

Congrès de l'American Heart Association

L'étude ORBITA-2 : l'angor comme objet scientifique

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ORBITA 2 : les éléments essentiels

Alors que la première angioplastie coronaire a été effectuée en septembre 1977, il aura fallu 46 ans pour qu'un essai thérapeutique comprenant un groupe contrôle avec procédure simulée, l'étude ORBITA-2 (*Objective Randomized Blinded Investigation with Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina*), démontre de façon fiable que l'angioplastie coronaire réduit les symptômes d'angor.

Cette étude a paru paradoxale à certains car son résultat semblait "évident" tant la physiopathologie de l'angor est admise et tant il est possible de "constater tous les jours" l'effet symptomatique de l'angioplastie coronaire sur l'angor. Sauf à oublier que l'angor est un symptôme, une douleur, et que la douleur fait partie des symptômes parmi les plus sensibles à l'effet placebo. Elle a même pu paraître non éthique à certains car les patients ayant des symptômes ont dû interrompre leur traitement antiangineux pour être inclus dans l'étude, et ceux du groupe contrôle ont eu une double anti-agrégation plaquettaire alors qu'ils n'ont pas eu d'angioplastie coronaire.

Mais cette étude est une étude scientifique et tous, médecins comme patients, comme comité d'éthique, en ont accepté le principe et les caractéristiques, et cela parce qu'elle évaluait une question à laquelle il est nécessaire d'obtenir une

réponse. Surtout, elle permet enfin d'étudier scientifiquement, c'est-à-dire avec une méthode adaptée qu'elle a contribué à développer, un symptôme de base en cardiologie ainsi que ses déterminants : l'angor. De ce fait, même si cela a été critiqué eu égard au fait qu'elle évaluait un "critère intermédiaire", l'angor, dans une population relativement faible (301 patients), elle justifiait parfaitement sa publication dans le *New England Journal of Medicine*. Et elle apporte plusieurs renseignements et enseignements, tant sur la faisabilité de la méthode employée que sur la maladie qu'elle prend pour objet de recherche. Il s'agit donc d'une étude importante, même si de nombreux participants du congrès de l'AHA ont observé sa présentation avec un sourire narquois.

De fait, son intérêt est fondamental à plusieurs titres :

- elle a utilisé un nouvel outil supposé fiable pour valider l'effet symptomatique d'un traitement de l'angor, le recueil en temps réel des symptômes par une application dédiée dans un téléphone numérique ;
- elle démontre la faisabilité et la nécessité d'un groupe contrôle avec procédure simulée pour mieux quantifier l'effet réel de l'angioplastie coronaire sur les symptômes et l'ischémie : cela permet de soustraire de l'effet constaté l'effet placebo, et donc de quantifier l'effet réel de la stratégie évaluée ;
- de ce fait, la démonstration qu'elle procure aide à comprendre la physiopathologie de l'angor ;
- elle devrait permettre de valider le recours à l'angioplastie coronaire comme traitement potentiel de première intention pour le traitement de

l'angor, alors que les recommandations la relègue aux patients ayant des symptômes persistants malgré un traitement antiangineux (et ce, même si la pratique n'est pas toujours en concordance avec les recommandations) ;

– elle est la première d'une série évaluant les déterminants de l'angor et de son traitement ;

– cette étude contribue à faire progresser et la science et la pratique.

Contexte

L'angor est un symptôme clinique dont on envisage, lorsqu'il est présent, qu'il traduit l'existence d'une sténose coronaire athéromateuse significative et donc un risque augmenté d'infarctus du myocarde.

Mais, en ce qui concerne sa valeur prédictive de sténose coronaire athéromateuse, l'angor n'est ni sensible – l'ischémie myocardique peut ne pas générer de douleur thoracique et lorsqu'il y a douleur, elle ne revêt pas toujours la forme classique – ni spécifique car, d'une part, des douleurs d'allure angineuse peuvent relever d'autres causes qu'une ischémie myocardique et, d'autre part, des douleurs angineuses peuvent relever d'une ischémie sans sténose coronaire athéromateuse, comme par exemple une dysfonction microvasculaire, un pont myocardiocoronaire ou un spasme coronaire. Plus encore, la douleur a la particularité d'être un symptôme parmi les plus subjectifs et les plus sensibles à l'effet placebo.

De ce fait, il est logique d'envisager qu'il est difficile d'évaluer l'efficacité spéci-

Congrès de l'American Heart Association

fique d'un traitement destiné à soulager l'angor, même si ce traitement modifie favorablement les marqueurs d'ischémie myocardique.

Or, l'étude ORBITA parue en 2018 avait suggéré que l'angioplastie coronaire ne diminuait ni l'angor ni l'ischémie myocardique lorsqu'elle était évaluée en double aveugle contre une procédure simulée. Cette étude a cependant été critiquée pour plusieurs raisons : sa faible puissance (200 patients randomisés), sa courte durée (6 semaines), le fait qu'une ischémie myocardique n'avait pas été documentée chez tous les patients, et le fait qu'il y avait eu une titration intense des traitements antiangineux, peu en rapport avec la pratique clinique. Dans cette étude, l'angioplastie coronaire avait été évaluée en sus des traitements antiangineux et non comme traitement antiangineux potentiel de première intention.

Le doute, les limites et les enjeux suscités par l'étude ORBITA justifiaient donc que l'hypothèse qu'elle soulevait (l'angioplastie coronaire n'aurait pas d'effet sur les symptômes) soit réévaluée dans un essai de meilleure qualité pour évaluer l'effet de l'angioplastie sur l'angor.

L'étude ORBITA-2

1. Méthode

L'objectif de l'étude ORBITA-2 est simple, il s'agit d'évaluer la réponse à une question : est-ce que, chez des patients ne recevant pas de traitement antiangineux, l'angioplastie coronaire peut diminuer les symptômes d'angor ?

Et ce qui fait l'intérêt de l'étude ORBITA-2, hormis l'hypothèse qu'elle évalue, est la méthode qu'elle utilise :

>>> En premier lieu, il s'agit d'un essai thérapeutique contrôlé prospectif répondant aux critères méthodologiques actuels avec notamment les divers comités usuels

pour ce type d'étude (comité d'évaluation des événements, comité de pilotage...).

>>> En deuxième lieu, cet essai a été conduit en aveugle et donc les patients randomisés dans le groupe contrôle ont eu une procédure simulée d'angioplastie coronaire. Tous les patients avaient un casque audio et étaient sous benzodiazépines et opiacés lors de la procédure de coronarographie pour qu'ils ne sachent pas s'ils avaient eu, ou non, une angioplastie coronaire.

>>> En troisième lieu, la population a été particulièrement sélectionnée pour valider l'hypothèse. Pour être inclus, les patients devaient avoir une lésion coronaire devant justifier d'une angioplastie d'après une équipe de cardiologues, avoir un angor ou des symptômes équivalents, avoir au moins une lésion coronaire significative, et avoir une ischémie myocardique documentée par une imagerie non invasive ou par des tests physiologiques coronaïres. Ils avaient donc une lésion coronaire, de l'ischémie myocardique et des symptômes.

>>> En quatrième lieu, les investigateurs se sont donné les moyens de prendre en compte aussi correctement et exhaustivement que possible les symptômes et l'ischémie myocardique. Une fois inclus, les patients devaient interrompre tous les traitements anti-angineux, y compris parmi les anti-hypertenseurs ceux ayant une action antiangineuse. Ensuite, ils devaient remplir un questionnaire évaluant leurs symptômes, puis, pendant 2 semaines, ils devaient signaler sur une application dédiée d'un téléphone numérique les symptômes ressentis, et étaient ainsi interrogés tous les jours par cette application sur leurs symptômes (*Avez-vous eu des douleurs aujourd'hui ? Combien de douleurs avez-vous eu aujourd'hui ?*). Le résultat étant transmis en permanence à un serveur central. Avant la coronarographie, ils remplissaient de nouveau le questionnaire d'évaluation

des symptômes et avaient une épreuve d'effort et une échocardiographie sous dobutamine. La réalisation de l'angioplastie coronaire était guidée par une FFR et, une fois celle-ci effectuée ou non en cas de procédure simulée, tous les patients recevaient une double antiagrégation plaquettaire. Ils reprenaient le signalement de leurs symptômes via l'application téléphonique pendant 12 semaines, au terme desquelles ils remplissaient de nouveau un questionnaire et avaient une nouvelle épreuve d'effort et une nouvelle échocardiographie sous dobutamine.

Le critère primaire évalué était un score de symptômes d'angor comprenant avec des pondérations, le nombre d'épisodes d'angor, l'utilisation d'antiangineux et la survenue d'un angor non supportable, ou d'un syndrome coronaire aigu ou d'un décès. Plus le score était élevé, plus le patient était symptomatique. Ainsi, par exemple, un score de 0 correspondait à l'absence de symptômes, de prise de traitement antiangineux et d'événements notables et un score de 78 à un syndrome coronaire aigu, un score de 79 (le maximum) au décès.

2. Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 301 patients randomisés étaient âgés de 65 ans, avaient un angor depuis 8 mois, 58 % était en classe CCS d'angor II, 80 % avaient une atteinte coronaire monotronculaire et la FFR était de 0,61.

Au terme du suivi, il y a eu une amélioration significative du score d'angor chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire (OR : 2,21 ; IC95 % : 1,41-3,47 ; $p < 0,001$) essentiellement par une diminution de la fréquence des crises angineuses. À 12 semaines, le nombre de crises d'angor était en moyenne de 0,3 par jour dans le groupe angioplastie vs 0,7 par jour dans le groupe contrôle, 40 % des patients du groupe angioplastie n'avaient plus d'angor vs 15 % des patients du groupe contrôle.

Parmi les critères secondaires, il a été enregistré dans le groupe ayant eu une angioplastie coronaire, par rapport au groupe contrôle, une augmentation de la durée d'exercice en épreuve d'effort (augmentation moyenne de 59 secondes; $p = 0,008$) et une diminution du score d'ischémie en échocardiographie ($p < 0,001$).

Plusieurs des autres résultats de cette étude sont abordés aux paragraphes suivants.

■ Perspectives

1. Apports pratiques et scientifiques de l'étude

Cette étude à la méthode fiable et adaptée démontre que, chez des patients ayant un angor stable et ne recevant pas de traitement antiangineux, l'angioplastie coronaire avec stent diminue la charge angineuse et la fréquence des crises angineuses, et améliore la capacité d'exercice et la qualité de vie. Plus encore, l'effet clinique est immédiat, soutenu au terme de 12 semaines de suivi et consistant sur la plupart des critères évalués, mais plus faible en ampleur que celui observé dans les études conduites sans double aveugle.

Quelques éléments sont particulièrement à prendre en compte pour la pratique et l'évaluation scientifique :

- il persiste des symptômes, même s'ils sont moins fréquents, chez 60 % des patients ayant eu une angioplastie coronaire, et ce alors que l'ischémie n'est plus documentée par les tests non invasifs;
- inversement, l'angor a disparu chez 15 % des patients n'ayant pas eu d'angioplastie coronaire;
- cette étude ne permet pas de comprendre la cause des symptômes persistants chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire, ni celle de la disparition des symptômes chez ceux ne l'ayant pas eu;
- l'amélioration de la capacité d'exercice sans ischémie avec l'angioplastie est de

l'ordre d'une minute lorsqu'elle est comparée à une procédure simulée, alors qu'elle était de l'ordre de 100 secondes dans les études antérieures, sans procédure simulée. Cette amélioration de la durée d'exercice permise par l'angioplastie est du même ordre de grandeur que celle obtenue avec la plupart des traitements pharmacologiques antiangineux (48 à 55 secondes en moyenne).

Les auteurs en font donc les conclusions suivantes :

- l'étude ORBITA-2 est le premier essai thérapeutique contrôlé conduit contre placebo démontrant l'efficacité de l'angioplastie coronaire pour diminuer les symptômes d'angor;
- l'angioplastie coronaire est efficace comme traitement antiangineux lorsqu'elle est utilisée comme "monothérapie";
- des symptômes persistent chez de nombreux patients malgré le succès de la procédure et la disparition de l'ischémie;
- cette étude conforte le fait qu'il existe un choix entre deux options de première intention pour la prise en charge de l'angor stable : le traitement pharmacologique antiangineux ou l'angioplastie coronaire;
- les recommandations qui réservent l'angioplastie coronaire aux patients restant symptomatiques sous traitement antiangineux sélectionnent donc les patients qui pourraient avoir le moins à gagner de l'angioplastie;
- il est possible qu'en matière d'effets sur les symptômes, le premier traitement antiangineux proposé, qu'il soit pharmacologique ou par angioplastie coronaire, soit celui qui a la plus grande probabilité d'être efficace.

2. Avantages et limites de l'étude

>>> **Les forces de l'étude** sont les suivantes :

- elle a été conduite avec un groupe contrôle ayant une procédure simulée, et l'aveugle a été effectif pour les patients;
- elle a évalué un nouveau score d'angor

développé avec la participation quotidienne des patients;

- l'utilisation d'une application dédiée sur smartphone a permis une collecte en temps réel des symptômes, une minimisation des biais de mémoire et une maximisation du recueil des données évaluées (99,7 % des données complètes);
- son résultat est concordant sur les différents critères.

>>> **Ses limites** sont les suivantes :

- la population enrôlée était essentiellement constituée d'hommes (79 %);
- 80 % avaient une lésion monotronculaire;
- le critère primaire (le score d'angor) n'a pas été validé antérieurement dans des études spécifiques;
- son suivi reste relativement court;
- elle n'avait pas la puissance pour évaluer les événements cliniques majeurs.

■ L'avenir

Si, comme le concluent ses auteurs, cette étude conforte le fait qu'il existe un choix entre deux options de première intention pour la prise en charge de l'angor stable, c'est-à-dire, le traitement pharmacologique antiangineux ou l'angioplastie coronaire, il sera utile d'évaluer le rapport coût/efficacité comparatif des deux options et de connaître les résultats à plus long terme.

Cette étude impose dorénavant une nouvelle base éthique et scientifique en démontrant la faisabilité et la nécessité de faire des études contrôlées contre procédure simulée pour évaluer l'apport réel de l'angioplastie coronaire, y compris sans traitement antiangineux en parallèle qui pourrait en diminuer les effets.

Elle pose maintenant la question de comprendre le mécanisme des symptômes persistants après une angioplastie réussie et la disparition des signes ischémiques.

Congrès de l'American Heart Association

Enfin, on l'aura compris, les auteurs de ce travail ont développé une méthode qui peut désormais servir de référence pour l'évaluation des stratégies destinées à diminuer l'angor. Ainsi leur méthode, l'évaluation en temps réel des symptômes par une application dédiée sur smartphone, est utilisée comme outil d'évaluation dans trois essais thérapeutiques en cours :

- **L'étude ORBITA-COSMIC** dont les résultats seront présentés en avril 2024 et qui évalue l'apport du réducteur du

sinus coronaire dans la prise en charge de l'angor réfractaire.

- **L'étude ORBITA-FIRE** dont l'objectif est d'identifier le seuils de FFR (réserve de débit fractionnaire) et d'iFR (rapport instantané sans onde) corrélés avec les symptômes de l'angor.

- **L'étude ORBITA-STAR** dont l'objectif est d'évaluer quels symptômes, induits par une ischémie confirmée pourraient prédire quels seront les patients bons répondeurs à l'angioplastie coronaire.

Avec ORBITA-2, l'angor, ce symptôme de base de la cardiologie, redevient un sujet scientifique de premier plan.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.