N°431 – AVRIL 2020

ISSN 0769-0819

Le Cardiologue

FMC

ACTUALITÉS SUR LES CORONAROPATHIES CHRONIQUES

Coordination : P. Sabouret (Paris)

EDITORIAL
P. SABOURET

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX OPTIMAL CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS CHRONIQUES
P. SABOURET

PLACE DE L'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE PATIENT CORONARIEN CHRONIQUE EN 2020
T. PEZEL - J. GAROT

RECOMMANDATIONS CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS CHRONIQUES ET ÉTUDES RÉCENTES
D. ANGOULVANT

DERNIÈRES NOUVELLES

cardiologue presse

WWW.LECARDIOLOGUE.COM

ÉDITEUR

CARDIOLOGUE PRESSE
13 rue Niepce – 75014 Paris
Tél. : 04.96.20.62.70
Email : lecardiologue@lecardiologue.org
Site web : www.lecardiologue.com

Publicité : François Bondu
Editions CCC - 24 rue Saint-Victor - 75005 Paris
Tél. : 01.45.23.96.00 – Fax : 01.45.23.96.08

Directeur artistique : Pascal Wolff

RÉDACTION

Président et directeur de la publication :
Dr Christian Aviérinos
Directeur adjoint : Dr Serge Rabenou
Rédacteur en chef : Dr Christian Aviérinos
Comité scientifique :
Pr Victor Aboyans
Pr Jean-Paul Bounhoure
Dr Thierry Denolle
Dr François Diévart
Dr Jean-Louis Gayet
Dr Robert Haïat
Pr Daniel Herpin
Pr Christophe Leclercq
Pr Jacques Machecourt
Dr Marie-Christine Malergue
Dr François Philippe
Dr Bernard Swynghedauw
Comité de lecture :
Dr Frédéric Fossati
Dr Gérard Jullien
Dr Jean-Pierre Binon

IMPRESSION

KMC Graphic
11 rue Denis Papin - ZA des 50 Arpents
77680 Roissy-en-Brie

TARIFS 2020

1 an, 10 numéros
France : 160 €
CEE (hors France) : 180 €
Tout autre pays : 275 €
Prix « Spécial adhérent » au syndicat,
à jour de cotisation : 80 €
Prix unitaire : 20 €

Membre du SPEPS
Mensuel réservé au corps médical

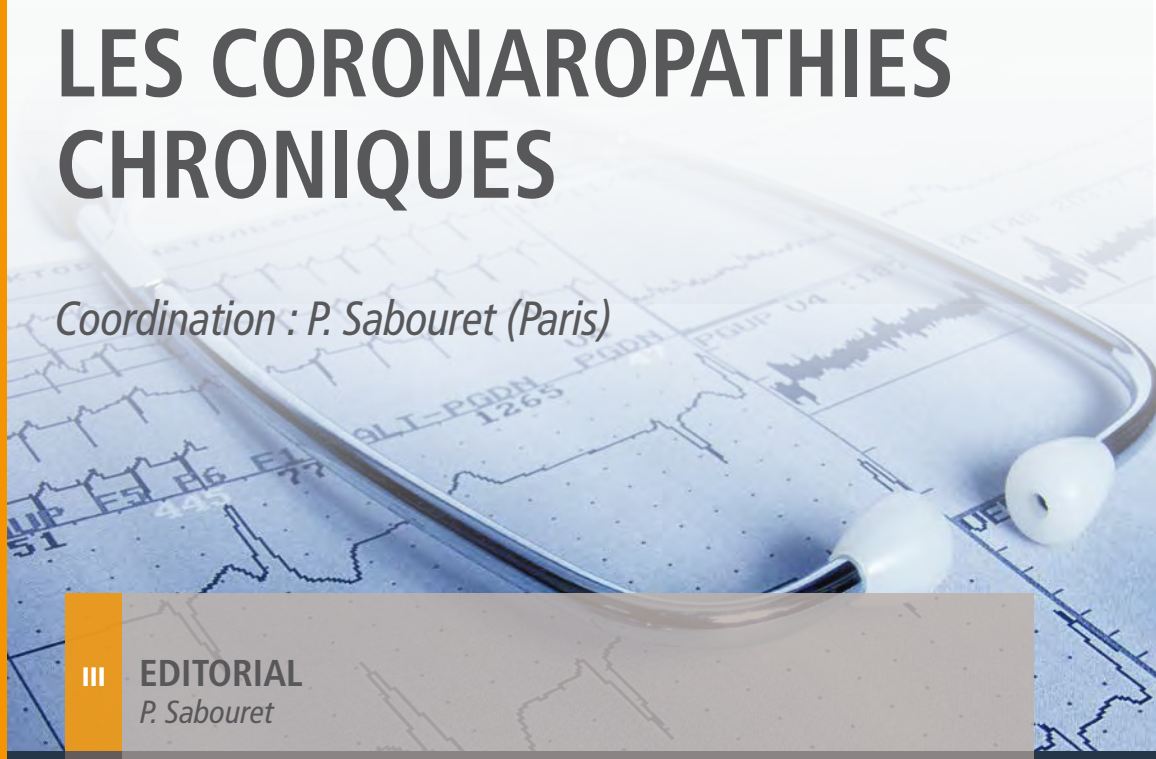
Commission paritaire : 0124 G 81182
ISNN : 0769-0819
Dépôt légal : à parution

Les articles publiés dans la revue *Le Cardiologue* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs. Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays. Le Code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. En application de la loi du 11 mars 1993, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente publication sans autorisation de l'éditeur ou droits de reproduction versés à celui-ci.

SOMMAIRE

ACTUALITÉS SUR LES CORONAROPATHIES CHRONIQUES

Coordination : P. Sabouret (Paris)



III **EDITORIAL**
P. Sabouret

IV LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX OPTIMAL CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS CHRONIQUES
P. Sabouret

VIII PLACE DE L'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE PATIENT CORONARIEN CHRONIQUE EN 2020
T. Pezel, J. Garot

XIV RECOMMANDATIONS CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS CHRONIQUES ET ÉTUDES RÉCENTES
D. Angoulvant

XXII DERNIÈRES NOUVELLES
L'écho des dernières études et littérature médicale scientifique

Conflits d'intérêt :

- P. Sabouret déclare des frais d'honoraires de consultations/de conférences ou de financement de conférences de la part des laboratoires suivants : Amgen, AstraZeneca, Bouchara-Recordati, BMS, MSD,Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi, Servier.
- D. Angoulvant a déclaré avoir reçu des rémunérations pour participation à des réunions d'experts ou à des opérations de communication de la part des laboratoires suivants : Amgen, Sanofi, MSD, Servier, Astrazeneca, Novo Nordisk, Novartis, BMS, Pfizer, Bayer, Boehringer.
- J. Garot déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.
- T. Pezel déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Dr Pierre Sabouret - Paris*

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CORONARIENS

UN ENJEU CRUCIAL, PARTICULIÈREMENT PENDANT CETTE PÉRIODE DE CRISE SANITAIRE MAJEURE

L'actualité récente s'est légitimement focalisée sur la pandémie liée au Covid-19 qui a retenu l'attention de tous. Cette situation de crise sanitaire a bouleversé l'ensemble de l'organisation des systèmes de santé, et la France s'est retrouvée confrontée à une situation inattendue et grave. L'infection par le coronavirus est associée à une mortalité estimée à 8 %, plus élevée chez les patients porteurs d'une cardiopathie et/ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète et hypertension artérielle notamment). Le coronavirus, outre les atteintes pulmonaires sévères, peut également entraîner des atteintes cardiaques qui contribuent aux événements fatals. Il est donc plus que jamais crucial que la prise en charge des patients coronariens chroniques soit optimale.

Je remercie très chaleureusement les amis et experts, à savoir le Pr Denis Angoulvant, le Pr Jérome Garot, et le Dr Théo Pezel d'avoir contribué à ce numéro spécial sur les dernières données de prise en charge des patients coronariens chroniques, terminologie qui souligne l'importance d'une prise en charge continue compte tenu du risque résiduel de ces patients à la fois à haut risque d'événements ischémiques, mais aussi d'autres événements majeurs, compte tenu de leurs comorbidités fréquentes. Un travail quotidien sans relâche nous permettra de poursuivre l'amélioration du pronostic de nos patients malgré un contexte complexe. Bien amicalement à tous et merci pour votre implication.

* Collège National des Cardiologues Français

PARTIE 1

LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX OPTIM
CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS CHRO

Pierre Sabouret, *Paris*

MALGRÉ LES PROGRÈS CONSTANTS RÉALISÉS LORS DES DERNIÈRES DÉCENNIES, LE PARCOURS DE VIE DES PATIENTS CORONARIENS RESTE ÉMAILLÉ D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES ET D'UNE ESPÉRANCE DE VIE DIMINUÉE PAR RAPPORT AUX PATIENTS EN PRÉVENTION PRIMAIRE. Au cours du congrès de l'ESC de septembre 2019, une actualisation sur la prise en charge des patients coronariens stables a donc été réalisée, après les précédentes recommandations qui étaient particulièrement exhaustives.

Le risque résiduel souvent élevé des patients coronariens a été illustré par le changement de terminologie : on ne parle plus de patients coronariens « stables » mais de patients coronariens « chroniques » *(figure 1)*. Cette terminologie semble adaptée et souligne l'importance du risque résiduel, puisqu'environ 20 à 25 % des patients coronariens présentent un nouvel événement cardiovasculaire majeur. En effet, ainsi que l'ont démontré plusieurs registres, notamment les registres **REACH** et **CORONOR**, après les premiers mois faisant suite à un syndrome coronarien aigu (SCA), le risque d'événements CV devient ensuite linéaire, de 1 à 3 % par an, car il existe une hétérogénéité des profils de risque de patients coronariens. Les patients les plus à risque sont à présent mieux identifiés : patients polyartériels, patients pluritronculaires et/ou présentant une anatomie coronaire « complexe », patients dont les facteurs de risque ne sont pas contrôlés, notamment la persistance du tabagisme, une hémoglobine glyquée au dessus de 7 %, une fraction de LDL-cholestérol supérieure à 70 mg/dl. Cette hétérogénéité du risque résiduel est soulignée dans ces recommandations *(figure 1)*.

Cette nouvelle terminologie permet donc de sensibiliser la communauté cardiologique et plus généralement les acteurs de santé sur l'importance d'un suivi attentif et prolongé des patients coronariens dans le but de promouvoir et maintenir les régles hygiéno-diététiques, l'observance des traitements et l'obtention des objectifs thérapeutiques.

LES STRATÉGIES MÉDICAMENTEUSES EFFICACES

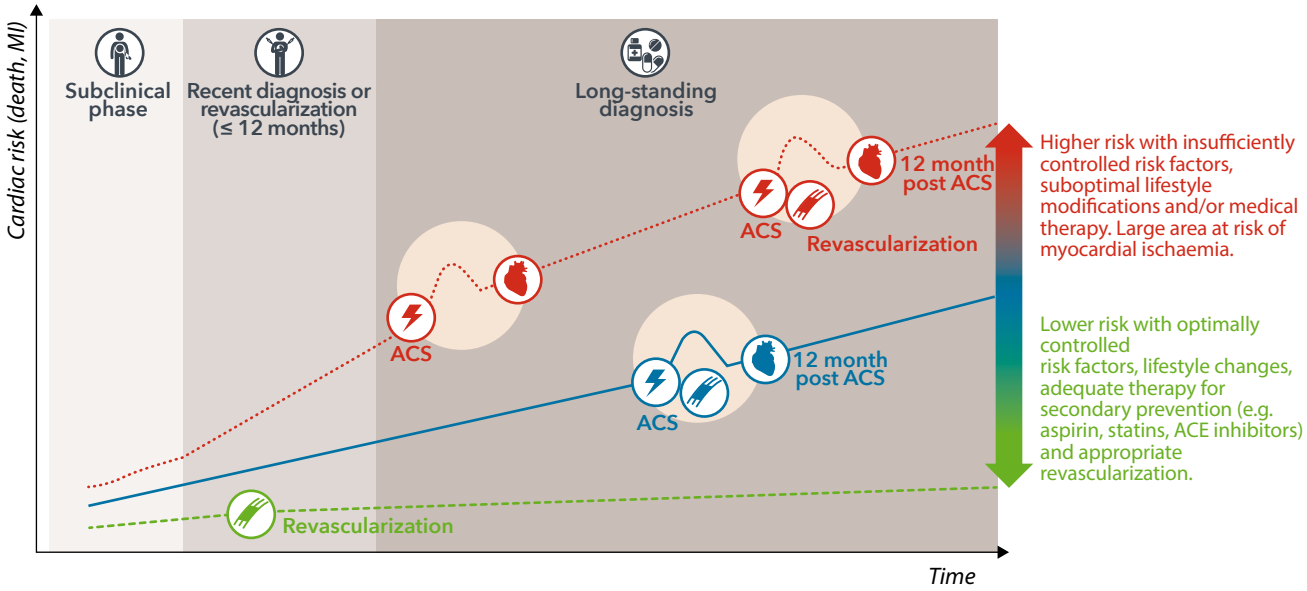
La problématique est donc la suivante : quelle est la stratégie médicale optimale pour réduire ce fameux risque résiduel ?

Le traitement BASIC a été pendant longtemps la pierre angulaire pour les patients coronariens. Cependant, les recommandations européennes dans le NSTEMI ont remis en cause ce dogme. Ceci s'explique par les périodes d'études pendant lesquelles ces traitements ont été validés. Les béta-bloquants ont été validés versus placébo avant l'ère de la revascularisation coronaire et l'avènement des statines, de la bithérapie antiagrégante plaquettaire (BAAP), et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA).

Le traitement par Béta-bloquant reste indiqué au long cours dans le STEMI, alors que dans le NSTEMI, ces indications sont à présent limitées aux patients avec signes d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée (< 40 %), avec troubles du rythme ventriculaire, et/ou angor résiduel. 4 études sont en cours, notamment les études académiques **ABYSS**, réalisée en France, et l'étude **SWEDEHEART Reduce,** qui randomisent les patients coronariens en deux bras : arrêt du bêtabloquant versus poursuite de ce traitement. Leur durée est dépendante du nombre d'événements totaux et les résultats seront connus dans quelques années.

MAL
ONIQUES

Figure 1. Illustration de l'histoire naturelle des patients coronariens chroniques.
D'après les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) - septembre 2019.



ACE : *Angiotensin Converting Enzyme* - **ACS :** *Acute Coronary Syndromes* - **MI :** *Myocardial Infarction.*

ESC 2019

Les inhibiteurs du SRA, notamment les IEC, ont été longtemps recommandés de façon systématique chez les patients coronariens, diabétiques ou non, suite aux résultats des études **EUROPA** (avec le Périndoril 8 mg), et **HOPE** (avec le Ramipril à 10 mg le soir). L'analyse approfondie des résultats initiaux de ces deux études a montré que la baisse tensionnelle obtenue sous IEC versus placébo a partiellement contribué aux bénéfices cardiovasculaires, et que le traitement par IEC bénéficiait principalement aux patients diabétiques, ou avec néphropathie, ou avec une FEVG réduite. Les dernières recommandations européennes ont donc retenu l'indication des IEC pour ces catégories de patients coronariens.

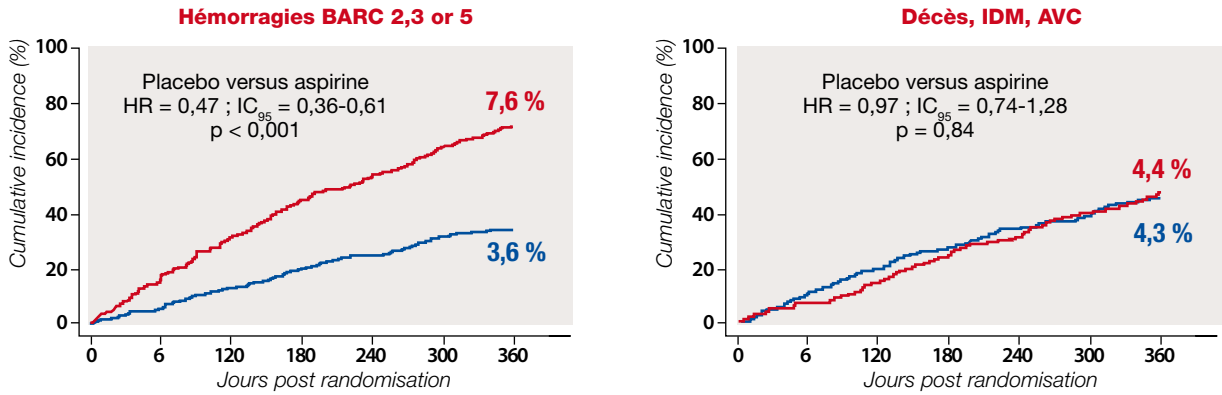
L'aspirine est considérée comme incontournable dans le cadre du traitement des patients coronariens. La BAAP a fait son apparition au début des années 2000 avec l'étude **CURE**, qui avait montré une Réduction du Risque Relatif (RRR) d'événements cardiovasculaires majeurs de 20 % sous aspirine-clopidogrel 75 versus aspirine en monothérapie, avec une Réduction du Risque Absolu (RRA) de 2 %.

La RRR était plus marquée (30 %) pour les patients bénéficiant d'une revascularisation par stents (étude **CURE-PCI**) conduisant à une systématisation de la BAAP dans les prescriptions. Depuis lors, de nombreuses études ont été publiées, entrainant des mises à jour régulières des recommandations sur les antithrombotiques. La durée habituellement recommandée en post-syndrôme coronarien aigu est de 12 mois, basée sur les études **CURE**, **TRITON-TIMI 38** et **PLATO**. Depuis, plusieurs études ont évalué un raccourcissement de la BAAP (études **PRODIGY**, **STOP-DAPT 2**, **SMART CHOICE**), alors que d'autres s'intéressaient aux bénéfices potentiels d'un traitement prolongé au delà d'un an.

Suite aux résultats des études **PEGASUS** et **COMPASS**, les auteurs laissent la possibilité d'une bithérapie antithrombotique à moyen et long terme chez les patients à haut risque ischémique (notamment les patients polyartériels avec AOMI) avec un risque hémorragique faible ou modéré, ce qui est toujours difficile à établir en pratique malgré le score **PRECISE-DAPT** à la sortie de l'Hôpital pour évaluer le risque hémorragique lié à la fragilité du patient, et le score **DAPT** à 1an pour envisager une éventuelle prolongation.

En effet, il existe un chevauchement entre les facteurs de risque thrombotique et de risque hémorragique (âge, insuffisance rénale

Figure 2. Résultats de TWILIGHT chez les patients coronariens à distance d'un SCA.



SCA : *Syndromes coronaires aigus.*

Baber et al., AHA Scientific Sessions 2019

notamment) qui complique la décision de la durée optimale. De plus, le bénéfice clinique net entre la réduction des événements ischémiques et le surcroit d'hémorragies est souvent tenu.

L'étude **TWILIGHT** devrait changer la stratégie dès que ses résultats seront validés par les autorités de santé. Cette étude TWILIGHT *(Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention)* est une étude randomisée en double-aveugle, menée chez des patients à haut risque ischémique (plus de 2/3 de SCA) et hémorragique, ayant bénéficié d'une revascularisation par PCI *(Percutaneous Coronary Intervention)*.

7 119 patients coronariens ont donc été randomisés entre une BAAP associant ticagrelor plus aspirine pendant 1 an, versus une BAAP pendant 3 mois, suivie d'une monothérapie par ticagrelor. Les résultats sont particulièrement intéressants avec la BAAP de courte durée (3 mois) suivie de la monothérapie par ticagrelor pendant 12 mois, puisque cette stratégie permet une diminution des hémorragies majeures (BARC 3-5) sans augmenter le risque ischémique.

La monothérapie par Ticagrelor permet en effet une RRR des hémorragies de 44 % des saignements **BARC** *(Bleeding Academic Research Consortium)* de type 2, 3 ou 5 à un an (critère principal d'évaluation) et une RRR de 51 % du risque de saignements plus sévères (BARC 3 ou 5), de 53 % chez les patients en post SCA *(figure 2)*. Les risques de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire, d'IDM ou d'AVC sont similaires dans les deux groupes.

Ces données sont homogènes quelque soit le risque ischémique des patients coronariens, ce qui laisse supposer que cette stratégie devrait être intégrée dans les prochaines recommandations, puisqu'elle permet une optimisation du rapport risques (hémorragies majeures)/bénéfices (réduction des IDM) chez ces patients souvent complexes notamment du fait des comorbidités.

Concernant la situation fréquente des patients coronariens avec une Fibrillation Atriale (FA) associée, les recommandations de 2019 confortent les recommandations précédentes de l'ESC, puisque les 4 études randomisées et les métaanalyses objectivent des résultats similaires, à savoir que la trithérapie associant une BAAP et un AOD doit être la plus courte possible (1 mois le plus souvent voire 14 jours si risque hémorragique élevé), et que les AOD ont pris le pas sur les AVK, en utilisant la plus faible dose validée.

Le Clopidogrel est l'inhibiteur des récepteurs P2Y12 à utiliser dans cette indication, le risque hémorragique étant trop élevé avec le Prasurel et le Ticagrelor.

Pour les patients diabétiques coronariens, l'utilisation des agonistes des GLP1 est de classe I suite aux bénéfices démontrés dans les études **LEADER**, **REWIND** et **SUSTAIN 6**.

Les inhibiteurs des SGLT2 sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque associée, suite aux résultats d'**EMPAREG** et **DECLARE.**

Pour la prise en charge des dyslipidémies, les dernières recommandations de l'ESC préconisent un traitement par statines fortes doses, éventuellement associées à l'ézétimibe, puis l'initiation d'un inhibiteur des PCSK9 est préconisée graduellement en cas de non atteinte des objectifs (LDLc < 55 mg/dl voire < 40 mg/dl si récidive ischémique sous traitement bien conduit) *(tableau 1)*.

Ces recommandations sont concordantes avec les données des études **IMPROVE-IT**, dans laquelle l'association simvastatine-ezetimibe s'est avérée plus efficace que la statine en monothérapie, avec un niveau de LDL-C inférieur à 55mg/dL en fin de suivi, et celles plus récentes des études **FOURIER** et **ODYSSEY Outcomes**, dans lesquelles les coronariens chroniques ou en post SCA tiraient bénéfices d'une baisse intense (> 60 % par rapport au niveau initial) et prolongée du LDL-C, là encore en dessous de 55 mg/dL.

De nouveaux venus ont fait leur apparition et contribuent à réduire le risque résiduel : l'Icosapent Ethyl (EPA) est un oméga 3 purifié qui a montré une réduction des événements CV chez les patients diabé-

tiques en complément des statines, avec des bénéfices CV d'autant plus marqués que le risque CV était élevé à l'inclusion (réduction de la mortalité totale dans la cohorte américaine).

Bien que les mécanismes physiopathologiques sous tendant la réduction des événements ischémiques soient imparfaitement élucidés, les recommandations américaines et européennes ont déjà intégré cette molécule dans l'arsenal thérapeutique des diabétiques coronariens avec hypertriglycéridémie modérée, et/ou syndrome métabolique. Une nouvelle cible thérapeutique potentielle est l'immuno-modulation, suite aux résultats des études **CANTOS** et **COLCOT**. Le Canakinumab a montré des bénéfices CV mais son coût est prohibitif dans le domaine CV et l'augmentation des infections fatales pose problème. Il sera donc réservé aux pathologies carcinologiques sévères (cancers bronchiques notamment).

Concernant la colchicine à faibles doses, ses bénéfices CV sont complémentaires des autres classes thérapeutiques et la faible dose a été bien tolérée, ce qui en fait un traitement prometteur.

La revascularisation coronaire chez les patients coronariens chroniques, suite aux recommandations de l'ESC et aux données de l'étude **ISCHEMIA,** présentée à l'AHA 2019 à Philadelphie, est indiquée en cas de symptomatologie réfractaire aux traitements ou d'ischémie myocardique étendue. L'étude ISCHEMIA montre un cross over important de 30 % du groupe médical versus le groupe revascularisation coronaire au cours du suivi, ce qui souligne qu'il n'y a pas une attitude thérapeutique unique et « Pavlovienne » mais plutôt une approche personnalisée tenant compte des caractéristiques cliniques du patient, de ses comorbidités, de ses préférences après une information éclairée, de l'anatomie coronaire, et de l'évolution sous traitement médical optimal.

CONCLUSION

Les patients coronariens présentent un risque résiduel d'événements majeurs significatifs, ce qui a incité les dernières recommandations européennes à modifier la terminologie, en remplaçant le terme « stable » par le terme « chronique ». Il a été démontré que ce risque résiduel peut être diminué par l'initiation et le maintien au long cours d'un traitement médical optimal visant au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

Alors que le célèbre traitement BASIC (Béta-bloquants, Aspirine, Statines, IEC, Correction des facteurs de risque) a été remis en cause par les données d'études ou registres récents concernant les bêta-bloquants et les IEC, de nouvelles molécules ont fait leur apparition (nouveaux hypolipémiants, AOD dans la maladie athérothrombotique, nouveaux antidiabétiques et immunomodulateurs), qui contribuent à une amélioration du pronostic des patients en prévention secondaire et devraient faire partie de la stratégie thérapeutique optimale en 2020. ■

Tableau 1. Evolution des recommandations européennes sur les dyslipidémies entre 2016 et 2019.

Catégories de risque	Objectifs de LDL-C	
	2016	2019
Risque trés élevé	< 1,8 mmol/L (70 mg/dL) ou ↓> 50 % si le LDL-C initial est entre 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL)	< 1,4 mmol/L (55 mg/dL) et ↓baisse > 50 %
Risque élevé	< 2,6 mmol/L (100 mg/dL) ou ↓> 50 % si le LDL-C initial 2,6-5,2 mmol/L (100-200 mg/dL)	< 1,8 mmol/L (70 mg/dL) et ↓baisse > 50 %
Risque moyen	< 3,0 mmol/L (115 mg/dL)	< 2,6 mmol/L (100 mg/dL)
Risque faible	< 3,0 mmol/L (115 mg/dL)	< 3,0 mmol/L (115 mg/dL)

Pour les patients en prévention secondaire avec une récidive ischémique sous dose maximale de statines et ézétimibe, un objectif LDL-C < 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL) peut être envisagé.

LDL-C : *low-density lipoprotein cholesterol.*

Adapté de:Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058. Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

PARTIE 2

PLACE DE L'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE PATIENT CORONARIEN CHRONIQUE EN 2020

Théo Pezel, *Paris* - **Jérôme Garot**, *Massy*

L'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE MULTIMODALE EST DEVENUE INCONTOURNABLE DANS LE SUIVI, LA STRATIFICATION PRONOSTIQUE, AINSI QUE DANS LE CHOIX DE LA THÉRAPEUTIQUE DE NOS PATIENTS CORONARIENS CHRONIQUES. Dans les recommandations, il est précisé que le choix de l'examen d'imagerie adapté repose sur la performance du test, les préférences du patient, l'expérience locale et la disponibilité de l'examen. Ainsi, notre rôle de clinicien est de connaître les avantages et les limites de chacune de ces techniques, afin d'orchestrer au mieux la stratégie d'exploration de nos patients en pratique quotidienne.

PLACE DE L'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE DANS LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS ESC DES « SYNDROMES CORONAIRES CHRONIQUES »

L'imagerie cardiaque non invasive prend une place de plus en plus importante dans les dernières recommandations ESC pour le diagnostic de maladie coronaire chronique *(tableau 1)*.

Quand préférer le coroscanner à un test d'ischémie non invasif ?

Les recommandations proposent donc de choisir entre les tests d'ischémie non invasifs (échocardiographie, IRM ou scintigraphie de stress) et le coroscanner (ou angioscanner des coronaires) pour le bilan initial d'un patient symptomatique suspect de maladie coronaire chronique. Il est donc important de connaître les éléments qui inciteront à choisir plutôt l'une ou l'autre des techniques *(figure 1)*.

Le coroscanner devra être privilégié dans les situations suivantes :

- Probabilité faible de maladie coronaire devant une douleur atypique chez un patient à faible risque cardiovasculaire (permet de potentialiser l'intérêt de l'excellente valeur prédictive négative du coroscanner).
- Patient sans antécédent de maladie coronaire connu.
- Patient avec de bons critères de qualité d'image au scanner : mince, en rythme sinusal, coopérant avec une capacité à tenir l'apnée, pas d'antécédent de radiothérapie thoracique (risque de calcifications coronaires massives).
- Expertise locale en coroscanner avec un volume important de patients et une bonne relation entre l'équipe de scanner et de coronarographie.

Un test d'ischémie non invasif devra être privilégié si :

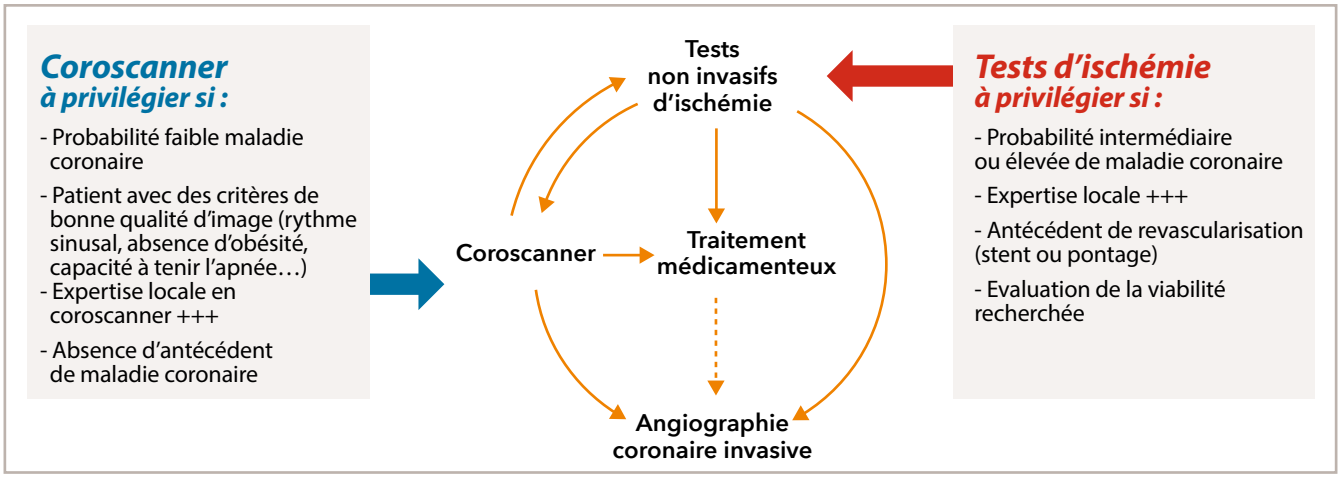
- Probabilité intermédiaire ou élevée de maladie coronaire.
- Patient avec antécédent de revascularisation par stent(s) ou pontage (s), car cela permet d'évaluer le retentissement fonctionnel et

Tableau 1. Nouveautés sur la place de l'imagerie multimodale dans les recommandations ESC 2019 « Syndromes coronaires chroniques ».

Nouveautés des recommandations ESC 2019 pour l'imagerie cardiaque	Classe
La réalisation d'un test d'ischémie non invasif ou d'un coroscanner est recommandée comme test initial pour diagnostiquer la maladie coronaire chez les patients symptomatiques chez qui le diagnostic de maladie coronaire ne peut être exclu par la seule évaluation clinique.	I
La sélection du test de diagnostic non invasif initial doit être basée sur la probabilité clinique de maladie coronaire, les caractéristiques du patient qui influencent les performances du test, l'expertise locale et la disponibilité des tests.	I
La réalisation d'un test d'ischémie non invasif est recommandée si le coroscanner montre la présence d'une sténose coronaire avec un retentissement fonctionnel incertain.	I
La coronarographie est recommandée comme test alternatif pour diagnostiquer la maladie coronaire chez les patients avec : - forte probabilité clinique et des symptômes sévères réfractaires au traitement médical - ou angine de poitrine typique à un faible niveau d'exercice et une évaluation clinique qui indique un risque élevé d'événements. Une évaluation fonctionnelle invasive par FFR (fractional flow reserve) doit être disponible et utilisée pour évaluer les sténoses avant la revascularisation en l'absence de preuve d'ischémie au préalable, à moins d'un grade très élevé de sténose > 90% qui autorise une angioplastie immédiate.	I
La coronarographie avec la disponibilité d'une évaluation fonctionnelle invasive par FFR doit être envisagée pour la confirmation du diagnostic de sténose significative chez les patients avec un diagnostic incertain sur les tests d'ischémie non invasifs.	IIa
Le coroscanner doit être considéré comme une alternative à la coronarographie si un autre test d'ischémie non invasif est non concluant.	IIa
Le coroscanner n'est pas recommandé en cas de calcifications coronaires étendues, une fréquence cardiaque irrégulière, une obésité sévère, une incapacité à coopérer avec les commandes d'apnée ou toute autre condition rendant une bonne qualité d'image peu probable.	III

Traduit et adapté de Knuuti et al. European Heart Journal, 2019. [1]

Figure 1. Synthèse de la stratégie diagnostique de maladie coronaire stable selon les recommandations ESC 2019.



Traduit et adapté de Knuuti et al. European Heart Journal. 2019 [1]

de déterminer l'artère à traiter responsable des symptômes chez un patient pluritronculaire.

■ Patient avec nécessité d'évaluer aussi la viabilité myocardique comme par exemple avant une désobstruction d'occlusion coronaire chronique (CTO) chez un patient symptomatique.

■ Expertise locale : il n'y a pas de bon test d'ischémie mais avant tout de bonnes équipes connaissant la technique d'un test d'ischémie. C'est pourquoi, il est capital de travailler selon les habitudes de son équipe tout en connaissant les avantages et les faiblesses de la technique utilisée.

Quel suivi proposer au patient coronarien connu ?

Les patients coronariens connus doivent se soumettre à des visites régulières (≥ 1/an) pour évaluer les changements potentiels du risque cardiovasculaire, dépister les comorbidités et adapter la prise en charge thérapeutique. Il est recommandé de répéter les tests d'ischémie en cas d'aggravation des symptômes et/ou du profil de risque cardiovasculaire. [1] L'évaluation de la fonction myocardique, la recherche d'une valvulopathie ainsi que la recherche d'une ischémie silencieuse peuvent être envisagées tous les 3 à 5 ans chez les patients coronariens asymptomatiques. [1]

Comment prendre en charge la mise en évidence d'une ischémie induite au cours d'un test fonctionnel non invasif sans nouvelle lésion à la coronarographie ?

En cas de récidive d'ischémie documentée par un test non invasif chez un coronarien connu sans lésion coronaire épicardique pouvant expliquer cette ischémie, il faut d'abord optimiser le traitement médical. En effet, un contrôle plus strict des facteurs de risque cardiovasculaire est à proposer, avec notamment une optimisation du traitement antihypertenseur en cas d'hypertension artérielle. De plus, une majoration des traitements bétabloquants voire l'introduction de vasodilatateurs doivent être envisagées en discussion avec le cardiologue traitant.

Par ailleurs, dans cette situation, les recommandations de l'ESC proposent une évaluation de la fonction vasomotrice coronaire par IMR (index of microcirculatory resistance) afin d'explorer une maladie microvasculaire associée. [1] Cependant, cette évaluation n'est pas réalisée en routine car, bien que le diagnostic de maladie microvasculaire soit très intéressant sur le plan physiopathologique avec de nombreux travaux de recherche en cours, il n'entraîne aujourd'hui aucune modification de la prise en charge thérapeutique.

Peut-on proposer d'utiliser le coroscanner pour le suivi d'un patient avec stent coronaire ?

Dans les recommandations, [2] il est précisé que l'on peut éliminer une resténose intra-stent avec un niveau de certitude acceptable en coroscanner pour les stents de plus de 3 mm de diamètre, ce qui correspond à un stent au niveau des portions proximales, voire moyennes des coronaires selon les patients.

Ainsi, avec les scanners multi-détecteurs de dernière génération, offrant une excellente résolution spatiale, et l'utilisation de filtres adaptés à la présence d'un matériel métallique, on obtient des images exploitables de la lumière intra-stent. Cependant, le diagnostic de resténose intra-stent n'est pas toujours si simple en pratique quotidienne.

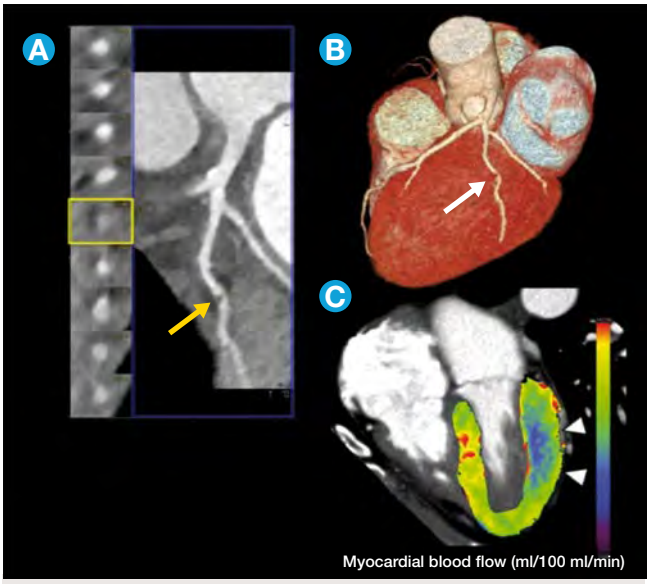
De plus, comme le précisent bien les recommandations, aucune évaluation fonctionnelle de cette resténose intra-stent ne pourra être réalisée lors de l'examen.

Quel est l'intérêt du coroscanner pour évaluer un patient au décours d'un pontage aorto-coronaire ?

Bien qu'il ne fournisse pas d'évaluation fonctionnelle, le coroscanner est un outil précieux chez le patient coronarien ponté car il permet une analyse morphologique performante des pontages. En effet, un pont artériel ou veineux peut présenter une sténose/occlusion à 3 niveaux : son anastomose proximale, le long de son trajet ou au niveau de sa terminaison distale.

Or, le coroscanner permet une évaluation plus performante des ponts que du réseau natif car les ponts sont immobiles, en général peu calcifiés et avec un diamètre plus large.

Figure 2. Exemple d'une patiente de 67 ans avec nombreux facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, dyslipidémie et tabagisme) évaluée en scanner de perfusion.



A Coroscanner avec visualisation d'une plaque molle hypodense avec sténose > 70 % de la première marginale (flèche jaune) avec la coupe transversale et la reconstruction multi-planaire

B Reconstruction 3D (VRT) permettant de visualiser la sténose de la première marginale dans l'espace (flèche blanche)

C Données des anomalies de perfusion au stress avec codage couleur 3D (en coupe 4 cavités) avec défect de perfusion quasi-transmurale de la paroi latérale baso-médiane codé en bleu (têtes de flèche blanches). Les couleurs du myocarde sont codées en fonction des valeurs de débit, le rouge, le vert et le jaune représentant des valeurs de débit plus élevées que le bleu. La valeur correspondante des paramètres hémodynamiques dérivés des courbes d'atténuation démontre une réduction significative du flux sanguin myocardique sur le territoire de la première marginale, compatible avec une ischémie inductible.

D'après S. Seitun et al, Biomed Res Int 2018. [6]

APPORT ET NOUVEAUTÉS DU COROSCANNER

Après l'engouement suscité par l'étude randomisée **SCOT-HEART**, [3] présentée à l'ESC 2018 de Munich, qui montrait une réduction du taux d'événements cardiovasculaires à 5 ans grâce à une stratégie diagnostique guidée par coroscanner, les dernières recommandations de l'ESC insistent sur l'intérêt de cette technique pour la prise en charge des patients coronariens chroniques avec angor. [1]

Au-delà du coroscanner traditionnel, ces recommandations abordent également la possibilité du scanner de stress ± couplé avec la mesure d'une FFR-CT, suite à de récentes études de non-infériorité comparant la FFR-CT à la FFR invasive, que nous allons présenter brièvement dans cet article.

Scanner de perfusion de stress

Au-delà de la visualisation des coronaires par un coroscanner standard, le scanner de perfusion de stress réalisé après l'injection d'un vasodilatateur (Adénosine, Dipyridamole ou plus récemment Regadenoson) permet d'obtenir des informations fonctionnelles. En effet, comme l'IRM de stress, le scanner de stress permet de mettre en évidence un défaut de perfusion sous-endocardique sous vasodilatateur, traduisant une limite de réserve coronaire que l'on peut assimiler à une ischémie myocardique induite. [4] L'intérêt est de pouvoir associer les données anatomiques du coroscanner et les données fonctionnelles du scanner de perfusion de repos et de stress *(figure 2)*.

Une métaanalyse récente publiée par Sørgaard et al. incluant 1 188 patients à partir de 19 études, a montré que la performance diagnostique du scanner de perfusion était semblable à celles des autres imageries non invasives que sont l'IRM de stress et le PET-scanner comparé au test de référence par FFR invasive, avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 80 %. [5]

FFR-CT

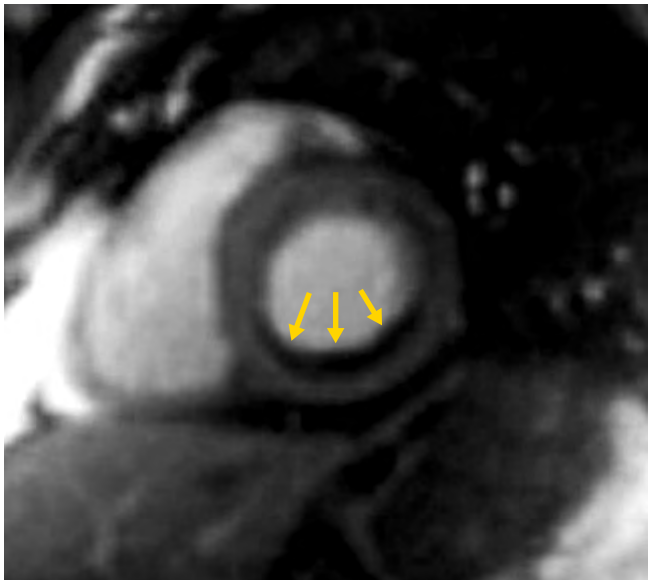
La FFR dite traditionnelle, mesurée de façon invasive au cours d'une coronarographie, s'est imposée depuis une dizaine d'années comme la référence (gold-standard) pour le diagnostic d'ischémie. Eh bien imaginez que l'on puisse avoir cette même mesure mais de façon non invasive à l'aide d'un scanner coronaire : c'est le principe de la FFR-CT.

Ainsi, la FFR-CT est une technique utilisant des algorithmes de traitement du signal en lien avec la physique de la mécanique des fluides appliquée aux images du coroscanner afin d'analyser quantitativement le flux coronaire. [7,8] En effet, le principe est d'évaluer le retentissement fonctionnel du passage du flux coronaire à travers la sténose en analysant les variations de densité scanner au sein de la coronaire au fur et à mesure du passage du produit de contraste.

Plusieurs études ont montré que la FFR-CT non invasive du scanner coronaire donne des résultats similaires de la FFR utilisée en salle de cathétérisme. [9] Le but est évidemment de guider au mieux la revascularisation coronaire, en évitant d'être inutilement invasif pour une lésion non responsable des symptômes du patient.

L'avenir sera probablement de coupler le coroscanner, le scanner de perfusion de stress et la FFR-CT dans un même examen. Cette évaluation à la fois morphologique et fonctionnelle au niveau de la coronaire et fonctionnelle au niveau de la perfusion du myocarde pourrait permettre d'orienter au mieux les patients les plus complexes, comme les patients pluritronculaires ou pontés.

Figure 3. Exemple d'ischémie inféro-basale induite par le stress chez un patient coronarien connu avec antécédent de stent sur l'IVA 3 ans auparavant avec visualisation de l'hyposignal sous-endocardique (flèches jaunes).



Iconographie du département d'imagerie cardiovasculaire de l'ICPS, Massy.

PLACE DE L'IRM CARDIAQUE DE STRESS EN PRATIQUE

L'IRM de stress de perfusion utilisant un vasodilatateur (Persantine/Adénosine) est le protocole le plus communément utilisé pour le diagnostic de maladie coronaire significative. En effet, la présence d'un hyposignal sous-endocardique après injection de produit de contraste de gadolinium témoigne d'une hypoperfusion relative d'un territoire coronaire en ischémie par rapport aux territoires sains sous l'effet du vasodilatateur *(figure 3)*.

Le rationnel étant que la réserve coronaire du territoire en aval d'une sténose fonctionnellement significative est diminuée avec un défaut de vasodilatation de l'artère touchée, comparativement aux artères saines et donc, une arrivée moindre et retardée du gadolinium au niveau du sous-endocarde.

L'IRM de stress présente un véritable intérêt pour le suivi du coronarien connu par sa valeur pronostique prédictive négative excellente, puisqu'une IRM de stress négative correspond à une survie sans événement cardiovasculaire de 99,2 % à 3 ans. [10]

Dans quel cas privilégier le choix d'une IRM de stress en pratique ?

L'IRM de stress est à proposer en priorité chez un patient coronarien connu dans les cas suivants :

- autre test d'ischémie non invasif litigieux ;
- situations à risque d'échocardiographie de stress sous maximale (limitations orthopédiques, patients âgés, limitations techniques…) ;
- situations à risque de scintigraphie de stress litigieuse (patient avec BBG, obèse, forte poitrine) ;

- suivi des patients multitronculaires revascularisés (multistentés ou pontés).

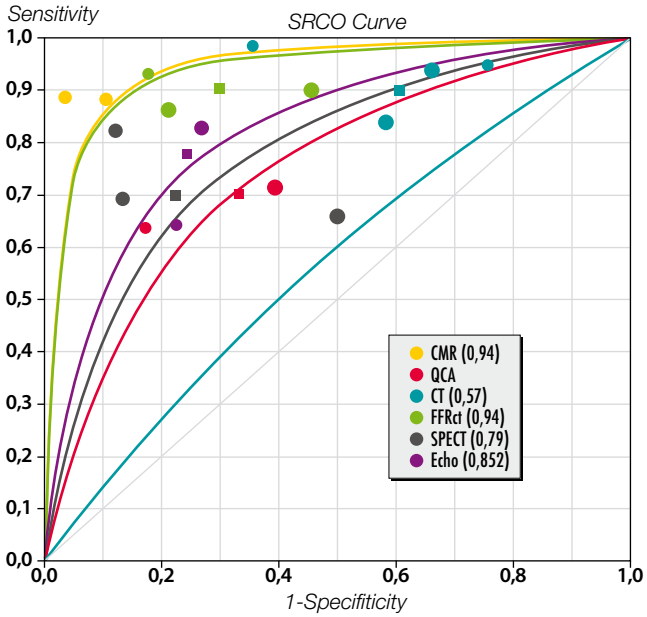
Et si l'IRM cardiaque de stress était le meilleur test d'ischémie non invasif ?

L'IRM de stress a une excellente corrélation avec la FFR dans l'évaluation de la sévérité d'une lésion coronaire selon plusieurs études, et ce de façon supérieure aux autres tests d'ischémie (scintigraphie et échocardiographie de stress) [10-12] *(figure 4)*. En effet, l'utilisation de l'IRM de stress est en pleine expansion notamment suite aux résultats de l'étude **CE-MARC** ayant démontré une performance diagnostique supérieure de l'IRM comparée à la scintigraphie (respectivement AUC = 0,89 et AUC = 0,74, p < 0,0001) en utilisant la coronarographie comme gold standard. [13]

Enfin, Nagel et al. ont récemment montré avec l'étude randomisée **MR-INFORM**, l'intérêt d'une stratégie diagnostique guidée par IRM de stress pour le diagnostic d'ischémie sur maladie coronaire stable. [14] En effet, cette étude a montré la non-infériorité d'une « stratégie non invasive » de détection de l'ischémie basée sur l'IRM cardiaque de stress à l'adénosine par rapport à une « stratégie invasive » guidée par coronarographie et FFR en termes d'événements cardiaques majeurs à 1 an *(figure 5)*. Alors même qu'il y avait significativement moins de revascularisations coronaires et donc moins de coronarographies dans le groupe IRM de stress que dans le groupe FFR (162 [35,7 %] vs 209 [45,0 %], p = 0,005). Enfin, le pourcentage de patients sans angor clinique à 1 an ne différait pas significativement entre les deux groupes (49,2 % dans le groupe IRM et 43,8 % dans le groupe FFR ; p = 0,21).

Devant ces résultats, plusieurs experts évoquent déjà la « place nouvelle de l'IRM de stress comme le gold standard de l'évaluation fonctionnelle de la maladie coronaire stable devant la FFR invasive ».

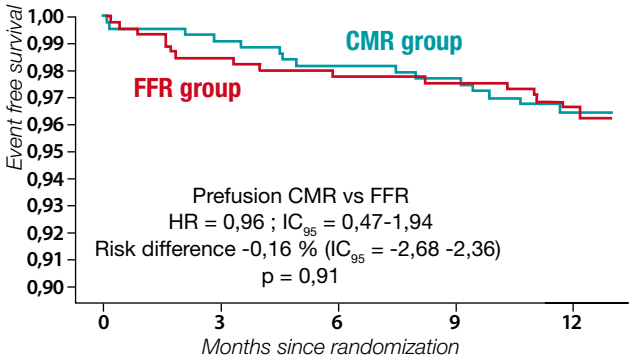
Figure 4. Comparaison des différents tests d'ischémie non invasifs par rapport à la FFR comme gold standard [12]



Description de la courbe ROC avec aire sous la courbe (area under the curve – AUC) *de chaque test d'ischémie non invasif comparé à la FFR. Rappelons que plus l'AUC tend vers 1 et plus le nouveau test se rapproche du gold standard.*

QCA : *Quantitative Coronary Angiography (évaluation de la sténose en coronarographie)*

Figure 5. Résultat sur la survenue d'événements cardiovasculaires à 1 an comparant « stratégie guidée par IRM de stress » et « stratégie invasive guidée par FFR » chez des patients avec angor stable.



Etude MR-INFORM [14]

Ainsi, l'IRM cardiaque de stress s'impose ces dernières années comme l'un des examens les plus performants dans le suivi d'un patient coronarien, sans aucune irradiation pour le patient. Cependant, son accès reste en pratique limité en France du fait de limite logistique, ce qui conduit souvent à proposer cette technique en priorité aux patients coronariens les plus complexes.

Quels sont les avantages concrets de l'IRM de stress par rapport aux autres tests d'ischémie chez le patient coronarien ?

- **Par rapport à la scintigraphie :** l'IRM cardiaque a l'avantage d'avoir une meilleure résolution spatiale avec des pixels de 1,5 à 2 mm par rapport à la scintigraphie qui utilise des pixels de 10 mm, ce qui permet une réduction du nombre de faux négatifs pour les ischémies équilibrées sur lésions tri-tronculaires ou du tronc commun. De plus, l'IRM permet d'éviter les artéfacts d'atténuation fréquents en scintigraphie (risque de faux négatif dans le territoire inférieur des patients obèses, ou dans le territoire antérieur des patientes avec forte poitrine).
- **Par rapport à l'échographie d'effort :** l'IRM cardiaque permet de s'affranchir de tous les problèmes d'échogénicité notamment chez les patients obèses (pas de limitation d'analyse de la paroi latérale) ou d'analyse de troubles de la cinétique segmentaire existant.

CONCLUSION

L'imagerie cardiovasculaire multimodale est aujourd'hui incontournable dans la prise en charge des patients coronariens chroniques, véritable bras armé pour détecter la récidive d'ischémie dans le suivi de ces patients.

Coroscanner et tests d'ischémie non invasifs (échocardiographie, IRM et scintigraphie de stress) ont une place plus importante encore dans les dernières recommandations ESC pour la stratégie diagnostique et le suivi de ces patients. ■

POINTS-CLÉS À RETENIR

- **Tout patient symptomatique avec angor stable suspect de maladie coronaire doit avoir un test d'ischémie non invasif ou un coroscanner.**
- **Tout coroscanner positif mettant en évidence une sténose significative sans preuve d'ischémie doit conduire à la réalisation d'un test d'ischémie non invasif ou d'une FFR lors de la coronarographie avant revascularisation.**
- **Ne pas proposer de coroscanner pour évaluer un patient porteur d'un stent de < 3 mm de diamètre (performance diagnostique insuffisante) !**
- **Les patients coronariens connus doivent se soumettre à des visites régulières afin de répéter les tests d'ischémie en cas d'aggravation des symptômes et/ou du profil de risque cardiovasculaire.**
- **La recherche d'une ischémie silencieuse peut être envisagée tous les 3 à 5 ans chez les patients coronariens asymptomatiques.**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 31 [cited 2019 Sep 14]; Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz425/5556137.

[2] Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016 Aug;10(4):269-81.

[3] SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018 06;379(10):924-33.

[4] Mushtaq S, Conte E, Pontone G, Baggiano A, Annoni A, Formenti A, et al. State-of-the-art-myocardial perfusion stress testing: Static CT perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019 Sep 12.

[5] Sørgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, George RT, Rochitte CE, Feuchtner G, et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016 Dec;10(6):450-7.

[6] Seitun S, De Lorenzi C, Cademartiri F, Buscaglia A, Travaglio N, Balbi M, et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *BioMed Res Int.* 2018;2018:7295460.

[7] Schmermund A, Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, Voigtländer T. Coronary computed tomography angiography: a method coming of age. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2018 Aug;107(Suppl 2):40-8.

[8] Chinnaiyan KM, Safian RD, Gallagher ML, George J, Dixon SR, Bilolikar AN, et al. Clinical Use of CT-Derived Fractional Flow Reserve in the Emergency Department. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Feb;13(2 Pt 1):452-61.

[9] Driessen RS, Danad I, Stuijfzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019 22;73(2):161-73.

[10] ahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation.* 2007 Apr 3;115(13):1769-76.

[11] Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;8(1).

[12] Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017 01;38(13):991-8.

[13] Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lance*t Lond Engl. 2012 Feb 4;379(9814):453-60.

[14] Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019 20;380(25):2418-28.

PARTIE 3

RECOMMANDATIONS CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS CHRONIQUES ET ÉTUDES RÉCENTES

Denis Angoulvant, *Tours*

LE TERME « SYNDROME CORONARIEN CHRONIQUE » EST VENU SUCCÉDER À CELUI DE MALADIE CORONAIRE STABLE DANS LES RECOMMANDATIONS 2019 DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE [1]. Ceci afin de souligner la dynamique d'évolution de la maladie coronaire, évolution potentiellement défavorable mais qui peut être modifiée par des changements du mode de vie, certains traitements et dans certains cas par des procédures invasives.
Le sujet est vaste, parfois polémique et cette revue n'a pas la prétention de tout aborder mais de donner un éclairage sur les nouveautés proposées par les recommandations de l'ESC et les données issues des études récentes.

LES 6 SCENARIOS DU SYNDROME CORONAIRE CHRONIQUE (SCC)

Six scénarios sont proposés pour caractériser les situations les plus fréquemment rencontrées chez les patients porteurs d'un SCC *(tableau 1)*.

QUELLE DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE EN 2020 ?

Une démarche en 6 étapes est proposée pour établir le diagnostic de SCC *(tableau 2)*.

- **La première étape** analyse les signes cliniques et les symptômes afin d'éliminer un syndrome coronarien aigu relevant d'une prise en charge spécifique.
- **La deuxième étape** consiste à évaluer l'état général et la qualité de vie du patient notamment les comorbidités.
- **La troisième étape** fait intervenir des examens de première ligne : ECG de repos (± ambulatoire si suspicion d'angor spastique), marqueurs biologiques (recherche d'anémie, de diabète, de maladie rénale et de dyslipidémie), radiographie pulmonaire surtout pour rechercher des signes d'insuffisance cardiaque ou de pneumopathie associée et une échocardiographie de repos pour dépister une

Tableau 1. Les six scénarios caractérisant les situations les plus fréquemment rencontrées chez les patients porteurs d'un SCC.

Recommandations
1. Patient suspect de maladie coronaire avec angor stable et/ou dyspnée
2. Patient porteur d'une insuffisance cardiaque ou d'une dysfonction VG d'apparition récente et suspect de maladie coronaire
3. Patient asymptomatique ou dont les symptômes sont stables < 1 an après un SCA ou après revascularisation récente
4. Patient asymptomatique ou non > 1 an après le diagnostic initial ou la dernière revascularisation
5. Patient angineux avec suspicion de spasme coronaire ou d'atteinte microvasculaire
6. Patient asymptomatique dont la maladie coronaire a été détectée lors de test de dépistages

Tableau 2. Étapes de la démarche diagnostique proposée chez des patients angineux suspects de maladie coronaire.

Etapes			
1	Symptômes et examen clinique	Angor instable	Prise en charge SCA
2	Comorbidités et qualité de vie	Revascularisation futile	Traitement médical
3	ECG de repos, biochimie, ± RP, échocardiographie de repos	FEVG < 50 %	Documenter l'ischémie
4	Evaluer la probabilité clinique pré-test de maladie coronaire	Autres causes de douleur thoracique	Investigations et traitement spécifique
5	Proposer un test de diagnostic Pas de test nécessaire Coroscanner Choix du test selon la probabilité clinique, caractéristique du patient, préférence, disponibilité et expertise locale Test d'ischémie Imagerie +++ Coronarographie avec FFR Très basse — Probabilité clinique de maladie coronaire — Très élevé		
6	Traitement adapté aux symptômes et au risque		

dysfonction ventriculaire gauche voire un phénotype de cardiopathie ischémique. La présence d'une altération de la FEVG < 50 % impose de poursuivre les explorations pour rechercher une ischémie myocardique.

■ **La quatrième étape** consiste à évaluer la probabilité pré-test (PPT) de maladie coronaire basée sur les symptômes, l'âge et le sexe sachant que les pourcentages historiques de Diamonds et Forrester ont été réactualisés sur des données plus récentes rassemblant 15 815 patients inclus dans trois études *(tableau 3)*. [2] Pour les patients ayant une PPT > 15 % la réalisation d'un test de dépistage non invasif est recommandée. Pour ceux ayant une PPT entre 5 et 15 %, il est proposé d'affiner cette probabilité en utilisant des critères supplémentaires présentés dans la *figure 1.*

■ **La cinquième étape** est celle du choix des explorations complémentaires avec un large éventail qui va de l'absence d'exploration à la coronarographie d'emblée, complétée si besoin de mesures de la FFR. Chez les patients ayant une très faible probabilité de maladie

Tableau 3. Probabilité pré-test (PPT) de maladie coronaire obstructive chez 15 815 patients selon l'âge, le sexe et les symptômes. Les patients correspondant aux cases en gris foncé ont une PPT > 15 % et sont les meilleurs candidats à la réalisation de tests non invasifs.

	Typique		Atypique		Absence d'angor		Dyspnée	
Age	H	F	H	F	H	F	H	F
30-39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40-49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50-59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60-69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
≥ 70	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

H : *Hommes* **F :** *Femmes.*

Figure 1. Facteurs modifiant la probabilité pré-test de maladie coronaire obstructive.

Probabilité selon l'âge, le sexe et les symptômes

Probabilité diminuée si	*Probabilité augmentée si*
- ECG d'effort normal - Score calcique = 0	- présence de facteurs de risque (diabète, dyslipidémie, HTA, tabac, hérédité) - Anomalies de l'ECG de repos (ondes Q, troubles de la repolarisation) - Dysfonction VG suspecte de maladie coronaire - ECG d'effort anormal - Calcifications coronaires au scanner

Probabilité clinique de maladie coronaire

Tableau 4. Nouveautés des recommandations ESC 2019 pour l'ECG d'effort.

	Classe*	NDP**
L'ECG d'effort est recommandé en complément de l'examen clinique chez certains patients pour évaluer la tolérance à l'effort, les symptômes, les troubles du rythme, la réponse pressionnelle et le risque d'événements	I	C
L'ECG d'effort pourrait être considéré comme une alternative pour retenir ou éliminer une maladie coronaire lorsque les tests d'imagerie non invasifs ne sont pas disponibles	IIb	B
L'ECG d'effort pourrait être considéré chez les patients sous traitement pour évaluer le contrôle des symptômes et de l'ischémie résiduelle	IIb	C
L'ECG d'effort à visée diagnostique n'est pas recommandé chez les patients ayant un sous décalage du ST ≥ 0,1 mV sur l'ECG de repos ou qui sont sous traitement digitalique	III	C

**Classe de recommandation, **NDP : Niveau de preuve*

coronaire obstructive et/ou une espérance de vie limitée, l'absence d'examens complémentaires est une attitude raisonnable, qui n'empêche pas le mise en route de traitements pharmacologiques adaptés si nécessaire.

A l'inverse, une forte probabilité de maladie coronaire obstructive et/ou des symptômes invalidants non contrôlés par le traitement pharmacologique bien conduits sont des indications de coronarographie diagnostique en première intention. Pour les autres patients, les cliniciens disposent des tests d'ischémie non invasifs et/ou du coroscanner.

Le choix entre ces différentes stratégies diagnostiques est abordé en détail dans un autre article de ce numéro du Cardiologue ou l'on retient que le coroscanner est à privilégier en cas de faible probabilité de maladie coronaire et si l'on dispose d'une expertise locale permettant d'avoir des images et une interprétation de bonne qualité.

Les tests non invasifs étant plutôt indiqués en cas de probabilité intermédiaire ou élevée en particulier s'il existe une nécessité d'évaluer la viabilité du myocarde. Dans ce cas, le choix du test d'ischémie non invasif est préférentiellement un test d'imagerie qui dépendra surtout de l'expertise locale.

Il faut noter que la place de l'ECG d'effort seul a nettement diminué dans la stratégie diagnostique avec en 2019 les recommandations sur le ***tableau 4***.

■ **La sixième et dernière étape** est particulièrement critique, puisqu'il s'agit d'évaluer le niveau de risque d'événements du patient pour proposer la stratégie thérapeutique optimale. Cette stratification du risque permet de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une revascularisation.

Cette stratification est basée sur les constatations cliniques, la FEVG à l'échocardiographie de repos, l'extension de l'ischémie sur les tests non invasifs et la localisation et l'extension des lésions à l'imagerie coronaire ***(tableau 5)***.

Ainsi l'évaluation du risque d'événements est une étape indispensable afin d'établir une stratégie thérapeutique adaptée. Les nouvelles recommandations en la matière insistent sur la place de l'imagerie de stress et des tests fonctionnels invasifs en complément de la coronarographie pour préciser les indications de revascularisation ***(tableau 6)***.

Tableau 5. Critères prédicteurs de haut risque de survenue d'événements.

ECG d'effort	Mortalité cardiovasculaire annuelle > 3 % selon le Duke treadmill score*
Scintigraphie de perfusion ou TEP scan	Ischémie étendue ≥ 10 % du VG
Échocardiographie de stress	Troubles de la cinétique ≥ 3 segments /16
IRM cardiaque de stress	Défauts de perfusion ≥ 2 segments /16 ou trouble de cinétique sous dobutamine ≥ 3 segments /16
Coroscanner ou coronarographie	Sténoses proximales tritronculaires, sténose du TCG ou de l'IVA proximale
Exploration fonctionnelle invasive	FFR ≤ 0,8 ou iwFR ≤ 0,89

**Score pronostique validé qui tient compte de trois variables indépendantes et prédictives de mortalité : la durée de l'effort (mn), l'importance du sous-décalage ST (mm) et l'index d'angor (0 si pas de douleur, 1 si douleurs qui ne limitent pas l'effort, 2 si elles limitent l'effort). TCG = Tronc Commun Gauche, FFR = fractional flow reserve, iwFR = instantaneous wave-free ration.*

QUELLE EST L'HISTOIRE NATURELLE DES CORONARIENS CHRONIQUES AU XXIe SIÈCLE ?

Des données issues d'études de cohortes précisent le risque des patients coronariens chroniques sous traitement. Dans le registre **CORONOR**, 50 cardiologues de la région Nord Pas de Calais ont inclus 4 184 patients coronariens chroniques stables (IDM ou revascularisation > 1 an ou sténose coronaire > 50 %) entre février 2010

Tableau 6. Nouveautés des recommandations ESC 2019 pour la stratification du risque

	Classe*	NDP**
Il est recommandé de stratifier le risque à partir des données cliniques et des résultats du test réalisé pour diagnostiquer la maladie coronaire	I	B
Une échocardiographie de repos est recommandée pour évaluer la fonction VG de tous patients suspects de maladie coronaire	I	C
La stratification du risque de préférence par imagerie de stress ou coroscanner (selon expertise locale et si disponible), ou par ECG d'effort (si un effort significatif peut être obtenu avec un ECG de qualité permettant d'identifier des signes d'ischémie) est recommandé chez des patients suspects ou récemment diagnostiqués comme étant porteurs de maladie coronaire	I	B
Chez les patients ayant un profil clinique à haut risque, une coronarographie complétée par une FFR est recommandée surtout si les symptômes ne répondent pas au traitement médical et qu'une revascularisation à visée pronostique est envisagée	I	A
Chez les patients pauci ou asymptomatiques, une coronarographie complétée par une FFR/iwFR est recommandée lorsque sous traitement médical la stratification par examen non invasif conclut à un haut risque d'événements et qu'une revascularisation à visée pronostique est envisagée	I	A
Une coronarographie complétée par une FFR/iwFR devrait être considérée pour stratifier le risque lorsque les tests non invasifs ne permettent pas de conclure	IIa	B
Si un coroscanner est proposé pour la stratification du risque chez des patients pauci ou asymptomatiques, un test d'imagerie de stress devrait être réalisé en amont	IIa	B

**Classe de recommandation, **NDP : Niveau de preuve*

et avril 2011. [3] Au terme de 2 ans de suivi on observait un taux de mortalité de 3,3/100 patient-année comparable à la mortalité attendue de la population générale du même âge.

Dans cette étude, la mortalité des patients qui étaient à 77 % des hommes et dont l'âge moyen était de 67 ans, était majoritairement non cardiovasculaire (cancers et infections). Les variables associées de façon indépendante au risque de décès étaient l'âge, le diabète, une atteinte multi-tronculaire, l'absence de revascularisation coronaire, une hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, une diminution du débit de filtration glomérulaire et l'absence de statines.

En 2019, les données du registre **CLARIFY** après 5 ans de suivi ont été communiquées. Ce registre a suivi 32 703 patients dans 45 pays, patients qui avaient été inclus entre 2009 et 2010 sur la base d'un des critères suivants : IDM > 3 mois, revascularisation coronaire > 3 mois, ischémie myocardique documentée ou sténose coronaire > 50 % à la coronarographie.

Chez ces patients âgés en moyenne de 64 ans et ayant une FEVG moyenne de 56 % à l'inclusion, l'incidence du critère majeur qui associait décès cardiovasculaire et infarctus non fatal était de 1,7 pour 100 patient-année. On observe un taux de mortalité total de 1,8 pour 100 patient-année et une mortalité cardiovasculaire de 1,1 pour 100 patient-année. Il n'y avait pas différence entre hommes et femmes concernant l'incidence de ces événements.

Dans cette cohorte, la présence d'un angor résiduel était un prédicteur indépendant de décès cardiovasculaire et d'infarctus non fatal chez les patients ayant déjà un antécédent d'infarctus à l'inclusion suggérant qu'un traitement plus intensif pourrait être bénéfique dans ce sous-groupe. [4]

QUELLES NOUVEAUTÉS DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN 2020 ?

Les objectifs thérapeutiques concernant les patients porteurs d'un syndrome coronaire chronique n'ont pas changé dans les recommandations 2019 : réduire les symptômes et la survenue d'événements cardiovasculaires. Les modifications du mode de vie et les traitements pharmacologiques restent la pierre angulaire du traitement.

La revascularisation ne s'envisage qu'en plus du traitement médical optimal avec là également, un double objectif de contrôle des symptômes et d'amélioration du pronostic. Les nouveautés concernant le traitement médical intéressent le contrôle du risque résiduel thrombotique et lipidique ainsi que la prise en charge des diabétiques coronariens.

COMBINAISON ANTITHROMBOTIQUE AU LONG COURS, ATTENTION AU RISQUE HÉMORRAGIQUE

L'utilisation d'une bithérapie antiagrégante prolongée chez des patients coronariens chroniques stables à haut risque en raison d'un antécédent d'IDM a été testée dans l'étude **PEGASUS**. [5] Dans cette étude, 21 162 patients ont été randomisés 1 à 3 ans après un IDM entre ticagrelor 90 ou 60 mg BID versus placebo en plus de l'aspirine à faible dose. Au terme d'un suivi médian de 33 mois, une diminution significative du critère majeur (décès cardiovasculaire, IDM, AVC) de 15 % était observée dans les groupes recevant du ticagrelor. Le taux de saignements majeurs était significativement plus élevé dans les

Tableau 7. Recommandations concernant le traitement antithrombotique du syndrome coronarien chronique.

	Classe*	NDP**
L'aspirine 75-100 mg/j est recommandée chez les patients ayant un antécédent d'IDM ou de revascularisation	I	A
Le clopidogrel 75 mg/j est recommandé en cas d'intolérance à l'aspirine	I	B
Le clopidogrel 75 mg/j pourrait être considéré plutôt que l'aspirine chez les patients symptomatiques ou non ayant une AOMI, ou un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT	IIb	B
L'aspirine 75-100 mg/j pourrait être considérée chez des patients sans antécédent d'IDM ou de revascularisation mais porteurs d'une maladie coronaire authentifiée par l'imagerie	IIb	C
L'ajout d'un second antithrombotique à l'aspirine pour la prévention secondaire au long cours devrait être considéré chez les patients à haut risque ischémique et bas risque hémorragique	IIb	A
L'ajout d'un second antithrombotique à l'aspirine pour la prévention secondaire au long cours pourrait être considéré chez les patients à risque ischémique modéré et bas risque hémorragique	IIb	A

**Classe de recommandation, **NDP : Niveau de preuve*

groupes ticagrelor (HR = 2,69 pour la dose 90mg BID et HR = 2,32 pour la dose 60 mg BID).

En alternative à la double antiagrégation plaquettaire, l'association d'aspirine à faible dose avec un anticoagulant oral également à faible dose a été testée dans l'étude **COMPASS**. [6] 27 395 patients coronariens stables étaient randomisés en 3 groupes : rivaroxaban 2,5 mg BID + aspirine 100 mg QD, rivaroxaban seul 5 mg BID ou aspirine seule 100 mg QD. Dans le groupe recevant du rivaroxaban 2,5 mg BID + aspirine 100mg QD, une diminution significative de 24 % du critère majeur (décès cardiovasculaire, IDM, AVC) était observée en comparaison au groupe aspirine seule. Par contre, le traitement combiné entraînait plus de saignements majeurs avec un Hazard-Ration (HR) à 1,7.

Les antithrombotiques proposés au long cours en association avec l'aspirine chez les patients à risque ischémique élevé ou modéré avec faible risque hémorragique sont : le clopidogrel 75 mg/j en post IDM si la bithérapie a été bien tolérée pendant 12 mois, le prasugrel 10 mg/j (5 mg/j si poids < 60 kg ou âge > 75) après IDM traité par angioplastie si la bithérapie a été bien tolérée pendant 12 mois, le rivaroxaban 2,5 mg BID débuté 1 an après l'IDM ou le ticagrelor 60 mg BID en post IDM si la bithérapie a été bien tolérée pendant 12 mois. A ce jour, le ticagrelor 60 mg et le rivaroxaban 2,5 mg ne sont pas disponibles en France *(tableau 7)*.

ENCORE PLUS DE "LOWER IS BETTER" EN PRÉVENTION DU RISQUE LIPIDIQUE CHEZ LES CORONARIENS.

Les recommandations 2019 communes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose proposent de diminuer de 50 % et d'abaisser la concentration sanguine de LDL cholestérol en dessous de 0,55 g/L chez les patients porteurs d'une maladie coronaire. [7] Ces objectifs de réduction font suite aux résultats d'études récentes testant des stratégies de baisse intensives du LDL avec des molécules en plus des statines.

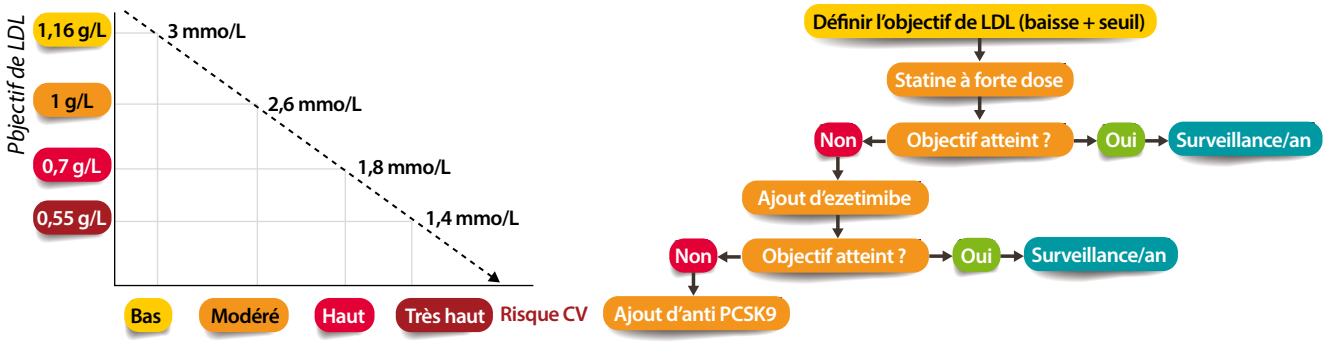
L'étude **IMPROVE-IT** testait la combinaison de simvastatine 40 mg + Ézétimibe 10 mg versus simvastatine 40 mg seule chez des coronariens à haut risque. [8] Les patients recevant le traitement combiné atteignaient un LDL moyen à 0,53 g/L contre 0,69 g/l dans le groupe contrôle. Diminution associée à une réduction significative de 7 % du critère majeur (décès cardiovasculaire, IDM, angor instable, revascularisation, AVC).

Les études **FOURIER** (évolocumab) et **ODYSSEY OUTCOMES** (ali-

Tableau 8. Définitions des niveaux de risque cardiovasculaire (ESC 2019). Les patients porteurs d'une maladie coronaire sont tous classés à très haut risque.

Très haut risque	- Prévention secondaire (IDM, angor, aVC, AOMI) - Plaques coronaires (Coro, TDM) - Plaque carotidienne (Echo) - Diabète avec atteinte d'organe, ou 3 FDRCV ou diabète de type 1 > 20 ans - Maladie rénale chronique (MRC) sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2) - SCORE ≥ 10 % - FH avec MCV ou 1 autre FDRCV
Haut risque	- Cholestérol total 3,1 g/L, LDL > 1,9 g/L, ou PA ≥ 180/110 mmHg - Hypercholestérolémie familiale (FH) - Diabète > 10 ans ou avec 1 FDRCV - MRC modérée (DFG 30-59 mL/min/1,73 m^2) - SCORE ≥ 5 et < 10 %
Risque modéré	- Patients jeunes (DT1 < 35, DT2 < 50) avec diabète < 10 ans sans autre FDRCV. SCORE ≥ 1 et < 5 %
Bas risque	- SCORE < 1 %

Figure 2. **Cibles de baisse du LDL cholestérol et stratégie d'intensification thérapeutique proposée par l'ESC/EAS 2019**



rocumab) testaient deux anticorps anti PCSK9 chez des patients à haut risque en plus des statines à fortes doses.
Dans ces deux études la diminution du LDL sous traitement actif était de l'ordre de 60 % atteignant des concentrations moyennes entre 0,3 et 0,4 g/L associées à des réductions significatives du critère majeur combiné de 15 % sans effets indésirables notables. [9,10] Actuellement, ces deux molécules ne sont pas remboursées en France dans cette indication.

NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CHEZ LES DIABÉTIQUES CORONARIENS

Deux nouvelles classes d'antidiabétiques ont montré une diminution de la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques à haut risque notamment lorsqu'ils étaient porteurs d'une maladie coronaire établie. Ainsi les agonistes des récepteurs au GLP1 et les inhibiteurs des récepteurs au SGLT2 sont recommandés en première intention avec ou sans metformine chez les diabétiques coronariens dans les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie concernant le diabète. [11]

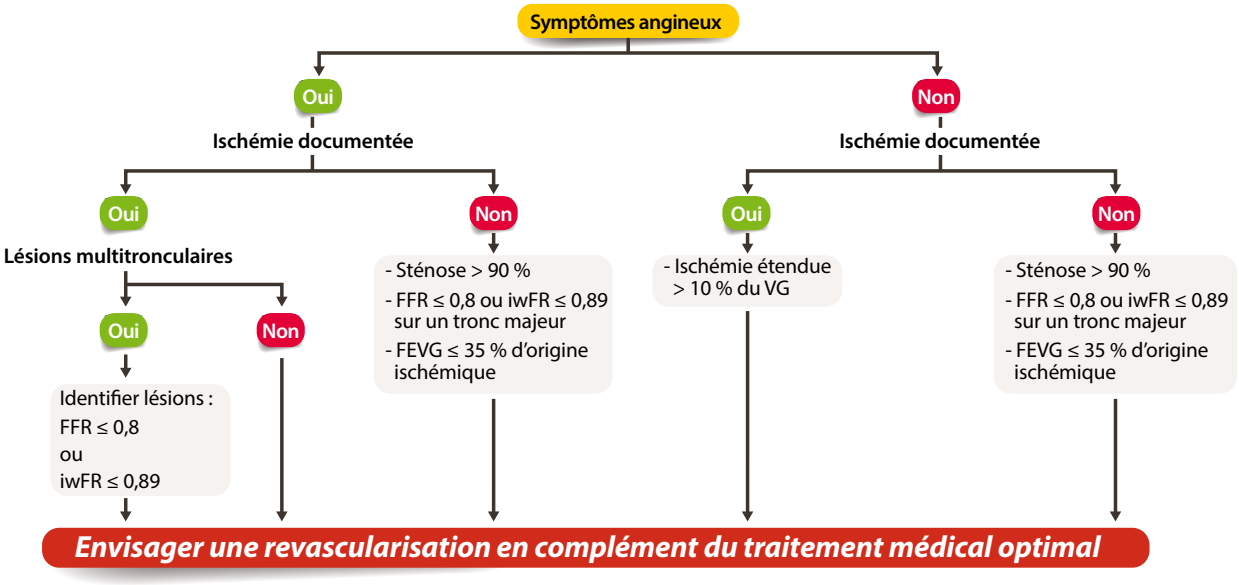
L'INFLAMMATION, UNE NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE EN PRÉVENTION DE LA MALADIE CORONAIRE ?

En 2019, les résultats de l'étude **COLCOT** suggèrent que chez des patients en post SCA, l'ajout au traitement conventionnel de 0,5 mg/j de colchicine réduit significativement le risque de MACE après un suivi moyen de 22,6 mois. [12] Les recommandations n'incluent pas encore cette nouvelle stratégie thérapeutique qui devra être confirmée dans d'autres études actuellement en cours.

DE COURAGE À ISCHEMIA EN PASSANT PAR ORBITA, QUELLE PLACE POUR LA REVASCULARISATION CHEZ LES CORONARIENS CHRONIQUES STABLES ?

L'étude **COURAGE** publiée en 2007 a été une des premières à « challenger » l'impact de la revascularisation des coronariens chroniques. Dans cette étude, 2 287 coronariens avec preuve d'ischémie et de sténose coronaire ont été randomisés entre traitement médical optimal (TMO) + revascularisation par angioplastie versus TMO seul. [13] Dans cette étude la revascularisation n'a pas eu d'effet sur le critère majeur : décès ou IDM. Les limites de cette étude sont certainement le profil à bas risque des patients et un traitement médical agressif avec un suivi intensif des patients sur le respect des règles diététiques et l'activité physique.
Un nombre significativement plus élevé de patients du groupe TMO seul a été revascularisé secondairement, en raison d'un angor non contrôlé par le TMO. C'est cette dernière observation qui a motivé les investigateurs de l'étude **ORBITA** à randomiser en double aveugle la revascularisation par angioplastie versus procédure sham chez des patients coronariens chroniques après optimisation du traitement médical. [14]
ORBITA conclut à l'absence d'effet significatif de la revascularisation sur la durée d'exercice sans ischémie mise en évidence à l'ECG d'effort, suggérant un effet placebo de la revascularisation par angioplastie. ORBITA a cependant de nombreuses limites liées au profil à très bas risque des patients inclus, à la durée de suivi courte, à l'absence de critères cliniques durs et également à un coaching des patients intensifs concernant le traitement médical.
En 2019, les résultats de l'étude **ISCHEMIA** ont été présentés au congrès de l'AHA. [15] 5 179 patients coronariens chroniques, ayant une ischémie modérée ou sévère documentée, étaient inclus après avoir éliminé une sténose ≥ 50 % du TCG au coroscanner. Ils étaient randomisés entre TMO versus TMO + coronarographie suivie d'une

Figure 3. Arbre décisionnel concernant les patients explorés par coronarographie. La décision de revascularisation est d'abord basée sur la présence de symptômes et la documentation d'une ischémie. En l'absence d'ischémie documentée l'indication de revascularisation dépendra de la sévérité de la lésion (évaluation invasive) et/ou de l'impact attendu sur la pronostic.



FFR : *Fractional Flow Reserve* **iwFR:** *instantaneous wave-Free Ratio.*

revascularisation si nécessaire (par angioplastie ou pontage).

Cette étude, qui compare une stratégie interventionnelle d'emblée versus TMO en première intention, conclut à l'absence de différence entre les deux groupes après un suivi moyen de 3,3 ans sur le critère majeur : décès cardiovasculaire, IDM, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque récupéré. Même si après 2 ans les courbes divergent un peu en faveur de la stratégie intensive, les différences restent non significatives sur les critères cliniques durs.

On notera que les patients les plus sévères étaient exclus de cette étude, mais il est indiscutable que les résultats d'ISCHEMIA interrogent sur la place de la stratégie invasive le plus souvent proposée chez les patients coronariens chroniques ayant une ischémie avérée. Les résultats d'ISCHEMIA ne sont pas encore publiés, et de ce fait non pris en compte dans les recommandations récentes de l'ESC concernant l'indication de revascularisation chez les patients coronariens chroniques.

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie réservent la revascularisation des patients coronariens chroniques aux patients qui restent symptomatiques malgré un TMO bien conduit. Elles proposent également d'envisager une revascularisation chez les patients à haut risque même en l'absence de symptômes à condition d'explorer les lésions coronaires suspectes par FFR.

CONCLUSION

Que retenir des recommandations 2019 et des études récentes sinon ce changement de paradigme dans l'appréciation de la maladie coronaire en dehors des SCA ? La dimension « maladie chronique » permet d'insister sur un traitement au long cours et l'importance du contrôle optimal de facteurs de risque. Une nouvelle démarche diagnostique étape par étape précise la place des tests fonctionnels et de l'imagerie en personnalisant le parcours selon le profil de risque du patient. Sur le plan thérapeutique, de nouvelles stratégies font leur entrée dans les recommandations, notamment le contrôle intensif du risque lipidique et l'optimisation du traitement antithrombotique avec de nouvelles associations possibles. Parallèlement, les nouvelles classes d'antidiabétiques oraux, ayant montré un bénéfice cardiovasculaire chez les diabétiques coronariens, sont recommandées en première intention. Enfin, on attend la place des traitements diminuant le risque résiduel lié à l'inflammation, notamment la colchicine à faible dose, dans les prochaines recommandations. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-77.

[2] Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 Nov 1;20(11):1198-207.

[3] Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, CORONOR Investigators. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol.* 2014 Apr 1;113(7):1142-5.

[4] Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):347-56.

[5] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1791-800.

[6] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 05;377(14):1319-30.

[7] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-88.

[8] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.

[9] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-22.

[10] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 29;379(22):2097-107.

[11] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323.

[12] Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 16.

[13] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12;356(15):1503-16.

[14] Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* Lond Engl. 2018 06;391(10115):31-40.

[15] ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J.* 2018;201:124-35.

AOD DANS LA FIBRILLATION ATRIALE : L'APIXABAN EFFICACE ET ENCORE PLUS SÛR EN CAS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE

L'anticoagulant oral direct (AOD) apixaban (Eliquis*, Bristol-Myers Squibb/Pfizer) chez les patients atteints de fibrillation atriale est plus efficace que la warfarine en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques également en cas de néphropathie chronique avancée, et associé à une réduction encore plus importante du risque de saignements que chez les patients ayant une fonction rénale normale, selon une étude publiée dans *Circulation*.

Les patients atteints de néphropathie chronique avancée sont beaucoup plus à risque de fibrillation atriale, la prévalence étant 10 fois plus élevée que dans la population générale. Cette prévalence est encore plus élevée avec l'état d'avancement de la néphropathie chronique, soulignent John Stanifer de Munson Healthcare à Traverse City (Michigan) et ses collègues. Or il existe peu de données sur les AOD dans cette population spécifique.

En reprenant les données de l'essai randomisé ARISTOTLE, ils ont comparé la sécurité de l'apixaban et de la warfarine chez 269 patients atteints de fibrillation atriale et de néphropathie chronique avancée, définie par une clairance de la créatinine (CrCl) comprise entre 25 et 30 mL/min.

L'effet de l'apixaban par rapport à la warfarine sur le critère d'efficacité (AVC ou embolie systémique) était similaire chez les patients avec ou sans atteinte rénale chronique. Parmi les patients CrCl 25-30 mL/min, un AVC ou une embolie systémique est survenu chez 6 patients sous apixaban contre 10 sous warfarine, soit un risque relatif réduit de 45 %.

Le risque de saignement majeur chez les patients CrCl 25-30 mL/min était significativement réduit sous apixaban par rapport à la warfarine, de 66 %, ainsi que le risque de saignement majeur et de saignement non majeur cliniquement pertinent, de 65 %.

Cette baisse du risque hémorragique sous apixaban montrait une tendance à être plus importante chez ces patients que chez ceux ayant une CrCl supérieure à 30 mL/min.

Les données pharmacocinétiques soutiennent en outre l'utilisation de doses d'apixaban standard chez les patients ayant une néphropathie chronique avancée.

L'apixaban constitue donc un traitement attractif pour ces patients, mais les auteurs estiment que des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour préciser sa sécurité et son efficacité dans cette population, en particulier chez les patients dialysés.

(Circulation, publication en ligne du 12 mars 2020).

FORXIGA® 10 MG (DAPAGLIFLOZINE), PREMIER INHIBITEUR DU SGLT2 COMMERCIALISÉ EN FRANCE POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

AstraZeneca annonce la parution au Journal Officiel des conditions de remboursement et de prise en charge de Forxiga® 10 mg (dapagliflozine) et de l'association fixe Xigduo® 5 mg/1 000 mg (dapagliflozine/ chlorhydrate de metformine).

■ Forxiga®, premier inhibiteur du SGLT2 disponible en France

Il est actuellement le seul antidiabétique oral du marché à avoir prouvé une réduction de la morbimortalité cardiaque chez les personnes présentant un diabète de type 2 (DT2). Il est le seul traitement à avoir démontré une efficacité en termes de prévention d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'une des principales complications du DT2. A ce titre, il permet de répondre au besoin exprimé par la HAS de disposer de telles molécules.

L'arrivée de Forxiga® et de la classe des inhibiteurs de SGLT2 en France constitue une véritable révolution thérapeutique et ouvre la perspective de modifier de manière significative la prise en charge des patients diabétiques.

■ Un mécanisme d'action indépendant de la sécrétion et de l'action de l'insuline

Le co-transporteur SGLT2 est responsable de la réabsorption du glucose au niveau du tube contourné proximal rénal. Forxiga®, en inhibant le SGLT2, permet ainsi de réduire la réabsorption rénale du glucose en augmentant son excrétion dans les urines. Contrairement à d'autres classes d'antidiabétiques, son mécanisme d'action est indépendant de la sécrétion et de l'action de l'insuline, et n'affecte pas la production endogène de glucose en réponse à une hypoglycémie, ce qui explique l'absence de risque hypoglycémique sous iSGLT2.

■ Efficacité et profil de tolérance de Forxiga®

L'efficacité et le profil de tolérance ont été testés à travers un programme d'essais cliniques robuste, composé de plus de 35 essais de phases IIb/III, terminés ou en cours, sur plus de 35 000 patients d'abord concernant l'efficacité anti-hyperglycémique dans différents schémas thérapeutiques et, plus récemment, au niveau de sa sécurité et de son efficacité sur la morbimortalité cardiovasculaire dans la plus grande étude clinique réalisée dans ce domaine par un antidiabétique oral : l'étude DECLARE-TIMI 58.

■ Un recul de commercialisation de 8 ans

Depuis l'obtention de la première Autorisation de Mise sur le Marché de la dapagliflozine en Australie le 5 octobre 2012, Forxiga® a été approuvé dans 100 pays. Au total, près de 8 000 000 patients-années ont été exposés à la dapagliflozine en vie réelle.

■ Indications et posologie de Forxiga®

Forxiga® 10 mg est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

La posologie de Forxiga® est de 1 comprimé de 10 mg 1x/j.

FIBRILLATION ATRIALE

LA WARFARINE ASSOCIÉE À UN RISQUE ACCRU D'AVC HÉMORRAGIQUE EN CAS DE MALADIE RÉNALE TERMINALE

Chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique au stade terminal et d'une fibrillation atriale, la warfarine est associée à un risque significativement accru d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragiques et n'apporte aucun bénéfice sur la prévention des AVC ischémiques, des hémorragies majeures ou de la mortalité, selon les résultats d'une méta-analyse américaine publiée dans *JAMA Network Open* (mise en ligne le 6 avril).

L'anticoagulation est associée à une diminution du risque d'AVC ischémique chez les patients présentant une fibrillation atriale. Ces résultats restent toutefois incertains chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique au stade terminal prenant de la warfarine.

Ainsi, l'AHA/ACC recommandent la warfarine alors que l'ESC souligne un manque de preuves pour émettre une telle recommandation et que la fondation internationale *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* s'est positionnée en défaveur du recours à la warfarine chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale.

Mandeep Randhawa de la *University State Michigan* à Kalamazoo et ses collègues ont effectué une revue systématique de la littérature sur le sujet. Dans une méta-analyse de 15 études rétrospectives observationnelles, ils ont évalué l'intérêt du recours à la warfarine chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'une maladie rénale chronique terminale (définie par un débit de filtration glomérulaire DFGe inférieur à 15ml/min/m^3 et/ou un traitement par dialyse) pour la prévention des AVC. Les hémorragies majeures et la mortalité étaient également évaluées.

Au total, 47 480 patients souffrant de ces deux pathologies étaient inclus. Parmi eux, 22 % prenaient de la warfarine.

Après un suivi moyen de 2,6 ans, la warfarine n'était pas associée à une diminution du risque d'AVC ischémique (7,7 % dans le groupe warfarine contre 7,1 % pour ceux qui n'en prenaient pas), alors que le risque d'AVC hémorragique était augmenté de 49 % (2,4 % chez les patients sous warfarine contre 1,9 %).

Les risques d'hémorragie majeure (16,1 % dans le groupe warfarine contre 15 % pour ceux qui n'en prenaient pas) ou de mortalité totale (43,4 % et 52,5 % respectivement) ne présentaient pas de différence significative en fonction du recours ou non à la warfarine.

Une analyse de sensibilité indique toutefois que le risque relatif associant la warfarine et les AVC hémorragiques est moins précis et que ce risque varie de 1,35 à 1,55, ces deux extrêmes étant obtenus par le retrait d'une étude à chaque fois.

Les autres anticoagulants, notamment les anticoagulants oraux non antivitamine K (AVK), les antithrombotiques ou les antiplaquettaires avec ou sans warfarine, et les dispositifs d'occlusion de l'auricule gauche devraient être étudiés pour ces patients, concluent les auteurs.

COVID-19

SANOFI DONNE 100 MILLIONS DE DOSES D'HYDROXYCHLOROQUINE MAIS SE MONTRE PRUDENT SUR SON EFFICACITÉ

Sanofi a annoncé le 10 avril dans un communiqué faire don de 100 millions de doses d'hydroxychloroquine (Plaquenil*) à 50 pays mais a parallèlement appelé à la prudence autour des espoirs suscités par ce médicament, soulignant que « les preuves cliniques actuelles sont insuffisantes pour tirer une quelconque conclusion sur l'efficacité clinique ou la sécurité d'emploi » dans la prise en charge du Covid-19.

« *Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, Sanofi a reçu un nombre croissant de demandes émanant de gouvernements du monde entier* » pour fournir du Plaquenil*, a-t-il fait savoir, se disant « *prêt à venir en aide au plus grand nombre de pays possible, à commencer par ceux où son médicament est approuvé dans ses indications actuelles, de même que les pays où il n'existe pas de fournisseurs d'hydroxychloroquine ou ayant des situations précaires* ».

La priorité du laboratoire est « *d'assurer une bonne continuité dans l'approvisionnement du médicament* » pour les patients traités dans les indications dans lesquelles le Plaquenil* est approuvé (polyarthrite rhumatoïde, lupus et prévention des lucites en France) mais aussi « *d'approvisionner les gouvernements qui souhaitent constituer des stocks dans l'espoir que l'hydroxychloroquine s'avère efficace dans le traitement du Covid-19* ».

Dans cette indication, la molécule fait notamment l'objet d'un essai clinique européen, d'un essai clinique international, d'une étude « en ouvert », très médiatisée, à l'institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection à Marseille et d'une étude promue par le CHU d'Angers, rappelle-t-on.

Pour répondre à la demande, le groupe français a doublé sa capacité de production « additionnelle », c'est-à-dire au-delà de la production pour les indications actuelles, en mobilisant ses huit usines d'hydroxychloroquine à travers le monde. Il prévoit de « *la quadrupler d'ici l'été* ».

L'Agence du médicament italienne (AIFA) a toutefois alerté jeudi sur de possibles pénuries de Plaquenil*, sur la base des observations d'une association italienne de patients en rhumatologie. Elle a exprimé ses inquiétudes sur le risque de manquer de stocks pour assurer la continuité du traitement dans les indications homologuées, selon des informations rapportées par APM Health Europe (groupe APM International, dont fait partie APMnews).

Sanofi a parallèlement appelé vendredi à « une coordination de l'ensemble des acteurs de la chaîne pour permettre la continuité de l'approvisionnement de ce médicament, dans l'éventualité où il serait bien toléré et efficace dans le traitement du Covid-19 » et s'est dit prêt à « jouer son rôle » au sein d'une coordination mondiale.

L'hydroxychloroquine est une molécule génériquée sur plusieurs marchés, dont les Etats-Unis. Elle est fabriquée notamment par Sandoz (groupe Novartis) et Mylan.

Le Cardiologue

FMC

VOUS AVEZ MANQUÉ UN SUJET ?

RETROUVEZ TOUS NOS NUMÉROS DE FMC SUR LECARDIOLOGUE.COM/CAHIERS-FMC

- BEST OF DES GRANDES ÉTUDES 2019 - 2e PARTIE *N°429*
- BEST OF DES GRANDES ÉTUDES 2019 - 1ère PARTIE *N°428*
- CARDIOPATHIES CONGÉNITALES À L'ÂGE ADULTE (CCA) *N°426*
- 31e CONGRÈS DU CNCF - PROGRAMME ET ABSTRACTS *N°424*
- VALVULOPATHIES INSOLITES *N°423*
- LE PATIENT À RISQUES *N°421*
- BEST OF DES GRANDES ÉTUDES 2018 - 2e PARTIE *N°419*
- BEST OF DES GRANDES ÉTUDES 2018 - 1ère PARTIE *N°418*
- COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU DIABÈTE DE TYPE 2 : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS CONTEMPORAINS *N°416*
- 30e CONGRÈS DU CNCF - PROGRAMME ET ABSTRACTS *N°414*
- SYNCOPES EN 2018 : QUOI DE NEUF ? *N°413*
- STÉNOSES CAROTIDIENNES ASYMPTOMATIQUES *N°411*
- BEST OF DES GRANDES ÉTUDES 2017 - 2e PARTIE *N°409*
- BEST OF DES GRANDES ÉTUDES 2017 - 1ère PARTIE *N°408*
- SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ET GROSSESSE *N°406*
- 29e CONGRÈS DU CNCF - PROGRAMME ET ABSTRACTS *N°404*
- CAS CLINIQUES EN AMBULATOIRE AU-DELÀ DE LA PHASE AIGUË *N°403*

cardiologue presse

WWW.LECARDIOLOGUE.COM