

# INOCA–Nosologie et Classification



F. Bouisset

## INOCA–Nosography, classification

F. Bouisset

Service de Cardiologie, Pôle cardiovasculaire et métabolique, Hôpital Rangueil, 1, avenue du Professeur Jean-Poulhès - TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 15 septembre 2021

L'acronyme INOCA (Ischemia with Non Obstructive Coronary Artery disease) proposé en 2017 par le Cardiovascular disease in Women Committee of the American College of Cardiology [1] désigne une situation clinique au cours de laquelle un(e) patient(e) présente une symptomatologie angineuse ou équivalente et une ischémie inductible au cours d'un test fonctionnel d'ischémie myocardique sans lésion angiographiquement significative en coronarographie, ni fonctionnellement ischémiant en FFR (sténose angiographiquement < 50 % et FFR > 0,80). Cela signifie que les symptômes, et l'ischémie myocardique documentée en rapport, ne proviennent pas d'une atteinte athéromateuse corona-

Symptomatologie angineuse et une ischémie inductible sans lésion significative en coronarographie, ni fonctionnellement ischémiant en FFR.

rienne épiscopidique obstructive.

Autrefois appelé Syndrome X (l'appellation en disant long sur la difficulté à identifier et à comprendre ce diagnostic), l'INOCA ne doit pas être confondu avec le MINOCA (Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Artery disease). En effet, si ces deux syndromes ont en commun l'absence de lésion significative à l'angiographie coronaire, l'INOCA est par définition une situation stable, s'inscrivant dans le cadre nosologique du syndrome coronaire chronique, contrairement au MINOCA qui désigne un tableau aigu, s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu (Fig. 1).

Souvent considérés comme des faux positifs des tests fonctionnels, ces patients porteurs d'INOCA constituent un groupe hétérogène

majoritairement composé de femmes d'âge moyen. Contrairement à une idée communément répandue, le pronostic de ces sujets n'est pas si bénin. De plus, les douleurs angineuses récurrentes (ou leurs équivalents tels que la dyspnée d'effort) occasionnent une altération significative de la qualité de vie et sont à l'origine de coronarographies inutiles répétées mais également d'autres explorations, cardiologiques et non cardiologiques, occasionnant des dépenses de santé importantes.

Il est par ailleurs important de noter que cette forme de coronaropathie qui implique la microcirculation coronaire peut chez un individu être associée à une coronaropathie épiscopidique « classique », expliquant par exemple la persistance d'une symptomatologie angineuse après une revascularisation épiscopidique pourtant jugée satisfaisante.

Au cours des dernières années, les sociétés savantes européennes et américaines de cardiologie ont produit des consensus d'expert sur ce sujet [1,2], permettant une meilleure diffusion du savoir sur ce syndrome notamment en ce qui concerne ses critères diagnostiques et sa prise en charge.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Environ deux tiers des patients porteurs d'un INOCA sont des femmes [3]. En 2010, Patel et al., ont publié dans le NEJM une étude portant sur 398978 sujets américains ayant bénéficié d'une coronarographie diagnostique qui a montré que chez les sujets présentant des signes cliniques d'ischémie et ayant eu au préalable un test d'ischémie positif, seulement 55 % d'entre eux environ présentaient effectivement une coronaropathie obstructive en angiographie (Fig. 2) [4]. Ceci suggère que les 45 % de patients restant dans cette catégorie (angor et test fonctionnel positif) ont un

Adresse e-mail :  
bouisset.frederic@chu-toulouse.fr

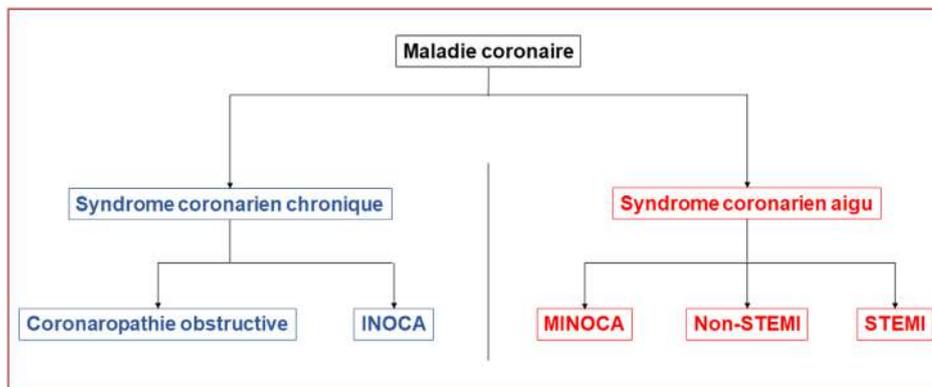


Figure 1. Positionnement nosologique de l'INOCA dans la maladie coronaire.

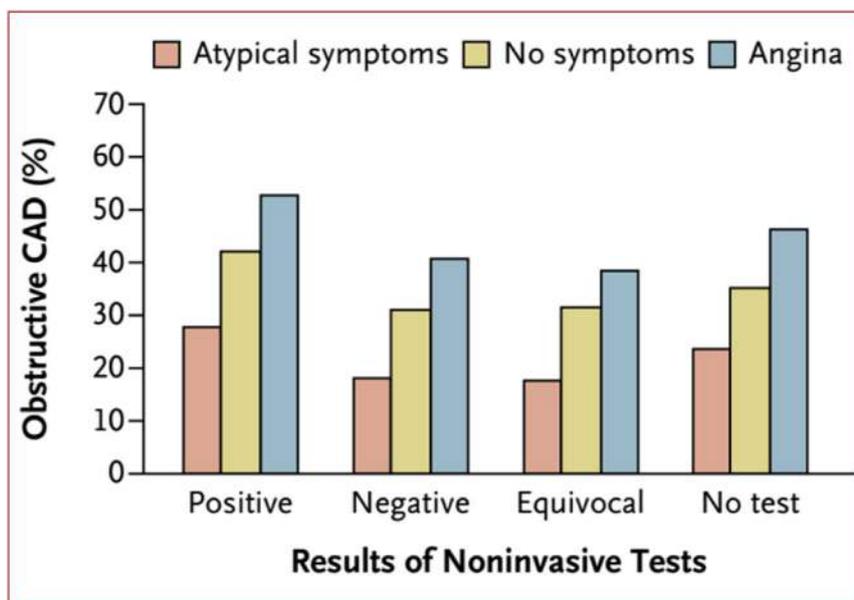


Figure 2. Proportion de patients ayant une coronaropathie obstructive en coronarographie en fonction de la symptomatologie et du résultat du test fonctionnel d'ischémie (extrait de Patel et al., Low diagnostic yield of elective coronary angiographie, N Engl J Med 2010 ;362:886-95.).

tableau d'INOCA. Soulignons que cette étude date d'une époque (patients inclus entre 2004 et 2008) où l'on ne réalisait pas de FFR en routine dans les salles de cathétérisme ce qui aurait probablement permis d'identifier chez un certain nombre de patients des lésions paraissant non serrées en angiographie mais fonctionnellement ischémiantes, écartant le diagnostic d'INOCA. Néanmoins, et même si la proportion de patients présentant un tableau d'INOCA est possiblement surévaluée dans cette étude, elle donne une idée de l'ampleur du problème, jusqu'ici sous-estimé, car mal connu et donc largement sous-diagnostiqué. Par extrapolation à partir de données issues de larges cohortes, on estime qu'aux États-

Unis, le syndrome INOCA pourrait concerner 3 à 4 millions de personnes [5].

### DIAGNOSTIC–PRÉSENTATION CLINIQUE

Ce syndrome peut se présenter avec les caractéristiques cliniques classiques de l'angine de poitrine (douleur rétrosternale provoquée par l'effort ou le stress émotionnel, cédant au repos et sous dérivés nitrés), mais est souvent à l'origine de symptômes atypiques tels qu'une importante fatigue, un manque d'élan vital, des nausées/vomissements, une réponse

incomplète des douleurs aux dérivés nitrés ou encore des troubles du sommeil. En outre, les symptômes sont volontiers fluctuants dans le temps. Comme dit plus haut, il concerne volontiers les femmes d'âge moyen (40 à 70 ans) dont il constituerait la forme dominante de coronaropathie. Ainsi, une attention particulière doit être portée dans cette population à ces symptômes avant de les attribuer à une cause non cardiologique.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Comme expliqué en introduction, ce syndrome est défini par la présence d'une ischémie myocardique sans atteinte athéromateuse coronaire épicaudique significative. Cette ischémie est donc provoquée par une dysfonction de la microcirculation coronaire et/ou par un vasospasme coronaire épicaudique. Le spasme coronaire épicaudique, à l'origine de l'angor spastique et décrit par Prinzmetal en 1959 est connu des cardiologues (bien que rarement recherchée dans la pratique) et correspond à une obstruction dynamique d'une ou plusieurs coronaires épicaudiques qui se manifeste par des crises angineuses répétés, volontiers nocturnes. Cette forme clinique est désormais classée dans les INOCA. Pour mémoire, lorsqu'un spasme épicaudique est prolongé et occasionne une nécrose myocardique, il s'agit d'une forme de MINOCA. La physiopathologie de la dysfonction de la microcirculation coronaire est traitée en détail dans une autre partie de ce dossier. Brièvement, on retiendra que celle-ci peut être de deux types, éventuellement associés chez un même patient :

- structurelle : par réduction de la lumière des artéioles coronaires par remodelage de leurs parois ;
  - fonctionnelle : par vasospasme de la microcirculation coronaire, notamment provoquée par une dysfonction endothéliale
- Après avoir exploré le patient par coronarographie couplée à l'évaluation appropriée de la microcirculation et recherche de vasospasme épicaudique et microcirculatoire, on pourra, selon le consensus européen [2], classer les patients en trois formes d'INOCA :
- la forme vasospastique épicaudique, pour laquelle le traitement reposera sur les calcium-bloqueurs, les dérivés nitrés de longue durée d'action (patch) et le nicorandil. C'est la forme classique du spasme coronaire, telle que connue des cardiologues ;
  - l'angor microcirculatoire (atteinte structurelle de la microcirculation), pour lequel le traitement reposera sur des molécules réduisant la demande myocardique en oxygène (bétabloquants, calcium bloqueurs), mais également les IEC qui diminuent la post charge et permettraient un remodelage favorable de la microcirculation ;
  - la forme vasospastique microcirculatoire ± associée à un vasospasme épicaudique dont le traitement repose sur les calcium-bloqueurs, le nicorandil et les IEC.

Pour toutes les formes nosologiques, on proposera systématiquement une prise en charge reposant sur une optimisation du mode de vie avec notamment activité physique régulière, perte pondérale si adaptée et un strict contrôle des facteurs de risques. On s'efforcera en particulier d'obtenir le sevrage total et définitif du tabac qui participe aux formes vasospastiques et un contrôle optimal de la pression artérielle qui peut participer

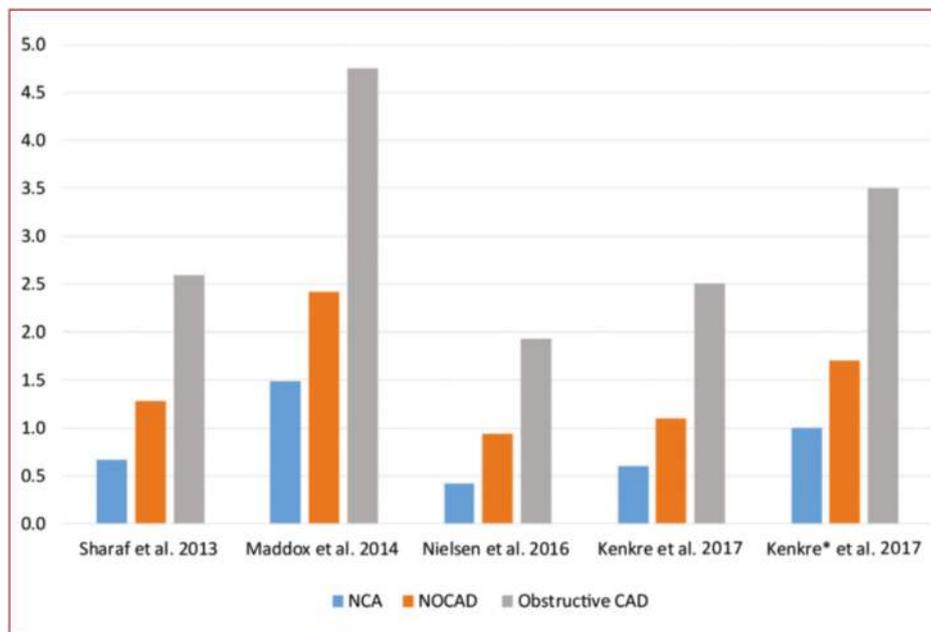


Figure 3. Taux annuel (en %) d'événements cardio-vasculaires majeurs (décès et infarctus) en fonction du statut coronarien dans 5 grandes études de cohorte (extrait de Hercovici R et al., Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk ? J Am Heart Assoc 2018 ;7:e008868). NCA: Normal Coronary Artery. NOCAD : Non obstructive Coronary Artery Disease (= INOCA). Obstructive CAD : Obstructive Coronary Artery Disease.

à la symptomatologie par augmentation de la post charge myocardique. Les statines seront également discutées, leur effet pléiotrope et anti-inflammatoire serait en effet favorable dans ce contexte.

## PRONOSTIC

Initialement considéré comme bénin, l'INOCA est en fait associé à une incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs à court et moyen terme significativement plus élevée que les sujets ayant des coronaires strictement normales aux plans anatomique et fonctionnel. De plus, la qualité de vie de ces sujets est souvent altérée du fait de symptômes angineux récurrents et d'un statut fonctionnel médiocre. Dans une revue de la littérature faisant le point sur le pronostic de ces sujets rapporté en 2018 dans le JAHA [6], Herscovici et al., ont montré que chez ces sujets, le taux d'évènement cardiovasculaires majeurs est significativement supérieur aux patients indemne de toute coronaropathie, bien qu'inférieur à celui présenté par les sujets atteints de coronaropathie obstructive « classique » (Fig. 3).

## CONCLUSION

Encore peu connu des cardiologues, le syndrome INOCA serait en fait hautement prévalent dans la population, notamment féminine, et sa présentation clinique parfois très atypique en rend le diagnostic difficile. Un effort particulier doit donc être fait de la part de la communauté cardiologique (interventionnels et non-interventionnels) pour évoquer et tenter d'établir ce diagnostic, en particulier devant une coronarographie rendue comme « normale » chez un patient présentant une clinique suspecte et ce d'autant plus si un test fonctionnel a authentifié une ischémie myocardique. En effet et même si la prise en charge thérapeutique mérite d'être davantage précisée par les essais cliniques à venir,

### En pratique

Prévalence insuffisamment reconnue.

le simple fait d'établir un diagnostic chez ces sujets porteurs de symptômes récurrents, souvent étiquetés « psychogène » sera sans doute pour certains patients de nature à apporter un premier soulagement.

#### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135:1075–92.
- [2] Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504–20.
- [3] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–44.
- [4] Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–95.
- [5] Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21–9.
- [6] Herscovici R, Sedlak T, Wei J, Pepine CJ, Handberg E, Bairey Merz CN. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc* 2018;7 [e008868].