

Billet du mois

ISCHEMIA : chacun y verra midi à sa porte

“Pour que tout reste comme avant, il faut que tout change” traduit le plus souvent par “Il faut que tout change pour que rien ne change...”

~ Paroles de Tancredi Falconeri, dans le roman de Giuseppe Tomasi di Lampedusa, *Le Guépard* (1958).



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

La présentation des résultats de l'étude ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) a constitué le moment important des sessions scientifiques de 2019 de l'American Heart Association. Une session spéciale lui a été dédiée le 16 novembre 2019 car cette étude avait pour objectif de répondre à une question majeure de la pratique cardiologique : que faire en cas d'ischémie myocardique documentée chez un patient cliniquement stable ? Son résultat était d'importance à envisager car, s'il était positif – c'est-à-dire s'il démontrait que la revascularisation myocardique précoce améliore le pronostic clinique par rapport à une surveillance sous traitement médical –, il permettrait de valider la pratique proposée par les recommandations pour la prise en charge de la maladie coronaire stable et, s'il était négatif, il devrait conduire à un changement radical de pratique. Alors que son résultat est négatif, puisqu'il montre qu'une stratégie de revascularisation d'emblée n'est pas supérieure à une stratégie de surveillance sous traitement médical, tout indique cependant qu'il ne changera pas les pratiques.

L'objectif de ce billet est de rapporter tout à la fois quelques-uns des enjeux de l'étude ISCHEMIA, ses principaux résultats et les interprétations qui en sont déjà proposées afin d'intégrer ces résultats d'une façon qui conforte la pratique préalable de chacun, afin que “tout change pour que rien ne change” : pourquoi changer ma pratique puisque l'interprétation qui peut être faite des résultats de l'étude ISCHEMIA la conforte ? Parmi les limites de ce billet, deux doivent être soulignées : la première est qu'à l'heure de sa rédaction, les résultats de l'étude n'ont pas été publiés mais seulement présentés (en 38 diapositives pour son résultat principal), et la seconde est que ce billet ne tiendra pas compte d'une étude complémentaire, dénommée ISCHEMIA-CKD, consacrée aux patients cliniquement stables, ayant une ischémie myocardique documentée et, surtout, ayant une insuffisance rénale évoluée définie par soit un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 mL/min/1,73 m², soit une dialyse rénale en cours.

I Billet du mois

■ Le clinicien

C'est une des situations de pratique cardiologique quotidienne qui a été évaluée par l'étude ISCHEMIA. Elle ne doit pas être confondue ou assimilée à la situation clinique qui fait que, face à un patient qui pourrait avoir un événement coronaire parce qu'il est à haut risque, la pratique recommandée est de proposer des traitements permettant de diminuer ce risque : abaisser le LDL-cholestérol et la pression artérielle, favoriser les mesures hygiéno-diététiques adaptées et l'arrêt du tabac si besoin...

Elle correspond à la pratique qui met le médecin face à un patient qui pourrait avoir une maladie coronaire, symptomatique ou non, et pour laquelle il est usuel d'effectuer un test d'ischémie. L'étude se situe au moment où l'examen demandé est en faveur de l'existence d'une ischémie myocardique modérée à sévère. Que faire alors ? La pratique usuelle est de proposer un traitement médical adapté à diminuer le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et, de plus, de proposer une coronarographie dans un double objectif : vérifier s'il existe bien une maladie coronaire sténosante et, le cas échéant, effectuer une revascularisation myocardique.

À partir de ce moment, le choix de la stratégie thérapeutique peut être raisonnablement guidé par les résultats de multiples essais thérapeutiques contrôlés qui ont comparé le traitement médical, la revascularisation par angioplastie coronaire et la revascularisation par pontage chez des patients ayant une maladie coronaire sténosante avérée. Les recommandations pour la revascularisation coronaire des patients stables reposent sur l'interprétation des résultats de ces essais thérapeutiques contrôlés.

■ Les recommandations

Les dernières recommandations internationales pour la prise en charge des

patients ayant une maladie coronaire stable, maintenant dénommée chronique, sont parues en septembre 2019 et ont été émises par la Société européenne de cardiologie (ESC). Ces recommandations ont rappelé que la valeur prédictive des tests d'ischémie a été profondément modifiée lors des dernières années du fait d'une diminution de l'incidence de la maladie coronaire et proposé qu'en cas de doute diagnostique, le coroscaner puisse devenir un examen à effectuer préalablement à la coronarographie.

L'esprit dans lequel est envisagée la revascularisation coronaire dans ces recommandations 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'iwFR (*instantaneous wave-free ratio*) et la valeur de la fonction cardiaque déterminée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). La fonction rénale ne fait pas partie de l'arbre décisionnel.

Ainsi, en présence de symptômes avec une ischémie documentée, une revas-

cularisation est à envisager en cas de lésions multitrunculaires et d'un résultat de FFR $\leq 0,80$ ou d'iwFR $\leq 0,89$. 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 $\leq 0,80$ ou d'iwFR $\leq 0,89$ ou de FEVG < 35 % imputable à la maladie coronaire. Chez les patients symptomatiques avec ischémie myocardique documentée, la revascularisation peut aussi être envisagée en cas de maladie pluritrunculaire sans passer par la FFR ou l'iwFR.

En l'absence de symptômes et avec ischémie documentée, la revascularisation est à envisager en cas d'ischémie touchant plus de 10 % du territoire myocardique du ventricule gauche. En l'absence 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 > 90 %, ou de résultat de FFR $\leq 0,80$ ou d'iwFR $\leq 0,89$ ou de FEVG < 35 % imputable à la maladie coronaire.

Les auteurs du texte de recommandations indiquent 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, les données plus récemment disponibles, concernant notamment les nouvelles générations de stents actifs et la chirurgie de pontage, sont en faveur d'une amélioration du pronostic (Windecker S *et al.* *BMJ*, 2014 ; 348 : g3859). Ces données contribuent donc à rendre moins restrictives qu'auparavant les indications de la revascularisation, notamment en cas de lésion du tronc commun coronaire gauche ou d'ischémie myocardique supérieure à 10 % du territoire myocardique du ventricule gauche.

Pour résumer, le domaine de la maladie coronaire chronique est donc très évolutif sur deux aspects de la prise en charge avec, à un bout, une diminution des valeurs prédictives des examens

diagnostiques, notamment des examens de recherche d'ischémie du fait de la diminution de l'incidence de la maladie coronaire et, à l'autre bout, une meilleure considération de la place de la revascularisation après les années de doute consécutives à l'étude COURAGE notamment.

Questions non résolues et place de l'étude ISCHEMIA

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. Cependant, certaines des pratiques proposées reposent sur un faible niveau de preuve. Nous évoquons ici 3 problèmes non parfaitement résolus.

>>> Le premier est celui consistant à proposer une revascularisation en cas de symptômes pour en permettre une amélioration. Ce dogme a été remis en question en 2017 par l'étude ORBITA, seule étude ayant comparé l'angioplastie coronaire effective à une angioplastie coronaire simulée. Or, cette étude suggère que l'amélioration symptomatique pourrait résulter d'un effet placebo puisqu'elle est équivalente dans les 2 groupes comparés. Même si cette étude a été de faible puissance rendant son résultat incertain, elle rappelle l'importance de l'effet placebo dans l'évaluation d'une amélioration symptomatique ou de la qualité de vie lorsqu'on évalue des traitements dans des essais conduits en ouvert.

>>> Le deuxième problème est celui postulant que la revascularisation myocardique améliore le pronostic uniquement s'il existe une ischémie myocardique documentée et notamment si celle-ci est > 10 % du territoire ventriculaire gauche. 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 troisième problème est 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) : il repose sur 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 cardiovasculaires (CV) majeurs à 4 ans.

Les originalités de l'étude ISCHEMIA

L'importance de l'étude ISCHEMIA est qu'elle évalue une stratégie de prise en charge située en amont de la coronarographie. Celle de l'attitude que devrait choisir le cardiologue, dans son cabinet, face à un patient, symptomatique ou non, ayant une ischémie myocardique documentée : doit-il proposer une coro-

narographie dans l'objectif d'effectuer une revascularisation ou non ?

À ce point de la démarche clinique, les partisans de la coronarographie mettent en avant l'argument suivant pour justifier leur choix : faire une coronarographie, c'est connaître l'anatomie coronaire dans cette situation clinique, et donc ne pas s'exposer à traiter inutilement des patients qui n'ont pas de lésion coronaire et ne pas s'exposer à ne pas revasculariser des patients qui ont une lésion du tronc commun coronaire gauche. Afin de pallier cette critique, les auteurs de l'étude ISCHEMIA ont donc proposé que soit effectué un coroscanner à tous les patients susceptibles d'être inclus dans l'étude et, s'il y a une lésion du tronc commun ou qu'il n'y a pas de lésion coronaire, de ne pas inclure le patient dans l'essai.

Parmi les 8 518 patients sélectionnés par les investigateurs comme pouvant être inclus dans l'étude, 1 350 n'ont pas été inclus car leur niveau d'ischémie documentée était trop faible. Parmi ceux ayant une ischémie suffisante c'est-à-dire au moins modérée, une lésion du tronc commun a été découverte au coroscanner chez 6,05 % et 17,00 % des patients n'avaient pas de lésion coronaire. Les résultats du coroscanner sont donc proches de ce qui aurait été découvert en cas de réalisation d'une coronarographie, qui a donc pu être ici évitée chez 17 % des patients.

Particularité de l'étude, les résultats du coroscanner ne devaient pas être communiqués aux médecins investigateurs. Cette particularité pouvait ainsi permettre d'évaluer avec une plus grande pertinence l'hypothèse de l'utilité de la revascularisation en cas d'ischémie myocardique documentée au moins modérée associée à des lésions coronaires, le médecin n'étant pas incité à proposer une coronarographie parce qu'il avait connaissance de lésions pluritrunculaires ou d'une atteinte de l'IVA proximale. L'étude évaluait bien la stra-

■ Billet du mois

tégie à adopter face à une ischémie myocardique chez un patient stable ayant des lésions coronaires avérées, indépendamment de l'importance tant de l'ischémie que des lésions coronaires.

Lors de la présentation des résultats de l'étude, son investigatrice principale, Judith S. Hochman, a rappelé qu'il s'agit d'une étude financée par l'Institut national de la santé (NIH) aux États-Unis qui a alloué un budget de 100 millions de dollars. Elle a indiqué que l'importance d'une telle somme était justifiée par l'enjeu posé au système de santé, à savoir pouvoir déterminer si les sommes allouées à la prise en charge de la revascularisation myocardique plus ou moins systématique étaient justifiées par une amélioration clinique effective.

■ Le déroulement de l'étude

Le nombre de patients devant être inclus dans l'étude a été revu à la baisse passant de 8 000 à 5 000, et ce, pour deux raisons :
– la première est que l'étude a connu des difficultés d'enrôlement avec un taux plus faible que prévu ;
– la seconde est que le taux de coronarographies inappropriées dans le groupe contrôle a aussi été plus faible que prévu, ce qui permettait d'envisager d'évaluer l'hypothèse avec un nombre plus faible de patients, puisqu'il y avait moins de croisement entre les groupes que prévu. Ce dernier élément peut être attribuable au fait que les médecins investigateurs ne connaissaient pas l'importance des lésions coronaires des patients enrôlés dans le groupe contrôle.

Le critère primaire a été modifié à 3 reprises. Il a toujours été composé de plusieurs événements cliniques, initialement nombreux, puis devenant plus restrictifs (ne comprenant alors que les décès CV et les IDM), puis, 1 an avant la fin de l'étude, reprenant un nombre important d'événements cliniques (décès CV, IDM non fatals, arrêts cardiaques ressuscités ou hospitalisations pour angor instable

ou insuffisance cardiaque). Un article de 2018 a expliqué les raisons et modalités de ces changements de critères (*Circulation Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018 ; 11 : e004791. DOI : 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004791), reposant sur la volonté de maintenir une puissance conservée par un plus grand nombre d'événements pris en compte alors que la population incluse avait diminué. Mais en augmentant le nombre d'événements pris en compte, il peut aussi être considéré que, si la puissance augmente, la pertinence diminue par le choix d'événements moins majeurs. De même, la possibilité d'un résultat neutre pouvait aussi augmenter en incluant des événements peut-être sans lien direct ou rapide avec la maladie coronaire comme, par exemple, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le critère composé des décès CV et des IDM est resté un critère secondaire principal et les auteurs ont estimé que la puissance de l'étude permettrait de donner une puissance de 80 % à une réduction relative de 20 % des événements de ce critère.

Par randomisation, les 5 179 patients finalement inclus ont été distribués dans 2 groupes :

- un groupe intervention devant avoir une coronarographie et, si possible, une revascularisation myocardique. Dans ce groupe, une coronarographie a été effectuée chez 96 % des patients et une revascularisation chez 80 % et, dans ce cas, une ou des angioplasties coronaires ont été effectuées chez 74 % des patients et une chirurgie de pontage chez 26 % ;
- un groupe contrôle devant avoir un suivi sous TMO et n'ayant une coronarographie qu'en cas d'aggravation de la situation clinique (angor réfractaire ou syndrome coronaire aigu). Lors des 4 ans de suivi moyen, une coronarographie a donc été effectuée pour ces motifs chez 28 % des patients de ce groupe et une revascularisation myocardique effectuée chez 23 %.

L'analyse des résultats devait être faite en intention de traiter. L'hypothèse

était celle d'une réduction du risque de 18,5 % des événements du critère primaire à 4 ans dans le groupe intervention en postulant un taux d'événements cumulés dans le groupe contrôle de 14 % à 4 ans.

■ Les résultats principaux

Au terme du suivi moyen de 4 ans, les taux d'événements du critère primaire 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). C'est donc le résultat principal et global de l'étude ISCHEMIA : il n'y a pas de différence de pronostic à 4 ans entre les 2 stratégies comparées.

Ce résultat doit être complété des divers éléments suivants dont la valeur est à relativiser concernant une étude pour laquelle l'incidence du critère primaire n'a pas été significativement différente entre les groupes comparés.

Ce résultat principal apparaît avoir eu une évolution particulière en regardant les courbes d'événements en Kaplan-Meier, et donc la durée de suivi : le taux d'événements du critère primaire a été plus élevé initialement dans le groupe intervention (différence absolue entre les groupes : 1,9 %) et plus faible après la 2^e année (différence absolue : 2,2 %) avec un croisement des courbes d'événements à 2 ans de suivi moyen (**fig. 1**).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant le principal critère secondaire (mortalité CV et IDM : HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,77-1,06), ni concernant la mortalité CV (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,66-1,15), la mortalité totale (HR : 1,05 ; IC 95 % : 0,83-1,32), les IDM (HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,76-1,11) et les AVC (HR : 1,22 ; IC 95 % : 0,79-1,88). Là aussi, concernant le principal critère secondaire, un croisement des courbes d'incidence cumulée est observé à 2 ans de suivi moyen avec, dans le groupe intervention par rapport

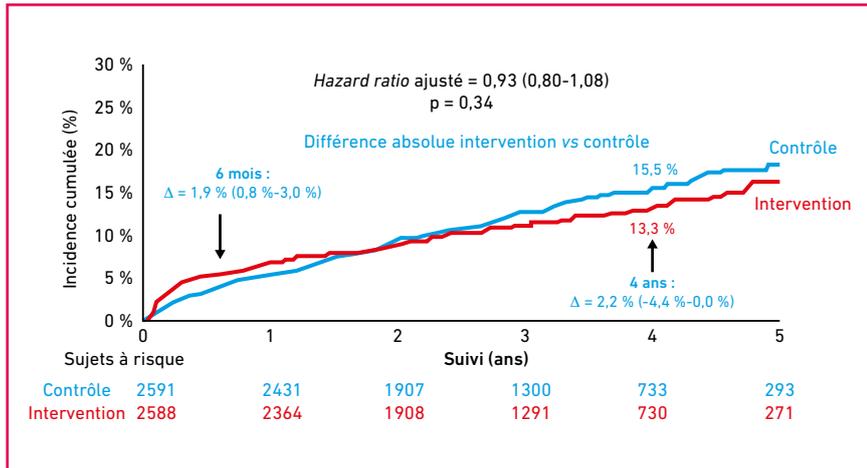


Fig. 1 : Étude ISCHEMIA : résultat sur le critère primaire (décès CV, IDM, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque ressuscité).

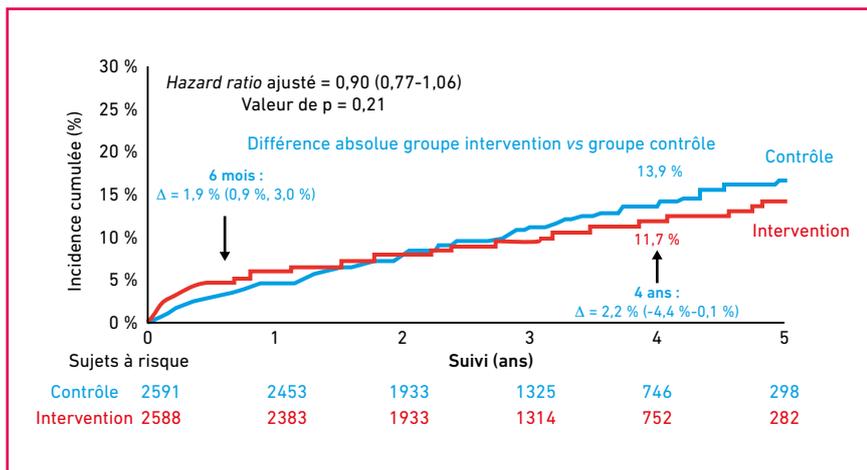


Fig. 2 : Étude ISCHEMIA : résultat sur le principal critère secondaire (décès CV, IDM).

au groupe contrôle, un surrisque d'événements les 2 premières années et une diminution du risque lors des années suivantes (fig. 2).

Le résultat sur le critère primaire a été homogène dans les divers sous-groupes pré-spécifiés : diabète ou pas, apparition ou aggravation récente d'un angor ou pas, atteinte mono- ou bi- ou tritronculaire, atteinte ou pas de l'IVA proximale et ischémie sévère ou modérée (fig. 3). Ainsi, les résultats de cette analyse en sous-groupe, pour autant qu'elle ait de fiabilité dans une étude au résultat neutre, sont assez inattendus puisqu'il

pouvait raisonnablement être supposé qu'il puisse y avoir un bénéfice clinique de la stratégie invasive d'emblée par rapport à la stratégie attentiste chez les patients ayant des lésions tritronculaires ou ayant une atteinte de l'IVA proximale ou ayant une ischémie sévère.

Dans les analyses complémentaires relatives à l'amélioration clinique et qui ont concerné 89 % des patients inclus, il a été constaté une amélioration de la qualité de vie, modeste mais significative, s'atténuant au fil du temps et d'autant plus importante initialement que les patients avaient un angor plus fréquent

dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle.

Implications et interprétations possibles

Le résultat de cette étude a rapidement fait l'objet de 3 interprétations possibles qui devraient tendre à ne pas modifier les pratiques en confortant même les opinions préalables des médecins sur le bien-fondé de leur pratique quotidienne, quelle qu'elle soit.

1. Suivre le résultat de l'étude

La première implication ou interprétation qui devrait prévaloir de cette étude résulte de son résultat brut : chez des patients ayant une ischémie myocardique documentée, au moins modérée, et une maladie coronaire avérée, il n'y a pas de modification du pronostic clinique à 4 ans lorsque l'on propose une coronarographie précocement avec comme objectif une revascularisation myocardique par rapport à suivre le patient sous traitement médical et à ne proposer la coronarographie qu'en cas d'aggravation clinique.

Pour qu'une telle attitude soit adoptée en pratique, il y a des corollaires contingents au protocole de l'étude ISCHEMIA : la FEVG doit être > 35 %, le DFG doit être > 60 mL/min/1,73 m² et, surtout, le patient doit avoir comme premier examen complémentaire un coroscanner en cas d'ischémie myocardique documentée. Cet examen a pour unique objectif de ne pas proposer de stratégie de simple surveillance sous TMO aux patients ayant une lésion du tronc commun (qui doivent alors être orientés vers une revascularisation myocardique) et aux patients n'ayant pas de lésion coronaire et qui doivent être pris en charge différemment des patients ayant une maladie athéroscléreuse des artères coronaires.

Une fois l'anatomie coronaire connue grâce au coroscanner, l'étude ISCHEMIA

Billet du mois

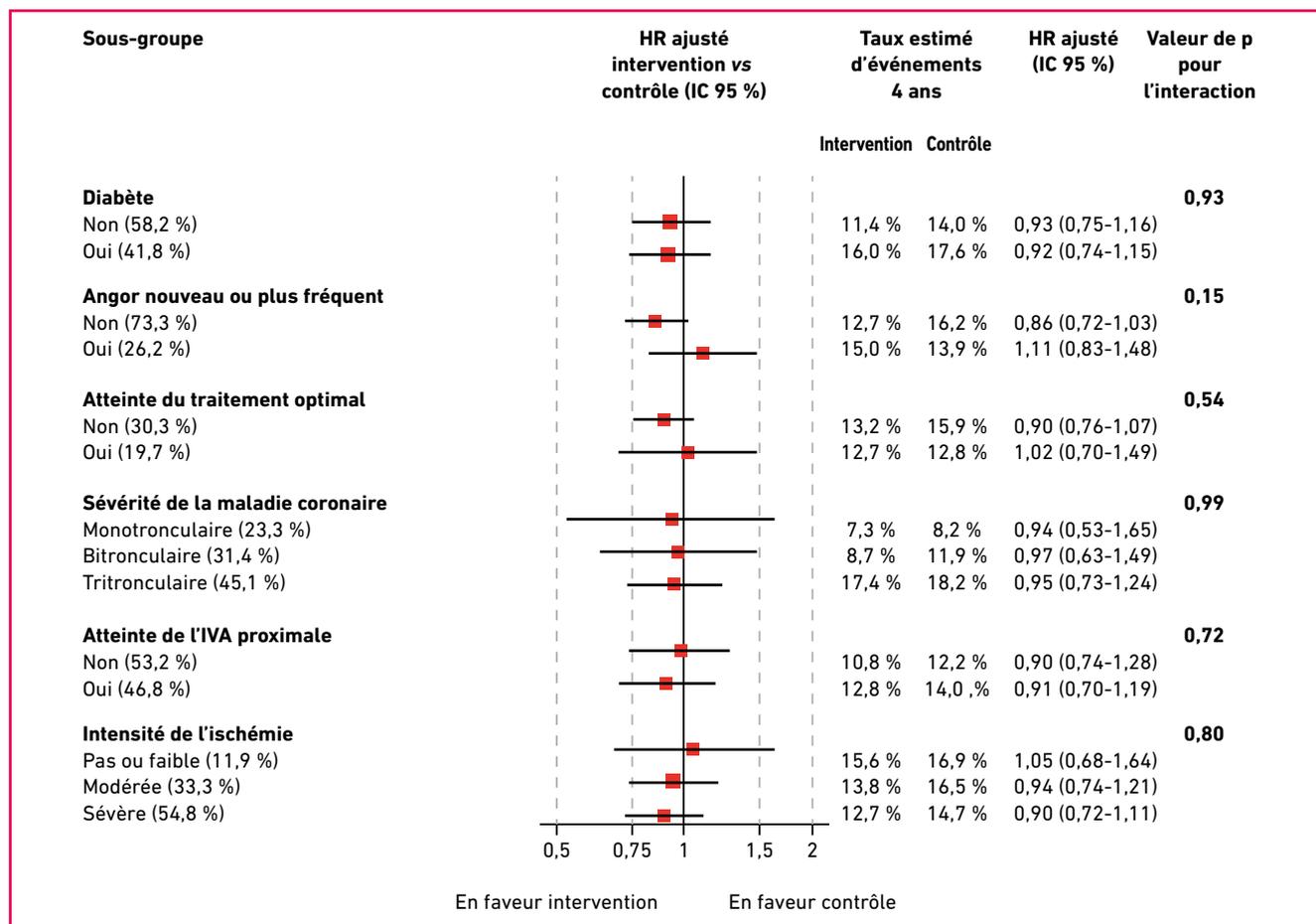


Fig. 3 : Étude ISCHEMIA : principales analyses en sous-groupes (décès CV, IDM).

montre que le patient peut être surveillé régulièrement sous TMO, qu'il ait ou non une lésion de l'IVA proximale, qu'il ait ou non des lésions tritronculaires et qu'il ait ou non une ischémie myocardique sévère d'après l'analyse en sous-groupe de l'étude : le résultat sera le même dans les divers cas de figure. Au terme de l'étude ISCHEMIA, c'est cette attitude qui devrait prévaloir et qui renforcera la conviction des médecins l'ayant déjà adoptée mais qui devrait potentiellement n'être que faiblement adoptée par les médecins interventionnistes. Ces derniers jugeront probablement qu'il n'y a pas d'urgence à pratiquer la coronarographie, mais que celle-ci doit être faite. Ces conclusions sont le reflet des paroles entendues dans les suites de la présentation des résultats

par des médecins qui ont une des deux, voire les deux interprétations suivantes de ceux-ci.

2. Se fier à un critère intermédiaire dans une étude neutre

Une seconde interprétation de l'étude est de prendre en compte les données concernant la qualité de vie et de juger qu'elles sont importantes. En effet, il est toujours possible d'argumenter de la façon suivante : si la coronarographie précoce avec revascularisation ne concourt pas à améliorer le pronostic à 4 ans, elle ne concourt pas non plus à le détériorer, la stratégie est neutre (en matière clinique sûrement, mais peut-être pas en matière économique : les analyses restent à conduire sur ce point

et sont prévues). De ce fait, si la revascularisation peut contribuer à améliorer la qualité de vie et potentiellement à faire décroître le nombre de traitements anti-angineux, pourquoi ne pas y recourir chez les patients symptomatiques ?

À ce sujet, quelques remarques doivent être faites :

>>> La première est que cette pratique considère la revascularisation comme une des options d'une alternative à 2 branches concurrentes : traitement anti-angineux et revascularisation myocardique. La revascularisation n'est pas à considérer comme devant se substituer au traitement préventif qui consiste à abaisser le LDL-cholestérol et la pression artérielle, favoriser les

mesures hygiéno-diététiques adaptées et l'arrêt du tabac si besoin est..., ce qui constitue le traitement de fond de la maladie coronaire et demeure nécessaire. Elle peut être envisagée comme pouvant se substituer au traitement anti-angineux.

>>> La deuxième est que l'amélioration symptomatique est proportionnelle à l'intensité des symptômes et qu'il pourrait paraître discutable de proposer une revascularisation chez un patient ayant un angor d'effort peu fréquent et bien contrôlé par des moyens simples et usuels, au prétexte qu'il pourrait ensuite ne plus avoir d'angor...

>>> La troisième est que l'évaluation de la qualité de vie dans l'étude ISCHEMIA a été une analyse complémentaire conduite dans une étude effectuée en ouvert et dont le résultat principal est neutre. Plus encore, il ne peut être exclu que tout ou partie du résultat constaté sur un critère subjectif, recueilli par questionnaire, soit imputable à un effet placebo.

De ce fait, certes l'argument d'une amélioration symptomatique peut être une donnée à prendre en compte, mais il est indispensable de la relativiser en reconnaissant le peu de fiabilité dans cette étude. Il est d'ailleurs surprenant que le journal officiel de l'American Heart Association paru le lendemain de la présentation du résultat de l'étude et devant en rendre compte ait eu comme titre principal : *“Une intervention précoce par rapport à un traitement conservateur peut améliorer les symptômes d'angor et la qualité de vie chez des patients ayant une maladie coronaire stable et un angor.”* Comment qualifier cette attitude consistant, à propos d'une étude aussi importante et au résultat certes dérangeant, à la résumer par l'effet constaté dans un sous-groupe, sur un critère intermédiaire et dont l'évaluation n'a pas un support solide ? Chacun en jugera. Chacun appréciera le parti pris de l'AHA dans ce domaine.

3. Envisager un suivi plus long en postulant l'apparition d'un bénéfice plus tardif

Cette interprétation est celle qui a été exprimée par un des membres du panel de commentateurs de l'étude lors de sa présentation : elle sous-entend implicitement qu'un tel résultat est encore trop précoce ou imparfait pour remettre en cause les pratiques interventionnistes. De fait, il est en effet troublant que tant en matière de critère primaire que de principal critère secondaire comportant des événements cliniques majeurs (les décès CV et les IDM), il apparaisse un croisement des courbes à 2 ans avec l'impression visuelle d'un bénéfice tardif qui semble croître avec le temps, faisant envisager l'atteinte de la significativité au terme de quelques mois ou années supplémentaires de suivi. L'investigatrice principale de l'étude a d'ailleurs indiqué que ce suivi est maintenant prévu : concernera-t-il tous les patients ou un sous-groupe faisant perdre de la puissance et donc de la valeur au résultat de ce suivi ? Si une différence significative apparaît, le résultat d'un tel type d'analyse devra-t-il être considéré comme suffisamment fiable pour valider l'attitude interventionniste en cas d'ischémie myocardique documentée ?

Pourquoi y a-t-il eu une dissociation des courbes ? Plusieurs hypothèses sont à envisager :

>>> La première est qu'il peut s'agir d'un effet dû au hasard, comme peut l'être l'analyse instant par instant d'une étude où il arrive parfois que “la significativité” ou plutôt un certain degré de significativité soit atteint... Cela souligne l'importance dans les essais thérapeutiques contrôlés de fixer des règles strictes pour un arrêt de l'étude et de fixer les critères de puissance à adopter préalablement à l'arrêt prématuré ou programmé de l'étude.

>>> La seconde est qu'il est possible que la stratégie invasive apporte un bénéfice

mais que celui-ci est initialement grevé des complications induites par les procédures (coronarographie, angioplastie ou pontage) et par leurs suites (comme un traitement antiagrégant plaquettaire double par exemple). L'attente du suivi plus prolongé et l'analyse des causes des événements survenus les 2 premières années seront ici des éléments importants à considérer.

■ Conclusion

L'étude ISCHEMIA montre que chez des patients ayant une ischémie myocardique documentée, au moins modérée, et une maladie coronaire avérée, il n'y a pas de modification du pronostic clinique à 4 ans lorsqu'on propose une coronarographie précocement avec comme objectif une revascularisation myocardique par rapport à suivre le patient sous traitement médical et à ne proposer la coronarographie qu'en cas d'aggravation clinique. Les modalités de son protocole justifient, pour appliquer la stratégie de surveillance, d'effectuer un coroscaner lorsqu'une ischémie myocardique est documentée.

Son résultat devrait donc remettre en cause les pratiques de nombreux cardiologues. Mais à travers au moins 2 interprétations possibles qui ont déjà été mises en avant, il est probable qu'elle ne modifie pas les pratiques de ceux qui ne veulent pas en changer en estimant que l'étude valide leur pratique. Et ce, d'autant qu'une des deux interprétations est qu'il est possible que la stratégie invasive apporte un bénéfice tardif, initialement grevé des complications induites par les procédures et par leurs suites. Il suffit donc d'attendre sans rien changer.

L'auteur a déclaré les conflits 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.