LE DOSSIER
Angor stable

Qui revasculariser depuis l'étude COURAGE ?

RÉSUMÉ : Oui, il existe une place pour la revascularisation en complément d'un traitement médical optimal : ischémie d'effort avec altération de la qualité de vie, ischémie d'effort étendue, en rapport avec une sténose proximale d'un vaisseau coronaire majeur, tronc commun ou interventriculaire antérieure.
En l'absence de preuve objective d'ischémie, la revascularisation coronaire "prophylactique" n'a pas de place dans la prise en charge d'un coronarien stable, et cela quel que soit l'aspect des lésions à la coronarographie.
En 2012, une discussion médico-chirurgicale et le consentement éclairé du patient sont incontournables pour les coronariens avec lésions multitronculaires à la coronarographie.

→ **P. COSTE**
USIC et Plateau Technique de Cardiologie Interventionnelle, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, PESSAC.

L'étude COURAGE est-elle toujours d'actualité en ce début d'année 2012 ?

Rappelons que l'étude COURAGE n'avait pas pour objectif de comparer le traitement médical à la revascularisation myocardique, mais qu'elle a évalué la valeur ajoutée de l'angioplastie **en complément** d'un traitement médical optimal (TMO) chez des coronariens stables avec des sténoses dites angiographiquement "significatives" [2]. Les bases du TMO comprenaient des mesures hygiéno-diététiques, avec arrêt du tabagisme, alimentation pauvre en acides gras saturés, exercice physique au moins 30 minutes 5 fois par semaine, et réduction de la surcharge pondérale (< 25 kg/m²). Parallèlement, les patients ont reçu une association d'aspirine, de statine, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou d'inhibiteur calcique. Les objectifs n'étaient donc pas très différents de ceux recommandés aujourd'hui par la Société européenne de cardiologie (ESC) chez le sujet à très haut risque cardiovasculaire [1], avec respectivement une pression artérielle à 130/85 mmHg, un LDL-cholestérol < 0,80 g/L et un taux d'HBA1c < 7 % chez les diabétiques (***tableau I***).

Les patients ont été suivis pendant au moins 2 ans et demi (précisément entre 2,5 et 7 ans, avec une médiane à 4,6 ans). L'intérêt de l'angioplastie ajoutée au TMO n'a pas été prouvé par cette étude puisque les incidences de la mortalité de toutes causes et/ou de l'infarctus du myocarde non fatal n'ont pas été différentes entre les deux cohortes (risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,87-1,27 ; ***fig. 1***). Le seul bénéfice est l'amélioration des symptômes fonctionnels, ce qui en soi n'est pas un résultat totalement négligeable.

Pour adopter la stratégie d'un traitement médical "intensif", terme plus adapté que celui d'"optimal", nos patients doivent avoir les mêmes caractéristiques que ceux de l'étude COURAGE. Or il faut reconnaitre certaines spécificités :
– l'inclusion des patients et l'indication d'une revascularisation était basée sur l'angiographie coronaire ; les sténoses étaient peu complexes et accessibles à l'angioplastie, les atteintes du tronc commun ont été ainsi écartées ;

Paramètres	Objectifs
Tabagisme	Sevrage
Apports lipidiques totaux	< 30 % calories
Graisses saturées	< 7 % calories
Apports en cholestérol	< 200 mg/j
LDL-cholestérol	0,60-0,85 g/L
HDL-cholestérol	< 0,40 g/L
Triglycérides	< 1,50 g/L
Activité physique	Modérée, 30-45 mm x 5/semaine
IMC (kg/m²)	IMC initial 25-27,5 < 27,5 — Perte de poids IMC < 25 10 % perte de poids
Pression artérielle	< 130/85 mmHg
Diabète	HbA1c < 7,0 %

Tableau I : Objectifs du traitement médical "optimal" dans l'étude COURAGE.

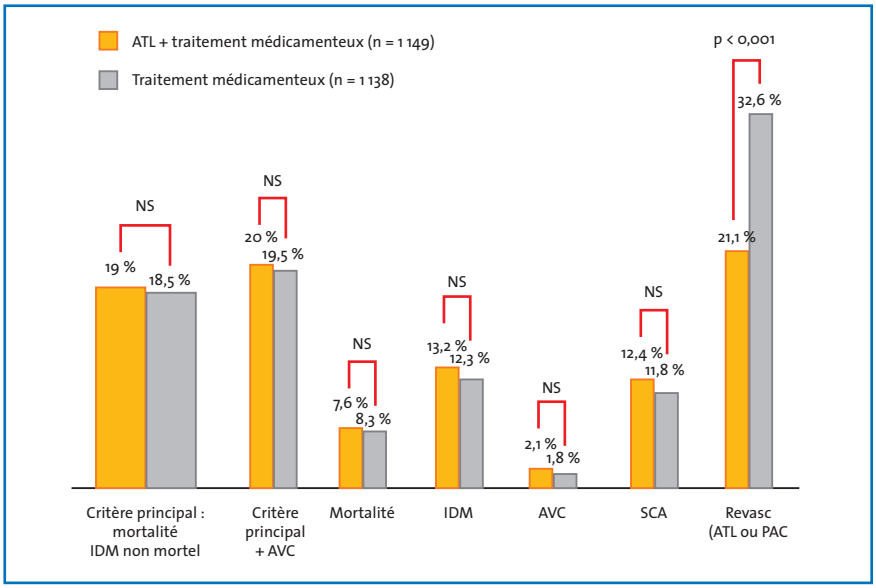

Fig. 1 : Résultats cliniques de l'étude COURAGE après un suivi de 4,6 ans. ATL : angioplastie coronaire transluminale, PAC : pontage aorto-coronarien, SCA : syndrome coronarien aigu, IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral.

– les patients avec une fraction d'éjection < 30 %, ou ceux ayant une ischémie mal tolérée ont été exclus ;
– peu de malades ont eu une quantification précise de l'ischémie avant le geste, environ 14 % d'entre eux ont eu une scintigraphie [3] ;
– les stents actifs ont été très peu employés ;
– les patients étaient très encadrés pour améliorer l'observance thérapeutique sur le long terme, et les traitements étaient… fournis. Ce point est probablement essentiel pour prendre en en charge un coronarien stable, car il devra faire l'effort de maîtriser son risque spontané dans la durée ;
– le traitement médical, certes "optimal", n'a pas réussi à contrôler tous les marqueurs de risque cardiovasculaire, puisque le poids n'a pas varié. Une analyse récente du sous-groupe de patients avec syndrome métabolique montre toutefois l'absence d'effet de la revascularisation sur le pronostic, mais elle conforte ce paramètre comme un marqueur indépendant de mauvais pronostic [4].

Ainsi, malgré ses imperfections, l'étude COURAGE est toujours d'actualité, mais au final le message scientifique n'a pas été suivi d'un effet fantastique puisqu'aux Etats-Unis le taux de TMO délivré après une angioplastie a augmenté de 63 % à 66 % après la diffusion des résultats [5]. Cette modification des pratiques de soins souligne une certaine résistance des médecins, des cardiologues, mais aussi de la population.

Pourtant, d'autres travaux randomisés de grande taille ont retrouvé des résultats similaires dans des populations à haut risque cardiovasculaire comme celle des diabétiques [6], et les méta-analyses ont beaucoup de mal à dégager une diminution de la mortalité à long terme ou un autre bénéfice clinique après revascularisation myocardique chez le coronarien stable [7].

Peut-on prédire le risque d'incident coronarien aigu en face d'une lésion coronaire ?

L'élément fondamental à prendre en compte est le risque spontané d'un patient donné, paramètre très difficile à chiffrer puisqu'il peut varier dans le temps en fonction de la maîtrise des facteurs de risque et de la compliance au traitement. Rappelons que le seul arrêt du tabagisme réduit le risque de survenue d'un infarctus de près de 50 %. Le terme "stable" est assez ambigu, mais on

pourrait retenir que les patients qui ont présenté un événement athérothrombotique dans l'année précédente ont spontanément presque 2 fois plus de risques de présenter un événement cardiovasculaire majeur (mort, infarctus, accident vasculaire cérébral) au cours des 4 années suivantes [8].

Cependant, au sein d'une même population de patients avec syndrome coronarien aigu (SCA), l'étude PROSPECT note que les événements cliniques sont souvent en rapport avec d'autres lésions que celles traitées par angioplastie [9]. Le traitement médical est donc indispensable pour traiter l'athérothrombose, maladie généralisée qui tue par des complications focales. Dans cette étude portant sur plus de 600 patients avec un traitement médical optimal après angioplastie, le suivi prospectif à 3 ans par coronarographie montre que dans 1 cas sur 2, les événements cliniques sont liés à l'évolution de lésions qui ne sont pas responsables du premier SCA. L'analyse systématique par échographie endocoronaire retrouve un paramètre prédictif important en routine clinique : la surface de section de la sténose (< 4 mm²). Ce travail a une fois de plus prouvé la médiocrité de la coronarographie pour définir une lésion "significative", et la majorité de sténoses responsables d'événements ultérieurs ont été jugées "non significatives" avec un pourcentage de sténose en moyenne à 32 % (dont 30 % des lésions avec une sténose < 30 % en diamètre). Elles ont donné lieu à un infarctus du myocarde non mortel, mais avec une incidence finalement très faible, environ 1 % de toutes les lésions analysées.

Ce travail confirme que le risque annuel d'infarctus sous traitement médical demeure faible, même dans un groupe de coronariens à haut risque, et que la coronarographie n'est surement pas le meilleur outil pour identifier les sujets à risque d'événement cardiovasculaire.

Quelles sont les recommandations de revascularisation chez le patient coronarien stable ?

Elles ont été actualisées en 2010 par les recommandations de l'ESC [10] qui stipulent qu'elle doit être envisagée schématiquement dans deux situations parfois associées :

>>> Pour les patients qui demeurent symptomatiques malgré un traitement dit "optimal" :
– en cas d'angor avec une sténose > 50 % en diamètre,
– en cas d'insuffisance cardiaque et preuve d'une ischémie > 10 % de masse ventriculaire gauche en rapport avec une sténose coronaire > 50 % en diamètre.

>>> Pour améliorer le pronostic cardiovasculaire chez des patients qui ont une ischémie myocardique étendue, ce qui sous-entend une quantification de la zone à risque :
– preuve d'une ischémie > 10 % de masse ventriculaire gauche en rapport avec une sténose coronaire > 50 % en diamètre,
– sténose du tronc commun de la coronaire gauche > 50 %,
– sténose de la portion proximale de l'interventriculaire antérieure > 50 %,
– atteinte de 2 ou 3 vaisseaux avec altération de la fonction ventriculaire gauche.

En revanche, la prise en charge d'une seule lésion coronaire n'est pas indiquée chez le coronarien stable, sauf en cas de sténose de l'interventriculaire antérieure ou d'ischémie myocardique étendue (> 10% de la masse ventriculaire en scintigraphie, ou plus de 3 segments en échocardiographie) (***fig. 2***).

Les marqueurs angiographiques du risque de mortalité et/ou d'infarctus sont corrélés avec la précocité de l'ischémie sur les épreuves fonctionnelles telles que l'échographie de stress (pharmacologique ou effort), la scintigraphie, ou l'IRM de perfusion. C'est surtout l'étendue de la masse ventriculaire soumise à l'ischémie chronique qui reste un puissant prédicteur d'événements cardiovasculaires, et ce indépendamment des seules lésions angiographiques. Le seuil arbitraire de 10 à 12 % a été choisi à partir de cohortes et d'un sous-groupe de l'étude COURAGE dans lequel on a observé une amélioration du pronostic dans le groupe traité par angioplastie en complément du traitement médical [3, 10].

Certaines méta-analyses ont rapporté une diminution de la mortalité avec l'angioplastie ou avec le pontage aorto-coronarien en comparaison avec le traitement médical (risque relatif : 0,82 ; IC 95 % : 0,68-0,99) [7]. Cependant, elles ont inclus des séries très anciennes qui ne permettent pas de conclure plus de vingt ans après, quand les deux protagonistes, médicaments et chirurgie et/ou angioplastie ont fait des progrès fantastiques.

En résumé, les malades symptomatiques sans ou avec peu d'ischémie myocardique ne profitent pas de la revascularisation, alors que les patients asymptomatiques mais avec une large souffrance myocardique ont un gain substantiel, surtout s'ils ont une insuffisance cardiaque. Lorsque l'on compare l'angioplastie coronaire au traitement médical "optimal" (TMO), il n'y a aucun signal en faveur du traitement médical sur une réduction de la mortalité ou du risque d'une nouvelle revascularisation.

Les différentes techniques de revascularisation sont-elles équivalentes : pontage ou angioplastie percutanée chez le coronarien stable ?

Le sujet dépasse le cadre de cette revue, mais on peut néanmoins retenir que les indications de revascularisation complexes, comme celle du tronc commun ou les lésions tritronculaires, doivent

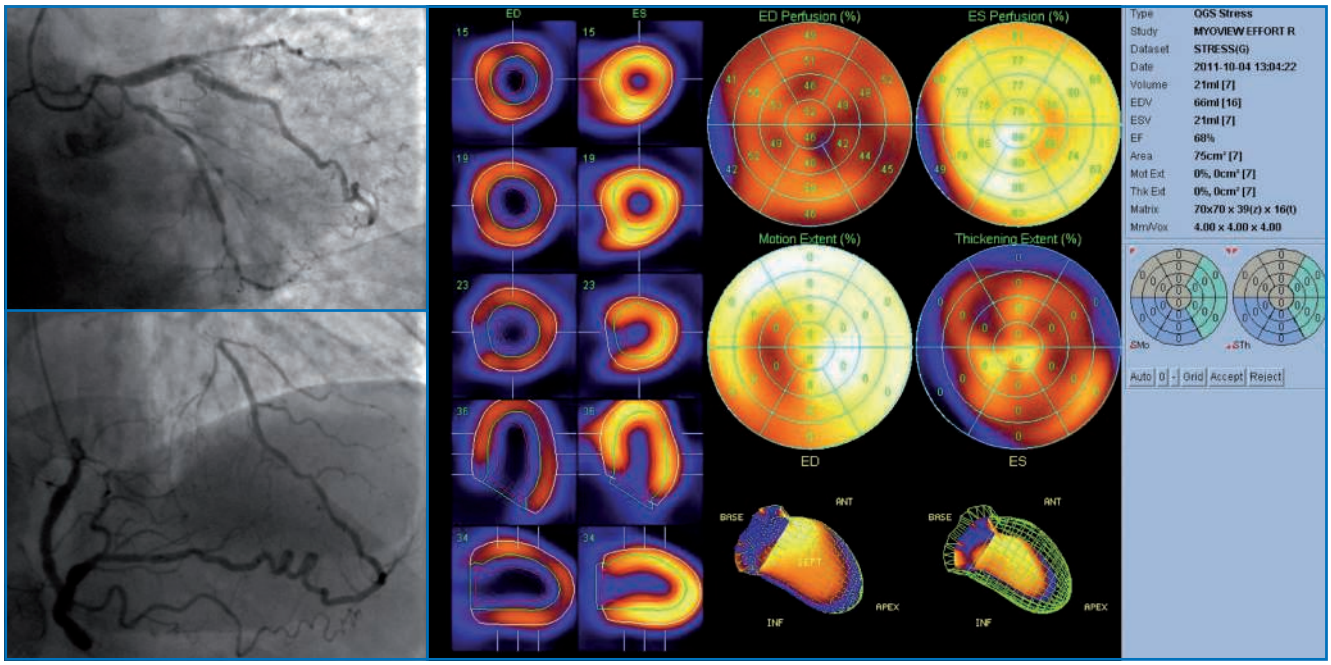

FIG. 2 : A GAUCHE : Angiographie coronaires droite et gauche d'un patient sportif avec une épreuve d'effort positive au plan électrique. Remarquer la circulation collatérale issue de la coronaire droite qui a permis de préserver le ventricule gauche en reprenant l'interventriculaire antérieure qui est occluse à sa portion moyenne. L'indication d'une revascularisation est tentante, mais elle doit être validée par l'existence d'une ischémie. **A DROITE :** Scintigraphie myocardique à l'effort chez ce même patient : absence d'ischémie dans le territoire antérieur. Pas de détérioration de la fonction ventriculaire pour une charge de 150 W à 97 % de la fréquence maximale théorique. Le patient est laissé au traitement médical optimal avec une surveillance régulière par son cardiologue.

être soumises à l'appréciation d'une décision multidisciplinaire en confrontation avec un chirurgien cardiaque.

Un cardiologue angioplasticien n'a plus le droit d'imposer sa propre vision au patient qui peut choisir son traitement après information loyale, et… compréhensible. A ce jour, les recommandations européennes suggèrent que seules les lésions d'un ou de deux vaisseaux sans atteinte de l'IVA proximale sont redevables de l'angioplastie. La première resténose reste une bonne indication d'angioplastie dans le même temps que la coronarographie si le risque de l'intervention est inférieur à celui d'une revascularisation chirurgicale [10].

Le pontage aorto-coronarien permet une prise en charge plus complète sur les lésions du tronc commun, de la portion proximale de l'IVA, ou des atteintes pluritronculaires évaluées à l'aide de scores comme le score de SYNTAX [10]. Lorsque les greffons sont fonctionnels, il peut prévenir les conséquences d'une progression de l'athérosclérose sur le segment coronaire en amont de l'anastomose. L'angioplastie coronaire a le mérite de sa simplicité, mais elle ne traite qu'un segment coronaire et son impact à long terme dépend de la progression des autres plaques d'athérome [9] ; enfin, les lésions complexes telles les occlusions chroniques sont parfois difficiles à traiter.

Finalement, la prise en charge doit être individualisée, car un patient avec des pontages ne sera pas traité comme un malade vierge de toute thérapeutique. L'objectif d'une amélioration à long terme est incontournable, mais il doit aussi tenir compte des besoins du patient, de son âge et de son statut professionnel. C'est redire que le principe d'une discussion et d'une information claire et adaptée à chaque patient demeure un point essentiel pour améliorer le pronostic de nos coronariens.

Comment vont évoluer les indications de revascularisation chez le patient avec angor stable dans les années à venir ?

Le futur sera celui des indications validées par des mesures et non plus par des images d'angiographie coronaire très imprécises. La revascularisation sera faite après avoir une garantie sur le potentiel d'amélioration de la perfusion myocardique, elle sera donc une revascularisation physiologique et non plus cosmétique.

Deux études multicentriques internationales sont en cours d'inclusion : FAME2 (NCT01132495) et ISCHEMIA (NCT01471522). Elles vont probable-

LE DOSSIER
Angor stable

ment bouleverser les indications de revascularisation, au-delà du traitement médical dit "optimal". Elles vont en effet tester l'intérêt de la revascularisation guidée par la physiologie coronaire.

ISCHEMIA évaluera l'hypothèse du seuil d'ischémie de 10 ou 12 % pour indiquer la revascularisation. Cette recherche académique mondiale sous l'égide du NHLBI prévoit d'inclure 8 000 patients avec une maladie coronaire stable, une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 35 %, et une quantification de l'ischémie (par scintigraphie, échocardiographie ou imagerie par résonance magnétique). Les patients recevront tous un traitement médical optimal (TMO) et seront randomisés dans un groupe revascularisation ou TMO seul. Un suivi de 4 ans est prévu pour recueillir les événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque.

FAME 2 est une étude qui fait suite à FAME [11] où l'on avait montré que la coronarographie ne permettait pas une bonne appréciation du retentissement d'une sténose coronaire puisque 37 % des sténoses traitées par angioplastie ou pontage n'étaient pas responsables d'une ischémie. La mesure du gradient de pression en hyperhémie par la technique de FFR (*fractional flow reserve*) permet une évaluation objective du frein circulatoire provoqué par la lésion, mais surtout d'apprécier la suppléance fonctionnelle du réseau collatéral qui soutient la région soumise à une ischémie chronique. Le seuil de 80 % a été validé comme étant corrélé aux examens non invasifs qui testent l'ischémie. Il permet d'affirmer que 20 % du débit coronaire maximal en hyperhémie peut être restauré si on supprime l'obstacle focal d'une sténose coronaire. FAME a déjà prouvé que la revascularisation n'apporte pas de bénéfice si la FFR est supérieure à 80 % [11-12], cependant, on ne sait pas encore si les lésions avec un gradient de pression significatif méritent un geste d'angioplastie ou un pontage. Le critère de jugement principal est l'association de mortalité totale, infarctus du myocarde et hospitalisation urgente pour revascularisation.

Conclusion

On a encore de bonnes raisons de proposer une revascularisation à un coronarien stable s'il reste gêné par son angor, mais le traitement médical optimal a lui aussi évolué et nous disposons aujourd'hui de molécules puissantes capables de faire régresser l'athérosclérose [13] ou de maîtriser l'ischémie [14].

Au moment de décider pour un patient donné, il faudra prendre en compte sa personnalité et sa psychologie, pour mesurer sa capacité à maintenir la pression sur les facteurs qui vont favoriser la progression de son athéro-thrombose. Les paramètres techniques, étendue de l'ischémie ou possibilité anatomique de réaliser un geste d'angioplastie ou pontage sont importants, mais on peut regretter que ces paramètres soient faciles à définir, et donc prioritaires dans le débat d'idées [15].

Bibliographie

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32 : 1 769-1 818.
2. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1 503-1 516.
3. LESLEE J, SHAW LJ, BERMAN DS *et al.* Revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear to reduce ischemic burden : results from the clinical outcomes utilizing optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2008, 117 : 1 283-1 291.
4. MARON DJ, BODEN WE, SPERTUS JA *et al.* Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Trial. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 58 : 131-137.
5. BORDEN WB, REDBERG RF, MUSHLIN AI *et al.* Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011 ; 30 : 1 882-1 889.
6. DAGENAIS GR, LU J, FAXON DP *et al.* Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation,* 2011 ; 123 : 1 492-1 500.
7. JEREMIAS A, KAUL S, ROSENGART TK *et al.* The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med,* 2009 ; 122 : 152-161.
8. BHATT DL, EAGLE KA, OHMAN EM *et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*, 2010 ; 304 : 1 350-1 357.
9. STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 226-235.
10. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J,* 2010 ; 31 : 2 501-2 555.
11. PIJLS NHJ, FEARON WF, TONINO P *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease. 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol,* 2010 ; 56 : 177-184.
12. MULLER O, MANGIACAPRA F, NTALIANIS A *et al.* Long-term follow-up after fractional flow reserve – guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol Intv,* 2011 ; 4 : 1 175-1 182.
13. STEPHEN J, NICHOLLS SJ, BALLANTYNE CM *et al.* Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease, *N Engl J Med,* 2011 ; 365 : 2 078-2 087.
14. TARDIF JC, PONIKOWSKI P, KAHANT *et al.* Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy : a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J,* 2009, 30 : 540-548.
15. CHAN PS, PATEL MR, KLEIN LW *et al.* Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA,* 2011 ; 306 : 53-61.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.