

## Syndromes coronaires chroniques : nouveautés sur le plan diagnostique et thérapeutique

*Chronic coronary syndromes : update on diagnostic and therapeutic management*

PINTEA BENTE A G., MORISSENS M. et CASTRO RODRIGUEZ J.

Service de Cardiologie, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Cet article est une revue de la littérature récente sur les syndromes coronaires chroniques, anciennement appelés maladie coronaire stable. Longtemps fer de lance du dépistage coronarien, l'épreuve d'effort dépassée en performance diagnostique par les autres tests de dépistage coronaire n'est plus recommandée depuis 2019 par la Société européenne de Cardiologie (ESC). L'usage du scanner coronaire sort renforcé par son apport pronostique direct (augmentation du taux de revascularisation) et indirect (matérialisation du processus athéromateux motivant la prévention).

Sur le plan thérapeutique, la principale avancée dans la prévention secondaire des syndromes coronaires chroniques revient surtout au resserrement des critères de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire motivant le développement de nouvelles molécules (inhibiteurs de PCSK9, acide bempédoïque et inclisiran). Sur le plan thromboembolique, l'association d'aspirine et de rivaroxaban 2,5 mg semble présenter le meilleur rapport risque - bénéfique dans les syndromes coronaires chroniques à haut risque ischémique. Par ailleurs, la colchicine a sa place dans les syndromes coronaires chroniques à caractère récidivant malgré un traitement optimal.

Aucun essai clinique y compris la récente étude ISCHEMIA incluant les dernières recommandations en matière de dépistage et de traitement médicamenteux n'a pu démontrer un impact significatif du traitement de revascularisation myocardique sur la mortalité dans le cadre des syndromes coronaires chroniques par rapport au traitement médical optimal seul alors que l'apport de la revascularisation sur le confort de vie est avéré.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 415-423

### ABSTRACT

This article is a review of recent literature on chronic coronary syndromes, formerly called stable coronary disease. Long the spearhead of coronary screening, the exercise stress test, outdated in diagnostic performance by other coronary screening tests, is no longer recommended since 2019 by the European Society of Cardiology (ESC). The use of coronary CT is reinforced by its prognostic contribution in a direct (increased rate of revascularization) and indirect manner (unveiling the atheromatous process motivating prevention).

On a therapeutic level, the main advances in the secondary prevention of chronic coronary syndromes are the tightening of criteria for controlling cardiovascular risk factors, motivating the development of new molecules (PCSK9 inhibitors, bempedoic acid and inclisiran). On the thromboembolic level, the combination of aspirin and rivaroxaban 2.5 mg seems to present the best risk-benefit ratio in chronic coronary syndromes with high ischemic risk. Furthermore, colchicine has its place in recurrent chronic coronary syndromes despite optimal treatment.

No clinical trial including the recent ISCHEMIA study based on the latest screening and drug treatment recommendations has been able to demonstrate a significant impact of myocardial revascularization treatment on mortality in chronic coronary syndromes compared to optimal medical treatment alone while the contribution of revascularization on the quality of life was clearly demonstrated.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 415-423

**Key words :** chronic coronary syndromes, diagnostic, therapeutic management, ESC guidelines

## INTRODUCTION

Actuellement, la maladie cardiovasculaire reste la première cause de morbi-mortalité dans le monde, avec une augmentation de la prévalence (271 millions en 1990 versus 523 millions de cas en 2019) et de la mortalité (12,1 millions de décès en 1990 versus 18,6 millions en 2019)<sup>1</sup>. Les recommandations 2019 de la Société européenne de Cardiologie (ESC) ont introduit pour la première fois le terme de « syndromes coronaires chroniques » à la place de ce qu'on appelait anciennement la maladie coronaire stable<sup>2</sup>. Le but de ce changement d'appellation est de mieux représenter la nature multiple et évolutive du processus athérosclérotique et ainsi différencier plusieurs présentations cliniques de la maladie coronaire dans sa forme chronique :

- Angor d'effort ;
- Insuffisance cardiaque *de novo*, à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée ou altérée ;
- Maladie coronaire à moins d'un an d'un syndrome coronaire aigu ou d'une angioplastie coronaire élective ;
- Maladie coronaire à plus d'un an d'un syndrome coronaire aigu ou d'une angioplastie coronaire élective ;
- Atteinte de la microcirculation ou angor vasospastique ;
- Ischémie myocardique silencieuse.

Ces différentes formes de syndromes coronaires chroniques présentent des risques différents de développer un syndrome coronaire aigu, modulables par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Les formes de syndromes coronaires chroniques sans sténose des artères coronaires épicaudiques (dysfonction microcirculatoire ou angor vasospastique) sont actuellement réunies dans l'entité INOCA (*Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries*)<sup>3</sup>, par analogie à l'appellation MINOCA (*Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*) utilisée dans le cadre des syndromes coronaires aigus.

## RAPPELS SUR LE PLAN DIAGNOSTIQUE

L'exercice du dépistage coronaire consiste à moduler vers le haut ou vers le bas une probabilité de départ liée à la typicité de la symptomatologie et au contexte à risque. Différents algorithmes sont disponibles par exemple celui repris dans la figure inspiré des nouvelles recommandations de l'ESC<sup>2</sup>. La prise en charge proposée doit être adaptée au contexte global du patient, prenant en compte ses comorbidités et sa qualité de vie.

En médecine générale, une attention particulière doit être prêtée à faire la distinction entre les syndromes coronaires chroniques et les situations aiguës. Cela repose principalement sur l'évaluation clinique, un dosage de troponine négatif ne permettant pas d'exclure un syndrome coronaire aigu de type angor instable. Par conséquent, une anamnèse détaillée

des caractéristiques de la douleur thoracique est primordiale afin de dépister les urgences.

Pour rappel, selon la définition de NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), les douleurs thoraciques peuvent être classées comme suit :

- **Angor d'effort typique** : douleur thoracique avec caractéristiques typiques, apparaissant à l'effort et résolues dans les 5 minutes après repos ou dérivés nitrés ;
- **Angor atypique** : présentant deux critères sur les trois précédemment décrits ;
- **Douleur thoracique probablement non angoreuse** : présentant un critère sur les trois précédemment décrits ;
- **Angor instable** : péjoration d'un angor typique d'effort préexistant, douleur thoracique typique survenant au repos ou tout angor *de novo*.

Devant une clinique d'angor instable ou d'angor d'effort typique *de novo*, le patient devrait être envoyé aux urgences pour bénéficier d'une prise en charge rapide de la suspicion de coronaropathie instable. En cas d'angor d'effort typique de longue date, stable en sévérité depuis au moins 2 mois, le patient devrait être référé en consultation de cardiologie rapidement. De nos jours, la plupart des services de cardiologie organisent de telles plages de consultation, dédiées aux urgences en général ou aux douleurs thoraciques en particulier.

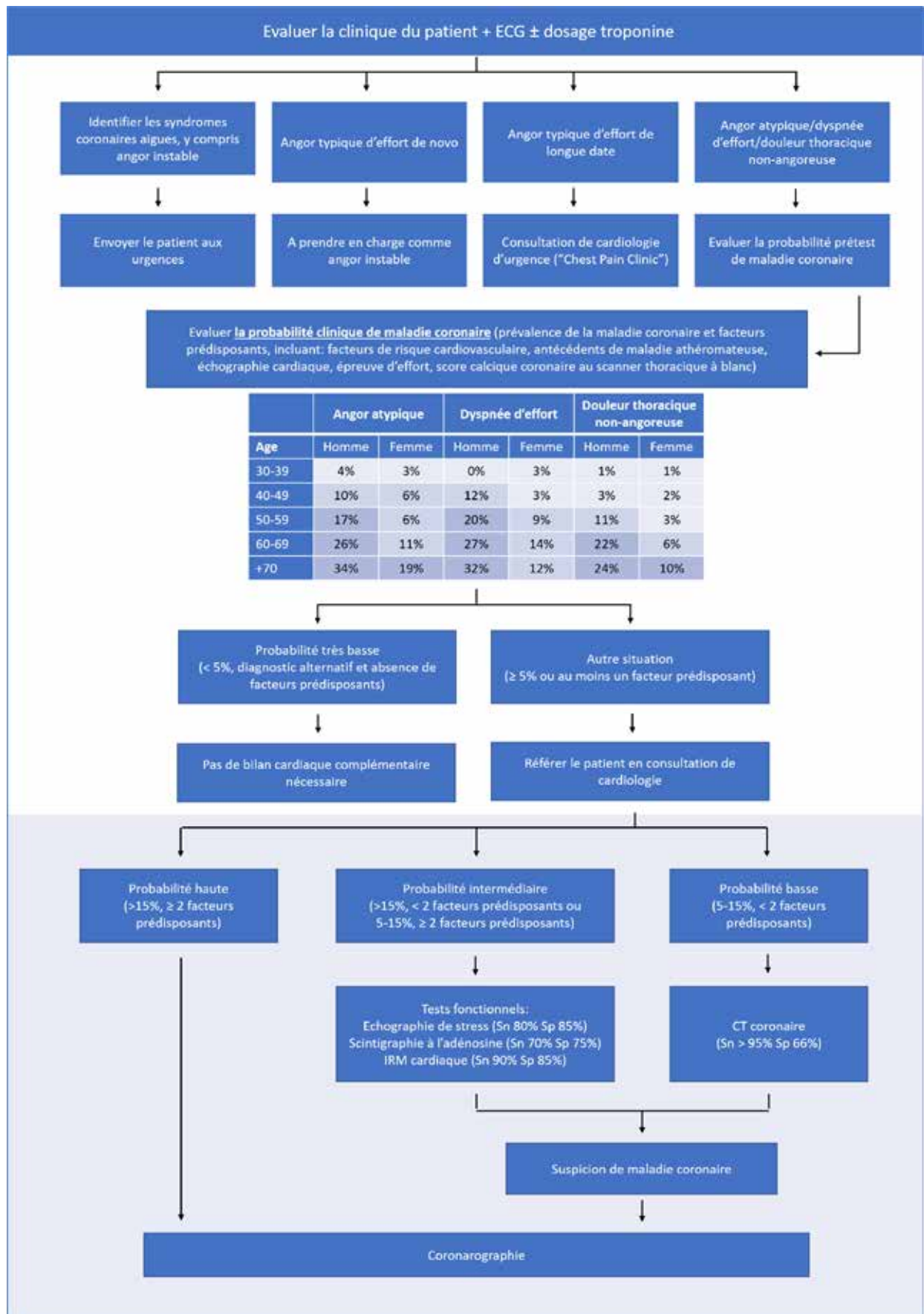
La littérature récente a mis en évidence que dans la pratique courante, la grande majorité des suspicions de syndrome coronaire chroniques sont soit de l'angor atypique ou des douleurs thoraciques d'allure non angoreuse et que seules 10 à 15 % des douleurs thoraciques sont de l'angor typique<sup>4</sup>. En conséquence, la discussion sur l'évaluation diagnostique se concentrera majoritairement sur les situations d'angor atypique, comme illustré dans la figure.

Dans ce type de situation, il est particulièrement indiqué de réaliser une évaluation de la probabilité de maladie coronaire selon l'âge, le sexe et la clinique. Des tableaux de probabilité de maladie coronaire significative (sténose coronaire de plus de 50 %) sont disponibles afin de guider la prise en charge de la suspicion de syndromes coronaires chroniques.

Ces tableaux, repris en figure, ont été créés sur base d'études épidémiologiques et ont été mis à jour suite à des études récentes<sup>5</sup>. Leur utilisation ne doit pas interférer avec l'approche individualisée du patient. Les patients avec une probabilité prétest de maladie coronaire de moins de 5 % présentent un risque d'événements cardiovasculaire à un an tellement bas que des examens de diagnostic coronaire ne sont pas recommandés de manière systématique. Par contre, en présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou en cas d'absence de diagnostic alternatif de la douleur thoracique, il est souhaitable que le patient soit référé en consultation de cardiologie.

En cas de probabilité de maladie coronaire de plus de 5 %, le patient doit être référé de manière systématique en consultation de cardiologie. Lors de

Algorithme proposé pour la prise en charge diagnostique des syndromes coronaires chroniques en adaptant les nouvelles recommandations de l'ESC2 à la pratique clinique des médecins généralistes.



Sn : sensibilité diagnostique ; Sp : spécificité diagnostique.

cette consultation, une estimation de la probabilité clinique de maladie coronaire sera réalisée en tenant compte des facteurs de risque cardiovasculaire, des changements ECG suggestifs d'ischémie, de la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche (surtout en présence d'anomalies de la cinétique segmentaire à l'échographie cardiaque), d'une douleur thoracique ou un changement ECG à l'épreuve d'effort, des antécédents de maladie athéromateuse et éventuellement du score calcique coronaire au scanner thoracique à blanc si disponible.

Selon cette probabilité, l'examen de diagnostic coronaire sera déterminé :

- **Coronarographie d'emblée** si haute probabilité de maladie coronaire ;
- **Tests fonctionnels** à la recherche d'ischémie myocardique (échographie à l'effort ou à la dobutamine, IRM cardiaque à l'adénosine, scintigraphie myocardique à l'adénosine) en cas de probabilité intermédiaire, en raison de leur bonne spécificité diagnostique ;
- **CT coronaire** en cas de probabilité basse de maladie coronaire, étant donné sa très bonne valeur prédictive négative.

Le choix du test de dépistage coronaire non invasif devrait être réalisé préférentiellement par le cardiologue, guidé par de multiples facteurs : la probabilité « pré-test » de maladie coronaire comme précisé ci-dessus, la disponibilité des tests diagnostiques et l'expertise locale et les caractéristiques du patient (insuffisance rénale, rythme irrégulier, asthme sévère, échogénicité). L'utilité des tests diagnostiques non invasifs est de nous aider à évaluer le degré de suspicion de syndrome coronaire chronique, en fonction duquel on décidera si une coronarographie est nécessaire. Cette évaluation et la décision qui en découle doivent être réalisées en concertation avec un cardiologue.

## NOUVEAUTÉS SUR LE PLAN DIAGNOSTIQUE

Plusieurs publications ces dernières années traitent des différents aspects diagnostiques des syndromes coronaires chroniques, celles-ci sont reprises en partie dans les dernières recommandations de l'ESC.

Une analyse groupée de trois études épidémiologiques récentes a permis de mettre à jour les tableaux de probabilité de coronaropathie évaluée sur base de l'âge, du sexe et des symptômes du patient par rapport aux guidelines de l'ESC de 2013 sur la maladie coronaire stable<sup>5</sup>, mais en tenant compte que ces nouvelles études sont réalisées dans des pays à bas risque cardiovasculaire global. Par conséquent, les nouveaux tableaux de probabilité « pré-test » de maladie coronarienne implémentés dans les recommandations de 2019 de l'ESC sous-estimeraient dans certaines circonstances la prévalence de la maladie coronaire, en particulier dans les pays à haut risque cardiovasculaire. Pour cette raison, l'utilisation de ces tableaux ne doit pas interférer avec l'approche individualisée du patient.

L'épreuve d'effort n'est plus recommandée dans les recommandations de l'ESC de 2019 comme examen de dépistage coronaire. Depuis les dernières recommandations (2013) sur la maladie coronaire stable, des essais cliniques randomisés ont été menés et une méta-analyse<sup>6</sup> a comparé l'épreuve d'effort avec les tests fonctionnels de dépistage coronaire et le CT coronaire. Ces études ont démontré l'infériorité en termes de performance diagnostique de l'épreuve d'effort par rapport aux autres tests de dépistage coronaire, qui précisent mieux le diagnostic et permettent de mieux cibler le traitement médical et interventionnel, réduisant ainsi le risque de syndrome coronaire aigu par rapport à l'épreuve d'effort<sup>6</sup>.

Une méta-analyse combinant les résultats de quatre essais randomisés a mis en évidence que l'utilisation du CT coronaire dans la prise en charge diagnostique standard de la suspicion de syndromes coronaires chroniques s'associe à une réduction de 31 % du taux annuel d'infarctus du myocarde (Risque Relatif [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,98, P = 0,038), mais sans différence statistiquement significative de mortalité toutes causes confondues sur un suivi médian de 2 ans<sup>7</sup>. La réduction des infarctus myocardiques observée dans cette étude pourrait être due à l'optimisation du traitement médical suite à la prise de conscience de la présence de coronaropathie, même non significative, par les médecins demandeurs. Cependant, cette hypothèse n'a pas été évaluée statistiquement. Cette méta-analyse met par ailleurs en évidence une augmentation de 77 % du taux de revascularisation coronaire dans le bras CT coronaire par rapport aux soins standards, probablement expliqué par un envoi plus fréquent vers la coronarographie, étant donné la faible spécificité du CT coronaire, même si l'étude SCOT-HEART incluse dans cette méta-analyse<sup>8</sup> n'allait pas dans ce sens. D'autre part, l'augmentation du taux de revascularisation myocardique suite au CT coronaire suggère que les tests fonctionnels non invasifs ou invasifs devraient accompagner la décision de stenting coronaire, comme indiquée dans les recommandations de l'ESC.

Chez les patients avec une probabilité clinique basse de coronaropathie mais avec une athéromatose modérée mise en évidence par le CT coronaire dont la signification clinique n'est pas prouvée, on peut compléter par un test fonctionnel à la recherche d'ischémie myocardique, afin d'améliorer la spécificité diagnostique devant une suspicion de syndrome coronaire chronique<sup>9</sup>.

Plus récemment, le CT-FFR (*Fractional Flow Reserve*) s'est affirmé comme une amélioration de la spécificité du scanner à travers l'estimation des flux coronaires<sup>10</sup>. Le FFR est à la base un indice invasif d'évaluation hémodynamique de la sévérité d'une sténose coronaire utilisé en coronarographie et représente le rapport entre la pression en distalité d'une sténose coronaire versus la pression aortique. La décision de traiter une lésion coronaire modérée en salle d'angiographie se prend sur base du FFR. Le calcul du FFR en CT coronaire utilise l'application de la modélisation informatique de la dynamique des fluides. Par conséquent, le CT-

FFR offre une évaluation anatomique et physiologique des lésions coronaires. Par ailleurs l'essai PLATFORM (*Prospective Longitudinal Trial of FFR-CT Outcome and Resource Impacts*) a démontré que le CT-FFR est associé à une diminution de 61 % du nombre des patients référés vers la coronarographie par rapport à la prise en charge standard<sup>11</sup>. Ces résultats intéressants sont toutefois à pondérer par le coût exorbitant de cette technique non remboursée réduisant son usage courant. De plus, le CT-FFR est obtenu uniquement en partageant les données du scanner sur une plateforme en ligne et utilise un algorithme propriétaire qui n'est pas librement disponible.

Le « *gold standard* » diagnostique des syndromes coronaires chroniques est la coronarographie avec éventuellement une évaluation hémodynamique par FFR des sténoses entre 40-90 %<sup>12</sup>. Les recommandations de 2019 ont également remonté la classe de recommandation (IIa) pour les mesures de débit coronaire et de résistances de la circulation coronaire en cas de réseau épicaudique sain et suspicion d'atteinte de la microcirculation<sup>13</sup>.

Chez les patients asymptomatiques, seuls les patients diabétiques de plus de 40 ans tirent bénéfice d'un dépistage coronaire systématique par tests fonctionnels de recherche d'ischémie ou par CT coronaire<sup>2</sup>. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'étude qui démontre l'intérêt pronostique chez les patients non diabétiques, asymptomatiques, pris en charge sur base de tests de dépistage coronaire non invasifs. Néanmoins, cette proposition de prise en charge doit être adaptée au contexte de chaque patient.

## RAPPELS SUR LE PLAN THÉRAPEUTIQUE

Le traitement médical des syndromes coronaires chroniques doit être orienté principalement sur 2 axes : contrôle des symptômes et prévention secondaire. Il n'y a pas eu d'avance notable concernant les médicaments anti-angoreux. Ils doivent être administrés progressivement :

- Première ligne : bêtabloqueurs, inhibiteurs des canaux calciques, dérivés nitrés ;
- Deuxième ligne : ranolazine et ivabradine.

Les bêtabloqueurs ont démontré une diminution de la mortalité et des événements cardiovasculaires dans les syndromes coronaires chroniques associés à une dysfonction ventriculaire gauche<sup>14</sup>, mais les autres médicaments anti-angoreux n'ont pas démontré d'impact sur le pronostic.

La prévention secondaire inclut le traitement antithrombotique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. En cas de syndrome coronaire chronique ayant bénéficié d'un stenting coronaire, le traitement antithrombotique consiste en aspirine à vie et clopidogrel<sup>15</sup>, le seul inhibiteur des récepteurs P2Y<sub>12</sub> remboursé en Belgique dans cette indication, pendant une période standard de 6 mois, à ajuster selon le contexte global du patient et la balance des risques ischémique et hémorragique<sup>16</sup>. La décision d'interrompre, d'arrêter ou de poursuivre le clopidogrel

au-delà d'un an après stenting coronaire doit se faire en accord avec le médecin qui a réalisé la coronarographie initiale chez le patient. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont recommandés en association avec un traitement par double antiagrégation plaquettaire ; cette recommandation se base sur une littérature qui montre une diminution des événements hémorragiques digestifs sous IPP<sup>17</sup>. Notons que l'oméprazole et l'ésoméprazole inhibent le CYP2C19, ce qui pourrait diminuer l'effet pharmacologique du clopidogrel. Malgré l'absence d'impact clinique démontré, l'ESC continue en 2019 à recommander d'éviter cette association<sup>17</sup>.

Le traitement de prévention secondaire inclut toutes les classes médicamenteuses destinées à contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie), afin d'atteindre des seuils beaucoup plus bas que la population générale. L'arrêt du tabac et atteindre un indice de masse corporelle inférieure à 25 kg/m<sup>2</sup> devraient être vivement conseillés et le patient soutenu dans les démarches nécessaires. L'utilisation du traitement hormonal substitutif n'est plus recommandé en prévention des événements cardiovasculaires chez les femmes ménopausées étant donné les multiples essais randomisés ne mettant pas en évidence d'effet sur le pronostic, voire une augmentation du risque de coronaropathie<sup>18</sup>.

Le volet principal du traitement des syndromes coronaires chroniques est la revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou pontages coronaires. La revascularisation est le traitement anti-angoreux le plus efficace et il diminue les événements cardiovasculaires, même si l'impact sur la mortalité reste marginal. Par exemple, l'étude FAME 2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*) à 5 ans a démontré, sur 888 patients avec syndromes coronaires chroniques, que l'angioplastie coronaire des sténoses hémodynamiquement significatives par évaluation FFR (< 0,80) entraîne une diminution de 54 % d'un critère composite incluant la mortalité, les infarctus du myocarde ou les revascularisations urgentes par rapport au traitement médical (13,9 % contre 27,0 % ; Hazard Ratio [HR] 0,46 ; IC à 95 %, 0,34 à 0,63 ; P<0,001) porté principalement par les revascularisations alors que la mortalité restait équivalente<sup>19</sup>. Une méta-analyse récente réalisée sur 2.400 patients avec syndromes coronaires chroniques suivis pendant une durée médiane de 35 mois a mis en évidence une diminution de 38 % du critère composite (infarctus du myocarde ou mortalité) dans le groupe traité par angioplastie coronaire guidée par FFR versus traitement médical) (HR 0,72, IC à 95 % 0,54-0,96 ; P = 0,02) mais encore une fois avec une neutralité sur la mortalité seule<sup>20</sup>.

Sur base de cette littérature récente décrite ici de manière abrégée, les recommandations 2019 de l'ESC soutiennent une indication moins restrictive de revascularisation dans le cadre des syndromes coronaires chroniques.

## NOUVEAUTÉS SUR LE PLAN THÉRAPEUTIQUE

En 2021, l'ESC a émis des nouvelles recommandations sur la prévention cardiovasculaire, y compris dans le cadre des syndromes coronaires chroniques. L'amélioration de la prévention secondaire des syndromes coronaires chroniques est due surtout au resserrement des critères de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et pour y arriver, la mise en œuvre des nouvelles molécules. Les objectifs à atteindre avec le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire sont repris de manière très schématique dans le tableau<sup>21</sup>.

Il y a eu dernièrement des avancées pour le traitement de l'hypercholestérolémie dans le cadre des syndromes coronaires chroniques. Les inhibiteurs de PCSK9 ont démontré leur efficacité dans la réduction du taux de LDL cholestérol et également une amélioration de la morbi-mortalité cardiovasculaire : evolocumab dans l'étude FOURIER<sup>22</sup> et alirocumab dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES<sup>23</sup>. Ces molécules sont remboursées en

Belgique en prévention secondaire pour un LDL cholestérol à plus de 100 mg/dl malgré un traitement par statines et ezetimibe. Plus récemment, l'inclisiran et l'acide bempédoïque ont été mentionnées dans les recommandations 2021 de prévention cardiovasculaire sans niveau de recommandation formulé en raison de l'absence d'étude de leur impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire à l'heure actuelle<sup>21</sup>. L'acide bempédoïque diminue la synthèse hépatique de cholestérol et a montré une diminution de 17 % du taux de LDL cholestérol à 12 semaines par rapport au placebo<sup>24</sup>. Les résultats de l'étude sur la morbi-mortalité cardiovasculaire de l'acide bempédoïque sont attendus pour fin 2022. Cette molécule est remboursée en Belgique depuis février 2022 en prévention secondaire si le LDL cholestérol reste supérieur à 55 mg/dl malgré un traitement par statines et ezetimibe et présente l'avantage d'être administré par voie orale.

### Tableau

Les objectifs des facteurs de risque cardiovasculaire à atteindre dans le cadre de la prévention secondaire.

Facteur de risque cardiovasculaire	Objectif à atteindre dans la prévention secondaire	Classe médicamenteuse
Hypercholestérolémie	LDL cholestérol < 55 mg/dL et une diminution de >50 % par rapport au baseline. Un LDL cholestérol encore plus bas (< 40 mg/dL) pourrait être envisagé en cas de survenue de 2 événements cardiovasculaires en 2 ans.	Statines, ezetimibe, inhibiteurs de PCSK9, acide bempédoïque, inclisiran.
Hypertension artérielle	TA à 120-130/80 mmHg chez les patients < 70 ans. TA < 140/80 mmHg chez les patients ≥ 70 ans, voire 120-130/80 mmHg si bonne tolérance.	A préférer les inhibiteurs d'enzyme de conversion ou les sartans en cas de diabète, étant donné leur effet bénéfique sur la néphropathie diabétique.
Diabète sucré	HbA1c < 7,0 %.	A préférer les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et analogues de l'hormone <i>glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1).

L'inclisiran est un ARN interférant qui inhibe la synthèse de PCSK9 et qui a montré une diminution de 50-55 % du taux de LDL cholestérol.<sup>25</sup> Cette molécule est remboursée en Belgique depuis mai 2022 en prévention secondaire si le LDL cholestérol reste supérieur à 100 mg/dl malgré un traitement par statines et ezetimibe. Les résultats de l'étude sur la morbi-mortalité cardiovasculaire de l'inclisiran sont attendus pour 2023.

L'icosapentéthyle est un acide gras oméga-3 qui a montré une diminution d'environ 25 % de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients à haut risque ischémique<sup>26</sup> et il apparaît dans les recommandations 2021 sur la prévention cardiovasculaire (classe de recommandation IIb) chez les patients à haut risque ischémique avec hypertriglycéridémie. Par contre, cette étude montre également que l'icosapentéthyle est associé à une augmentation des épisodes de fibrillation auriculaire *de novo* et des hémorragies majeures<sup>26</sup>. Cette molécule n'est pas disponible en Belgique.

Dans le traitement du diabète dans le cadre des syndromes coronaires chroniques, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)<sup>27</sup> et les analogues de l'hormone *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)<sup>28</sup> ont montré une diminution de la mortalité et des événements cardiovasculaires avec en plus un effet bénéfique sur le pronostic rénal. Par contre, la metformine n'a pas été étudiée dans ce contexte. Par conséquent, le traitement antidiabétique recommandé en première ligne, dans le cadre des syndromes coronaires chroniques, comprend les inhibiteurs SGLT2 et les analogues GLP-1, la metformine venant en 2<sup>ème</sup> ligne.

L'étude PEGASUS-TIMI 54, publiée en 2015, a mis en évidence que la poursuite d'une double anti-agrégation plaquettaire au-delà d'un an après un syndrome coronaire aigu avec ticagrelor 60 mg deux fois par jour s'associe à une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus myocardique ou de l'accident vasculaire cérébral (AVC) (HR 0,84 ; IC à 95 % 0,74-0,95 ; P=0,004), ce qui a justifié le remboursement

en Belgique du ticagrelor 60 mg dans ces situations<sup>29</sup>. Depuis lors, plusieurs publications ont alarmé du risque hémorragique. Un article de 2021 reposant sur l'analyse de la cohorte initiale de l'étude PEGASUS-TIMI 54 ayant bénéficié d'un stenting coronaire, a mis en évidence une augmentation de plus de 2,5 fois des hémorragies majeures avec l'utilisation du ticagrelor 60 mg à plus d'un an (HR 2,45 ; IC à 95 %, 1,71-3,50 ; P<0,001)<sup>30</sup>. En conséquence, le ticagrelor 60 mg n'est plus disponible en Belgique depuis décembre 2021.

Suivant la publication de l'étude COMPASS en 2017, le rivaroxaban 2,5 mg est disponible en Belgique depuis avril 2020 en prévention secondaire, en association avec l'aspirine chez des patients avec une coronaropathie ou une artériopathie périphérique à haut risque d'événements ischémiques. Cette étude a montré une diminution de 26 % de la mortalité cardiovasculaire, infarctus de myocarde ou AVC (RR, 0,76 ; IC à 95 %, 0,66 à 0,86 ; P<0,001) sous l'association rivaroxaban 2,5 mg avec aspirine versus aspirine seule<sup>31</sup>. Le prix à payer était un risque plus important d'hémorragies non mortelles. Une méta-analyse récente a mis en évidence que parmi les différentes stratégies antithrombotiques disponibles dans le cadre des syndromes coronaires chroniques à haut risque d'événements ischémiques, l'association de rivaroxaban 2,5 mg 2 fois par jour avec l'aspirine semble l'option la plus favorable à la fois sur la réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires et sur la survenue d'hémorragies majeures<sup>32</sup>.

Une revue systématique de la littérature de 2019 ne met pas en évidence de différences d'efficacité entre les différentes classes médicamenteuses pour le traitement anti-angoreux<sup>33</sup>, le plus efficace étant la revascularisation myocardique. ORBITA (*Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy or Angioplasty in stable angina*) est un essai clinique récent réalisé sur 200 patients avec syndromes coronaires chroniques et atteinte coronaire monotronculaire, randomisés pour bénéficier d'une angioplastie coronaire ou d'une procédure placebo en plus du traitement médical optimal. Le suivi à 6 semaines n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes pour la tolérance à l'effort<sup>34</sup>. C'est le premier essai clinique ayant étudié l'angioplastie coronaire contre une procédure placebo en analogie avec la recherche pharmacologique. Cependant, des complications hémorragiques dans le groupe placebo ont été décrites, ainsi que des complications lors du passage du guide coronaire ayant nécessité une angioplastie en urgence. Ces complications ont justifié les critiques éthiques adressées ultérieurement. Pour cette raison, à l'heure actuelle, ORBITA reste la seule étude ayant comparé l'angioplastie coronaire contre une procédure placebo. Par ailleurs, les résultats de l'étude ORBITA n'ont pas influencé les recommandations 2019 de l'ESC sur la prise en charge des syndromes coronaires chroniques en raison du faible nombre de patients inclus et du suivi à court terme.

Plus récemment, l'essai clinique ISCHEMIA réalisé sur presque 5.200 patients avec syndromes coronaires chroniques, suivis durant une période médiane de 3,2

ans, n'a pas mis en évidence de différence entre une stratégie d'emblée interventionnelle par angioplastie coronaire versus traitement médical en termes de mortalité cardiovasculaire, infarctus de myocarde, revascularisation urgente, insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque réanimé (16,4 % vs 18,2 %)<sup>35</sup>. Cette étude a fait l'objet de multiples discussions et débats lors des congrès, mais ses résultats doivent être interprétés avec réserve étant donné l'inclusion de patients avec angor stable depuis plusieurs mois, survenant lors des efforts physiques soutenus dans plus de 95 % des cas. De plus, les critères d'exclusion reprenaient la plupart des indications actuelles de revascularisation myocardique : atteinte du tronc commun démontrée au CT coronaire, insuffisance rénale chronique et une fraction d'éjection du ventricule gauche à moins de 35 %. Presque 25 % des patients randomisés dans le groupe avec stratégie conservatrice ont dû bénéficier d'une angioplastie coronaire et ont donc été inclus finalement dans le groupe invasif. D'autre part, 20 % des patients randomisés dans le groupe invasif n'ont pas bénéficié d'une angioplastie coronaire, en raison de l'absence de sténose coronaire significative. Il faut également préciser qu'une partie des événements cardiovasculaires sont survenus sur des plaques d'athérosclérose non obstructives qui deviennent instables. Par contre, il est intéressant de noter que vers la fin de la période de suivi de cette cohorte, on observe une tendance à une augmentation des infarctus du myocarde dans le groupe traité de manière conservatrice versus le groupe traité par angioplastie coronaire, malgré la prise en compte des infarctus myocardique péri-procéduraux. Une étude secondaire de la cohorte ISCHEMIA a mis en évidence de façon claire l'efficacité impressionnante de l'angioplastie coronaire dans l'amélioration de la clinique d'angor par rapport au traitement médical<sup>36</sup>. Cette étude aura probablement un effet sur les prochaines recommandations, annoncées en 2024, concernant les patients avec syndrome coronaire chronique à bas risque d'évoluer vers un syndrome coronaire aigu.

La revascularisation myocardique a un impact marginal sur la mortalité, mais est le traitement anti-angoreux le plus efficace et diminue les événements cardiovasculaires. L'impact positif de l'angioplastie coronaire sur la symptomatologie et le confort de vie est bien démontré et justifie à nos yeux la préférence à la revascularisation chez le patient symptomatique. Il ne faut pas sous-estimer les coronaropathies critiques détectables uniquement par la coronarographie.

La discussion sur le choix de l'angioplastie ou des pontages comme moyen de revascularisation coronaire dépasse le but de cette revue de la littérature, néanmoins il faut mentionner l'étude FAME 3 en 2022, qui a démontré un bénéfice à un an des pontages coronaires dans les situations d'atteinte coronaire tritronculaire très complexe (score Syntax >22) par rapport à l'angioplastie coronaire guidée par FFR, en termes de mortalité globale, infarctus de myocarde, accident vasculaire cérébral ou revascularisation non planifiée (6,9 % vs 10,6 %, HR, 1,5 ; IC à 95 %, 1,1 à 2,2)<sup>37</sup>.

Cette étude est la première à démontrer l'incapacité du FFR à contrebalancer les résultats similaires des études préalables comparant les pontages coronaires versus l'angioplastie dans la revascularisation des atteintes coronaires complexes.

Le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose représente un domaine de recherche très actif ces dernières années. L'essai clinique LoDoCo2 réalisée sur plus de 5.500 patients avec syndromes coronaires chroniques, suivis pour une durée médiane de 29 mois, a montré que l'association de colchicine 0,5 mg en plus du traitement optimal habituel diminue de 31 % le risque de mortalité cardiovasculaire, infarctus de myocarde, AVC ou revascularisation non planifiée par rapport au groupe placebo (HR, 0,69 ; IC à 95 %,

0,57 à 0,83 ;  $P < 0,001$ )<sup>38</sup>. Par contre, il n'y a pas de différence de mortalité globale, voire même un taux de mortalité non cardiovasculaire plus élevé dans le groupe colchicine<sup>38</sup>. Ces nouvelles données ont justifié l'introduction de la colchicine dans les syndromes coronaires chroniques avec récurrence d'événements cardiovasculaires malgré un traitement optimal (classe de recommandation IIb). L'utilisation de la colchicine dans les syndromes coronaires chroniques doit être modulée selon le risque d'événements ischémiques du patient et cette évaluation doit être réalisée en concertation avec le cardiologue traitant, compte tenu des données qui suggèrent une mortalité non cardiovasculaire plus importante associée à l'utilisation à long terme de la colchicine.

## CONCLUSION

Cet article est une revue de la littérature sur les syndromes coronaires chroniques, anciennement appelée maladie coronaire stable.

Les principales nouveautés diagnostiques incluent :

- L'épreuve d'effort n'est plus recommandée comme examen de dépistage coronaire étant donné son infériorité en termes de performance diagnostique par rapport aux autres tests de dépistage coronaire ;
- L'utilisation du CT coronaire comme dépistage coronaire non invasif s'associe à une réduction de 31 % du taux annuel d'infarctus du myocarde, probablement en raison de l'optimisation du traitement médical par prise de conscience de la coronaropathie et un taux plus important de revascularisation myocardique.

La principale avancée thérapeutique dans la prévention secondaire des syndromes coronaires chroniques est due surtout au resserrement des critères de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et pour y arriver, la mise en œuvre des nouvelles molécules incluant les inhibiteurs de PCSK9, l'acide bempédoïque et l'inclisiran ;

- Une méta-analyse récente a mis en évidence que l'association d'aspirine et rivaroxaban 2,5 mg a le meilleur profil global en termes de réduction de morbi-mortalité cardiovasculaire et d'hémorragies majeures dans les syndromes coronaires chroniques à haut risque ischémique ;
- La colchicine peut être utilisée dans les syndromes coronaires chroniques avec récurrence des événements cardiovasculaires malgré un traitement optimal.

Aucun essai clinique y compris la récente étude ISCHEMIA incluant les dernières recommandations en matière de dépistage et de traitement médicamenteux n'a pu démontrer un impact significatif du traitement de revascularisation myocardique sur la mortalité dans le cadre des syndromes coronaires chroniques par rapport au traitement médical optimal seul, alors que l'apport de la revascularisation sur le confort de vie est avéré.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
2. 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;41(3):407-77.
3. Fu B, Wei X, Lin Y, Chen J, Yu D. Pathophysiologic Basis and Diagnostic Approaches for Ischemia With Non-obstructive Coronary Arteries: A Literature Review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:731059.
4. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M *et al.* Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2018;379(10):924-33.
5. 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; 20(11):1198-207.
6. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS *et al.* The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3322-30.
7. Bittencourt MS, Hulthen EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF *et al.* Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2016;9(4):e004419.
8. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet.* 2015;385(9985):2383-91.
9. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C *et al.* Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1100-7.



10. Khav N, Ihdahid AR, Ko B. CT-Derived Fractional Flow Reserve (CT-FFR) in the Evaluation of Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ.* 2020;29(11):1621-32.
11. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA *et al.* Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRCT: outcome and resource impacts study. *Eur Heart J.* 2015;36(47):3359-67.
12. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001.
13. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S *et al.* Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2841-55.
14. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD *et al.* B-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):247-52.
15. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD005158.
16. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH *et al.* Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2211-21.
17. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW *et al.* Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(23):1708-13, 1713a-1713b.
18. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6):523-34.
19. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL *et al.* Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-9.
20. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuehler M *et al.* Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2019;40(2):180-6.
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37.
22. 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; 376(18):1713-22.
23. 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;379(22):2097-107.
24. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT *et al.* Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(18):1780-8.
25. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19.
26. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB *et al.* Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
27. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9.
28. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
29. 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;372(19):1791-800.
30. Bergmark BA, Bhatt DL, Steg PG, Budaj A, Storey RF, Gurmu Y *et al.* Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Coronary Stenting in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17):e020446.
31. 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;377(14):1319-30.
32. Zhu H, Xu X, Fang X, Ying F, Song L, Gao B *et al.* Efficacy and Safety of Long-Term Antithrombotic Strategies in Patients With Chronic Coronary Syndrome: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019184.
33. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F *et al.* Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J.* 2019;40(2):190-4.
34. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J *et al.* Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31-40.
35. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE *et al.* Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407.
36. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y *et al.* Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1408-19.
37. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L *et al.* Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2022;386(2):128-37.
38. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ *et al.* Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47.

Travail reçu le 11 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 30 juin 2022.

**CORRESPONDANCE :**

**G. PINTEA BENTEA**  
**CHU Brugmann**  
**Service de Cardiologie**  
**Place A. Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles**  
**E-mail : Georgiana.PINTEABENTEA@chu-brugmann.be**