

## ■ Congrès – AHA novembre 2022

# Étude ISCHEMIA-Extend : faut-il revasculariser la maladie coronaire chronique même lorsqu'il y a une ischémie myocardique ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

### ■ Contexte et enjeux

#### 1. Le problème posé

C'est un problème de pratique cardiologique quotidienne et une réflexion difficile : faut-il proposer une revascularisation coronaire, par angioplastie ou par pontage, à un patient qui a une maladie coronaire stable ?

Sur ce point les réflexions ont progressivement évolué en plusieurs étapes se chevauchant du fait de la diversité d'appréciation des données de la science et du développement des techniques. La principale étape est évidemment celle de la mise à disposition dans les années 1960 de la chirurgie coronaire, puis dans les années 1970 de l'angioplastie coronaire, complétée par le stent dans les années 1980-1990 puis par le stent actif dans les années 2000. Ceci a conduit à envisager que, probablement parce que c'est faisable, il faut revasculariser les lésions coronaires significatives dès lors qu'elles sont, ou dépistées, ou symptomatiques, ou la source d'une ischémie myocardique.

Cette attitude repose probablement pour partie sur divers biais de raisonnement et notamment le fait que beaucoup pensent que les sténoses coronaires, et ce d'autant plus qu'elles sont sévères,

sont la cause essentielle des infarctus du myocarde (IDM), et donc que la revascularisation prévient le risque d'IDM ou ses conséquences. Dans ce contexte, la revascularisation étant un symbole de la nouveauté et de l'activisme thérapeutique, elle paraît être un gage de bénéfice clinique.

Et, en pratique, le médecin qui est face à un patient qui pourrait avoir une maladie coronaire, symptomatique ou non, va, selon le niveau de probabilité de la maladie coronaire, effectuer un test d'ischémie et demander une coronarographie pour affirmer la maladie coronaire. La coronarographie pouvant parfois être envisagée d'emblée, en cas de forte suspicion de maladie coronaire.

Une fois que la coronarographie a affirmé la maladie coronaire et dès lors que celle-ci paraît revascularisable, l'attitude choisie devient le plus souvent celle du choix de la méthode de revascularisation. Ce choix est guidé par les résultats des essais thérapeutiques contrôlés ayant comparé angioplastie et pontage et par l'attitude plus ou moins activiste et convaincue du cardiologue faisant la coronarographie qui est aussi celui qui peut faire l'angioplastie, notamment dans la foulée de la coronarographie. La coronarographie est donc l'étape-clé de la pratique en la matière, et les nombreuses études ayant évalué la revascularisation depuis l'avènement de l'angioplastie coronaire ont été effec-

tuées... une fois les résultats de la coronarographie disponibles. La stratégie de prise en charge de la maladie coronaire stable a donc toujours été évaluée chez des patients ayant eu une coronarographie... jusqu'à il y a peu.

Plusieurs éléments ont modifié ou devraient modifier ce schéma encore très présent en pratique :

- le premier est le développement de moyens diagnostiques non invasifs de la maladie coronaire, essentiellement le scanner coronaire ou coroscaner dont la fiabilité ne cesse de croître. Dès lors, la coronarographie n'est plus le seul examen permettant d'affirmer la maladie et de quantifier sa sévérité, et ainsi, entre autres, l'étape diagnostique est découplée de la pratique du médecin qui pourrait faire la revascularisation ;
- le deuxième est le fait qu'une étude randomisée et contrôlée, dénommée COURAGE, et dont les résultats ont été publiés en 2007, a montré qu'une stratégie de prise en charge de patients ayant des lésions coronaires et reposant sur une angioplastie précoce ne réduit pas le risque de décès, d'IDM ou d'autres événements cardiovasculaires (CV) majeurs lorsqu'elle est ajoutée à une stratégie de traitement médical initial dite optimale (TMO). Les résultats de cette étude ont été diversement reçus et interprétés et semblent avoir plus modifié les réflexions que la pratique ;
- le troisième est que la valeur prédictive des tests d'ischémie a été profondément

## Congrès – AHA novembre 2022

modifiée, essentiellement à la baisse lors des dernières décennies, du fait d'une diminution de l'incidence de la maladie coronaire ;

– enfin, le quatrième est qu'après plusieurs années, pendant lesquelles la revascularisation coronaire a été mise en retrait du fait d'un doute apparu quant à sa capacité à améliorer le pronostic, des données plus récentes, concernant notamment les nouvelles générations de stents actifs et la chirurgie de pontage, sont en faveur d'une amélioration du pronostic.

Ces éléments, couplés à des analyses complémentaires de l'étude COURAGE, et notamment le fait qu'un bénéfice de la revascularisation ait été constaté dans le sous-groupe avec ischémie myocardique notable (c'est-à-dire intéressant au moins 10 % du territoire myocardique) ont permis d'aboutir à un consensus pour la pratique, conduisant à des recommandations nouvelles pour la prise en charge de la maladie coronaire stable dénommée syndrome coronaire chronique depuis 2019 en Europe. Ces recommandations ont par ailleurs pris en compte un nouvel outil d'évaluation de la significativité des lésions coronaires, la *Fractional flow reserve* (FFR).

### 2. Les recommandations

Les recommandations européennes de 2019 pour la prise en charge des syndromes coronaires chroniques proposent, qu'en cas de doute diagnostique, le coroscaner puisse devenir un examen à effectuer préalablement à la coronarographie. L'esprit dans lequel elles envisagent la revascularisation coronaire est exprimé dans la phrase introductive du chapitre qui lui est consacré : *“Chez les patients ayant une maladie coronaire chronique, le traitement médical optimal (TMO) est l'élément clef pour réduire les symptômes, arrêter la progression de l'athérosclérose et prévenir les événements athérotrombotiques. La revascularisation myocardique joue un rôle central dans la prise en charge de la*

*maladie coronaire chronique en supplément du TMO, mais toujours comme un supplément de celui-ci, sans le remplacer. Les deux objectifs de la revascularisation sont la réduction des symptômes chez les patients ayant un angor et/ou l'amélioration du pronostic”*

Lorsqu'elles abordent le chapitre de la revascularisation coronaire, ces recommandations proposent une prise en charge reposant sur un arbre décisionnel dont les variables discriminantes sont la présence ou non de symptômes, la présence ou non d'une ischémie myocardique documentée (et son importance), l'importance des lésions coronaires, les résultats de la FFR ou de l'*instantaneous wave-free ratio* (iwFR) et la valeur de la fonction cardiaque déterminée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

Les cas de figure à envisager sont les suivants :

– s'il y a des symptômes et une ischémie documentée, une revascularisation est à envisager en cas de lésions multitronculaires et d'un résultat de FFR inférieur ou égal à 0,80 ou d'iwFR inférieur ou égal à 0,89. La revascularisation peut aussi être envisagée en cas de maladie pluritronculaire sans passer par la FFR ou l'iwFR ;

– s'il n'y a pas d'ischémie documentée, une revascularisation est à envisager en cas de lésions dont le degré de sténose est supérieur à 90 %, ou en cas de résultat de FFR inférieur ou égal à 0,80 ou d'iwFR inférieur ou égal à 0,89 ou de FEVG inférieure à 35 % imputable à la maladie coronaire ;

– s'il n'y a pas de symptômes et qu'il y a une ischémie documentée, la revascularisation est à envisager en cas d'ischémie touchant plus de 10 % du territoire myocardique du ventricule gauche ;

– s'il n'y a pas d'ischémie, les propositions sont les mêmes qu'en cas de symptômes : une revascularisation est à envisager en cas de lésions dont le degré de sténose est supérieur à 90 %, ou de résultat de FFR inférieur ou égal à 0,80 ou d'iwFR inférieur ou égal à 0,89 ou de

FEVG inférieure à 35 % imputable à la maladie coronaire.

### 3. L'étude ISCHEMIA

Les résultats initiaux et principaux de l'étude ISCHEMIA ont été présentés en novembre 2019 et publiés en mars 2020. Son objectif était ambitieux puisque ses concepteurs voulaient prendre en compte plusieurs problèmes majeurs, relatifs à l'évaluation de l'apport de la revascularisation coronaire :

– le fait que la démarche de revascularisation myocardique proposée dans les recommandations résulte d'un consensus, d'une interprétation des données acquises de la science sur ce que devrait être la meilleure pratique et que, de ce fait, certaines des pratiques proposées reposent sur un faible niveau de preuve : un essai thérapeutique randomisé prenant en compte les questions non évaluées était donc nécessaire ;

– le fait que la revascularisation myocardique améliorerait le pronostic uniquement s'il existe une ischémie myocardique documentée et notamment si celle-ci est supérieure à 10 % de la masse myocardique. Or cette donnée n'a jamais été validée prospectivement, mais uniquement dans des analyses en sous-groupes d'essais thérapeutiques comme l'étude COURAGE ou dans des études de registre avec appariement. Son niveau de validité est donc faible ;

– le fait que toutes les comparaisons de stratégies thérapeutiques dans la maladie coronaire avérée ont été conduites chez des patients ayant eu une coronarographie aux résultats connus et dont les lésions se prêtaient à une revascularisation. Le support des pratiques repose donc sur une double sélection (ou double biais) : l'évaluation d'une pratique qui est celle des praticiens ayant proposé une coronarographie et sur celle de patients ayant des lésions revascularisables.

Qu'en est-il du pronostic de patients ayant une ischémie myocardique documentée, sans qu'ils n'aient d'emblée une coronarographie ? Leur pronostic

est-il différent de celui des patients auxquels, dans cette situation clinique, une coronarographie est proposée pour conduire à une revascularisation ? C'est dans cette optique que doit être envisagé l'apport de l'étude ISCHEMIA. Cet essai randomisé et contrôlé, conduit en ouvert, avait comme objectif d'évaluer si une stratégie de revascularisation coronaire précoce (en sus d'un TMO) par rapport à une stratégie médicale initiale exclusive chez des patients ayant une maladie coronaire stable avec une ischémie myocardique documentée réduit le risque d'événements CV majeurs à quatre ans. Dans le groupe ayant le TMO exclusif initialement ou groupe contrôle, une coronarographie pouvant être envisagée en cas d'aggravation afin d'effectuer une revascularisation coronaire si cela était jugé nécessaire.

Sa méthode a été celle d'un essai thérapeutique contrôlé, randomisé conduit en ouvert chez des patients ayant une maladie coronaire stable avec une ischémie myocardique documentée, une FEVG supérieure à 35 %, sans sténose du tronc commun coronaire gauche au coroscaner, le médecin investigateur ne connaissait pas le résultat du coroscaner.

Ainsi, les patients inclus avaient une ischémie myocardique quel que soit l'examen ayant conduit à la documenter et eu un coroscaner pour affirmer le diagnostic de maladie coronaire revascularisable, mais sans avoir eu de coronarographie. Le médecin investigateur qui suivait le patient savait qu'il y avait une ischémie myocardique et une maladie coronaire revascularisable, mais ne connaissait pas le degré, le site et l'étendue des lésions coronaires afin que son jugement concernant la prise en charge à proposer ne soit pas influencé par ces derniers éléments.

Un total de 5 179 patients âgés en moyenne de 64 ans a été inclus dans l'étude. Au terme du suivi médian de 3,2 ans, les taux d'événements du cri-

tère primaire (décès CV, IDM non fatals, arrêts cardiaques ressuscités ou hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque) ont été de 15,5 % dans le groupe contrôle et de 13,3 % dans le groupe intervention, sans différence significative entre les groupes (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,10 ;  $p = 0,34$  ; **fig. 1**).

Ainsi, chez des patients ayant une ischémie myocardique et une maladie coronaire documentées (en dehors d'une altération de la FEVG ou de la présence d'une sténose du tronc commun coronaire gauche), il n'y a pas de différence de pronostic selon que le choix théra-

peutique initial repose sur un traitement médical optimal ou sur la pratique d'une coronarographie afin d'effectuer une revascularisation coronaire. Plus encore, ce résultat est homogène dans tous les sous-groupes évalués et notamment quelle que soit l'importance de l'ischémie myocardique, qu'il y ait ou non une lésion significative de l'IVA proximale (**fig. 2**).

On comprend que cette étude devrait ou aurait dû conduire à modifier profondément la pratique : peu importe les symptômes et l'ischémie myocardique, peu importe l'importance de l'ischémie

## POINTS FORTS

- Au terme d'un suivi moyen de 5,7 ans, il n'y a pas de différence de mortalité totale selon que le mode de prise en charge initial de patients ayant une maladie coronaire stable et une ischémie myocardique documentée repose sur une stratégie de revascularisation ou sur un traitement médicamenteux exclusif avec recours possible en cas d'aggravation clinique à une stratégie de revascularisation.
- Dans l'étude ISCHEMIA, il y a un excès significatif et précoce de la mortalité non CV, essentiellement de la mortalité par cancer, suggérant qu'il y a eu un biais de recrutement entre les groupes comparés, ce qui ne permet pas d'obtenir de conclusions fiables concernant les effets des stratégies comparées.

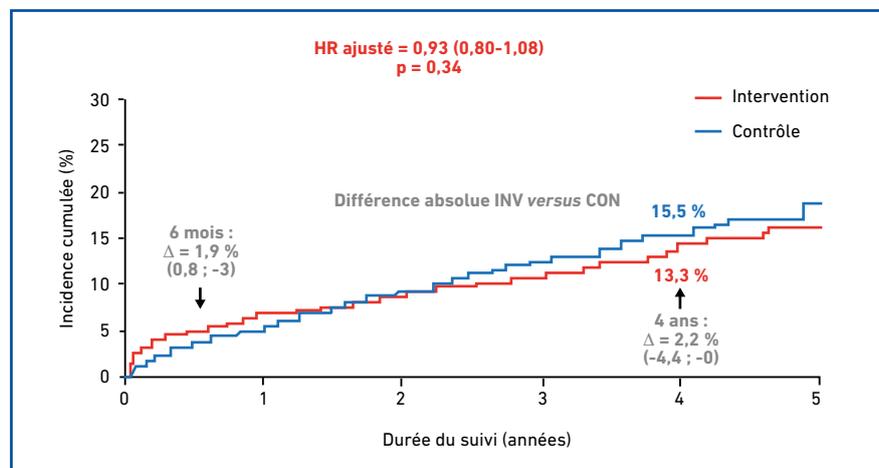


Fig. 1 : Résultat sur le critère primaire.

## Congrès – AHA novembre 2022

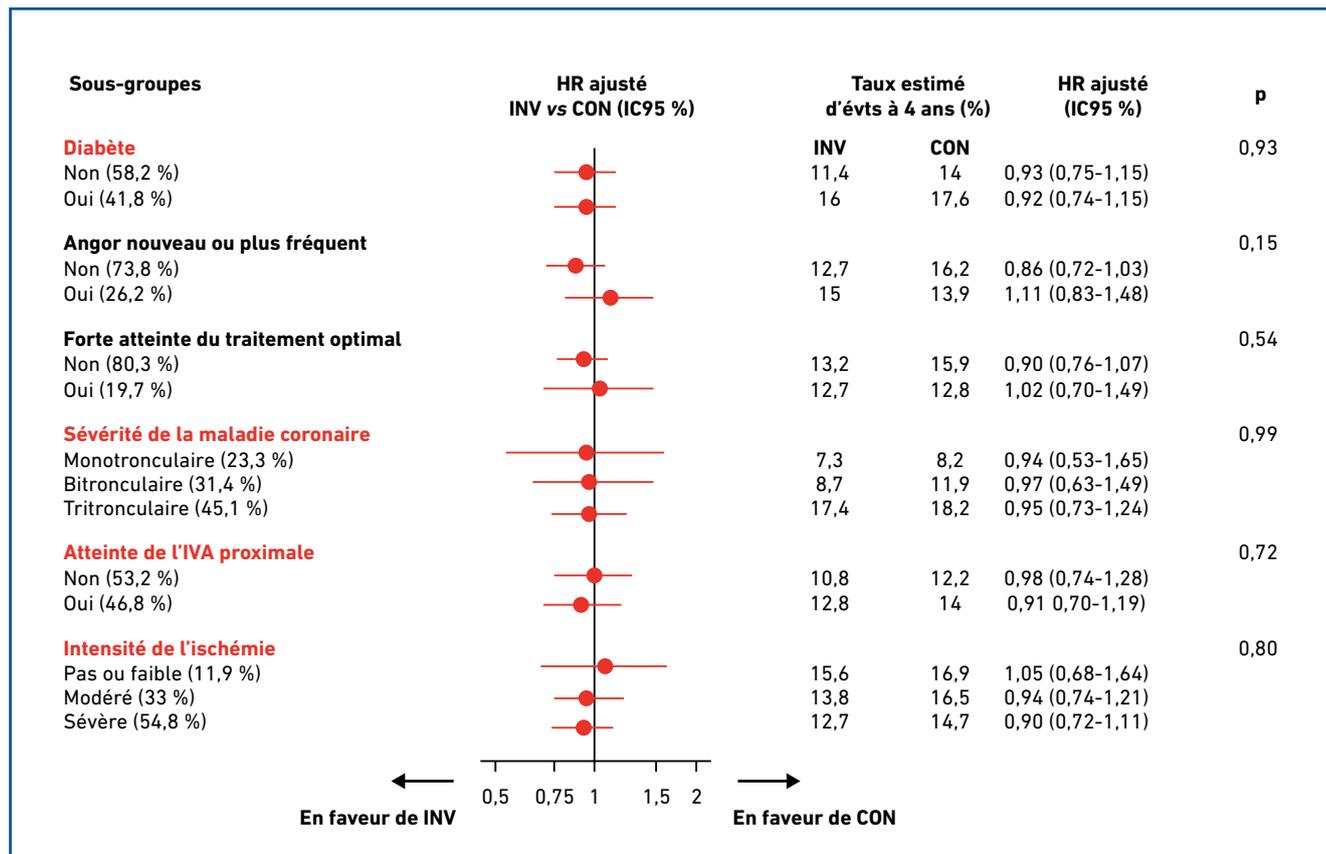


Fig. 2 : Analyse en sous-groupe (critère primaire).

myocardique, l'examen clef de la prise en charge devrait devenir le coroscaner pour affirmer la maladie coronaire. En cas de lésion du tronc commun, une revascularisation est à proposer, et, s'il n'y a pas d'altération de la FEVG, un traitement médical optimal est à proposer en première intention, une coronarographie n'étant à effectuer dans l'objectif d'une revascularisation potentielle qu'en cas d'aggravation de la maladie coronaire, quelle que soit la modalité par laquelle cette aggravation est définie, puisque cela avait été laissé à l'appréciation des investigateurs.

Mais le résultat de l'étude avait une particularité ayant conduit à remettre l'implication évoquée à plus tard : dans le groupe intervention, le taux d'événements du critère primaire a été plus élevé initialement (différence absolue entre les

groupes : 1,9 %) et plus faible entre la deuxième et la quatrième année (différence absolue : 2,2 %). Il a donc été constaté qu'il y un croisement des courbes d'événements après deux ans de suivi moyen faisant envisager l'apparition d'un bénéfice en faveur de la stratégie invasive à moyen et long terme (fig. 1).

Il devenait donc intéressant, voire capital, de connaître le pronostic des patients à plus long terme car tout indique qu'un suivi moyen de 3,2 ans est insuffisant pour évaluer une stratégie de prise en charge de la maladie coronaire stable. L'enjeu relevé par l'étude ISCHEMIA-Extend, qui a été le suivi prolongé des patients inclus dans l'étude ISCHEMIA, est donc de savoir si le suivi à long terme de cette étude allait confirmer l'impression laissée par ses résultats initiaux, faisant envi-

sager qu'il existe un bénéfice clinique à long terme d'une revascularisation coronaire précoce dans la maladie coronaire stable avec ischémie myocardique documentée.

### Méthode de l'étude ISCHEMIA-Extend

L'étude ISCHEMIA-Extend est le suivi observationnel à 5,7 ans des patients inclus dans l'étude ISCHEMIA. Le suivi observationnel total de l'étude est prévu comme devant être de dix ans.

Trois critères principaux ont été évalués : la mortalité totale, la mortalité CV et la mortalité non CV. Ces critères étaient recueillis soit par contact direct du patient, soit par analyse de son dossier médical ou des registres de mortalité.

Les données concernant les événements non fatals non pas été collectées durant le suivi au-delà de 3,2 ans, de même que ne l'ont pas été les traitements pris et la qualité de vie.

## Résultats de l'étude ISCHEMIA-Extend

L'étude ISCHEMIA-Extend a concerné 4 540 patients et ses résultats à 5,7 ans de suivi moyen sur les trois critères évalués sont les suivants :

- 557 décès ont été comptabilisés durant les 5,7 ans de l'étude dont 268 pendant la période de suivi. Parmi ces décès, 343 étaient de cause CV, 192 de cause non CV et 22 n'ont pas pu être classifiés ;
- il n'y a pas de différence entre les groupes comparés concernant la mortalité totale (incidence : 12,7 % dans le groupe intervention et 13,4 % dans le groupe contrôle ; HR : 1,00 ; IC95 % : 0,85-1,18). Le résultat concernant la mortalité totale a été homogène dans tous les sous-groupes évalués ;
- il y a une mortalité CV significativement plus faible dans le groupe intervention (incidence : 6,4 % dans le groupe intervention et 8,6 % dans le groupe contrôle ; HR : 0,78 ; IC95 % : 0,63-0,96) ;
- il y a une mortalité non CV significativement plus élevée dans le groupe intervention (incidence : 5,6 % dans le groupe intervention et 4,4 % dans le groupe contrôle ; HR : 1,44 ; IC95 % : 1,08-1,91).

Les analyses complémentaires ont montré que le bénéfice en matière de mortalité CV en faveur de l'intervention précoce provient du groupe ayant des lésions multitrunculaires (HR : 0,68 ; IC95 % : 0,48-0,97) sans effet chez les patients monotrunculaires (HR : 0,97 ; IC95 % : 0,57-1,64).

L'augmentation de la mortalité non CV a aussi été constatée chez les patients pluritrunculaires (HR : 1,52 ; IC 95 % : 0,88-2,63) sans différence entre les groupes chez les patients monotrunculaires (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,53-1,72).

## Discussion

À la lecture des enjeux que devait relever la prolongation du suivi de l'étude ISCHEMIA, on comprend la déception et la perplexité qui accompagnent la présentation de ses résultats, ce d'autant plus que l'existence d'un suivi avait été annoncée lors de la présentation des résultats initiaux. Toutefois, les modalités du suivi n'avaient pas été précisées et n'ont été publiées qu'après la présentation des résultats (*Am Heart J*, 2022;228-233). Ainsi, il y a une double déconvenue :

- le suivi n'a porté que sur des événements majeurs telle la mortalité totale. Ceci indique que ce suivi a été simplifié à sa plus modeste expression alors qu'il aurait été pertinent de disposer de très nombreux autres critères tels le risque d'IDM ou d'AVC au fil du temps, les taux de coronarographies et revascularisations dans les deux groupes ;
- il y a une mortalité non CV significativement plus élevée dans le groupe intervention, ce qui n'apparaît pas logique : en quoi, le fait de pratiquer une revascularisation coronaire précoce dans la maladie coronaire stable peut-il expliquer une augmentation du risque de la mortalité non CV à long terme et même, comme on l'a appris lors de la présentation des résultats, dès 3,2 ans ?

Concernant l'augmentation de la mortalité non CV, en effet, elle était déjà présente au terme du suivi initial de 3,2 ans. Dans ce délai, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en matière de mortalité totale (HR ajusté : 1,05 ; IC95 % : 0,83-1,32 ; p = 0,67) ou de mortalité CV (HR ajusté : 0,87 ; IC95 % : 0,66-1,15 ; p = 0,33) mais il y avait donc déjà une augmentation significative et ample de la mortalité non CV (HR ajusté : 1,63 ; IC95 % : 1,06-2,52 ; p = 0,03) et cet excès était le fait d'une augmentation des décès par cancer.

Un article paru en 2022 fournit une quantification de l'excès de mortalité non CV liée à des cancers dans le groupe inter-

vention par rapport au groupe contrôle au terme du suivi moyen de quatre ans : les incidences respectives y sont ainsi de 2 % vs 0,8 % (HR : 2,11 ; IC95 % : 1,23-3,60). Les auteurs de cette analyse intermédiaire indiquent dans leur conclusion que l'augmentation des décès non CV n'a pas d'explication connue.

On retiendra donc qu'il apparaît possible qu'une stratégie de revascularisation précoce réduise la mortalité CV, mais qu'en l'état actuel des données disponibles, il n'est pas permis de conclure qu'elle réduise aussi la mortalité totale. L'excès de mortalité précoce par cancer suggère qu'il y a eu un biais de sélection entre les groupes car on ne peut pas comprendre qu'une revascularisation précoce comportant une coronarographie et une plus forte prescription temporaire d'une double anti-agrégation plaquettaire puisse conduire à un excès de mortalité par cancer et ce, dès 3,2 ans.

La pertinence de l'hypothèse générée au terme du suivi initial de l'étude ISCHEMIA suggérant qu'il pourrait exister un bénéfice à long terme d'une stratégie de revascularisation précoce par rapport à une stratégie de traitement médical exclusif, ne peut donc pas être évaluée, d'une part, du fait des modalités du suivi de l'étude, d'autre part du fait d'une augmentation inexplicée de la mortalité non CV, et ce, essentiellement par cancer dans un des groupes évalués, élément qui paraît, en l'état actuel des connaissances et données disponibles, être lié au hasard.

## En pratique

Tant au terme d'un suivi de 3,2 ans que de 5,7 ans, l'étude ISCHEMIA ne montre pas de différence de pronostic clinique global selon que le mode de prise en charge initial de patients ayant une maladie coronaire stable, des lésions coronaires confirmées et une ischémie myocardique documentée, repose sur une stratégie de revascularisation

## Congrès – AHA novembre 2022

ou sur un traitement médicamenteux exclusif avec recours possible en cas d'aggravation clinique à une stratégie de revascularisation.

Tout indique que le suivi prolongé de l'étude ISCHEMIA ne permet pas de départager les deux stratégies de prise en charge comparées car il y a eu une augmentation significative de la mortalité non CV (par cancer et non com-

préhensible), dans un des deux groupes évalués.

La pratique quotidienne des cardiologues ne devrait donc pas être modifiée par les résultats de l'étude ISCHEMIA, comme par ceux de son suivi prolongé. Une conclusion qui sera potentiellement tirée de cette étude et de ce suivi prolongé est qu'une stratégie de revascularisation précoce réduit significativement

la mortalité CV et que, s'il n'y a pas de réduction de la mortalité totale, cela est dû à un biais de l'étude.

---

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.