



H. DOUARD  
Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque, PESSAC.

L'année précédente avait été marquée par la très médiatisée étude "COURAGE" (qui avait établi l'absence de supériorité de l'angioplastie par rapport au traitement médical bien conduit dans l'angor stable), puis la publication de sous-études isotopiques et de qualité de vie tentant de "redorer le blason" terni de l'angioplastie [1]. Après le semi-échec de COURAGE, on aurait espéré que la qualité de vie des patients dilatés (mesurée par le questionnaire de Seattle pour l'angor et les 36 items du Randtest pour les fonctions mentales et physiques) serait sensiblement améliorée. Cela a été le cas dans les premiers mois et surtout pour les patients initialement les plus limités, mais la différence disparaît complètement à 36 mois [2].

De très nombreuses publications ont donc commenté en 2008 cette étude phare qui avait surtout pour intérêt d'attirer l'attention sur l'impact majeur d'un traitement médical bien conduit et la nécessité (comme le soulignaient déjà les recommandations) de démontrer l'indication clinique et le retentissement ischémique des sténoses pouvant relever d'une angioplastie. Dans l'excellente mise au point de Boden [3], on souligne la sécurité et l'efficacité d'une stratégie médicale initiale dans cette prise en charge de l'angor stable. L'auteur y insiste sur le rôle évident de la dysfonction endothéliale dans l'activation et la progression de la maladie athérosclérose, de celui de l'inflammation et du stress oxydatif dans les ruptures de plaques (par la production d'enzymes détruisant la chape fibreuse et la production de facteurs tissulaires modulant la coagulation et la thrombose locale). Le développement de nouvelles thérapeutiques agissant sur la réduction du stress oxydatif et l'inflammation contribuera à la stabilisation des plaques non flux-limitatives responsables des SCA et décès des patients coronariens.

## Angor stable : quoi de neuf ?

L'étude FAME [4] s'inscrit dans cet esprit de mise en évidence des lésions réellement ischémiantes, mais de manière invasive par mesure du gradient de pression trans-sténotique. Parmi 1005 patients ayant en moyenne 2,7 lésions significatives, 496 ont été dilatés selon de simples critères anatomiques (angiographiques) dans le premier groupe, mais sur uniquement 1,9 lésion jugée ischémiant par mesure Doppler intracoronaire dans un second groupe (n = 509). A 1 an, le nombre d'événements morbides n'est que de 13 % dans ce second groupe (vs 18 %) alors que le bénéfice fonctionnel est identique.

### LA REVANCHE DE LA CHIRURGIE

La chirurgie avait été un peu oubliée depuis quelques années, mais elle a ressurgi en force au travers de la **très attendue étude SYNTAX** [5].

SYNTAX est la première étude randomisée évaluant les stents actifs par rapport à la chirurgie. ARTS II n'était en effet pas une étude randomisée, car le groupe chirurgical de référence était celui de ARTS I (première étude réalisée avec des stents non actifs). De plus, SYNTAX inclut uniquement des patients très sévères (trois vaisseaux et tronc gauche isolé ou associé) pour lesquels les angioplasticiens et les chirurgiens locaux pouvaient revendiquer ces patients par leurs techniques respectives de revascularisation. Dans le cas contraire (préférence nette pour une option angioplastie ou – le plus souvent – chirurgicale), les patients étaient inclus dans des registres spécifiques. Dans cette étude de non infériorité, le critère principal associait décès de toute cause, AVC, IDM ou revascularisation secondaire à 12 mois.

1 800 patients ont ainsi été randomisés (sur 4 337 éligibles initialement...). Les groupes étaient comparables pour les principales caractéristiques. La majorité (57 %) des patients était en angor stable (28 % en angor instable); les infarctus aigus

	Angioplastie	Chirurgie	p	RR (95 %)
Décès	4,4 %	3,5 %	0,37	1,24 (0,78-1,98)
AVC	0,6 %	2,2 %	0,003	0,25 (0,09-0,67)
IDM	4,8 %	3,3 %	0,11	1,46 (0,92-2,33)
Revascularisation secondaire	13,5 %	5,9 %	< 0,001	2,3 (1,67-3,14)

Tableau I : Evénements majeurs survenus lors de l'étude SYNTAX.

étaient exclus. Pour les patients asymptomatiques, on exigeait une preuve ischémique. A 1 an, selon le critère principal, les événements graves cardiaques et cérébraux vasculaires étaient supérieurs dans le groupe dilaté (18,8 %) à ceux du groupe opéré (12,4 % ; p = 0,002), essentiellement en raison d'un grand nombre de revascularisations secondaires (13,5 % vs 5,9 % ; p < 0,001). Bien que critiquable méthodologiquement, l'analyse individuelle des critères décès et IDM n'apparaissait cependant pas significativement différente et le nombre d'AVC était supérieur dans le groupe opéré (2,2 % vs 0,6 % ; p = 0,003) (tableau I).

Pour les auteurs de cette étude, la chirurgie reste donc le traitement à privilégier pour les patients présentant une atteinte tritronculaire ou une sténose du tronc gauche (isolée ou associée à d'autres lésions).

Cette vaste étude (85 centres, 17 pays essentiellement européens) amène de nombreuses informations où chaque partisan d'une technique retrouvera des arguments pour sa "chapelle". Ainsi, les troncs gauches isolés ou associés à une seule atteinte monotronculaire ont un meilleur pronostic à 1 an en cas de traitement par angioplastie. Cependant, les résultats globaux sur 705 patients sont nettement en faveur de la chirurgie (13,7 % vs 15,8 %). Pour les atteintes tritronculaires, l'avantage de la chirurgie est encore plus net (11,5 % vs 19,2 %). Les résultats de cette étude randomisée rejoignent ceux rapportés par les registres de la "vraie vie" qui confirment, comme le concluent les auteurs de l'étude SYNTAX, que la chirurgie doit rester le traitement de référence pour ces patients les plus sévères. L'analyse des coronarographies par le score SYNTAX reflétant la complexité anatomique des lésions montre également que l'angioplastie ne rivalise avec la chirurgie que pour les scores les moins élevés (peu d'occlusions, de lésions longues ou de bifurcations) (fig. 1).

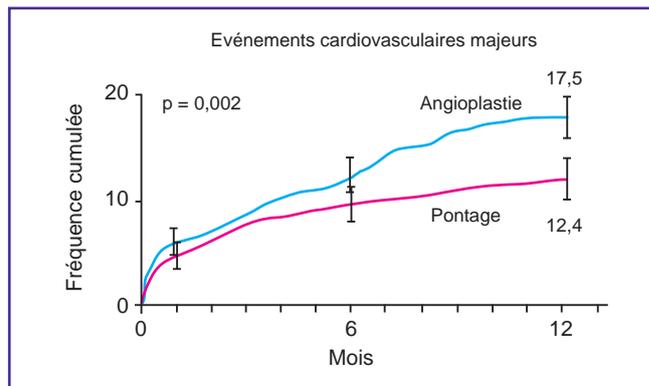


Fig. 1 : Courbes de mortalité selon le traitement par angioplastie ou chirurgie dans l'angor stable.

Cette étude réalisée avec des stents actifs (TAXUS pour les patients randomisés dans le groupe angioplastie) confirme également le peu de thromboses à distance, celles-ci survenant essentiellement dans les premiers mois, alors que 30 % des patients avaient arrêté à 1 an le traitement par thiéno-pyridine.

L'étude SYNTAX montre également un taux de mortalité relativement faible, quelles que soient les stratégies de revascularisation, témoignant de l'impact du traitement médical toujours associé. Cela rejoint les conclusions de l'étude MASS [6] réalisée dans le Centre de São Paulo, qui est la seule étude (cependant de petite taille) ayant randomisé les trois stratégies thérapeutiques (médicale, angioplastie, chirurgie) et dont les résultats à 5 ans vont dans le sens du bénéfice de la chirurgie pour les patients également les plus sévères.

Toujours dans le domaine chirurgical, les résultats de ARTS II à 3 ans [7] ont été réévalués plus spécifiquement chez les patients diabétiques ; la diminution des événements cardiaques graves chez les patients pluritronculaires est nettement imputable au développement des stents actifs, et les résultats deviennent comparables à ceux du groupe chirurgical de référence de ARTS I.

La plus grande série d'angioplasties de troncs coronaires gauches non protégés a été publiée en 2008 par une équipe coréenne [8]. Il ne s'agit cependant que d'un registre comparant 1 102 patients traités par angioplastie et 1 138 patients pontés entre 2000 et 2006. Aucune différence n'a été retrouvée sur le critère composite principal (décès, IDM, AVC) selon les deux techniques ; cependant, et y compris sur les derniers patients traités par stent actif, le pourcentage de revascularisation secondaire est nettement plus élevé après angioplastie et reste important.

**Les données de l'étude ACTION** [9], réalisée dans 19 pays, ont permis de comparer les pratiques dans l'angor stable en termes de fréquence d'investigation angiographique invasive et d'efficacité de prise en charge. Par une méthodologie statistique assez complexe et un index observé/attendu d'investigation coronarographique, les pratiques ont été évaluées par pays au début de l'étude et à 5 ans. La France apparaît dans le groupe des pays relativement agressifs en termes de réalisation invasive, seulement devancée par nos collègues suisses et belges, à la différence des pays scandinaves et anglais jugés plus "raisonnables". Mais surtout, cette analyse montre que la pratique accrue de ces examens invasifs n'est absolument pas corrélée à un bénéfice clinique en termes de décès, infarctus et d'AVC lors du suivi.

## NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES

Aucune nouveauté thérapeutique au cours de l'année 2008, sinon la poursuite d'études sur les deux médicaments anti-ischémiques les plus récents, la ranolazine et l'ivabradine.

**La ranolazine** [10] exerce ses actions antiangineuses sans affecter la fréquence cardiaque et la tension artérielle, en agissant uniquement par une action métabolique cellulaire. La molécule apparaît bien tolérée, malgré un allongement modéré du QT. Ses indications restent de seconde intention (intolérance à un traitement anti-ischémique reconnu ou en complément d'un traitement antiangineux classique, insuffisant pour contrôler les symptômes). Ce traitement ne réduit cependant pas la survenue des syndromes coronariens au long cours (comme il est vrai la plupart des autres molécules anti-ischémiques anciennes).

**L'ivabradine** a été évaluée dans l'angor stable en complément d'un traitement par bêtabloquant (50 mg d'aténolol) par tests d'effort comparatifs à 2 et 4 mois après augmentation des doses de deux fois 5 mg à deux fois 7,5 mg. Tous les critères d'évaluation classiques ergométriques (temps d'effort, temps d'apparition d'une douleur angineuse, temps d'apparition d'un sous-décalage significatif...) étaient significativement améliorés par rapport au placebo. La tolérance, notamment visuelle, apparaissait bonne. La dose d'aténolol n'était initialement que de 50 mg/j avec une fréquence cardiaque de repos de  $67 \pm 7$  battements par minute [11]. Une augmentation du bêtabloquant n'aurait-elle pas fait en fait aussi bien, sinon mieux ?

Chez les patients angineux "dépassés", Jolicœur [12] rapporte les **possibilités thérapeutiques actuelles et futures** : pharmacologiques, mécaniques telles que la contre-pulsion externe, la neurostimulation, la stimulation de l'angiogenèse,

la thérapie cellulaire, les traitements antioxydants, les techniques de pontages percutanés, et de rétroperfusion par le sinus coronaire.

**L'alimentation joue un rôle important et discuté** en termes de prévention primaire et secondaire des coronaropathies ; c'est un thème récurrent notamment pour les suppléments en acide folique et vitamine B (B12 et B6). Une étude norvégienne [13] a ainsi inclus 3096 coronariens pour tester la réduction des événements cardiaques graves. Mais l'étude a été arrêtée prématurément au bout de 38 mois pour une non efficacité évidente malgré une diminution de 30 % des taux d'homocystéine plasmatique (qui est censée être la cible de ces traitements vitaminiques).

## ET AUSSI...

On connaît les liens entre les calcifications coronaires et l'athérosclérose sténosante sur ce site. Le lien existe aussi avec les calcifications de l'aorte thoracique évaluées par scanner. Dans une cohorte de 361 angineux stables, 19 patients sont décédés pendant le suivi de 5 ans : tous avaient des calcifications de leur aorte évaluées par scanner [14].

Signalons également en 2008 une publication par le *Journal of Cardiology* d'une excellente mise au point dans l'angor spastique par Yasue [15] en personne. Cette pathologie, très à la mode il y a deux décennies, semble plus fréquente dans les populations asiatiques que dans les pays de l'Ouest. Les descriptions cliniques sont rappelées, ainsi surtout que les données les plus récentes concernant la physiopathologie qui implique largement la dysfonction endothéliale.

Le groupe de B. Meier [16] avait déjà rapporté l'absence de risque à réaliser un test d'effort précoce après angioplastie (le lendemain, même parfois après abord fémoral et sans imprégnation antiagrégante optimale!). Cette série de 446 patients a été réévaluée au long cours ( $41 \pm 20$  mois) selon les résultats du test d'effort (ischémique chez 102 patients [23 %] et normalisé chez 314 autres [70 %]); les 30 autres tests (7 %) étant sous-maximaux sont jugés ininterprétables. La mortalité globale est beaucoup plus élevée (9,3 % vs 3,9 % ;  $p = 0,04$ ) si le test précoce après angioplastie est anormal ; s'il s'y associe une revascularisation incomplète, les événements cardiaques graves sont également beaucoup plus fréquents (47,1 %). A l'inverse, un test d'effort précoce interprétable normal garantit l'absence d'événement cardiaque grave à moyen terme.

La problématique de prise en charge des patients paucisymptomatiques dans l'angor stable (ainsi que les patients souvent assimilés ne présentant qu'une ischémie silencieuse, qu'elle soit identifiée par tests d'effort ou une autre imagerie), reste liée à la connaissance de l'évolutivité des lésions coronaires. Celles déjà responsables d'une ischémie ou d'un angor ne sont d'ailleurs pas majoritairement celles qui seront responsables d'un événement coronarien aigu grave. Ce problème d'identification des plaques à risque, vulnérables, reste entier; les résultats des deux grandes séries américaine [17] et hollandaise [18] de patients évalués par scanner montrent les limites de cette technique dans cette optique.

Dans une autre [19] plus limitée comparant (par évaluation visuelle ou par quantification tomographique) le scanner et l'angiographie classique d'une part et la FFR d'autre part sur des lésions modérées, les corrélations apparaissent extrêmement ténues et justifient, en l'absence d'utilisation en pratique courante de cet outil d'évaluation fonctionnelle invasif, la mise en évidence d'une indication clinique ou d'une ischémie relativement étendue avant revascularisation.

Dans le domaine des tests d'effort, les publications les plus récentes ont surtout mis l'accent sur la valeur pronostique de la performance réalisée. Cependant, outre le classique sous-décalage du segment ST, d'autres critères d'ischémie ont été rapportés. Ellestad [20] rapporte également la valeur des ondes T pointues et symétriques, de l'élargissement de l'onde P, du sous-décalage en AVR et du sous-décalage de ST sur des ESV survenant à l'effort.

Dans l'évaluation du risque coronarien – tant en prévention primaire que secondaire – la capacité d'effort est désormais reconnue comme un paramètre pronostique majeur. A l'heure du traitement médical optimal – bêtabloquant, statine, antiagrégants..., cette valeur pronostique a été de nouveau testée dans une très large série de 2812 patients coronariens stables en termes de capacité aérobie ( $VO_2$  max) par Keteyan [21]. Chaque augmentation de 1 mL/kg/min de  $VO_2$  max est associée à une diminution du risque de décès de 15 %. Chez les hommes, la valeur seuil inférieure à 15 mL/kg/min définit un groupe à haut risque et une valeur supérieure à 19 mL/kg/min un groupe à faible risque. Pour les femmes, les valeurs seuils sont de 12 et 16,5 mL/kg/min). Dans cette série, les patients ont un âge de  $62 \pm 11$  ans, donc relativement homogène, mais cela limite les valeurs pronostiques à cette tranche d'âge. □

## BIBLIOGRAPHIE

1. SHAW LJ and COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008; 117: 1283-91.
2. WEINTRAUB WS and COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2008; 359: 677-87.
3. BODEN WE. Management of Chronic Coronary Disease: Is the pendulum Returning to Equipose? *Am J Cardiol*, 2008; 101: 69D-74D.
4. TONINO PA and FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009; 360: 213-24.
5. SERRUYS PW *et al.* Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 961-72.
6. LOPES NH *et al.* Impact of Number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease; 5-year follow up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery Study (MASS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008; 33: 349-54.
7. DAEMEN J *et al.* Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1957-67.
8. SEUNG KB *et al.* Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *NEJM*, 2009; 358: 1781-92.
9. VOKO Z *et al.* Correlates of coronary angiography in patients with stable angina and geographic differences in its utilisation. *Int J Cardiol*, 2008; in press.
10. KEATING GM. Ranolazine. *Drugs*, 2008; 68: 2483-503.
11. TARDIF JC *et al.* Efficacy of the  $I_f$  current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009; 9: 1-9.
12. JOLICOEUR EM *et al.* Clinical and research issues regarding chronic advanced coronary diseases. *Am Heart J*, 2008; 155: 418-34.
13. EBBING M *et al.* Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocystéine-lowering B vitamins after coronary angiography. *JAMA*, 2008; 300: 795-804.
14. EISEN A *et al.* Calcification of the aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients. *Circulation*, 2008; 118: 1328-34.
15. YASUE H. Coronary artery spasm – Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol*, 2008; 51: 2-17.
16. WENAWESER P *et al.* Prognostic value of early exercise testing after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 807-11.
17. MILLER JM *et al.* Diagnostic performance of coronary angiography by 64 row CT. *NEJM*, 2008; 359: 2324-36.
18. MEIJBOOM WB *et al.* Diagnostic accuracy of 64 slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2135-44.
19. MEIJBOOM WB *et al.* Comprehensive assessment of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 636-43.
20. ELLESTAD MH. Unconventional electrocardiographic signs of ischemia during exercise testing. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 949-53.
21. KETEVIAN SJ *et al.* Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*, 2008; 156: 292-300.

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