

# Angor stable : quoi de neuf ?



→ H. DOUARD

Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque,  
PESSAC.

## Registres et études randomisées

Pas de nouvelle étude randomisée dans l'angor stable depuis les importants résultats de l'étude SYNTAX, mais la publication des résultats à moyen terme d'études "anciennes" ou de registres importants. Ainsi, lors du dernier congrès européen de Paris, une communication de H. Shiomu, issue de l'étude Credo-Kyoto, souligne une fois de plus le hiatus entre les études randomisées sélectionnant un certain type de patients parfois restreint par rapport à ceux traités dans la vraie vie, que reflètent mieux les registres. En combinant le critère primaire composite majeur des décès, infarctus et AVC, la chirurgie fait mieux que l'angioplastie (HR: 1,47; IC 95 % : 1,13-1,92;  $p = 0,04$ ) à 3 ans chez les patients tritronculaires, y compris dans les sous-groupes avec un score Syntax peu élevé (utilisé ici également rétro-

spectivement). Dans cette population de 2 981 tritronculaires, 1 825 patients ont été traités par angioplastie et 1 156 par pontage dans les années 2005-2007. Cette population est pourtant plus âgée que dans l'étude SYNTAX (70 vs 65 ans).

Un autre registre américain [1] très important a été publié l'an dernier. Il est extrait d'une banque de données majeures (18 359 patients pontés, 13 377 dilatés) en appariant les sujets (7 235 paires constituées) avec un suivi de 8 ans. Cette période correspond à une ère où seuls les stents nus étaient utilisés et l'option chirurgicale apparaît très significativement supérieure (survie globale de 78 % vs 71,2 % ; HR: 0,68 ; IC 95 % : 0,64-0,74 ;  $p < 0,001$ ). Cette différence est extrêmement nette pour le sous-groupe des trois vaisseaux avec atteinte de l'IVA proximale (HR: 0,53 ;  $p < 0,001$ ).

Parmi le suivi à long terme d'études plus anciennes, les résultats de ARTS II ont été publiés [2] (groupe de patients angineux multitronculaires traités par stent actif Cypher comparés sans randomisation au groupe chirurgical de ARTS I) ; ils ne montrent pas de différence d'événements majeurs cardiaques et cérébraux à long terme. On note cependant un taux important de thromboses de stent (3,8 % à 5 ans), principal déterminant des événements majeurs à 5 ans.

Le recul de l'étude SYNTAX atteint désormais 3 ans [3]. En général, dans l'année qui suit les procédures, l'angioplastie apparaît aussi sûre que la chirurgie, même pour les patients les plus sévères, mais les procédures de revascularisation sont plus nom-

breuses et l'angioplastie ne parvient pas à démontrer une non-infériorité significative dans le critère combiné primaire. De plus, les thromboses de stent tardives, bien que rares, peuvent aggraver cette différence à long terme. Rappelons que l'étude SYNTAX a utilisé les stents Taxus Express (stents actifs au paclitaxel avec une plate-forme déjà ancienne). L'étude utilise le score Syntax mis au point en 2005, qui regroupe trois tertiles de patients selon la gravité des lésions ; dans cette étude, le nombre de longueur de stents déployés n'a jamais été aussi important. Le taux de revascularisation complète n'est cependant que de 63 et 57 % pour les groupes chirurgicaux et dilatés. A un an, le critère primaire de non-infériorité n'avait pas été rempli et, globalement, la chirurgie reste supérieure à l'angioplastie (critère incluant les événements graves que sont la mortalité, les AVC, l'infarctus et la revascularisation secondaire).

A trois ans, les perdus de vue sont peu nombreux (données complètes dans 92,2 % des cas chirurgicaux et 98 % des cas "angioplastés"). Les événements graves réunis sont significativement plus importants dans le groupe angioplastie (28 % vs 20,2 % ;  $p < 0,001$ ), essentiellement en raison d'un taux de revascularisation secondaire beaucoup plus important (17,7 vs 10,7 % ;  $p < 0,001$ ). Le principal enseignement de cette étude demeure l'intérêt du score de gravité anatomique mis au point antérieurement par G. Siang en 2005 et validé par des résultats très différents selon le tertile de gravité. Le score Syntax enterre probablement définitivement les anciennes classifications en atteinte mono-, bi- et tritronculaires des précédentes

études thérapeutiques comparatives. Quoi de comparable en effet entre une lésion distale d'un tronc gauche "trifurqué" avec thrombose droite et une sténose sur les parties moyennes de trois vaisseaux différents? Pourtant, ces situations anatomiques seraient classées également en atteinte tritronculaire. Ce score Syntax demeure cependant purement anatomique (avec un pourcentage seuil de significativité des sténoses à 50 et non 70 %) qui contraste avec la nouvelle tendance des approches fonctionnelles invasives amenées par la FFR qui sont en pleine expansion!

L'arrêt prématuré de FAME II (parce que le bras traité conventionnellement avait une perte de chance) ouvre peut-être une nouvelle ère purement invasive et balayant toutes les stratégies de quantification ischémique non invasive! Quoi qu'il en soit, pour les atteintes coronaires avec score Syntax bas (< 22), les résultats ne sont pas significativement différents entre les deux stratégies thérapeutiques. Pour les scores intermédiaires (23-32) et élevés (> 33), la chirurgie reste indiquée tant pour le critère primaire global que pour les MACE et revascularisations secondaires. Dans le sous-groupe des diabétiques, les résultats défavorables à un an se maintiennent à trois ans et demandent à être confirmés par les études FREEDOM et EXCEL utilisant des stents de nouvelle génération avec des plateformes plus évoluées... dans l'attente de prothèses partiellement voire complètement résorbables!

L'une des grandes polémiques dans le traitement par revascularisation dans l'angor stable concerne les atteintes du tronc gauche non protégé (pontage ou angioplastie?). L'étude coréenne de J.S. Park [4] a ainsi randomisé 600 patients (300 dans chaque bras). Le critère primaire (décès, infarctus, AVC, ou revascularisation secondaire guidée par l'ischémie) était de 8,7 % (angioplastie par stents sirolimus) et 6,7 % dans le groupe chirurgical (pas de non-

infériorité significative) à un an et de 12,2 % et 8,1 % à deux ans; en chiffre absolu, il y a 26 patients stentés et seulement 12 patients opérés qui ont eu besoin d'une revascularisation secondaire; les patients de cette étude avaient un score Syntax intermédiaire (25), mais majoritairement des lésions distales, et très souvent des lésions coronaires bi- et tritronculaires associées.

### Evolution des pratiques

Certains auteurs [5] se sont intéressés rétrospectivement aux incidences sur les conduites pratiques de la publication de l'étude COURAGE. Cette étude avait montré que, dans l'angor stable, le pronostic était similaire sous traitement médical optimisé, qu'il y ait eu ou non une angioplastie. Les analyses de 67 211 patients (37,1 % avant la publication de l'étude et 62,9 % après celle-ci), incluant la prescription ou la documentation étayée d'un antiagrégant plaquettaire, d'un bêtabloquant et d'une statine, ne montrent pas de changement net des pratiques. On constate surtout que les patients sont paradoxalement mieux traités médicalement après angioplastie qu'avant! Alors qu'ils sont censés ne plus présenter de lésion menaçante...

Dans le même ordre d'idées, les pratiques d'angioplastie aux Etats-Unis ont été réévaluées [6] selon les indications entre juillet 2009 et septembre 2010 dans plus de 1 000 centres, et classées entre "appropriées", "incertaines" et "inappropriées". Sur 500 154 angioplasties, 71,5 % concernaient des indications d'"urgence"; 98,6 % des angioplasties d'urgence étaient jugées appropriées mais seulement 50,4 % des "non urgentes" (dont 38 % incertaines) et surtout 11,6 % étaient parfaitement inappropriées. Ces dernières étaient jugées injustifiées en l'absence d'angor (53,8 %), d'une ischémie à faible risque (71,6 %) et d'un traitement antiangineux sous-maximal (moins de 1 médicament) (95,8 %).

Compte tenu des 600 000 angioplasties annuelles réalisées aux Etats-Unis, ces 12 % d'erreurs d'indication sont jugées très sévèrement par leurs auteurs en termes médico-économiques.

Le dogme selon lequel ce sont les sténoses les plus serrées qui sont le plus à faible risque de thrombose est sans doute à réinterpréter. Une communication japonaise (J. Lee) lors de l'ESC 2011 a utilisé les techniques d'OCT dans 37 sténoses serrées (> 75 %) et 200 sténoses moins serrées (< 75 %); l'OCT a retrouvé une chape fibreuse mince (< 70 µm), et donc à plus haut risque de rupture, plus fréquemment sur les sténoses les plus serrées. Il s'agit donc probablement uniquement d'un problème de prévalence: ce sont les sténoses les moins serrées qui sont le plus responsables de syndrome coronarien aigu... parce que nettement plus nombreuses! et ce sont les plus serrées qui génèrent habituellement un angor et une prise en charge "à froid" préalable à une rupture responsable d'un syndrome coronarien aigu.

L'étude réalisée il y a une dizaine d'années par Hachamovitch est l'une des plus citées pour souligner que le bénéfice de la revascularisation n'apparaît que chez les patients ayant une ischémie au moins supérieure à 10 % du myocarde. Cette même équipe [7] a réévalué cette notion sur une très vaste population (13 969 patients) pour apprécier cette notion en cas de territoire nécrotique associé. Par scintigraphie sous adénosine ou d'effort (65 %), le suivi a été évalué à court terme (12-18 mois) pour la revascularisation et à  $8,7 \pm 3,3$  ans pour la mortalité; cette dernière est de 3,3 % par an dans cette population majoritairement masculine (61 %), âgée de  $66 \pm 12$  ans, avec un taux de revascularisation de 9 % à court terme. On retrouve la notion que seuls les patients présentant une ischémie importante bénéficient d'une revascularisation, mais uniquement en l'absence d'infarctus ancien et de zone nécrosée. Dans une seconde analyse,

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

en excluant les patients avec une zone nécrotique > 10 %, le pourcentage de territoire ischémique identifie un bénéfice chez tous les patients.

### Le traitement médical

Pas de nouvelle thérapeutique anti-angineuse, mais un article confirmant l'efficacité inattendue de l'allopurinol dans l'angor stable et qui détaille ses mécanismes d'action [8]. Sur 80 patients ayant achevé le protocole, et après un mois de traitement à 300 puis un mois à 600 mg/j, on observe une amélioration de la fonction endothéliale mesurée par pléthysmographie à l'avant-bras et une vasodilatation flux-dépendante; le stress oxydatif vasculaire est aboli par le traitement dont on peut raisonnablement penser qu'il puisse influencer favorablement la mortalité cardiovasculaire des patients angineux... mais l'étude reste à faire!

Dans l'angor stable (ou l'ischémie silencieuse), il est usuel d'informer les patients (très demandeurs de ce qu'ils peuvent faire ou ne pas faire, avec souvent beaucoup d'interdits familiaux et surtout matrimoniaux abusifs...). La survenue d'événements coronariens aigus liés à une rupture de plaque a souvent un côté imprévisible; mais de même que l'on connaît les caractéristiques des plaques à risque de rupture (inflammation, chape fibreuse bordante peu épaisse, contenu lipidique important, faibles calcifications), certains facteurs favorisants sont reconnus et à éviter.

Un article de Mittelman [9] constitue une excellente mise au point en la matière; on y retrouve des facteurs évidents (tabac, cocaïne, repas arrosés, etc.), d'autres inévitables (infection, pollution, stress...) bien qu'heureusement exceptionnels pour certains (tremblement de terre, guerre, etc.), et le paradoxe classique d'une augmentation du risque aigu lors de la pratique d'une activité physique, alors que sa pratique régulière

au long cours a un effet protecteur indiscutable confirmé par de nouvelles données épidémiologiques récentes [10]; elle doit donc être conseillée, et même prescrite.

Quant à la caractérisation des plaques à risque, l'éditorial de De Feijter [11] fait le point sur les limites de détection actuelle des différentes techniques disponibles, qu'elles soient intracoronaires ou non invasives (Ivus, palpographie, angioscopie, OCT, coroscanner [12], IRM [13]). Le caractère imprévisible de l'évolutivité des plaques souligné par l'étude Prospect réalisée après SCA en est l'illustration [14].

Les différences de prise en charge selon le sexe sont souvent soulignées, notamment en raison de symptomatologies différentes; une mise au point des mécanismes impliqués a été rapportée [15].

### Perspectives

Le remboursement prochainement attendu des guides de FFR devrait changer profondément les pratiques de gestion de coronaropathies stables. Si l'apport en termes de quantification "significative" des sténoses intermédiaires grâce à cette technique est incontestable, le risque potentiel est de shunter les étapes classiques non invasives de quantification et de localisation de l'ischémie en majorant l'omnipotence du cathétériseur grâce à cet outil supplémentaire de quantification fonctionnelle. Plusieurs mises au point et éditoriaux [16, 17] tirent le signal d'alarme en rappelant ces nécessaires étapes d'évaluation initiale non invasive, les recommandations étayées d'une période d'essai par un traitement médical réellement optimisé, avant d'envisager une exploration invasive et une revascularisation quelle qu'elle soit.

La dernière méta-analyse [18] incluant 8 études (7 229 patients), et notamment

les plus récentes (COURAGE, OAT et BARI II), conteste même le bénéfice fonctionnel (diminution des crises angineuses) de la revascularisation par angioplastie par rapport au traitement médical optimisé. Cependant, dans toutes ces études, les patients étaient randomisés après coronarographie; le *National Heart Lung and Blood Institute* va initier une étude sur 8 ans incluant 8 000 patients sous l'acronyme d'ISCHEMIA dans laquelle l'inclusion (randomisation traitement médical versus revascularisation) se fera après un test d'imagerie fonctionnelle (une coronarographie sera cependant réalisée en cas d'ischémie sévère pour éliminer un tronc gauche). Ce chapitre est donc loin d'être clos!

### Bibliographie

1. WU C *et al.* Long term mortality of coronary artery bypass grafting and bare metal stenting. *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: 2132-2139.
2. SERRUYS PW and ARTS II Investigators. Five years clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1093-1101.
3. KAPPETEIN AP *et al.* Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2125-2134.
4. PARK SJ *et al.* Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1718-1727.
5. BORDEN BW *et al.* Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011; 305: 1882-1889.
6. CHAN PS *et al.* Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011; 306: 53-61.
7. HACHAMOVITCH R *et al.* Impact of ischemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1012-1024.

8. NARASIMHARAJAPURA SR *et al.* Mechanistic Insights Into the Therapeutic Use of High-Dose Allopurinol in Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 58; 2011: 820-828.

9. MITTLEMAN MA *et al.* Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation*, 2011; 124: 346-350.

10. SATTELMAIR J *et al.* Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2011; 124: 789-795.

11. DE FEJTER PJ *et al.* Failure of CT coronary imaging to identify plaque erosion: a resetting of expectations. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2736-2738.

12. OZAKI Y *et al.* Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angioscopy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2814-2823.

13. FAYAD ZA *et al.* The time has come for clinical cardiovascular trials with plaque characterization as an endpoint. *Eur Heart J*, 2012; 33: 160-161.

14. STONE GW *et al.* for the PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011; 364: 226-235.

15. REGITZ-ZAGROSEK V *et al.* Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischemia. *Eur Heart J*, 2011; 32: 3064-3066.

16. ANDERSON RA *et al.* Stable coronary artery disease; an editorial overview of selected research that has driven recent advances in clinical cardiology. *Heart*, 2011; 19: 1552-1559.

17. ANDERSON RA *et al.* Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*, 2012; 98: 500-507.

18. STERGIPOULOS K *et al.* Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 312-319.

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

# réalités

## Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à  
réalités Cardiologiques

- Médecin**       1 an : 60 €  
                           2 ans : 95 €
- Etudiant/Interne**     1 an : 50 €  
 (joindre un justificatif)  2 ans : 70 €
- Etranger**             1 an : 80 €  
 (DOM-TOM compris)     2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :  
**PERFORMANCES MÉDICALES**  
 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE  
 75011 PARIS



Déductible des  
frais professionnels

Nom \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Ville \_\_\_\_\_ Code Postal \_\_\_\_\_

E.mail \_\_\_\_\_

Règlement  Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)  
 Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme     date d'expiration

Signature \_\_\_\_\_