peut être visible à l'électrocardiogramme lors du syndrome X, sans que ce soit toujours le cas¹. Cannon et Epstein ont écrit pour la première fois en 1988 sur la maladie microvasculaire^{1,6-8}. Celle-ci pourrait expliquer en partie le syndrome X cardiaque et constitue une zone active de recherche⁵. Les petits vaisseaux (< 500 µm) sont responsables de 40 à 50 % de la résistance du débit sanguin dans les artères principales, et leur blocage est peu ou n'est pas visible à l'angiographie⁶⁻⁸. Certains pensent que cette

maladie pourrait être annonciatrice d'une athérosclérose plus invasive, ce qui en ferait une cible thérapeutique intéressante. On serait ici face à l'athérosclérose dans sa phase la plus primitive⁷⁻¹⁰. La figure 1 présente l'évolution et la schématisation du syndrome X cardiaque¹¹.

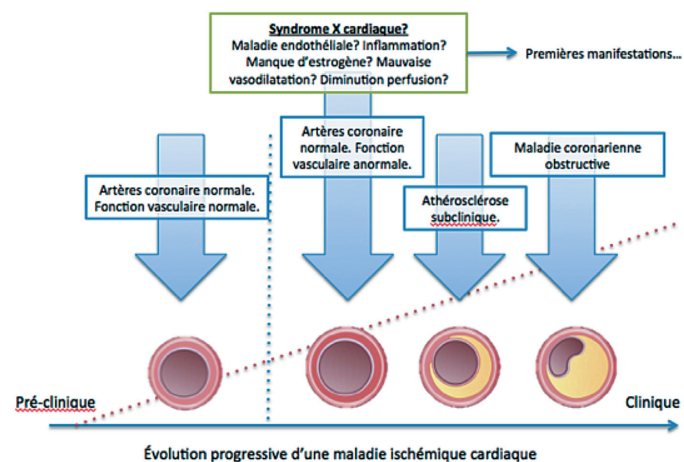


Figure 1. Évolution et schématisation du syndrome X cardiaque¹¹

Cet article rapporte le cas d'une dame de 41 ans qui présente des douleurs rétrosternales (DRS) récidivantes qui altèrent grandement sa qualité de vie et pour lesquelles plusieurs investigations ont été faites. Le traitement de cette pathologie constitue un défi diagnostique, car l'arsenal thérapeutique n'en est encore qu'à l'état embryonnaire.

Description du cas

Il s'agit d'une dame de 41 ans préménopausée, qui se présente à l'urgence (jour 1) pour des DRS et des douleurs épigastriques avec irradiation à l'omoplate droite qui durent depuis deux semaines environ. Les antécédents et la médication de la patiente sont présentés au tableau I. Sa médication est stable depuis longtemps et bien tolérée. Le clopidogrel a été ajouté à l'admission. Le spécialiste a remplacé le rabéprazole pris par la patiente par du pantoprazole, du fait qu'il jugeait ce dernier plus efficace et pour éviter l'interaction théorique avec l'ajout de clopidogrel.

La patiente ne fume pas, a une alimentation respectant la diète *Dietary Approach to Stopping Hypertension* (DASH), mais fait peu d'exercice en raison de sa condition. À l'examen physique, la tension artérielle est de 105/80 mm Hg, et le pouls est régulier à 68 battements par minute. La radiographie pulmonaire est normale. À l'arrivée de la patiente, les données de laboratoire sont les suivantes : hémoglobine à 119 g/L (intervalle usuel : 140 à 180), LDL à 1,37 mmol/L (< 2), HDL à 2,3 mmol/L, triglycérides à 0,7 mmol/L (< 1,7), apolipoprotéines B à 0,42 g/L (< 0,8), créatine kinase (CK) à 49 U/L (0 à 195), troponines T à 22 ng/L (< 0,50), protéine C réactive (CRP) à 0,28 mg/L (< 2), sédimentation à 2 mm/h (0-20). L'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT), la bilirubine, la gamma-glutamyl transférase (GGT), la phosphatase alcaline, l'amylase, la lipase et l'analyse urinaire sont également normales.

Tableau I. Antécédents et médication associée au moment de l'admission (jour 1)

| ANTÉCÉDENTS PAR SYSTÈME | MÉDICATION ORALE |
|--|--|
| CARDIAQUE | |
| Infarctus du myocarde à 25 ans. Admise pour angor atypique quatre mois plus tard. Péricardite à 26 ans, récurrence 2 ans plus tard. Mise en place d'un tuteur médicamenteux sur l'artère circonflexe à 37 ans. Reprise de l'angine environ un mois plus tard. Thrombose de l'artère fémorale droite postcathétérisme cardiaque. Stimulateur défibrillateur à 35 ans pour tachycardie ventriculaire récidivante. Sténose mitrale légère et fraction d'éjection : 35 %. | ASA enrobée 80 mg 1 fois/jour; Clopidogrel 75 mg PO 1 fois/jour (instauré empiriquement pour coronarographie à venir); Amiodarone 200 mg 1 fois/jour; Isosorbide dinitrate 120 mg 1 fois/jour au souper; Amlodipine 5 mg 1 fois/jour; Ramipril 10 mg 1 fois/jour. Atorvastatine 20 mg 1 fois/jour. |
| IMMUNOLOGIQUE | |
| Lupus érythémateux disséminé (réactivations à 31 ans et à 33 ans). - Hépatite au méthotrexate. | Hydroxyquine 300 mg 1 fois/jour; Prednisone 5 mg 1 fois/jour; Azathioprine 100 mg 1 fois/jour; Rabéprazole 20 mg 1 fois/jour; Calcium-vitamine D* 500 mg/400 U 2 fois/jour Risédronate* 35 mg 1 fois/sem. |
| NEUROLOGIQUE | |
| Migraines depuis l'âge de 28 ans. | Topiramate 50 mg 2 fois/jour. |
| MÉDICATION AU BESOIN (pour insomnie et constipation) | Clonazépam 0,25 mg 1 fois/jour au coucher Docusate de sodium 100 mg 1 fois/jour |

ASA : acide acétylsalicylique

*Le risédronate et le calcium sont utilisés à titre de protection associée au traitement du lupus

Au cours des dix dernières années, elle a subi quatre coronarographies, neuf échographies cardiaques et douze épreuves d'effort au tapis roulant. Depuis la dernière dilatation, quatre ans auparavant, aucune lésion significative ou donnée probante de resténose ne sont notées aux coronarographies. Les pressions pulmonaires sont normales. Aucune maladie valvulaire n'apparaît aux échographies. Les paramètres électrophysiologiques en relation avec les suivis liés à son stimulateur cardiaque défibrillateur sont adéquats; aucune anomalie significative n'apparaît et aucune thérapie ne lui est donc appliquée. Bien que cette dame ne soit pas suivie dans cet établissement, elle nous assure que son lupus est stable. D'ailleurs, la protéine C réactive est normale, la tension artérielle est bien contrôlée, et les douleurs angineuses n'ont pas un caractère péricardique. Enfin, elle n'est connue pour aucun antécédent psychiatrique. Pourtant, la patiente continue de présenter des DRS.

Ces douleurs lui rappellent celles de son infarctus et étaient quasi absentes depuis les quatre dernières années. Elles sont de nature constrictive, durent un maximum de trente minutes et sont parfois totalement ou partiellement soulagées par de la nitroglycérine sublinguale. De ce fait, elle a grandement augmenté la consommation de ce médicament. Les DRS surviennent à l'effort comme au repos et quelquefois après une émotion forte. Elles peuvent survenir plus de dix fois

par jour et sont très inconfortantes. Elles ne surviennent pas la nuit ni tôt au réveil. Elles lui occasionnent de la fatigue et de la dyspnée. Aucun inconfort ne survient lors des changements de position.

Au jour 1, une épreuve d'effort est réalisée, et une DRS survient après 3,15 minutes. L'épreuve est donc cliniquement positive, et aucun changement électrique n'a été noté.

Au jour 2, une coronarographie a lieu. Aucune lésion significative n'est décelée, et la pression pulmonaire demeure normale. Un test à l'ergonovine donne un résultat négatif. Le clopidogrel est retiré.

Comme la patiente est partiellement soulagée par la nitroglycérine, elle obtient une consultation en gastroentérologie. La gastroscopie, l'échographie abdominale et le manomètre de l'œsophage réalisés par le gastroentérologue donnent des résultats normaux. La pH-métrie est positive. La dose de pantoprazole est augmentée pour passer à deux fois par jour et on procède à l'ajout de trois fois 10 mg de dompéridone par jour.

Depuis son admission et dans les jours qui suivent, la patiente ressent quotidiennement des DRS fréquentes qui sont rarement soulagées par la nitroglycérine. Le médecin traitant tente d'optimiser la thérapie antiangineuse. Toutefois, la patiente ne tolère pas de doses supérieures d'amlodipine et de bisoprolol.

Le médecin traitant décide d'essayer l'administration de nicorandil dosé à 10 mg deux fois par jour. Ce produit n'est pas commercialisé au Canada, mais il est possible de l'utiliser en faisant une demande au Programme d'accès spécial de Santé Canada. Celle-ci a été formulée, et la patiente a été libérée. Au moment de la rédaction de cet article, le rendez-vous de suivi n'a pas encore eu lieu.

Analyse

Définition

Tout d'abord, il importe de savoir qu'il n'existe actuellement aucun consensus sur la définition du syndrome X cardiaque^{1,6,11}. La plus commune est celle associant l'angine, l'ischémie (ou la maladie microvasculaire) et des artères coronaires normales^{1,12}. La figure 2 présente l'approche diagnostique du syndrome X cardiaque^{1-7,10}.

Caractéristiques cliniques

Les femmes postménopausées semblent être les plus touchées^{1,11}. En effet, 70 % des patients ayant les coronaires qui se révèlent normales à la coronarographie sont des femmes péri- ou postménopausées^{1,11}. Ces femmes sont souvent plus jeunes (49 ± 9 ans) que l'âge auquel surviennent les syndromes coronariens aigus (SCA)^{4,7}. Les douleurs thoraciques peuvent être typiques d'un SCA, mais elles sont souvent prolongées (15-20 minutes) et répondent de manière très variable à la nitroglycérine⁶. Elles surviennent à l'effort comme au repos et peuvent se répéter fréquemment sur une courte période⁶. L'électrocardiogramme peut révéler des variations de l'activité électrique^{1,6}.

1. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

- Présence d'angine typique et coronaires normales;
- Présence d'ischémie ou de dysfonction endothéliale;
- Exclusion des DRS non cardiaque (GI, pericardite, etc.)

2. EXAMENS DIAGNOSTIQUES

- Dépression segment ST lors de l'épreuve d'effort;
- Absence de spasmes à l'ergonovine ou acétylcholine;
- ↓ débit sanguin à l'adénosine ou résonance cardiaque.

3. CO-MORBIDITÉ & PRONOSTIC

- Si dysfonction endothéliale → traitement plus agressif;
- Résistance à l'insuline? Inflammation? ↓estrogène? → agressivité selon impact sur la qualité de vie.

Figure 2. Approche diagnostique du syndrome X cardiaque^{1-8,11}

DRS : douleur rétro-sternale; GI : gastro-intestinale

Mécanisme

Le syndrome X cardiaque est hétérogène. Il est associé à une multitude d'étiologies et de résultats^{4,6}. Les tentatives d'explication mettent souvent en cause deux mécanismes : l'incapacité des vaisseaux coronariens de s'adapter à une augmentation de la demande de sang et une mauvaise perception ou génération de stimuli douloureux par le système nerveux central⁷.

En premier lieu, le mécanisme du syndrome X implique des désordres d'adaptation coronarienne. Malgré la présence de coronaires normales, les patients qui en sont atteints démontrent des signes d'ischémie. Par exemple, on note une plus grande extraction d'oxygène (ce qui fait penser à une diminution du débit sanguin) ainsi qu'une utilisation plus importante des mécanismes anaérobiques. Le syndrome X cardiaque s'explique aussi par une mauvaise réponse de l'endothélium à des stimuli dont il dépend ou non. Des examens plus poussés, telle l'imagerie par résonance magnétique, montre une diminution de la perfusion subendocardique ainsi qu'une réponse paradoxale de l'endocarde (vasoconstriction *vs* vasodilatation) lors d'une stimulation à l'adénosine^{6-8,12}. Ce sont d'ailleurs ces résultats qui ont mené à penser que le syndrome X cardiaque pourrait s'expliquer, en partie, par une dysfonction microvasculaire. Cette anomalie mènerait également à une mauvaise libération des molécules anti-inflammatoires et à une mauvaise disponibilité de l'oxyde nitrique (NO) (un vasodilatateur)^{4,5}. Il faut noter toutefois que la maladie microvasculaire n'est pas présente chez tous les patients présentant le syndrome X^{4,6,7}. On suppose que certains d'entre eux présentent une hyperactivation du système sympathique ou un désordre du système parasympathique. Ces deux anomalies peuvent également nuire à la capacité d'adaptation des vaisseaux^{4,6}. Certains ont aussi mentionné qu'une mince couche d'athérosclérose diffuse (si mince qu'elle diminuerait le débit sanguin, mais peu visible à l'angiographie) pourrait être en cause¹. Enfin, d'autres hypothèses ont été publiées. Comme la majorité des femmes atteintes sont postménopausées, la déficience en estrogène demeure une explication possible^{1,4}. On retrouve aussi chez certains patients un état inflammatoire (augmentation de la protéine C réactive (CRP) et de l'interleukine-1) ou une résistance à l'insuline. Toutefois, les bienfaits cliniques d'un traitement pharmacologique visant

la réduction de l'inflammation ou de la résistance à l'insuline demeurent plutôt mitigés^{1,4,6}.

En deuxième lieu, le mécanisme du syndrome X implique la perception inappropriée de la douleur par le patient. Il s'agit d'une avenue qui mérite d'être davantage explorée. Elle constitue la deuxième cible thérapeutique après l'ischémie. L'hypothèse repose sur une perception ou une production anormale des stimuli à la douleur^{1,9-11}. La fréquence des DRS des patients soumis à l'imipramine diminuait d'environ 50 %¹³. Cette étude ne comportait que 60 patients, dont 63 % avaient des antécédents psychiatriques. L'American Association of Cardiology en fait une recommandation de classe IIB^{2,4}.

Approche diagnostique

Conformément aux éléments précédents, l'approche diagnostique du syndrome X cardiaque se fait selon plusieurs critères (voir figure 1). Les examens non invasifs, tels que les épreuves de stress à l'effort ou à la dobutamine peuvent permettre de voir des zones ischémiques, malgré des coronaires normales. En effet, les anomalies de perfusion myocardique apparaissent souvent plus précocement que les modifications cliniques ou électrocardiographiques. Lors de l'épreuve d'effort, la présence de vasoconstriction anormale des artères, d'angine et de dépression du segment ST sans anomalie de contractions du ventricule gauche font penser à une dysfonction endothéliale et à un éventuel syndrome X cardiaque⁴. La répétition de ce test avec de la nitroglycérine peut permettre de différencier la maladie coronarienne native du syndrome X cardiaque. En effet, alors que le test des patients souffrant d'une maladie coronarienne produira de meilleurs résultats, celui des personnes présentant un syndrome X cardiaque aura de fortes chances de démontrer des changements du segment ST plus précoces sous l'effet de la nitroglycérine⁶. Ces examens ne sont malheureusement pas toujours significatifs. Le test par excellence pour le syndrome X cardiaque est invasif. Il consiste, à même le laboratoire d'hémodynamie, à injecter de l'adénosine et à évaluer la réponse artérielle. On remarque une diminution paradoxale du débit sanguin chez les porteurs du syndrome X. Notons que l'adénosine est plutôt un vasodilatateur^{1,4,6,12}. Finalement, de nouvelles approches diagnostiques sont en cours d'investigation. Il est notamment question de tomographie par émission de positrons⁶.

Thérapie

L'objectif premier est d'améliorer la qualité de vie du patient. Il n'existe actuellement aucune publication de lignes directrices à ce sujet. Ainsi, les interventions en vue de réduire l'ischémie sont prioritaires. Les études comportent des échantillons de petite taille, et leurs critères d'inclusion ne sont pas homogènes¹¹. De ce fait, il est difficile de tirer des conclusions fermes⁶. Les thérapies antiangineuses conventionnelles ont été tentées avec des succès variables⁶. Malgré tout, les antiangineux traditionnels, comprenant les bêta-bloquants et la nitroglycérine, demeurent l'approche de première ligne¹. Notons toutefois que les résultats sont peu prometteurs pour les bloqueurs des canaux calciques, les alpha-agonistes et les nitrates à longue action^{1,4-6,11}. Pour aider au contrôle de l'ischémie, il importe de stabiliser la

dysfonction endothéliale^{1,4-6,11,12}. Des études ont donné des résultats encourageants en ce qui a trait aux statines et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour la stabilisation de la maladie microvasculaire^{6,11,14-15}. Les avis sont partagés en ce qui concerne les bienfaits des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine^{6,11}. La metformine a aussi démontré une amélioration de la fonction endothéliale et de l'ischémie, et ce, même pour des patients non diabétiques^{4,6,10,12}. Les thérapies de remplacement hormonal ont démontré des résultats variables et étant donné les risques thromboemboliques ou cancérogènes qu'elles comportent, elles demeurent peu recommandées pour des indications autres que les symptômes liés à la ménopause^{4,6,10,12}. La perception de la douleur est un objectif secondaire intéressant quand le patient demeure réfractaire aux traitements antiangineux. Pour ce qui est des mesures non pharmacologiques, la cessation tabagique, la perte de poids et l'exercice ont montré des bienfaits sur la fonction endothéliale. Elles diminuent également la résistance à l'insuline^{1,4,6,10,12}. Le tableau II présente les options thérapeutiques pour les patients présentant un syndrome X cardiaque^{3,10,12-17}.

Tableau II. Options thérapeutiques pour les patients avec un syndrome X cardiaque,^{3,11-17}

| AGENTS | MÉCANISME DU BIENFAIT SUPPOSÉ OU COMMENTAIRE |
|---|--|
| 1- CONTRÔLE DE L'ISCHÉMIE | |
| Bêta-bloquants | Première ligne de traitement. Le plus efficace pour réduire l'ischémie, pour diminuer la réponse adrénergique, etc. |
| Bloqueurs des canaux calciques | Moins efficaces que les bêta-bloquants. Vérapamil et nifédipine pourraient être efficaces, mais résultats inégaux |
| Nitrates | ~42 % des patients répondent. Nitroglycérine au besoin demeure malgré tout une première ligne. |
| Nicorandil | Nouvel agent. Peu d'études. Peut être tenté en dernière ligne, car disponible par le Programme d'accès spécial. |
| 2- CONTRÔLE DE LA MALADIE ENDOTHÉLIALE | |
| IECA | Améliore réserve coronarienne, module le tonus vasculaire (facilite l'exercice) et ↓ stress oxydatif. ↑ disponibilité NO? |
| Statines | ↓ Cholestérol, mais ↓ aussi inflammation (CRP) et améliore fonction endothéliale. Peu importe la valeur du cholestérol. |
| Habitudes de vie | L'exercice améliore la tolérance à l'exercice. La cessation tabagique et la perte de poids améliorent la fonction endothéliale. |
| 3- AUTRES CAUSES POSSIBLES D'ISCHÉMIE | |
| Hormonothérapie de remplacement | Léger bienfait dans une petite étude, mais effets indésirables cardiaques surpassent les avantages. |
| Metformine | Bienfait démontré pour les patients non diabétiques comme pour les diabétiques. Réduit la résistance à l'insuline. |
| 4- CONTRÔLE DE LA DOULEUR | |
| Imipramine | Classe IIB selon l'American College of Cardiology pour les patients réfractaires à la prise en charge des facteurs de risque, car associées à plusieurs effets indésirables. Imipramine : la plus étudiée. |
| Amitriptyline | |

CRP : protéine C réactive; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; NO : oxyde nitrique; ↓ : diminution; ↑ : augmentation

Pronostic

Les patients atteints du syndrome X cardiaque reçoivent un pronostic moins bénin que ce à quoi on s'attendait auparavant^{1,11}. Le syndrome X cardiaque peut mener à une diminution importante de la qualité de vie, à de nombreuses absences au travail ou même au retrait du marché du travail. De plus, une mauvaise connaissance de la pathologie peut mener à l'absence de diagnostic fixe et à une mauvaise prise en charge à l'urgence. Le patient est ainsi obligé de consulter fréquemment le médecin et de subir de nombreuses investigations coûteuses et peut-être inappropriées. En contrepartie, l'étude *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) a trouvé que les femmes souffrant de DRS persistantes avaient deux fois plus de risque de subir des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde non fatal, accidents cérébraux-vasculaires, insuffisance cardiaque congestive et mort cardiaque)^{9,10}. Ces femmes présentaient aussi plus de risque de symptômes psychologiques de sévérité variable^{1,4}. Des études récentes ont également démontré que les patients souffrant d'une maladie endothéliale diagnostiquée avaient aussi un pronostic plus négatif que ce que l'on imaginait jusqu'ici^{1,6,10,12}. Des chercheurs de la clinique Mayo de Rochester ont trouvé des résultats à 10 ans similaires à ceux de l'étude WISE^{5,6}. Ainsi, le syndrome X cardiaque mérite une prise en charge plus énergique, particulièrement des patients présentant une dysfonction endothéliale.

Discussion

La patiente présentée ci-dessus peut répondre aux critères diagnostiques du syndrome X cardiaque. Elle présente des DRS soutenues, de l'ischémie au tapis roulant et une coronarographie sans sténose significative. Il s'agit d'une femme, âgée entre 40 et 50 ans, âge critique pour le syndrome X cardiaque^{1,4}. Les DRS surviennent à l'effort comme au repos et sont répétitives sur une courte période. Sa qualité de vie est grandement affectée par sa condition, elle a fait plusieurs visites à l'urgence pour des DRS et subi plusieurs investigations. Après avoir exclu les causes de DRS autres que cardiaques (gastro-intestinale, myalgie, hypertension pulmonaire, etc.), l'équipe de cardiologie a diagnostiqué une maladie microvasculaire. Un test à l'ergonovine a pu exclure le risque d'angine de Prinzmetal. La patiente souffrant de migraine, il importait d'exclure ce type d'angine y étant fortement associé. Malheureusement, le test à l'adénosine n'a pas été fait pendant l'une des coronarographies; la possibilité de faire ce test a été proposée par la suite. Une tomographie avec émission de positrons a été faite un mois après l'hospitalisation, et le résultat a appuyé le diagnostic. Une imagerie par résonance magnétique n'était pas indiquée pour cette patiente, étant donné le port d'un stimulateur cardiaque défibrillateur. Le syndrome X cardiaque de la dame aurait pu aussi s'expliquer par un état inflammatoire, toutefois le lupus n'est pas réapparu au cours des huit dernières années, et la valeur de la CRP est normale.

Quant aux médicaments antiangineux pour traiter cette pathologie, ils ne se sont pas montrés optimaux. En effet, les DRS liées au syndrome X cardiaque répondent peu aux dérivés nitrés à longue action et sont plus susceptibles d'être soulagées par les bêta-bloquants. La patiente avait une très faible dose de bêta-bloquants, mais n'en tolérait

pas davantage. Étant donné que la moitié des gens peuvent répondre aux dérivés nitrés, ne serait-ce que faiblement, le médecin traitant a désiré les conserver malgré tout. La dame avait déjà un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à pleine dose ainsi qu'une statine. L'amlodipine aurait pu être potentialisée, mais la littérature médicale attribue peu d'avantages à cette molécule^{10,12}. Le nicorandil, qui a été tenté sur cette patiente, est utilisé pour son effet antiangineux et est destiné aux patients symptomatiques réfractaires à la thérapie conventionnelle optimale (bêta-bloquants, bloqueurs des canaux calciques, nitrates à longue action ou intolérance ou contre-indication à ceux-ci)¹⁸. Bien qu'il y ait peu d'étude actuellement portant sur le nicorandil, quelques rapports de cas dans la littérature scientifique sont favorables⁴.

Les choix thérapeutiques concernant les syndromes X cardiaque demeurent sujets à discussion. Chaque thérapie doit être individualisée, et il est difficile de défendre une idée à l'aide de très petites études. L'idée de conserver les dérivés nitrés sans potentialiser les bêtabloquants est discutable à notre avis. On aurait aussi pu essayer l'imipramine. L'équipe de pharmaciens participant au suivi le proposera si le nicorandil ne donne pas les résultats escomptés. Enfin, à titre informatif, le nébivolol pourrait finalement être une solution intéressante. En effet, en plus de ses propriétés bêta-bloquantes, il libérerait aussi de l'oxyde nitrique, ce dernier aurait une mauvaise biodisponibilité chez les porteurs du syndrome X cardiaque⁴.

Conclusion

Le syndrome X cardiaque se définit par plusieurs mécanismes physiopathologiques. Une meilleure compréhension de cette affection favorise la prise en charge et est susceptible d'être moins délétère psychologiquement pour le patient et moins coûteux en investigation. Le cas décrit présente de l'angine, une épreuve positive à l'effort et des artères coronaires normales, des caractéristiques que l'on retrouve dans le syndrome X. La patiente a pendant longtemps été investiguée pour des DRS sans qu'aucun diagnostic n'ait été posé. Cette expérience fut éprouvante pour elle. La thérapie a été individualisée et adaptée à sa condition selon les choix de son médecin traitant. La pose du diagnostic réorientera la façon de réfléchir à son traitement et, espérons-le, lui sera d'une aide significative.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs. Marie-Ève Grenier a reçu une bourse du Centre hospitalier universitaire de Montréal pour son stage spécialisé en cardiologie à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflits d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Arthur HM, Campbell P, Harvey PJ, McGillion M, Oh P, Woodburn E et coll. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease. *Can J Cardiol* 2012;28(2 Suppl):S42-9.
2. Rapport annuel de l'Institut de Cardiologie et de Pneumologie de Québec : [en ligne] <http://www.hopitalaval.qc.ca/apropos-rapport.asp> (site visité le 15 février 2012).
3. Parsyan A, Pilote L. Cardiac syndrome X: mystery continues. *Can J Cardiol* 2012;28(2 Suppl):S3-6.
4. Jones E, Eteiba W, Bairey-Merz N. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2012;22:161-8.
5. Hurst T, Olson TH, Olson LE, Appleton CP. Cardiac Syndrome X and Endothelial Dysfunction: New concepts in prognosis and treatment. *Am J Med* 2006;119:560-6.
6. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X : current concepts. *Int J Cardiol* 2010;142:113-9.
7. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-75.
8. Cannon RO 3rd. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:877-85.
9. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson J, Johnson PA et coll. Women's ischemic syndrome evaluation : current status and future research directions : report of the national heart, lung and blood institute workshop : october 2-4, 2002 : diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:e44-6.
10. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease : a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-50.
11. Gori T, Fineschi M. Two coronary 'orphan' diseases in search of clinical consideration : coronary syndromes X and Y. *Cardiovasc Ther* 2012:e58-65.
12. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007;93:159-66.
13. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB et coll. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411-7.
14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme-inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
15. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et coll. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
16. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005.
17. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;63:286-90.
18. Bernard-Leclerc J, Libessart M, Pelloquin N. Un cas d'ulcérations buccales induites par le nicorandil. *Pharmactuel* 2011;44 :37-41.

Abstract

Objectives: Cardiac syndrome X is characterized by signs and symptoms of ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease. As this syndrome is still poorly understood by many, potentially affected patients may leave the hospital without a clear diagnosis and without their medication having been properly adjusted. This article discusses a disease of current concern for which the therapeutic arsenal is still in its infancy.

Case summary: A 41-year-old woman presented to the hospital again because of recurrent retrosternal pain that occurs on both exertion and at rest. Coronary angiogram and gastrointestinal investigations were normal. The patient underwent cardiac investigations nearly every year, and no explanation was provided for this angina, which significantly affected her quality of life. During her hospital stay, she was diagnosed with microvascular disease for the first time.

Discussion: Current hypothesis regarding cardiac syndrome X is a poor microvascular response and hypersensitivity to pain stimuli, the reason for which it is also called "sensitive heart syndrome". This disease does not respond to all antianginals. Proposed treatment consists in reassuring the patient and initiating a beta-blocker and nitroglycerine, to be taken as needed. Physician may consider prescribing imipramine to treat the abnormal pain perception. Clinical follow-up is often extensive; however, tests and examinations do not always provide answers, which causes patients to have anxiety.

Conclusion: A good understanding of the pathophysiology of this syndrome contributes to its management. Health professionals should be attentive and reassure the patient with this psychologically challenging disease.

Keywords: Cardiac syndrome X, endothelial dysfunction, microvascular disease normal coronary angiogram, sensitive heart syndrome.