

## Comptes rendus ESC

# Que revasculariser et quand chez le coronarien pluritronculaire ayant un infarctus aigu du myocarde ? Les apports de l'étude COMPLETE

*“Il faut prendre des risques, il faut toujours prendre des risques.  
Mais l'attente comporte aussi un risque.”*  
~ Paul Desmarais (1927-2013)

**L'étude COMPLETE indique qu'il y a un bénéfice à revasculariser précocement les artères coronaires ayant des lésions significatives et ce, au-delà de la seule revascularisation de la seule artère coupable, chez les patients ayant une maladie coronaire pluritronculaire et ayant un infarctus aigu du myocarde. Cette étude est la plus importante conduite pour évaluer la question de la revascularisation des pluritronculaires en phase précoce d'infarctus du myocarde et son résultat, dont la valeur est renforcée par certaines spécificités du protocole, devrait conduire à modifier les pratiques.**

→ F. DIÉVART  
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

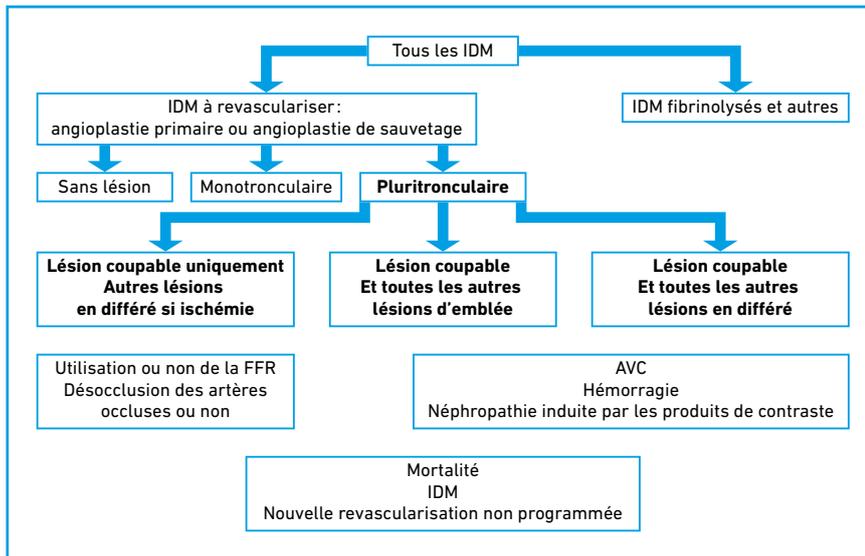
**La revascularisation  
du coronarien pluritronculaire  
faisant un infarctus  
du myocarde : une  
problématique,  
et donc plusieurs problèmes**

La problématique de la revascularisation de toutes les artères coronaires sténosées et/ou occluses chez un patient venant d'avoir un infarctus aigu du myocarde (IDM) ou syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST comprend plusieurs problèmes : il y a d'abord un problème à tiroirs, celui des coronariens concernés, il y a aussi un problème qui intéresse le cardiologue spécialisé en cardiologie interventionnelle et le cardiologue praticien, c'est-à-dire celui qui prend en charge le patient au décours de l'IDM et, surtout, il y a un problème fait

de multiples questions (*fig. 1*). On parle donc bien plus d'une problématique que d'un problème.

### 1. Un problème à tiroirs

La question posée par la revascularisation de toutes les artères coronaires sténosées et/ou occluses chez un patient venant d'avoir un IDM est une question à tiroirs car, parmi les patients ayant une maladie coronaire, elle ne concerne que les patients venant d'avoir des douleurs d'IDM et ayant survécu jusqu'à ce que l'on connaisse leur anatomie coronaire, et chez lesquels une angioplastie primaire a été réussie (donc ceux pris en charge dans des délais courts) et chez lesquels on constate qu'au-delà de l'artère coronaire coupable au moins une autre artère coronaire est le siège d'une



**Fig. 1 :** Illustration de quelques déterminants de la problématique de la revascularisation de toutes les lésions coronaires significatives chez un patient ayant eu une angioplastie primaire pour un IDM et ayant des lésions coronaires pluritonculaires.

sténose significative. Il s'agit donc d'un sous-groupe parmi les patients ayant eu un IDM, sous-groupe qui concerne entre 40 % et 50 % des patients ayant eu une angioplastie primaire selon les registres.

## 2. Un ou des problèmes pour le cardiologue interventionnel et le cardiologue praticien

Chez un patient venant d'avoir un IDM et ayant des lésions coronaires pluritonculaires, un des premiers cardiologues à se poser des questions relatives à la prise en charge est le cardiologue interventionnel, celui qui pratique la coronarographie. Parmi les questions qu'il peut se poser, il peut y avoir : dois-je ne traiter que l'artère coupable ? Dois-je traiter d'emblée toutes les lésions significatives en sus de l'artère coupable ? Dois-je le faire dans le même temps ou non ? Dois-je demander préalablement l'avis d'une équipe pluridisciplinaire (*Heart Team*) ? Dois-je envisager la chirurgie de pontage dans un certain délai après l'angioplastie primaire, notamment si le patient est diabétique ? Mon attitude thérapeutique doit-elle être la même si l'angioplastie primaire concerne une petite coronaire droite et si la sténose

restante concerne une artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale de gros calibre et si la situation anatomique est l'inverse ? Si la lésion restante est complexe que dois-je faire ? Si l'angioplastie primaire a été longue et complexe, que dois-je faire ? Et si cette urgence arrive à 3 heures du matin après une journée surchargée plutôt qu'un matin en début de programme, ma prise en charge doit-elle être la même ?

L'implication du cardiologue praticien, c'est-à-dire celui qui voit le patient au décours de l'hospitalisation, dépendra alors de ce qui aura été fait et programmé durant la période hospitalière et notamment, en cas de non-revascularisation des autres artères sténosées, il pourra se poser quelques-unes des questions suivantes : dois-je réadresser systématiquement le patient au centre spécialisé pour une revascularisation par angioplastie ou pontage ? Ou ne dois-je le faire qu'après avoir recherché une ischémie myocardique ? Et alors, par quel moyen dois-je rechercher une ischémie compte tenu des possibilités logistiques, de la sensibilité et de la spécificité des examens disponibles rapidement ? Ne dois-je réadresser le patient qu'en cas de symptômes ?

## 3. Un problème à multiples questions

Comme on le voit, ce domaine, restreint à un sous-groupe de patients coronariens, est à l'origine de multiples questions qu'il est utile de résoudre afin d'améliorer le pronostic dans une situation où plusieurs marqueurs de risque sont présents, notamment la survenue récente d'un IDM et l'existence de lésions coronaires pluritonculaires.

Comme ce problème est à multiples questions complémentaires et pouvant dépendre l'une de l'autre, il est illusoire de penser qu'un seul essai, voire même que plusieurs essais, permettra ou permettront de déterminer la stratégie thérapeutique idéale tant est grand le nombre de cas de figure à envisager et de comparaisons de stratégies qu'il est possible d'évaluer. De ce fait, toute réponse apportée aux déterminants de cette problématique sera à la fois limitée, imparfaite et transitoire.

Dans les lignes qui suivent, nous allons reprendre quelques-unes de ces questions et quelques-unes des réponses disponibles avant d'envisager les apports de l'étude COMPLETE. Cette étude a évalué l'effet clinique d'une stratégie de revascularisation de toutes les artères sténosées comparativement à une stratégie de revascularisation de la seule artère coupable chez des patients ayant eu une angioplastie primaire pour la prise en charge d'un IDM et ayant des lésions pluritonculaires. Ses résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques de 2019 de l'ESC et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*.

## ■ État des lieux

### 1. Les possibilités

La première donnée utile et validée dans la problématique envisagée est que la revascularisation de l'artère coupable d'un IDM améliore le pronostic

## Comptes rendus ESC

du patient par rapport à une absence de revascularisation précoce de cette artère coupable.

À cela, s'ajoutent 3 notions complémentaires :

– plus le délai entre le début de la douleur de l'IDM et la revascularisation est court, meilleur est le pronostic lorsqu'il est exprimé en matière de mortalité totale ;

– l'angioplastie coronaire, lorsqu'elle peut être faite rapidement, c'est-à-dire dans les 120 minutes suivant le début des douleurs et même après transfert du patient vers un centre adapté, apporte un bénéfice supérieur à la fibrinolyse ;

– environ la moitié des patients traités par angioplastie primaire ont au moins une lésion sur une autre artère coronaire.

Partant de là, si un patient est pris en charge pour une angioplastie primaire, si celle-ci est réussie et s'il a des lésions pluritrunculaires, que peuvent faire les cardiologues, quelles sont les options thérapeutiques envisageables ?

– dilater dans la foulée toutes les autres lésions coronaires ?

– dilater dans la foulée les autres lésions uniquement si la durée de l'angioplastie primaire n'a pas été trop longue et que le temps probable des autres angioplasties n'est pas estimé comme étant trop long lui non plus ?

– dilater en différé et en programmé toutes les autres lésions coronaires ? Mais alors quand ? Pendant l'hospitalisation initiale ou peu après ?

– utiliser la FFR pour juger de l'utilité de dilater (d'emblée ou secondairement) des lésions morphologiquement significatives ou intermédiaires ?

– évaluer préalablement à une revascularisation s'il y a une ischémie myocardique dans le territoire des artères sténosées ? Et alors par quel examen ? L'épreuve d'effort, tout en sachant qu'elle est très disponible mais peu spécifique, peu sensible et ne permet pas de déterminer le territoire en cause en cas d'ischémie ? La scintigraphie myocardique ? L'échocardiographie de stress ?

– et alors, ne pas proposer de revascularisation en l'absence d'ischémie, malgré les limites de sensibilité des examens utilisés, ou même en présence d'ischémie mais selon son importance et/ou le fait qu'elle soit cliniquement symptomatique ou non ?

– proposer une revascularisation en cas d'ischémie, malgré les limites de spécificité des examens utilisés ? Par angioplastie ou par pontage ?

– ne pas rechercher d'ischémie et ne proposer de revascularisation qu'en cas de symptômes apparaissant ou persistant sous un traitement adapté ?

### 2. Les évaluations

Comme on peut le constater, ce type de question peut ouvrir la porte à de multiples évaluations comparatives et les études effectuées dans ce domaine ne peuvent en évaluer que quelques-unes. Et encore leur sera-t-il reproché de ne pas avoir adopté, dans le groupe évalué ou dans le groupe contrôle, la bonne démarche, c'est-à-dire celle qui intuitivement aurait pu paraître la mieux adaptée...

● **De quelles études disposait-on avant la publication des résultats de l'étude COMPLETE ?** Si l'on excepte le cas de la prise en charge du choc cardiogénique chez le coronarien pluritrunculaire en stade aigu d'IDM (et donc si l'on exclut l'étude CULPRIT-SHOCK), nous disposons de plusieurs registres et, depuis 2004, des résultats de 11 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 3 500 patients. L'analyse de ces essais thérapeutiques permet d'en constater les limites : faible puissance (320 patients en moyenne par étude, la plus petite ayant inclus 69 patients, la plus grande 885 patients), études effectuées en ouvert, hétérogénéité des prises en charge du fait des protocoles et notamment des modalités de prise en charge des groupes contrôle et de l'évolution des techniques en 20 ans, hétérogénéité des suivis (allant de 6 à 38 mois), deux études ayant au total inclus 600 patients

parmi les 3 500 du total ont eu un taux de croisement entre les groupes évalués compris entre 25 et 30 %... Par conséquent, il semble à première vue difficile de tirer une conclusion globale fiable de ces études, et ce surtout du fait que les premiers registres parus dans ce domaine ont semblé indiquer que la revascularisation complète pouvait être délétère. Faut-il prendre en compte les données de ces registres comme le reflet de ce que certains dénomment "la vie réelle" ?

Les essais thérapeutiques contrôlés disponibles ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses, dont les deux qui paraissent les plus utiles par les renseignements complémentaires qu'elles apportent sont parues en 2018 (*JACC Cardiol Interv*, 2018;11:833-843 et *Clinical Epidemiology*, 2018;10:1037-1051). L'une a compris une méta-régression en fonction du temps écoulé entre l'IDM et la revascularisation, l'autre a compris une analyse en réseau afin de comparer les effets d'une revascularisation très précoce à une revascularisation différée et à l'absence de revascularisation.

● **Quels sont les enseignements apportés par ces méta-analyses ?** Le principal est que la revascularisation complète par angioplastie apparaît supérieure à l'absence de revascularisation ou à la revascularisation différée guidée par l'ischémie ou surtout par les symptômes. Mais ce résultat a plusieurs nuances.

>>> Une première nuance est que le bénéfice de la revascularisation n'apparaît significatif que si celle-ci a lieu précocement, c'est-à-dire dans le même temps que l'angioplastie primaire ou lors de l'hospitalisation initiale, sans bénéfice si elle est effectuée de façon systématique mais différée. Une des deux méta-analyses indique même que, si la revascularisation complète est très précoce, le risque de récurrence d'IDM serait significativement diminué. Si le résultat global des 2 méta-analyses est concordant et en faveur d'un bénéfice dépendant de la précocité de la revascularisation

et si l'une indique un bénéfice en matière de réduction du risque d'IDM, il y a ici une limite potentielle au résultat global favorable obtenu : il est en effet envisageable qu'il puisse y avoir un bénéfice à la prise en charge précoce par rapport à la prise en charge différée du fait d'un biais. Le cardiologue interventionnel peut choisir de différer la revascularisation de patients dont l'angioplastie primaire a été complexe et longue et/ou dont les lésions restantes sont complexes. De ce fait, ce pourrait donc être l'état coronarien du patient qui explique l'absence de bénéfice (voire dans un des deux travaux l'effet potentiellement délétère) de la revascularisation différée plutôt que le caractère différé de celle-ci par rapport à son caractère précoce.

>>> Une seconde nuance est aussi utile à prendre en compte : en considérant l'ensemble des études et, indépendamment du délai de la revascularisation complète, un bénéfice est observé essentiellement en incluant dans le critère évalué la nécessité d'une nouvelle revascularisation coronaire et les résultats ne sont pas significatifs en matière de mortalité ou de réduction du risque de nouvel IDM. Il est donc possible d'objecter au résultat favorable de ces études qu'il découle principalement d'un effet bénéfique sur un critère non pertinent (la nécessité d'une nouvelle revascularisation), et ce, alors que les médecins savent que dans le groupe contrôle le patient a une maladie pluritronculaire non revascularisée. De ce fait, ils auront probablement davantage tendance à proposer chez ces patients une revascularisation dès l'apparition d'une ischémie ou de symptômes, même atypiques, augmentant ainsi le taux de revascularisation dans le groupe contrôle.

### Apports a priori de l'étude COMPLETE

C'est à certains des problèmes apparus dans ces évaluations que l'étude COMPLETE a voulu répondre par les modalités de son protocole.

>>> Premier problème : le manque de puissance. Afin d'y pallier, l'étude COMPLETE a inclus plus de 4 000 patients, c'est-à-dire plus que l'ensemble des études jusqu'ici effectuées.

>>> Deuxième problème : le critère d'évaluation pertinent. Afin d'y pallier, le principal critère primaire de l'étude COMPLETE a compris uniquement les décès cardiovasculaires (CV) et les nouveaux IDM. Toutefois, un second critère primaire a compris les décès CV, les nouveaux IDM et les revascularisations coronaires induites par une ischémie, mais l'analyse statistique a été établie pour prendre en compte ces 2 critères et leur pertinence respective. Ainsi, sur le plan statistique, pour qu'une réduction postulée du risque d'événements du principal critère primaire de 20 % soit significative et en envisageant un taux annuel d'événements de 6,0 % dans le groupe contrôle, il a été conclu qu'il fallait enrôler 3 900 patients dans l'étude. Le suivi devait alors être en moyenne de 3 ans, mais pas inférieur à 2 ans. Du fait de l'existence de 2 critères primaires, la valeur de  $p$  a été ajustée comme devant être inférieure à 0,045 pour le principal critère et inférieure à 0,0119 pour le second. D'autres critères ayant une certaine pertinence ont aussi été évalués, notamment des critères de sécurité comprenant les hémorragies majeures et les altérations de la fonction rénale induites par les produits de contraste iodés (NIPCI).

>>> Troisième problème : un bénéfice clinique qui pourrait être fonction du délai entre l'angioplastie primaire et la revascularisation complète et donc le biais potentiel du choix du médecin face à l'anatomie coronaire pour déterminer ce délai. Pour y pallier, la stratégie de prise en charge était décidée par un algorithme informatique avant la randomisation :

- 1<sup>re</sup> étape : patient inclus dans le groupe intervention ou dans le groupe contrôle ;
- 2<sup>de</sup> étape : si le patient était inclus dans le groupe intervention, revascularisation complète précoce (c'est-à-dire d'emblée

ou avant la sortie de l'hôpital) ou revascularisation complète différée, c'est-à-dire après la sortie d'hospitalisation initiale mais sans dépasser 45 jours par rapport à la réalisation de l'angioplastie primaire.

>>> Quatrième problème : la durée de suivi pour qu'un bénéfice apparaisse. Si la revascularisation complète dans la situation clinique évaluée peut améliorer le pronostic en matière de décès CV et de nouvel IDM, et ce, en excluant les nouvelles revascularisations, il est vraisemblable qu'un tel effet ne puisse apparaître en quelques mois et qu'un suivi suffisant est nécessaire pour constater un tel effet. L'étude COMPLETE a donc pris en compte un suivi prolongé des patients : 3 ans.

### L'étude COMPLETE

L'étude COMPLETE a donc eu comme objectif d'évaluer si l'angioplastie systématique de toutes les lésions coronaires significatives (précoce ou différée) en sus de l'angioplastie réussie de la seule lésion coupable (angioplastie primaire ou de sauvetage) par rapport à l'angioplastie réussie de la seule lésion coupable (angioplastie primaire ou de sauvetage) depuis moins de 72 heures chez des patients ayant un IDM réduit le risque de décès CV et de récurrence d'IDM à 3 ans.

#### 1. Protocole

Outre les éléments précisés précédemment, les points importants à retenir concernant le protocole de cette étude sont les suivants :

- COMPLETE a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé et conduit en ouvert ;
- il a inclus des patients devant avoir eu une angioplastie primaire (ou de sauvetage) de la lésion coupable d'un IDM réussie et depuis moins de 72 heures ;
- ces patients devaient avoir au moins une lésion coronaire significative (degré de sténose au moins égal à 70 % ou compris

## Comptes rendus ESC

entre 50 et 69 % et alors associé à un résultat de FFR inférieur à 0,80) et autre que celle de la lésion coupable, susceptible d'être traitée par une angioplastie coronaire. Cette lésion devait être située dans un vaisseau de plus de 2,5 mm de diamètre et ne pas avoir été stentée lors de la prise en charge de la lésion coupable;

- dans le groupe intervention, les patients devaient avoir une revascularisation par angioplastie de toutes les lésions coronaires significatives, qu'elles soient symptomatiques ou non, ischémiantes ou non;
- dans le groupe intervention, le délai entre l'angioplastie primaire et la revascularisation complète était décidé aléatoirement avant la randomisation comme devant être soit précoce (pendant la phase hospitalière), soit différé, c'est-à-dire après la sortie de l'hospitalisation initiale mais en tout cas moins de 45 jours après l'angioplastie primaire;

- dans le groupe contrôle, les patients ne devaient pas avoir d'angioplastie des lésions significatives, même s'il était documenté une ischémie myocardique lors d'un examen non invasif ultérieur;
- il y avait 2 critères primaires évalués : le principal comprenait les décès CV et les nouveaux IDM, le second comprenait les décès CV, les nouveaux IDM et les revascularisations coronaires induites par une ischémie.

### 2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats de l'étude COMPLETE sont les suivants :

- 4 041 patients ont été inclus dans l'étude ;
- il étaient âgés en moyenne de 62 ans et 19 % avaient un diabète ;
- dans le groupe intervention, le temps médian entre la randomisation et la revascularisation a été de 1 jour (fourchette interquartile [FIQ] : 1 à 3) pour les 1 285 patients ayant eu la revascularisation durant l'hospitalisation initiale et de 23 jours (FIQ : 12,5 à 33,5) pour les 596 patients ayant eu la revascularisation complète après la sortie hospitalière ;

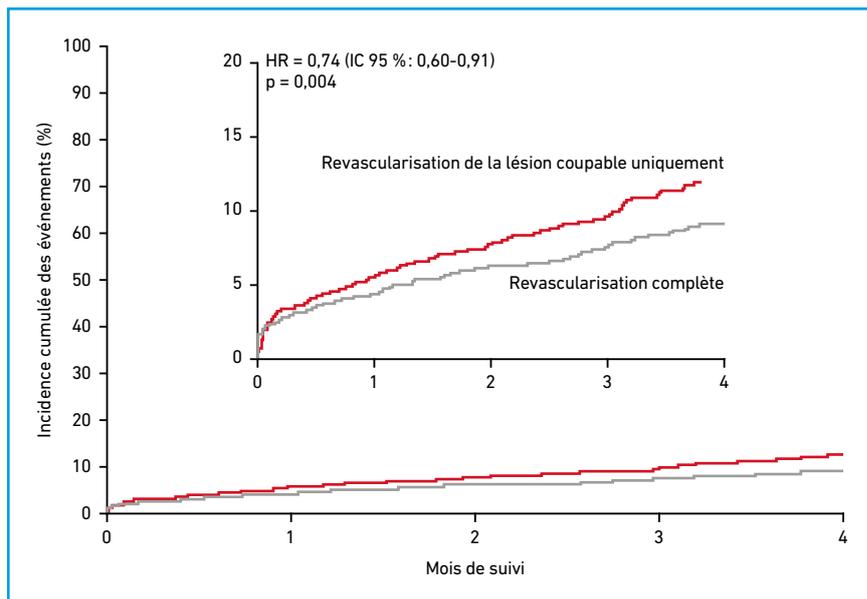


Fig. 2 : Étude COMPLETE. Résultat sur le principal critère primaire (décès CV et IDM).

- le suivi moyen a été de 36,2 mois ;
- un événement du principal critère primaire est survenu chez 158 patients (7,8 %) du groupe revascularisation complète et chez 213 patients (10,5 %) du groupe contrôle, soit donc une réduction relative significative du risque de 26 % (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,60-0,91 ; p = 0,004) (fig. 2) ;

- ce résultat est principalement dû à une réduction du risque de nouvel IDM (5,4 vs 7,9 % ; HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,53-0,86) sans effet significatif sur le risque de décès CV (2,9 vs 3,2 % ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,65-1,32) ;

- il y a eu une réduction significative, de 49 % en valeur relative, des événements du second critère primaire dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle (incidences respectives de 8,9 et 16,7 % ; HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,43-0,61 ; p < 0,001) ;
- il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des hémorragies majeures ou des NIPCI ;

- le résultat a été homogène entre le groupe de patients ayant eu une revascularisation complète pendant l'hospitalisation initiale et le groupe l'ayant eue après la sortie de l'hôpital ;
- le résultat n'a pas été inhomogène selon que les patients avaient ou non

un diabète à l'inclusion mais le nombre d'événements dans le sous-groupe des diabétiques a été faible (103).

### Commentaires

De par son protocole, et malgré ses limites, l'étude COMPLETE paraît apporter 3 enseignements :

- la revascularisation complète des lésions coronaires significatives est bénéfique lors de la prise en charge d'un IDM chez un coronarien pluritronculaire par rapport à la revascularisation de la seule artère coupable ;
- ce bénéfice s'exprime par un critère clinique pertinent : la réduction du risque de nouvel IDM ;
- ce bénéfice est observé, que la revascularisation soit effectuée précocement ou de façon différée, mais en tout cas moins de 45 jours après la survenue de l'IDM.

Cette étude a quelques points forts qui tendent à renforcer la validité des résultats observés :

- grande population et taux élevé d'événements conférant une puissance adaptée au résultat observé ;

- choix préalablement à la randomisation du délai dans lequel sera effectuée la revascularisation complète limitant le biais de l'analyse en sous-groupe prenant en compte ce délai;
- choix d'un critère primaire cliniquement pertinent.

Plusieurs limites sont toutefois à prendre en compte :

- la première est que l'étude a été effectuée en ouvert ce qui en limite la validité;
- la seconde est que, d'une façon qui peut sembler surprenante, une revascularisation ne devait pas être proposée aux patients du groupe contrôle chez lesquels une ischémie myocardique était documentée. Est-ce ce dernier élément qui a fait évoluer le résultat vers une réduction significative des nouveaux IDM dans le groupe intervention ? Mais, dans ce cas, une des hypothèses soulevées par les auteurs de l'étude dès leur introduction ne serait-elle pas confortée ? En effet, les auteurs indiquent que, lorsqu'il y a plusieurs lésions coronaires chez un patient ayant un IDM, les plaques d'athérome pourraient être soit stables, soit instables, et que dans la deuxième hypothèse, les traiter par angioplastie permettrait peut-être de les stabiliser, évitant un IDM ultérieur. En ne

proposant pas de revascularisation dans le groupe contrôle, cette étude tend donc à renforcer, sans la démontrer toutefois, la valeur d'une telle hypothèse.

## ■ Conclusion

L'étude COMPLETE incite à proposer une revascularisation par angioplastie de toutes les sténoses coronaires significatives chez un patient ayant eu une angioplastie primaire réussie lors de la prise en charge d'un IDM. Elle incite à ne pas obtenir de preuve d'ischémie et à ne pas attendre qu'il y ait des symptômes angoreux pour proposer cette revascularisation.

La revascularisation peut être effectuée d'emblée, c'est-à-dire lors de l'angioplastie primaire, ou précocement, c'est-à-dire lors de la phase hospitalière, ou de façon différée, c'est-à-dire dans les 45 jours qui suivent l'angioplastie primaire, avec un bénéfice qui paraît équivalent.

En cela, cette étude doit conduire à modifier les pratiques tant du cardiologue interventionnel que du cardiologue praticien. Ce dernier doit ainsi adresser rapidement un patient pluritronculaire pour

revascularisation au centre spécifique, si celle-ci n'a pas été faite ou programmée, et ce, sans effectuer d'examen à la recherche d'une ischémie myocardique.

Les recommandations pour la prise en charge de l'IDM vont probablement proposer prochainement une pratique allant dans cette voie, et ce d'autant qu'il n'y aura probablement plus d'essais de grande ampleur pour évaluer le principe de la revascularisation complète. En la matière, le principal essai en cours, l'étude FULL REVASC devant inclure 4 000 patients, évalue une question technique associée, celle de l'apport de la FFR systématique à la pratique de la revascularisation complète.

## POUR EN SAVOIR PLUS :

MEHTA SR, WOOD DA, STOREY RF *et al.* Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *NEJM*, 2019;381:1411-1421.

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, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.