

## Concepts

L'angioplastie coronaire a été imaginée par Dotter en 1968. Il la testa chez le chien. Elle fut introduite chez l'homme par Andreas Gruntzig en 1979. Dès lors, elle connut un succès grandissant, pour ne pas dire foudroyant, car, selon ses promoteurs à l'époque, cette technique de soins de la maladie coronaire « *soulage la douleur, prévient la crise cardiaque, augmente l'espérance de vie, évite la chirurgie* » (sic). Ces assertions ne reposaient sur aucune donnée factuelle mais elles impressionnèrent médecins, patients et tiers payeurs. Presque trente ans plus tard, où en sommes-nous ? Les données factuelles confirment-elles ces espoirs présentés comme des vérités ? La vraie question est : les patients angineux stables pour lesquels leurs médecins ont eu recours à l'angioplastie, avec ou sans endoprothèse, vont-ils mieux ?

# L'angioplastie coronaire dans l'angor stable

## À propos de l'étude COURAGE

L'angioplastie coronaire s'est répandue rapidement pour devenir un acte courant en cardiologie, donnant même naissance à une branche de cette discipline, la cardiologie interventionnelle. La technologie s'est compliquée, d'abord avec les endoprothèses (« stents »), puis les endoprothèses enrobées de produits aux propriétés diverses. En 2004, aux USA, plus d'un million d'angioplasties coronaires avec endoprothèse ont été pratiquées, dont environ 85 % chez des angineux stables. Depuis la première d'Andreas Gruntzig, c'est probablement plusieurs dizaines de millions de patients qui ont subi cette intervention pour angor stable, angor instable, infarctus du myocarde à la phase aiguë. Pour la France, nous ne disposons que d'informations parcellaires. Le registre de l'Agence Régionale d'Hospitalisation de l'Île-de-France identifie 22 764 angioplasties coronaires avec ou sans endoprothèse en 2005. On peut inférer que le total pour la France est entre trois et cinq fois ce nombre. La proportion d'angor stable serait de 40 à 45 %.

– Bien sûr, pour qu'une comparaison avec un traitement « actif » ait du sens, il faut que celui-ci soit « établi ».

– Notons aussi, nous y reviendrons, la proportion de patients inclus dans les études par rapport à ceux « traités » par nos collègues cardiologues : elle est négligeable, un rapport de quelques milliers à plusieurs dizaines de millions et ce sur 30 ans.

– Nous verrons aussi que ces patients ne sont pas condensés pendant les premières années de l'ère de l'angioplastie comme cela devrait être dans la vie d'une nouvelle procédure thérapeutique (ou diagnostique). Autre anomalie.

Ce qui signifie que si les cardiologues l'avaient voulu, la connaissance que nous avons aujourd'hui et qui sera détaillée dans la suite de cet article aurait pu être obtenue en peu d'années. Le sort de nombreux patients aurait été changé. Les peines supportées par les malades l'auraient été en toute connaissance de causes. L'argent dépensé par la collectivité l'aurait été plus sûrement à bon escient...

## Commençons par exprimer un regret

Quelques essais randomisés, regroupant une petite quinzaine de milliers de patients ont été réalisés pour évaluer l'angioplastie coronaire dans différentes situations et contre plusieurs comparateurs.

## Le point avant COURAGE

Une première méta-analyse est publiée par Bucher *et al.* en 2000 [1]. Les auteurs ont trouvé dans la littérature six essais randomisés répondant aux critères de qualité minimum qu'ils s'étaient fixés et dont les résultats avaient été publiés entre 1992 et 1999 (*tableau 1*). Ces essais totalisaient 1 904 patients, ce qui

Tableau 1. Les principaux résultats de la méta-analyse de Bucher [1].

		Médical			Angioplastie	
		Angor à la fin du suivi	Effectifs	Prévalence de l'angor à la fin du suivi	Effectifs	Bénéfice absolu moyen
Parisi	1992	60	107	56,1 %	105	17 %
Sievers	1993	12	44	27,3 %	44	20 %
MASS	1995	49	72	68,1 %	72	8 %
Folland	1997	32	50	64,0 %	51	19 %
RITA-2	1997	406	514	79,0 %	504	24 %
AVERT	1999		164		177	
Total effectifs			951		953	

est bien peu par rapport au nombre de patients angineux qui ont bénéficié d'un acte de cardiologie interventionnelle depuis l'introduction de la procédure jusqu'en 1999.

Cette méta-analyse nous apporte cependant plusieurs enseignements : une réduction relative du risque d'angor à l'issue du temps de surveillance (de 6 à 57 mois) de 30 % (intervalle de confiance : 50 %-2 %,  $p < 0,05$ ), un surcroît non significatif d'infarctus du myocarde fatals ou non fatals (42 %) et de décès toutes causes (32 %). L'avantage de l'angioplastie pour l'angor est cependant modeste. La dernière colonne du *tableau 1* montre les bénéfices absolus théoriques obtenus en appliquant le risque relatif calculé par la méta-analyse (0,7 soit  $(100 \% - 30 \%) / 100$ ) à la fréquence de l'angor observée dans chaque groupe contrôle. Ces bénéfices oscillent entre 8 et 24 %.

D'autres essais sont publiés dans les années qui suivent cette méta-analyse, ce qui justifie une nouvelle revue systématique, publiée par Katrisis et Ioannidis en 2005 [2]. Par rapport à la précédente, elle s'enrichit de cinq nouveaux essais randomisés et totalise 2 950 patients, ce qui reste bien peu par rapport au nombre de patients angineux stables traités en routine par angioplastie coronaire. Malheureusement les deux auteurs ne se sont attachés qu'aux événements graves et ont négligé l'angor. En ce qui concerne les premiers, la tendance observée dans la méta-analyse de Bucher *et al.* pour les infarctus du myocarde se confirme mais reste non significative. En revanche l'incidence des décès est à peu près équilibrée, avec un avantage non significatif pour les groupes soumis à l'angioplastie.

Elle n'est pas parfaite et les deux publications qui concernent COURAGE ne sont pas entièrement informatives sur certains points fortement liés à la qualité d'un essai (voir l'encadré). Mais COURAGE reste dans le domaine, relativement aux autres, une bonne étude. Nous n'avons rien de mieux pour nous informer.

### Les résultats sont résumés au tableau 2

Il y a eu plus de décès ou d'infarctus dans le groupe ayant été soumis à l'angioplastie (risques relatifs supérieurs à 1, bénéfices absolus négatifs) mais les différences ne sont pas significatives. Une partie des infarctus est survenue dans le cours ou le décours de la procédure et dans ce laps de temps leur nombre est quatre fois plus important dans le groupe angioplastie. Le seul bénéfice porte sur la persistance de l'angor à un an. Notons que la prévalence de l'angor clinique, même dans le groupe traitement médical, diminue fortement (plus de 80 % des patients étaient angineux au départ). À la fin du suivi (presque 5 ans) la prévalence de l'angor était la même dans les deux groupes mais cette observation est difficile à interpréter du fait des patients – dans les deux groupes mais significativement plus dans le groupe initialement au traitement médical seul – qui ont subi dans les années suivant la randomisation un geste de revascularisation, soit pontage, soit angioplastie (31 % contre 20 %).

## Les résultats de COURAGE

L'essai COURAGE est réalisé ensuite, et publié en 2007 [3]. Il tranche sur les précédents par sa taille (2 287 patients inclus soit plus des 2/3 de tous les essais précédents) et par son initiation (c'est un essai de l'administration américaine des anciens combattants). Sa méthodologie est critiquée dans l'encadré selon la grille exposée antérieurement dans la revue<sup>1</sup>.

1. Les « 8 questions à se poser »... ont été publiées dans Médecine à partir de mars 2007.



Tableau 2. Résultats de COURAGE [4].

	Risque relatif	Bénéfice absolu (%)	Nombre de sujets à traiter pour observer un événement ou en épargner un	Fréquence dans le groupe contrôle (%)	p
Décès ou infarctus non fatal	1,05 (0,87-1,27)	- 0,5	200	18,5	NS
Infarctus non fatal	1,13 (0,89-1,43)	- 0,9	111	12,3	NS
Angor un an après	0,81 (-)	8	12,5	42	p < 0,001*

\* Mais ce n'est plus significatif à 5 ans (p = 0,35).

### Interprétation de ces résultats

En tenant compte des limites propres aux essais randomisés ouverts, à la conception même de l'essai COURAGE (voir encadré), au contexte (les revascularisations post-randomisation dans les deux groupes, l'hétérogénéité probable des pratiques d'un centre à l'autre), on peut conclure que cet essai ne fournit qu'un seul argument en faveur de la pratique de l'angioplastie coronaire chez les coronariens stables : la réduction de la prévalence de l'angor. Mais cette amélioration est modeste et la question est de savoir si les inconvénients potentiels bien illustrés dans COURAGE contrebalancent ce gain.

Cette interprétation n'est pas partagée par tous nos confrères [4]. Ainsi ont été évoqués pour sinon récuser, au moins fortement nuancer les résultats de cet essai trois arguments :

- 1) Les pratiques d'angioplastie n'étaient pas optimums dans tous les centres impliqués dans COURAGE.
- 2) Les endoprothèses utilisées ont été très rarement enrobées (ces dernières devraient être « meilleures » : la course à la technique...).
- 3) Les patients du groupe traitement médical ont été beaucoup plus observants que dans la « vraie vie », assertion non vraiment démontrée mais peu importe.

Ces critiques ne sont pas dénuées de fondement. Mais elles ne tiennent pas devant le constat que COURAGE, malgré toutes ses imperfections, a produit des données factuelles d'une certaine qualité et que l'on attendait depuis presque 30 ans... *Un tiens vaut mieux que deux tu l'auras*. Pourquoi les contempteurs de COURAGE n'ont-ils pas réalisé l'étude parfaite dont leurs critiques suggèrent qu'elle devrait et pourrait être faite ?

### Mise en perspective

Les résultats de COURAGE sont cohérents avec ceux des deux méta-analyses évoquées plus haut. On peut dire même qu'ils les confirment. Or les procédures d'angioplastie coronaires ont techniquement évolué entre la période des essais pré-COURAGE et la période COURAGE. Tous les patients du groupe angioplastie ont reçu dans cet essai une endoprothèse (non enrobée dans l'immense majorité des cas) alors que très peu de patients inclus dans les essais précédents en avaient bénéficié. Les traitements pharmacologiques péri-revascularisation ont aussi évolué entre les deux périodes. Donc COURAGE était *a priori* dans de meilleures conditions pour mettre en évidence un réel bénéfice s'il existe.

### COURAGE répond-il à la question initialement posée ?

Les données disponibles, qualitativement non optimales et quantitativement bien modestes par rapport à ce qu'elles auraient dû et pu être, conduisent à répondre ainsi : **les patients vont probablement mieux au plan fonctionnel – mais pas tellement – et n'en tirent probablement aucun bénéfice en termes de survie ou de morbidité non fatale**. Le coût et les inconvénients pour le patient sont-ils contrebalancés par ce modeste bénéfice fonctionnel ? Nouvelle question à laquelle chacun répondra selon sa conscience.

### Bilan : quel gâchis !

#### Des assertions bien hasardeuses, voire scandaleuses

Les convictions des promoteurs de la technique rappelées en introduction ne reposaient sur rien. Aujourd'hui, elles reposent sur... pas grand-chose et sont plutôt infirmées par les connaissances enfin acquises. Tromperie du patient, tromperie du payeur ? ou tout simplement négligence, inconscience ?

#### Des données pas tellement satisfaisantes acquises en... 30 ans

Elles auraient pu être disponibles au bout d'une demi-année de pratique si tous ces collègues avaient compris et suivi TC Chalmers : randomiser le premier patient [5]. Aujourd'hui nous en saurions beaucoup plus, nos patients seraient mieux soignés, nos finances moins gaspillées. **Quand les médecins comprendront-ils qu'ils sont responsables des connaissances sur lesquelles ils fondent leurs décisions ?**

#### Références :

1. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2000;321:73-7.
2. Kastritis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111:2906-12.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, COURAGE trial coprincipal investigators and study coordinators. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J*. 2006;151:1173-9.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
5. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, et al. The Truth and Consequences of the COURAGE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1598-603.

## En résumé : nos 8 questions sur l'essai COURAGE

Questions	Informations dans l'article	Commentaires
<b>1. Lire ou ne pas lire ?</b>  <i>Nous lisons, malgré l'incertitude sur le masquage de la randomisation.</i>	Essai randomisé	
	Information non disponible sur le masquage ou non de la randomisation et sa centralisation.	<i>On ne trouve pas non plus l'information dans l'article rapportant le protocole, publié dans une autre revue. Or ce point est très important dans une étude ouverte.</i>
	Pas de double insu.	<i>Très difficile, voire impossible dans le cas de l'angioplastie ; mais évaluation des critères d'efficacité à l'aveugle par un comité indépendant.</i>
<b>2. L'information sera-t-elle utile ?</b>  <i>Oui</i>	La transposabilité devrait être acceptable malgré la difficulté de définir correctement le stade de la maladie coronarienne à partir de la publication.	
	Le critère principal est clinique (composite, ou décès quelle qu'en soit la cause, ou infarctus du myocarde).	<i>Les critères secondaires sont aussi cliniques. Ce sont d'abord les composantes du critère composite, toutes cliniques. L'angor persistant à un an et plus tard n'est pas un critère secondaire mais une information systématiquement recueillie.</i>
	On peut considérer que le « meilleur traitement » pharmacologique reposant sur les recommandations de bonne pratique ainsi que le traitement du groupe contrôle définis dans cet essai sont établis ou au moins acceptables comme référence.	
<b>3. L'étude est-elle fiable ?</b>  <i>Elle n'est pas totalement fiable.</i>	Il y a plus de 5 % de perdus de vue (8,8 %).	<i>On peut s'étonner de ce nombre (204) relativement élevé. Il n'est pas indiqué si une enquête de mortalité a permis de connaître la survie de tous les patients inclus, même celle des perdus de vue.</i>
	L'analyse n'a pas porté sur tous les patients randomisés.	<i>L'analyse pour le critère principal devait être conduite en intention de traiter mais les perdus de vue n'ont pas pu être pris en compte.</i>
	Mais il semble que le protocole a été respecté, bien qu'il soit impossible de trouver les informations pour répondre sans ambiguïté aux questions ci-dessus.	
<b>4. La différence mesure-t-elle l'effet du traitement ?</b>  <i>Oui, à peu près</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les groupes sont comparables.</li> <li>- Le critère d'efficacité a été évalué à l'insu.</li> <li>- S'il existe une autre possibilité de biais, elle n'est pas évidente.</li> </ul> La différence ne concerne pas qu'un sous-groupe.	<i>Dans un essai ouvert, même en prenant toutes les précautions possibles il est impossible d'écarter des causes de biais « cachées ».</i>
<b>5. La différence est-elle due au seul hasard ?</b>  <i>En ce qui concerne l'angor à un an, qui n'était pas un critère affiché, le test statistique est significatif.</i>	La valeur de <i>p</i> est inférieure au seuil généralement fixé (5 %) pour l'angor à un an, mais pas pour les autres événements d'intérêt.	<i>Pour les autres critères, le hasard peut très bien expliquer, par exemple le surcroît observé du critère composite ou d'infarctus du myocarde dans le groupe angioplastie.</i>
<b>6. La différence est-elle « cliniquement » significative ?</b>  <i>Pour la persistance de l'angor à un an, seule supériorité marquante de l'angioplastie, la différence est modeste pour le prix à payer.</i>	Elle n'est pas exprimée par le bénéfice absolu, mais on peut calculer facilement le bénéfice absolu pour chaque critère. L'intensité du bénéfice absolu paraît faible.	<i>Ce point est envisagé dans le corps de l'article.</i>
<b>7. Le résultat est-il cohérent ?</b>  <i>Oui</i>	Il est cohérent avec les résultats des essais précédents, et la réponse est claire.	
<b>8. Ce résultat doit-il être mis en pratique ?</b>  <i>Oui... à savoir diminuer considérablement les indications d'angioplastie chez les coronariens stables.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il est confirmé par d'autres études et une méta-analyse ;</li> <li>- le rapport bénéfice/inconvénient est assez documenté ;</li> <li>- il n'est pas plus favorable qu'avec les traitements établis concurrents ;</li> <li>- il est compatible avec ma pratique...</li> </ul>	<i>... mais le médecin généraliste en l'occurrence n'est pas le décideur.</i>