



Thérapeutique médicamenteuse agressive de l'angor stable : avec ou sans angioplastie (étude COURAGE)

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1332-7

**T. Manigold
G. Gosselin**

Drs Thibaut Manigold
et Gilbert Gosselin
Institut de cardiologie de Montréal
5000 Bélanger
Montréal QC H1T 1C8
Canada

Aggressive medical therapy for stable coronary disease : with or without percutaneous coronary intervention (COURAGE trial)

The number of percutaneous coronary interventions is increasing, especially for the management of chronic stable angina. However, for these patients there is no evidence of a benefit compared to medical treatment, at least as regards the reduction of cardiovascular events. COURAGE is the reference study that situates the modern interventional cardiology and drug therapy for the management of stable angina. The results are clear: angioplasty with stent does not improve the prognosis of patients with stable angina and optimized medical treatment remains the best therapy to reduce cardiovascular events. However, high-risk patients were excluded from this trial.

Le nombre d'angioplasties réalisées est en constante augmentation et la majeure partie l'est pour la prise en charge de l'angor chronique stable alors qu'il n'existe aucune preuve de son efficacité en termes de réduction des événements cardiovasculaires par rapport au traitement médical dans cette indication. COURAGE est l'étude de grande envergure permettant de mieux situer la place de la cardiologie interventionnelle moderne et du traitement médicamenteux pour la prise en charge de l'angor stable. Ses résultats sont clairs : l'angioplastie avec stent n'améliore pas le pronostic des patients avec un angor stable et un traitement médical optimisé reste le meilleur moyen de réduire les événements cardiovasculaires. Cependant, ces résultats n'intéressent pas les patients à haut risque qui ont été exclus de cette étude.

INTRODUCTION

Le bénéfice de l'angioplastie avec stent, en termes de réduction de la mortalité, a été clairement démontré aux cours des syndromes coronariens aigus.^{1,2} Par contre l'amélioration du pronostic à long terme des patients traités par l'angioplastie dans l'angor stable, comparativement au traitement médical, n'a jamais été mise en évidence. L'étude COURAGE a pour but de répondre à cette question.³

À QUOI CORRESPOND L'ANGOR STABLE ?

L'angor stable est un syndrome clinique, basé sur l'interrogatoire, se caractérisant par une douleur rétrosternale qui survient au décours d'un effort physique et disparaissant dès l'arrêt de l'effort ou l'administration de dérivés nitrés. Il correspond sur le plan physiopathologique à une ischémie myocardique d'origine coronarienne. Il se distingue de l'angor instable par le fait que les symptômes sont reliés à l'effort et ce, depuis plus de deux mois. L'angor de novo, d'emblée évolutif et sévère, est considéré comme instable. La Société cardiovasculaire du Canada propose un score de gravité de l'angor stable (tableau 1).

INVESTIGATION ET ÉVALUATION DU RISQUE

Le succès de la prise en charge du patient avec un angor chronique stable requiert une stratification correcte du risque d'événement coronarien futur. Tous les patients devraient bénéficier de tests objectifs permettant de confirmer le diagnostic d'angor mais également d'évaluer leur risque d'événement cardiovasculaire. La méthode la plus utilisée est l'électrocardiogramme grâce auquel on peut identifier les modifications au niveau du segment ST-T à l'effort.⁴ Les autres méthodes dont nous disposons pour stratifier les patients sont l'échocardiographie cardiaque (à l'effort ou à la dobutamine) et la scintigraphie myocardique (à l'effort ou au dypiridamole).^{5,6} De nouvelles technologies, comme le scanner multibarette et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont également montré un intérêt diagnostique et pronostique.⁷ Une échographie cardiaque afin



Tableau 1. Classification de l'angor stable selon la Société de cardiologie du Canada

- **Classe I** : les activités physiques ordinaires ne sont pas responsables d'angor
- **Classe II** : les symptômes d'angor causent une limitation très modérée dans la vie de tous les jours
- **Classe III** : les symptômes d'angor sont responsables d'une limitation importante des activités ordinaires
- **Classe IV** : les symptômes apparaissent pour une activité physique minimale ou au repos

d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit également faire partie du bilan de tous les patients coronariens.

PRISE EN CHARGE NON INVASIVE DE L'ANGOR STABLE

Les Sociétés américaines (ACC/AHA) ont récemment remis à jour les recommandations pour la prise en charge des patients avec un angor stable. Ces recommandations sont émises avec leurs niveaux de preuves (tableau 2).⁸ L'arrêt du tabac (IB), un régime alimentaire contrôlé riche en fruits et légumes et pauvre en graisses avec, comme objectif de poids, un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m² (IB), ainsi qu'une activité physique régulière de 30 à 60 minutes chaque jour (IB) sont des points primordiaux pour la prévention cardiovasculaire.⁸ L'objectif tensionnel doit être inférieur à 140/90 mm Hg ou inférieur à 130/80 mm Hg chez les patients diabétiques ou avec une insuffisance rénale chronique (IA). Le LDL-C doit être inférieur à 100 mg/dl et une statine doit être initiée pour un taux de base supérieur (IA). Un niveau de LDL-C inférieur à 70 mg/dl et un recours systématique

à une statine pourraient être davantage efficaces (IIaA). La prise en charge du diabète doit permettre d'obtenir une HbA^{1c} proche de la normale (IB).⁸ Pour le traitement pharmacologique, l'aspirine a été le premier traitement à montrer une diminution significative de la mortalité chez le coronarien stable et en l'absence de contre-indications, une dose de 75 à 162 mg doit être poursuivie à vie (IA). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être prescrits indéfiniment chez tous les patients avec une FEVG inférieure à 40%, un diabète ou une insuffisance rénale chronique (IA). Ils sont également à prescrire chez tous les patients qui ne sont pas à faible risque (IB) et, pour le reste des patients, cette prescription est à prendre en considération (IIaB). Un traitement par bêtabloquant est également à poursuivre chez tous les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu ou avec une insuffisance ventriculaire gauche (IA). Les dérivés nitrés et les inhibiteurs calciques peuvent être prescrits pour le contrôle de l'angor mais ils n'ont pas montré de bénéfice en termes de réduction de la morbi-mortalité.

REVASCULARISATION

Il existe deux modalités de revascularisation pour les patients porteurs d'une maladie coronarienne athérosclérotique : l'angioplastie coronarienne percutanée avec implantation de stent nu ou médicamenteux et la chirurgie de pontage aorto-coronarien. Depuis la première angioplastie coronaire réalisée en 1977, cette technique a connu un essor considérable. Plus d'un million d'angioplasties coronaires ont été réalisées aux États-Unis en 2006 et dans plus de 80% des cas pour la prise en charge d'angor stable alors que l'amélioration pronostique des patients dans ce contexte n'a jamais été mise en évidence.^{9,10}

Tableau 2. Classification des recommandations et niveaux de preuves des Sociétés américaines (AHA/ACC)

	Niveau A	Niveau B	Niveau C
Classe I Bénéfice >>> Risque Le traitement devrait être réalisé ou administré car son utilité et son efficacité sont prouvées ou admises	Recommandation basée sur des preuves suffisantes provenant de données de multiples essais randomisés	Recommandation basée sur des preuves limitées provenant d'un seul essai randomisé ou de plusieurs essais non randomisés	Recommandation basée sur un consensus d'opinion d'experts dans le domaine
Classe IIa Bénéfice >> Risque Il est raisonnable de réaliser ou d'administrer le traitement car il existe des données ou opinions en faveur de son utilité et de son efficacité	Présence de quelques données contradictoires dans les essais randomisés	Présence de quelques données contradictoires dans un seul essai randomisé ou dans plusieurs essais non randomisés	Présence de divergences d'opinion au sein de la communauté des experts
Classe IIb Bénéfice ≥ Risque Le traitement peut être considéré dans certains cas seulement, car son utilité et son efficacité ne sont pas bien établies	Présence de nombreuses données contradictoires dans les essais randomisés	Présence de nombreuses données contradictoires dans un seul essai randomisé ou dans plusieurs essais non randomisés	Présence de divergences d'opinion au sein de la communauté des experts
Classe III Risque ≥ Bénéfice Le traitement ne devrait pas être réalisé ou administré car il n'est ni utile ni efficace et potentiellement dangereux	Recommandation basée sur des preuves suffisantes provenant de données de multiples essais randomisés	Recommandation basée sur des preuves limitées provenant d'un seul essai randomisé ou de plusieurs essais non randomisés	Recommandation basée sur un consensus d'opinion d'experts dans le domaine



Tableau 3. Événements primaires et secondaires dans l'étude COURAGE³

IDM: infarctus du myocarde; Med: traitement médical; PCI: intervention coronaire percutanée; AVC: accident vasculaire cérébral; SCA: syndrome coronarien aigu.

Données	Nombre d'événements		Hazard ratio	Valeur de p
	Med + PCI	Med seul		
Décès et IDM non fatal	211	202	1,05 (0,87-1,27)	0,62
Décès	68	74		
IDM non fatal	143	128		
Décès, IDM et AVC	222	213	1,05 (0,87-1,27)	0,62
Hospitalisation pour SCA	135	125	1,07 (0,84-1,37)	0,56
Revascularisation au cours du suivi	228	345	0,60 (0,51-0,71)	< 0,001

Avant l'étude COURAGE, seule une méta-analyse de onze études regroupant environ 2950 patients dont l'étude RITA-2 (1018 patients) comparait l'angioplastie avant l'essor du stent et le traitement médical dans l'angor chronique stable.^{11,12} Les résultats de cette méta-analyse suggéraient l'absence de supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre. Pour la prise en charge de l'angor stable, seule une étude randomisée a montré une réduction de la mortalité en faveur de la revascularisation chirurgicale par rapport au traitement médical chez les patients tritonculaires avec altération de la FEVG et en cas d'atteinte du tronc gauche.¹³ Deux grandes études, BARI et EAST, ont comparé la revascularisation percutanée (angioplastie au ballon seul) à la chirurgie de pontage pour les patients avec une coronaropathie.^{14,15} Les populations de ces études étaient mélangées en angors stable et instable. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'événements cardiovasculaires précoces ou tardifs dans les deux populations. L'étude BARI a montré une meilleure survie en faveur de la chirurgie dans le sous-groupe de patients diabétiques. Des études randomisées avec l'utilisation des nouvelles techniques de revascularisation sont en cours chez les patients diabétiques (BARI-2, FREEDOM).

L'ÉTUDE COURAGE

Une étude multicentrique, randomisée, avec un suivi à long terme devenait indispensable pour évaluer l'apport de l'angioplastie avec stent en plus d'un traitement médical optimal dans la prise en charge de l'angor stable. C'était l'objectif de l'étude COURAGE effectuée conjointement aux Etats-Unis et au Canada.³ Il s'agit d'une étude ayant randomisé 2287 patients qui présentaient des signes objectifs d'ischémie soit à l'ECG de repos, soit lors d'une épreuve d'effort, ainsi que des lésions coronariennes significatives (sténose > 70% à l'angiographie). Les patients exclus de l'étude étaient ceux qui avaient un angor de stade IV persistant sous traitement médical, des critères de gravité au test de provocation (sous décalage du segment ST ou hypotension au premier palier de la classification de Bruce), une insuffisance cardiaque congestive réfractaire, un choc cardiogénique, une FEVG inférieure à 30%, une revascularisation dans les six mois précédents et une anatomie coronaire ne se prêtant pas à un geste d'angioplastie.

Les patients ont été randomisés en deux groupes: traitement médical optimal seul et traitement médical optimal avec angioplastie. Les deux groupes de patients avaient les mêmes caractéristiques cliniques et angiographiques. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes que ce soit pour le critère de jugement principal composite (décès de toute cause et infarctus du myocarde non fatal) ou les critères de jugement secondaires (décès, infarctus du myocarde non fatal et AVC) (tableau 3). Sur le plan symptomatique, les résultats se sont avérés meilleurs pour le groupe angioplastie à un an mais identiques entre les deux groupes à cinq ans (tableau 4). Pour aucun des sous-groupes à risque (atteintes pluritonculaires, antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent de pontage, diabétique ou tabagique, FEVG inférieure à 50%, âge des patients, origine ethnique, origine du système de santé), le traitement par angioplastie est supérieur au traitement médical optimal. La seule différence significative entre les deux groupes est le recours à une revascularisation additionnelle au cours du suivi: 32,6% dans le groupe traitement médical et 21,1% dans le groupe angioplastie (p=0,001).

Tableau 4. Patients sans symptomatologie angineuse au long cours dans l'étude COURAGE³

Med: traitement médical; PCI: intervention coronaire percutanée.

Patient asymptomatique	Med + PCI (%)	Med seul (%)
Avant la prise en charge	12	13
A 1 an	66	58
A 3 ans	72	67
A 5 ans	74	72

CE QUE COURAGE APPORTE POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ANGOR STABLE

Cette étude de grande envergure montre pour la première fois que l'angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent, en plus d'un traitement médical optimal, n'améliore pas le pronostic de l'angor stable après un suivi de cinq ans. Ces résultats rendent certainement compte de la nature des lésions coronaires à l'origine de l'angor stable



qui est très différente de la physiopathologie des plaques instables des syndromes coronariens aigus. Il est démontré que le degré d'occlusion lié à une plaque coronaire n'est pas directement indicatif du risque d'événement et que les plaques vulnérables ne sont généralement pas responsables d'une sténose significative avant leur rupture.¹⁶ Dans l'angor stable, la plaque est composée d'une charpente fibreuse épaisse, d'un noyau lipidique de petite taille, d'un nombre important de cellules musculaires avec peu de macrophages et une quantité importante de collagène. Ce type de plaque réduit de manière significative la lumière coronaire avec pour conséquence une ischémie à l'effort et un angor stable mais, beaucoup plus rarement, des syndromes coronariens aigus.¹⁷ Le traitement hypolipidémiant intensif ainsi que le contrôle des facteurs de risque ont réduit le taux d'événements cardiovasculaires à travers une stabilisation de l'ensemble des plaques et une amélioration de la fonction endothéliale.

Cependant, il ne faut pas rejeter de manière trop excessive l'angioplastie dans le traitement de l'angor stable. L'étude COURAGE nous montre qu'il s'agit d'un traitement efficace en particulier sur les symptômes et c'est probablement la raison qui fait que 33% des patients du groupe traitement médical seul ont bénéficié d'une angioplastie secondaire au cours du suivi. Si les stents actifs avaient été utilisés, on aurait probablement diminué le taux de réintervention dans le groupe angioplastie mais, à l'heure actuelle, les stents actifs n'ont pas de supériorité décrite par rapport aux stents nus en termes d'événements cardiovasculaires et de survie.¹⁸ L'analyse en sous-groupes ne révèle aucune population susceptible de bénéficier d'une angioplastie en préventif mais les patients à haut risque, c'est-à-dire ceux avec un angor invalidant, une ischémie myocardique précoce, une sténose du tronc gauche et une altération de la FEVG n'ont pas été inclus. Cette dernière population correspond à de nombreux coronariens que nous rencontrons dans notre pratique courante et on ne peut pas y transposer les résultats de l'étude COURAGE. De plus, une analyse de sous-groupes de l'étude COURAGE, publiée récemment, suggère que le groupe de patients avec

une ischémie modérée à sévère à la scintigraphie myocardique pourrait bénéficier d'une angioplastie coronaire. En effet, l'angioplastie diminue de manière significative les signes d'ischémie par rapport au traitement médical seul, et une diminution des signes d'ischémie semble s'accompagner d'un risque de mortalité et d'infarctus abaissé.¹⁹

CONCLUSION

L'étude COURAGE améliore notre capacité à sélectionner les malades pouvant bénéficier d'une procédure interventionnelle et renforce les recommandations déjà existantes pour la prise en charge de l'angor stable.^{2,8} Avant la réalisation d'une angioplastie percutanée suivie de la mise en place d'un stent dans une sténose serrée, il convient de peser soigneusement le rapport bénéfice-risque pour chaque patient. L'athérosclérose coronarienne est une maladie diffuse et le traitement médical optimisé en fonction des objectifs des consensus ainsi que l'application de règles hygiéno-diététiques strictes restent le meilleur moyen de réduire les événements cardiovasculaires chez les patients ayant un angor stable. ■

Implications pratiques

- Le diagnostic de l'angor stable est basé sur l'interrogatoire. Des tests objectifs sont indispensables pour confirmer le diagnostic d'angor et pour évaluer le pronostic des patients
- L'hygiène de vie et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire sont des points primordiaux de la prévention cardiovasculaire
- La prise en charge médicale est basée sur l'aspirine et les statines. Le traitement par bêtabloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion est fonction des caractéristiques des patients
- L'étude COURAGE montre que l'angioplastie coronaire avec stent n'améliore pas le pronostic des patients avec un angor stable à risque bas ou intermédiaire

Bibliographie

- 1 Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
- 2 * King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172-209.
- 3 ** Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
- 4 Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;344:1840-5.
- 5 Smart SC, Sagar KB. Diagnostic and prognostic use of stress echocardiography in stable patients. *Echocardiography* 2000;17:465-77.
- 6 Gibbons RJ. Myocardial perfusion imaging. *Heart* 2000;83:355-60.
- 7 de Feyter PJ, Nieman K, van Ooijen P, Oudkerk M. Non-invasive coronary artery imaging with electron beam computed tomography and magnetic resonance imaging. *Heart* 2000;84:442-8.
- 8 * Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116:2762-72.
- 9 Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
- 10 Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 2006;98:1334-9.
- 11 Katritsis DG, Loannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
- 12 Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: Coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-70.
- 13 Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- 14 Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
- 15 King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *Emory Angioplasty versus*



Surgery Trial (EAST). N Engl J Med 1994;331:1044-50.

16 * Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies. Circulation 2003;108:1664-72.

17 Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-

moderate coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157-66.

18 Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007;356:1030-9.

19 ** Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. 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.

* **à lire**

** **à lire absolument**