

Augmentation constante du nombre d'angioplasties coronaires par habitant : réalité épidémiologique d'une maladie non maîtrisée ou dérive de nos pratiques de soins ?

Pierre Vladimir Ennezat¹, Marie-Christine Malergue², Daniel Czitrom³, Sylvestre Maréchaux⁴, Olivier Tricot⁵, Thierry H. Le Jemtel⁶, André Vincentelli⁷

¹ Service de cardiologie, CHU de Grenoble-Alpes, France
<ennezat@yahoo.com>

² Institut Cœur Effort Santé, Paris, France

³ Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France

⁴ Service de Cardiologie, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, France

⁵ Service de Cardiologie, Hôpital de Dunkerque, France

⁶ Tulane University Heart & Vascular Institute, New Orleans, Louisiane, États-Unis

⁷ Département de chirurgie cardiovasculaire, CHRU de Lille, France

En France, les dépenses courantes de santé représentaient, en 2016, 266,6 milliards par an. Par ailleurs, les complications induites par les thérapeutiques seraient devenues la troisième cause de morbidité après les maladies cardiovasculaires et les cancers. La première angioplastie coronaire percutanée est réalisée en 1977. Le pronostic du syndrome coronaire aigu a été radicalement transformé par l'angioplastie coronaire et les puissants traitements antiplaquettaires. En 2014, environ 226 angioplasties coronaires/100 000 habitants sont recensées en France, la majorité des procédures étant effectuées en situation de maladie coronaire stable, alors qu'aucune étude randomisée n'a démontré à ce jour, dans ce cadre, la supériorité de l'angioplastie coronaire sur un traitement médical optimal en termes de mortalité ou de survenue d'infarctus du myocarde. Le bénéfice d'un dépistage systématique de la maladie coronaire chez les patients asymptomatiques avec fonction ventriculaire normale, diabétiques ou non, n'est pas non plus démontré. Surdiagnostic et surtraitement contribuent, au moins en partie, à l'augmentation constante du nombre de stents par habitant. Dans l'attente des résultats de l'essai prospectif randomisé international ISCHEMIA, des mesures « fortes » de prévention cardiovasculaire – incluant la lutte contre la sédentarité, le tabagisme et la « malbouffe » – sont nécessaires au niveau de la population. Enfin, une meilleure rationalisation de l'offre de soins et de la tarification à l'acte, ainsi qu'une régulation de la prescription des actes devraient être mises en place de façon urgente par les gouvernements sous peine d'une faillite définitive de notre système de santé.

Mots clés : maladie coronaire stable, angioplastie coronaire, stent coronaire, traitement médical optimal, dépistage de la maladie coronaire, surdiagnostic, surtraitement, iatrogénie, dépenses de santé

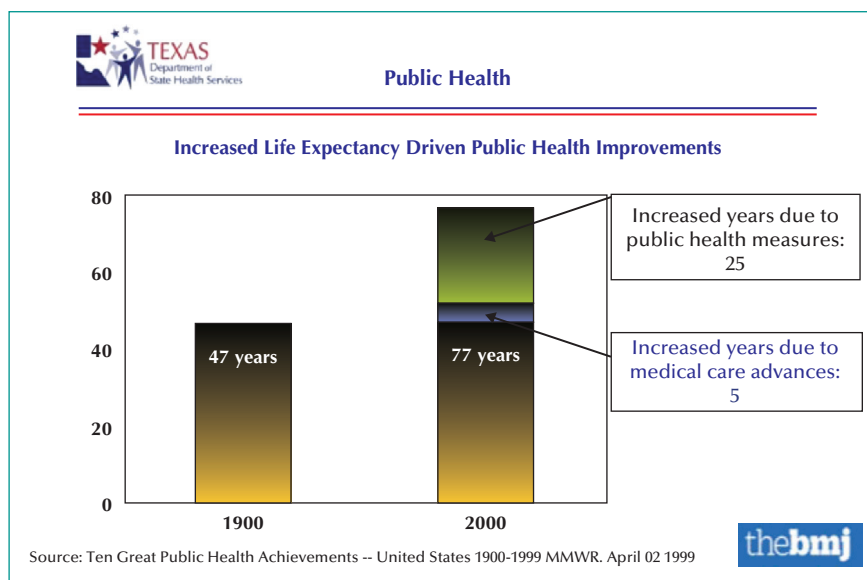


Figure 1. Diapositive issue d'une conférence du Dr Fiona Godlee, éditeur en chef du *British Medical Journal* (third annual Elizabeth Blackwell Public Lecture, Université de Bristol, 10 octobre 2016).

En France, les dépenses courantes de santé (DCS) – qui comprennent les soins, transports, indemnités journalières, soins de longue durée, prévention, recherche, gestion, etc. – représentaient, en 2001, 148 milliards d'euros (un peu plus de 10 % du produit intérieur brut à l'époque). En 2016, ces DCS étaient de 266,6 milliards (12 % du PIB) dont 34 milliards pour les médicaments consommés en ville [1]. En regard, l'espérance de vie n'a augmenté que de façon modeste : environ 750 millions d'euros sont dépensés par semaine de vie gagnée. Les dépenses de santé par habitant sont, en France, 15 % supérieures à la moyenne des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), suggérant que nous pourrions nous trouver sur une asymptote de la relation coût des soins de santé/gain d'espérance de vie. La qualité de vie ne s'est pas améliorée proportionnellement, malgré les efforts fournis en matière de soins de suite, de réadaptation, de soutien et d'éducation thérapeutique. L'espérance de vie augmente donc à un rythme moins soutenu que prévu et ce pour un coût exorbitant. De surcroît, la quantité de vie en étant malade ou avec perte de mobilité fonctionnelle augmente également [2]. Il est important de rappeler que, si l'espérance de vie à la naissance a crû de 62 % (de 47,3 à 76,8 ans) entre 1900 et 2000, les progrès de la médecine ont permis un gain de cinq années, tandis que les autres vingt-cinq années acquises sont en fait liées à des actions fondamentales de santé publique (eau potable, hygiène, nutrition, ceinture de sécurité, sécurité au travail, déclin du tabagisme, etc.¹)

(figure 1). Par ailleurs, les complications induites par les thérapeutiques pharmacologiques (en partie liées à une polymédication excessive, associée à des interactions non anticipées) ou procédurales (interventions chirurgicales ou percutanées, implantation de matériels, etc.), appropriées ou non (couramment rassemblées sous le terme de iatrogénie) seraient devenues la troisième cause de morbidité après les maladies cardiovasculaires et les cancers [3].

Traitement percutané de la maladie coronaire : une success story

Il y a quarante ans, débutait l'histoire du traitement percutané de la maladie coronaire. Andreas Gruentzig a réalisé la première angioplastie coronaire percutanée le 16 septembre 1977 à Zurich (Suisse). En France, la première angioplastie coronaire est réalisée par Jean-Léon Guermontprez à l'hôpital de Versailles le 7 janvier 1979. La première endoprothèse coronaire est implantée par Jacques Puel, à Toulouse, le 28 mars 1986. Ferdinand Kiemeneij effectue la première angioplastie par voie radiale en 1992 à Amsterdam. Le premier stent actif est implanté à Sao Paulo par Eduardo Souza en mars 2000. Le chiffre d'affaires du marché mondial des stents coronaires était de 10,6 milliards de dollars en 2016 (figure 2).

En 2014, environ 226 angioplasties coronaires/100 000 habitants sont recensées en France, représentant 88 % des procédures de revascularisation coronaire, les 12 % restant représentant les pontages

¹ <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056796.htm>

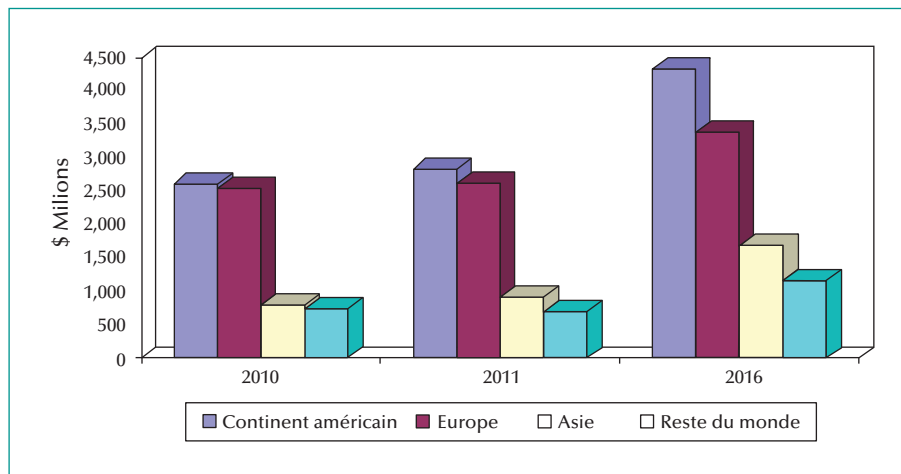


Figure 2. Illustration du chiffre d'affaires des industries de dispositifs médicaux lié à l'activité d'angioplastie coronaire.

chirurgicaux effectués par les chirurgiens cardiaques. Le taux standardisé sur la structure d'âge de la population de personnes hospitalisées pour un infarctus du myocarde était de 91 pour 100 000 habitants en France en 2013 – ce qui signifie que la majorité des procédures (226 – 91, soit 135) est effectuée dans le cadre de la maladie coronaire stable [4]. En 2009, si nous regardons les chiffres annuels des angioplasties, en les rapportant à l'incidence standardisée de la maladie, la France est, en Europe, le plus gros utilisateur de l'angioplastie, avec un taux qui dépasse de 60 % celui de l'Allemagne, et qui est plus du double de ceux de la Belgique, des Pays-Bas ou de l'Italie. Par ailleurs, on note des disparités entre les pratiques des établissements du secteur privé et ceux du secteur public, ainsi qu'entre les établissements situés au Sud de la France et ceux des autres régions (davantage de vaisseaux dilatés par acte dans les établissements privés et particulièrement ceux situés au Sud²). L'introduction de la tarification à l'activité (T2A), associée à une survalorisation des actes techniques, s'est traduite par une inflation des actes dans l'ensemble des établissements de santé. Enfin, le maillage territorial en cardiologie interventionnelle, probablement trop dense en France (en 2014 : 606 actes en moyenne par centre en France, contre plus de 1 500 au Danemark), incite à une augmentation des actes invasifs afin de rester au-dessus des seuils minimaux d'activité, et de justifier l'existence des nombreux centres de cardiologie interventionnelle aussi bien privés que publics. Un système initialement prévu pour maintenir un haut niveau de technicité a par conséquent généré une course au nombre de cas pour conserver le « bon chiffre » et pour des raisons évidentes de revenus. Cette course aux actes est illustrée par plusieurs registres américains. Un

large registre américain de près de 400 000 patients met en évidence la faible rentabilité de la coronarographie diagnostique programmée (absence de maladie coronaire dans 39 % des cas) telle qu'elle est pratiquée [5]. En outre, un registre du Medicare (23 887 patients) a montré que plus de la moitié des patients (55,5 %) n'avaient pas bénéficié d'un test d'ischémie myocardique avant la réalisation d'une angioplastie coronaire programmée [6]. Une étude médico-économique, sur plus de 7 millions de bénéficiaires du Medicare pris en charge dans 5 635 cabinets de cardiologie, montre que l'augmentation de la prescription d'actes se traduit par une augmentation des hospitalisations pour la réalisation des actes invasifs et des procédures de revascularisation ou d'électrophysiologie (odds ratio [OR] de 1,09 [1,09-1,10]) sans amélioration de la mortalité (OR = 1,00 [0,99-1,00]), suggérant que l'efficacité de la prise en charge des patients ambulatoires constitue une cible potentielle d'amélioration [7].

Une « épidémie » de maladie coronaire liée à des changements environnementaux ?

La prévalence des maladies cardio-vasculaires et le nombre d'hospitalisations pour maladies coronaires ne font que croître en dépit d'une augmentation constante des prescriptions de statines, de médicaments antihypertenseurs, d'hypoglycémifiants, d'antiagrégants plaquettaires et des procédures de revascularisations. Depuis les années soixante-dix 1970, la consommation du tabac a beaucoup diminué, grâce à l'augmentation de son prix (figure 3) et aux campagnes de sensibilisation ; elle reste cependant encore trop élevée en France par rapport aux autres pays de l'OCDE (un paquet de cigarettes coûte en moyenne

² http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/235e5f608d757c81db055c84e61b7463.pdf

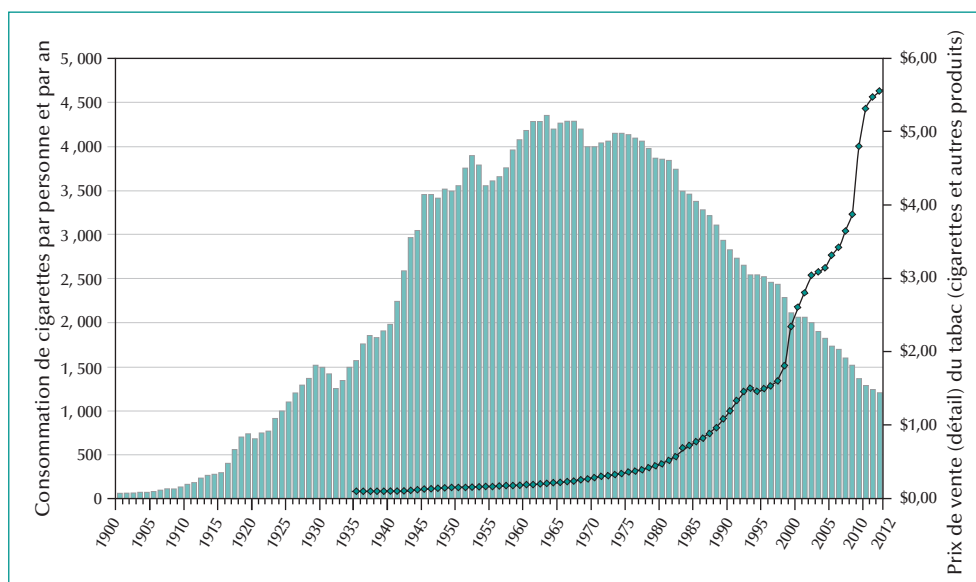


Figure 3. Chute de la consommation de tabac concomitante de l'augmentation du prix de vente des cigarettes aux États-Unis.

16 euros en Australie)³. Outre le vieillissement de la population, facteur de risque majeur non modifiable de maladies cardiovasculaires, la sédentarité a considérablement augmenté avec la croissance du nombre de voitures par foyer, le développement des transports, du télétravail, du commerce en ligne, etc. Ainsi, l'interpellation de la Fédération française de cardiologie est particulièrement éloquent : « En 1971, un collégien courait 600 m en 3 min, aujourd'hui pour cette même distance, il lui en faut 4 ! ». L'impact du stress et de la pollution est encore mal évalué.

L'étude des sept pays (Seven Countries Study) lancée en 1958 par Ancel Keys a conduit les sociétés savantes à recommander une alimentation appauvrie en graisses (*low fat food American Heart Association certified*) [8]. L'industrie alimentaire a, dans le même temps, procédé au remplacement des graisses alimentaires par davantage d'hydrates de carbone raffinés et de sucre [8]. Un régime riche en sucres (plus de 25 % des apports caloriques) multiplie par 2,7 la mortalité cardiovasculaire par rapport à un régime pauvre en sucres (moins de 10 % des apports caloriques) [9]. Le modèle (quasiment « expérimental ») de la Polynésie française, où le diabète est devenu un problème majeur de santé publique, en est un triste exemple avec un doublement des cas entre 2001 et 2012⁴. Au total, sédentarité et *switch* nutritionnel ont largement contribué à l'augmentation vertigineuse de l'incidence de l'obésité

et de ses complications diverses et variées (cardiaques, respiratoires, rénales, orthopédiques, psychologiques, etc.), du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle et par conséquent de la maladie athérothrombotique dans le monde.

Existe-t-il un bénéfice à effectuer une revascularisation précoce en cas de maladie coronaire stable ?

L'athérosclérose peut être considérée comme une maladie inflammatoire qui résulte de relations complexes entre notamment l'endothélium, les particules de cholestérol lié aux lipides de faible densité (LDL-c), petites et denses, les cellules musculaires lisses, les lymphocytes et les macrophages. De multiples facteurs de risque de la maladie athérothrombotique ont été identifiés comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies mais aussi la génétique – encore sous-estimée –, l'alimentation, le stress, les maladies inflammatoires, le mode de vie ou la pollution industrielle. Les plaques instables présentent un cœur lipidique riche en cellules inflammatoires sécrétant cytokines et protéases avec des triggers potentiels variés (infectieux, autoantigènes, molécules pro-inflammatoires, etc.) pouvant conduire à une rupture de plaque qui, malheureusement, à l'heure actuelle, est imprévisible. Le sous-endothélium exposé au flux sanguin précipite l'agrégation plaquettaire et la thrombose coronaire. Les sténoses coronaires serrées, le plus souvent liées à des plaques stables, provoquent une angine de poitrine ou une ischémie silencieuse. L'étude PROS-

³ <https://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/Panorama-de-la-sant%C3%A9-2017-Indicateurs-de-l-OCDE-Quelles-le%C3%A7ons-pour-la-France.pdf>

⁴ <http://www.cps.pf/espace-assure/promotion-de-la-sante/le-diabete-en-polynesie-francaise-0>

PECT (pour *prospective natural-history study of coronary atherosclerosis*) montre que seules 5 % des sténoses serrées (≥ 70 %) étaient à l'origine des récurrences d'infarctus du myocarde alors qu'environ deux tiers des lésions « coupables » (*culprit lesions*) se situaient sur des sténoses modérées. Le pourcentage moyen angiographique de sténose de la lésion coupable avant l'événement aigu était de 32 % [10]. Le corollaire est que les tests d'ischémie provoquée ne permettent pas de détecter les lésions angiographiquement « modestes » qui sont à l'origine d'une grande partie des événements coronariens aigus.

Incontestablement, le pronostic de la phase aiguë d'infarctus du myocarde a été radicalement transformé par la reperfusion en urgence (*time is muscle*), que ce soit par angioplastie primaire ou par fibrinolyse intraveineuse, lorsque l'angioplastie primaire n'est pas réalisable dans un délai raisonnable. En revanche, aucune étude randomisée n'a jusqu'à présent démontré la supériorité de la revascularisation myocardique, dans le cadre d'une coronaropathie stable, sur un traitement médical optimal (comprenant arrêt du tabac, exercice physique régulier, régime, antiagrégants plaquettaires, traitements antihypertenseurs, statines) en termes de survenue d'événements cliniques « durs », incluant mortalité ou infarctus du myocarde. En pratique, la stratégie thérapeutique de la maladie coronaire stable est souvent dictée par l'anatomie coronaire (le fameux réflexe oculo-sténotique). Pour corriger cette attitude, l'essai prospectif randomisé international en cours ISCHEMIA (pour *international study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches*⁵), qui est une évaluation prospective randomisée des stratégies interventionnelles précoces ou médicales conservatrices, enrôle environ 5 000 patients avec une ischémie myocardique documentée ≥ 10 % du myocarde ; le critère de jugement principal est un critère composite combinant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, arrêt cardiaque récupéré ou hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque. La randomisation étant réalisée avant la coronarographie diagnostique, cette étude devrait nous apporter des informations décisives.

Avant l'ère de l'utilisation systématique des stents

L'essai randomisé AVERT (1995-1996) [11] comparait atorvastatine 80 mg (n = 164) à l'angioplastie coronaire (n = 177) chez des patients coronariens stables mononoculaires ou bitronculaires avec une fraction d'éjection supérieure à 40 %. Sur une période d'observation de dix-huit mois, les patients assignés au traitement médical présentaient moins d'événements ischémiques (-36 % ; p = 0,048) (figure 4) ; 16 % des patients traités par

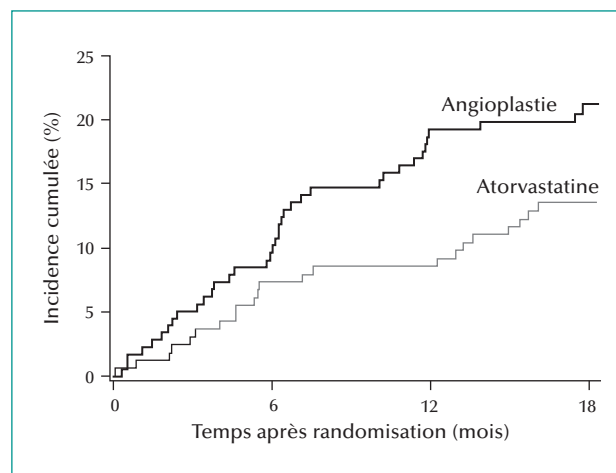


Figure 4. Essai AVERT [11].

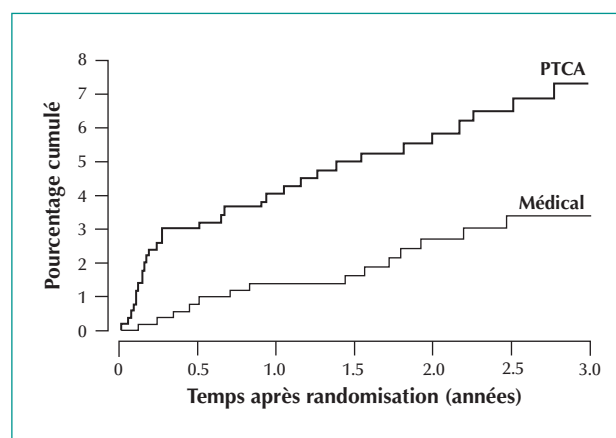


Figure 5. Essai RITA-2 [12].

angioplastie coronaire (implantation d'un stent chez 64 % des patients) présentaient des complications durant cette période.

L'essai RITA-2 montrait des résultats similaires chez 1 018 patients coronariens randomisés (suivi moyen de 2,7 ans) avec un taux de décès ou d'infarctus du myocarde de 6,3 % dans le groupe assigné angioplastie coronaire et 3,3 % dans le groupe médical (RR = 1,92 ; p = 0,02), malgré une amélioration des symptômes d'angine de poitrine dans le groupe angioplastie [12] (figure 5)

À l'ère de l'utilisation systématique des stents nus

L'étude COURAGE randomisait 2 287 patients coronariens stables avec un âge moyen de 62 ans, en vue d'évaluer le traitement médical optimal *versus* angioplastie coronaire ; aucune différence significative n'était retrouvée sur le critère primaire composite

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>

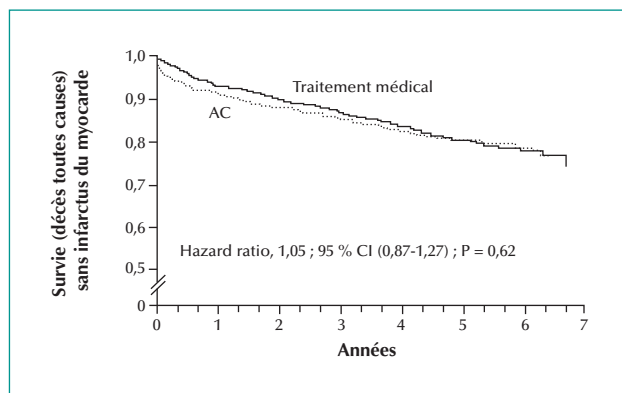


Figure 6. Essai COURAGE [13]. AC : angioplastie coronaire.

– décès/infarctus du myocarde/accident vasculaire cérébral – après un suivi médian de 4,6 ans (*figure 6*) [13]. Il faut néanmoins souligner que le taux de cross-over vers le bras angioplastie était de 32 % dans l'étude COURAGE. La proportion de patients avec une ischémie étendue ($> 10\%$) était relativement faible : seuls 33 % des patients inclus dans COURAGE avaient une ischémie $\geq 10\%$ du myocarde et 40 % des patients avaient une ischémie $< 5\%$. Les données scintigraphiques du registre du Cedars-Sinai Medical Center (10 627 patients) montrent que c'est à partir d'une charge ischémique de 10 à 15 % qu'on observe un bénéfice de la revascularisation [14].

Dans la population spécifique des patients diabétiques

L'essai BARI-2D testait l'hypothèse de l'efficacité de la revascularisation immédiate par angioplastie coronaire (stents actifs utilisés chez environ un tiers des patients) ou pontage *versus* un traitement médical optimal chez 2 368 patients diabétiques de type 2 (âge moyen 62 ans) avec un angor ou une ischémie documentée ; aucune différence n'était observée en termes de mortalité totale ou de critère composite – décès/infarctus du myocarde/accident vasculaire cérébral – après un suivi médian de 5,3 ans entre traitement médical et revascularisation (*figure 7*), sauf pour le sous-groupe revascularisation par pontages coronaires (qui avait par ailleurs les lésions coronaires les plus sévères), en termes d'événements cardiovasculaires – combinant décès cardiovasculaire ou infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral – [15]. Il faut néanmoins souligner que le taux de cross-over vers le bras revascularisation était de 42 % parmi les patients randomisés dans le bras médical dans l'étude BARI-2D.

Plus récemment, à l'ère de l'étude de la réserve coronaire

L'essai FAME-2 (888 patients randomisés) comparait, en ouvert, l'angioplastie coronaire guidée par l'étude de la réserve coronaire (FFR, pour *fractional flow reserve*)

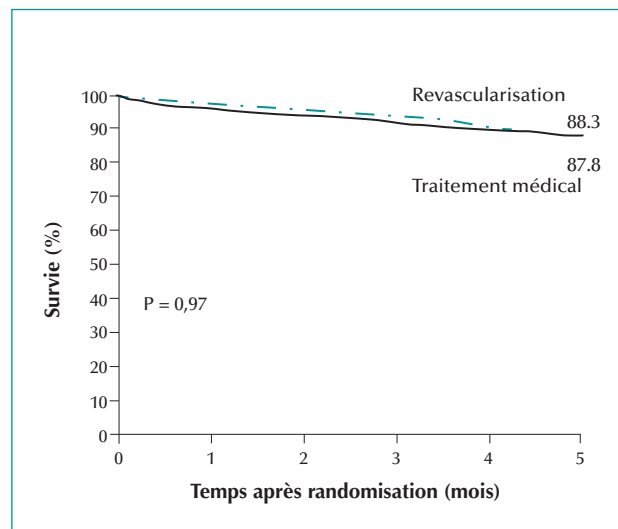


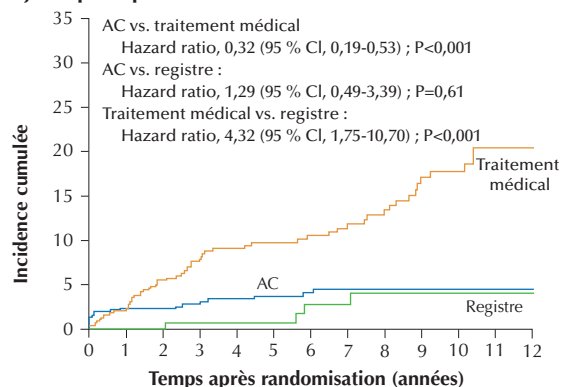
Figure 7. Essai BARI-2D [15].

au traitement médical optimal et n'a pas montré de bénéfice en termes de mortalité ou d'infarctus du myocarde : 103,1 % des patients randomisés angioplastie (en comptant les réinterventions) avaient effectivement une angioplastie et seulement 19,5 % des patients randomisés « traitement médical optimal » étaient traités aussi par angioplastie coronaire (*figure 8*) [16]. La positivité de l'essai sur le critère de jugement primaire a été basée sur le taux de revascularisation non programmée (dite urgente), plus important dans le groupe assigné au traitement médical ; 60 % (43/72) des procédures de revascularisation observées dans le groupe médical n'étaient pas en lien avec un infarctus du myocarde ou des modifications électrocardiographiques (ECG) (*tableau 1* de la référence [16]). Néanmoins, la mortalité et les taux d'infarctus du myocarde étaient similaires dans les deux groupes alors que l'utilisation de l'association aspirine/clopidogrel était plus importante dans le groupe interventionnel (près de 100 %) que dans le groupe traitement médical optimal (moins de la moitié). L'essai FAME-2 a été interrompu prématurément (enrôlement de 54 % des patients initialement prévus) en raison d'une différence observée du nombre d'événements non fatals, ce qui diminuait la puissance de l'essai et conduisait probablement à surestimer le bénéfice de la stratégie interventionnelle. On peut remarquer que le seuil ischémique de la FFR ($\leq 0,80$) utilisé dans l'étude FAME-2 est supérieur au seuil de 0,76 démontré dans les études de validation de la méthode.

Dans le groupe spécifique des patients avec artères coronaires occluses de façon chronique

Les procédures de désocclusion d'artères chroniquement occluses (CTO) sont en pleine expansion, et ce malgré leurs coûts, les risques de complications

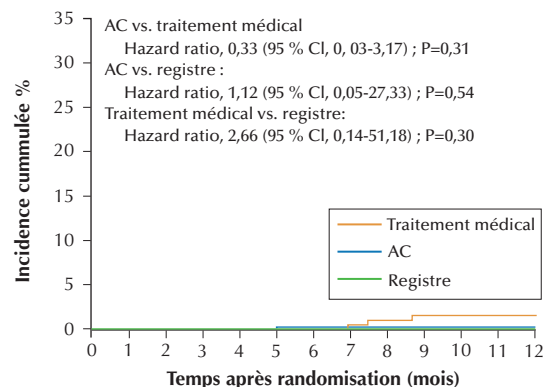
A Objectif principal



Nb de sujets à risque

Traitement médical	441	414	370	322	283	253	220	192	162	127	100	70	37
PCI	447	414	388	351	308	277	243	212	175	155	117	92	53
Registre	166	156	145	133	117	106	93	74	64	52	41	25	13

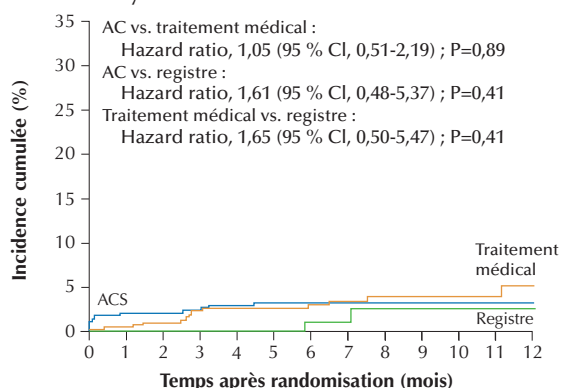
B Décès toutes causes



Nb de sujets à risque

Traitement médical	441	423	390	350	312	281	247	219	188	154	122	90	54
PCI	447	423	396	359	318	288	250	220	183	163	122	95	54
Registre	166	156	145	134	118	107	96	76	67	55	43	27	13

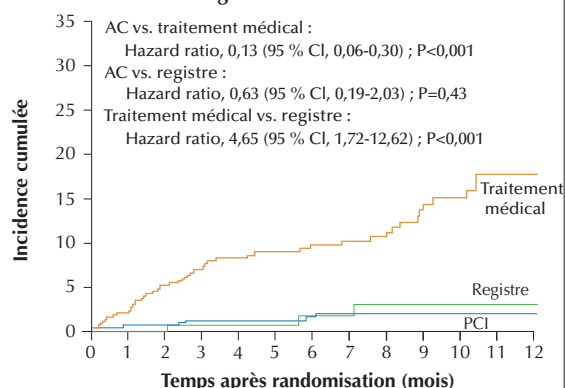
C Infarctus du myocarde



Nb de sujets à risque

Traitement médical	441	421	386	341	304	273	239	212	182	148	117	85	48
PCI	447	414	388	352	309	278	244	214	177	157	119	94	54
Registre	166	156	145	134	118	107	95	75	65	53	42	26	13

D Revascularisation en urgence



Nb de sujets à risque

Traitement médical	441	414	371	325	286	256	223	195	164	129	101	71	38
PCI	447	421	395	356	315	285	248	217	180	160	119	93	53
Registre	166	156	145	133	117	106	94	75	65	53	42	26	13

Figure 8. Essai FAME 2 [16]. AC : angioplastie coronaire.

et l'absence d'essai contrôlé démontrant formellement leur bénéfice [17, 18]. Dans l'attente d'études randomisées probantes, ces procédures complexes et coûteuses devraient être réalisées dans le cadre de registres contrôlés non industriels permettant une évaluation continue des pratiques professionnelles, de la morbidité et de la survie.

Dans le cas des lésions non coupables au décours d'un syndrome coronaire aigu

La découverte de lésions coronaires angiographiquement serrées « non coupables » au décours d'un infarctus

du myocarde inaugural n'est pas rare, alors que, souvent, le patient ne ressentait avant l'événement aigu aucune symptomatologie d'angor. Plusieurs essais ont tenté de répondre à la question : faut-il revasculariser systématiquement et rapidement les artères « non coupables » par angioplastie ? Trois essais récents, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI et Compare-Acute, rassemblant 1 808 patients randomisés, ont comparé la revascularisation complète à celle de la seule lésion coupable ; tous ont montré un résultat positif sur un critère composite (incluant, outre la mortalité et les infarctus du myocarde, la nécessité de revascularisation ultérieure), mais aucun n'a démontré

une réduction de la mortalité ou des récurrences d'infarctus du myocarde [19-21]. À noter que dans les deux derniers essais [20, 21], l'étude par FFR permettait de guider la revascularisation coronaire complète.

Effet placebo de l'angioplastie coronaire sur l'angor ?

Malgré sa petite taille (200 patients randomisés), l'étude ORBITA est un essai innovant qui a introduit un vrai groupe contrôle placebo dit de simulation (*sham*) dans les études coronaires interventionnelles : dans le bras interventionnel, les patients avaient une coronarographie, une FFR et une angioplastie ; les patients du groupe contrôle *sham* avaient une coronarographie avec mesure de la FFR mais pas d'angioplastie [22]. Le double aveugle du patient et des cardiologues cliniciens était donc maintenu pour la première fois, à l'instar de l'essai SYMPPLICITY-HTN3 évaluant la dénervation rénale [23]. Comparativement au groupe *sham*, les patients coronariens effectivement traités par angioplastie ne montraient pas d'amélioration de leur temps d'exercice, de leur capacité physique (mesurée par le pic aérobique) ni de leurs symptômes d'angine de poitrine, alors que l'ischémie myocardique évaluée par échographie de stress sous dobutamine (score de cinétique segmentaire) était réduite de façon significative par l'angioplastie [22]. L'essai thérapeutique ORBITA souligne donc l'importance des procédures *sham* et du double aveugle dans un essai randomisé, et suggère que l'amélioration symptomatique, qui est couramment observée après angioplastie coronaire, pourrait comporter une forte composante placebo, tout du moins chez des patients monotronculaires avec une bonne fonction ventriculaire gauche.

Méta-analyses évaluant l'angioplastie coronaire dans la maladie coronaire stable

Plusieurs méta-analyses des essais randomisés dans la maladie coronaire stable ont été publiées. En 2013, Thomas *et al.* [24] n'observent pas de différences entre l'intervention coronaire percutanée et le traitement médical, en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues (663 événements ; RR = 0,97 ; IC : [0,84-1,12]), la mortalité CV (214 événements ; RR = 0,91 ; IC : [0,70-1,17]) l'infarctus du myocarde (472 événements ; RR = 1,09 ; IC : [0,92-1,29]) ou le soulagement de l'angine de poitrine à la fin du suivi (2016 événements ; RR = 1,10 ; IC : [0,97-1,26]). En 2014, une méta-analyse publiée dans le *Journal of American Medical Association Internal Medicine* [25] a comparé les bénéfices d'une revascularisation par angioplastie, face à un traitement médical optimal dans la maladie coronaire chronique stable, avec ischémie documentée (épreuve d'effort, tomoscintigraphie myocardique, échocardiographie de stress ou FFR). Un suivi médian de cinq années,

effectué chez 4 064 patients, ne montre pas de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité (6,5 *versus* 7,3 %, OR = 0,90 [0,71-1,16]), d'infarctus du myocarde non fatal (9,2 *versus* 7,6 %, OR = 1,24 [0,99-1,56]), de revascularisation coronaire en urgence (18,3 *versus* 28,4 %, OR = 0,64 [0,35-1,17]) ou d'angor (20,3 *versus* 23,3 %, OR = 0,91 [0,57-1,44]). Cependant, l'ensemble des études citées ont été menées en connaissant l'anatomie coronaire, ce qui a conduit à un biais de sélection en randomisant les patients les moins graves ; à l'inverse, l'essai en cours ISCHEMIA contraint les investigateurs à randomiser les patients avant la coronarographie diagnostique – après avoir exclu par coroscaner les patients avec une sténose du tronc commun et ceux avec des coronaires saines. Il est également important de souligner l'absence d'essai ayant évalué le bénéfice de l'angioplastie coronaire chez les patients pris en charge pour une insuffisance cardiaque systolique.

Angioplastie coronaire et sujets âgés

Quotidiennement, nous diagnostiquons et traitons des patients beaucoup plus âgés et avec davantage de comorbidités que ceux inclus dans les études randomisées (qui de surcroît sont négatives sur des critères durs) et pour lesquels nous avons donc encore moins de preuves d'efficacité. En revanche, ces patients sont davantage à risque de iatrogénie, de saignements, de risque d'insuffisance rénale, de complications vasculaires périphériques, d'infarctus périprocéduraux, d'accidents vasculaires cérébraux, etc. Des études prospectives systématiques de registres (évaluation des pratiques professionnelles) devraient être conduites afin d'évaluer de façon continue la balance bénéfice/risque des procédures diagnostiques et thérapeutiques [26].

Qu'en est-il de la revascularisation chez les patients avec lésions pluritronculaires ?

L'étude FREEDOM randomisait 1 900 patients (âge moyen 63 ans) avec un diabète de type 2 et une atteinte tritronculaire et démontrait une supériorité de la revascularisation par pontages coronaires sur l'angioplastie coronaire avec pose de stents actifs, après un suivi médian de 3,8 ans pour le critère primaire composite mortalité toute cause/infarctus du myocarde non fatal/accident vasculaire cérébral non fatal (*figure 9*). Ce bénéfice était cependant inférieur en termes d'accident vasculaire cérébral (5,2 *versus* 2,4 % à cinq ans) [27]. Il est important de souligner, dans cette étude, l'absence de groupe comparatif basé sur le traitement médical optimal seul et l'utilisation de stents actifs de première génération.

À l'ère des stents actifs (taxus), l'étude SYNTAX [28] randomisait 1 800 patients pluritronculaires d'âge moyen

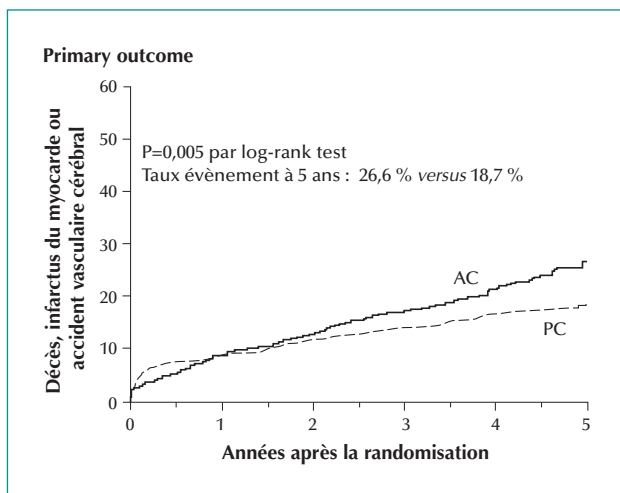


Figure 9. Essai FREEDOM [27]. AC : angioplastie coronaire, PC : pontage coronarien.

65 ans (un quart de patients diabétiques) et démontrait sur le critère primaire de jugement à douze mois (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou nécessité de revascularisation ultérieure) la supériorité de la revascularisation par pontages (12,4 *versus* 17,8 %),

essentiellement en lien avec la nécessité de répéter les procédures de revascularisation dans le groupe assigné à l'angioplastie coronaire (*figure 10*). Cette étude, qui est à l'origine du score SYNTAX, montre, en analyse de sous-groupes que le bénéfice de la chirurgie coronaire est majeur pour un score ≥ 33 . La supériorité de la chirurgie par pontages sur l'angioplastie coronaire, chez les patients coronariens avec lésion du tronc commun, est fortement suggérée par l'essai NOBLE qui randomisait 1 201 patients [29]. L'équivalence entre chirurgie coronaire et angioplastie coronaire chez les patients avec lésion du tronc commun et score SYNTAX < 33 est rapportée dans l'essai EXCEL [30]. En termes de mortalité toutes causes confondues, la chirurgie est préférable chez les patients pluritrunculaires, et davantage encore chez les patients diabétiques et ceux avec des lésions coronaires complexes [31].

Dans le groupe des patients en insuffisance cardiaque chronique

La relation entre coronaropathie et insuffisance cardiaque n'est pas univoque et il est probable que beaucoup trop de procédures d'angioplastie coronaire sont réalisées chez des patients insuffisants cardiaques sans aucun symp-

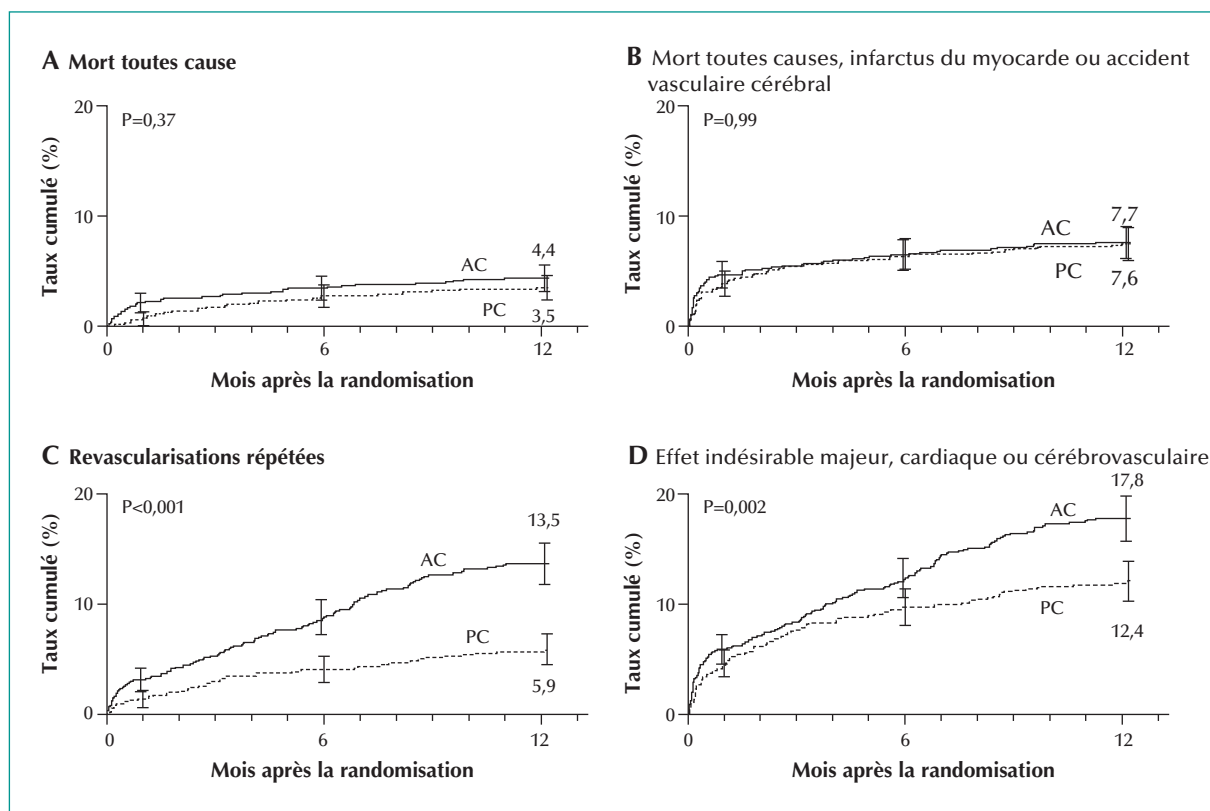


Figure 10. Étude SYNTAX [28]. AC : angioplastie coronaire, PC : pontage coronarien.

tôme d'angine de poitrine. Il n'y a aucun essai contrôlé comparant angioplastie coronaire et traitement médical chez les patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique sévère. Un seul essai randomisé, STICH [32], a comparé une stratégie de revascularisation par pontages coronaires au traitement médical optimal chez des patients présentant une cardiopathie ischémique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche importante (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] < 35 %). Aucune différence significative n'a été démontrée chez les 1 212 patients inclus pour le critère primaire mortalité toute cause (41 *versus* 36 %, OR = 0,86 [0,72-1,04]). Avant d'envisager une revascularisation par angioplastie coronaire (qui de surcroît risque d'être incomplète chez les patients multitrunculaires), une analyse fine du remodelage, de la viabilité et de l'ischémie myocardique, mais aussi des comorbidités, est indispensable chez ces patients sévères afin d'améliorer la qualité de vie et le pronostic.

Dans le groupe de patients en insuffisance rénale chronique

Ces patients à très haut risque d'événements ont été exclus des essais contrôlés. Il n'y a donc, jusqu'à ce jour, aucun essai contrôlé ayant comparé le bénéfice de l'angioplastie coronaire à celui du traitement médical chez les patients insuffisants rénaux avec une coronaropathie stable ; l'essai ISCHEMIA-CKD tentera d'y répondre (voir plus bas). Les facteurs de risque de néphropathie aiguë aux produits de contraste comportent l'âge, le sexe féminin, le diabète, l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque, l'anémie, les saignements peropératoires et bien sûr l'insuffisance rénale chronique. L'hydratation avant injection des produits de contraste est la principale mesure préventive efficace.

Place de la revascularisation de la maladie coronaire stable dans un contexte préopératoire de chirurgie non cardiaque

L'essai CARP (pour *coronary artery revascularization prophylaxis*), publié en 2004 [33], avait randomisé 510 patients programmés pour une chirurgie vasculaire majeure (anévrisme de l'aorte abdominale 33 %, artériopathie des membres inférieurs 67 %) et qui avaient au moins une sténose coronaire ≥ 70 % sur un tronc coronaire, entre traitement médical conservateur et revascularisation par angioplastie coronaire percutanée (réalisée dans 59 % des cas) ou pontage (41 %). Les patients avec une sténose du tronc commun et une dysfonction ventriculaire gauche sévère (FEVG < 20 %) étaient exclus, et un tiers présentaient une maladie des trois vaisseaux (ou tritronculaire). À trente jours postopé-

ratoires, le taux d'infarctus du myocarde était de 12 % dans le groupe revascularisation et de 14 % dans le groupe médical ($p = 0,37$) ; la mortalité était de 22 % dans le groupe revascularisation et de 23 % dans le groupe conservateur après un suivi moyen de 2,7 ans ($p = 0,92$), alors que la chirurgie vasculaire était réalisée après une durée médiane de cinquante-quatre jours dans le groupe revascularisation, et de seulement dix-huit jours dans le groupe comparateur [33]. L'essai DECREASE-V, publié en 2007, [34] randomisait entre traitement médical et revascularisation coronaire, 101 patients programmés pour une chirurgie vasculaire majeure et qui avaient une ischémie documentée sur un test fonctionnel. La majorité avait une maladie des trois vaisseaux, et près de la moitié avait une fraction d'éjection < 35 %. À un mois et un an après la chirurgie non cardiaque, aucune preuve d'amélioration du pronostic n'était notée ; l'incidence de décès ou d'infarctus du myocarde à trente jours était de 43 % dans le groupe revascularisation coronaire et de 33 % dans le groupe contrôle [34].

La détection précoce de la maladie coronaire, en particulier dans la population diabétique considérée comme à haut risque cardiovasculaire, permet-elle de réduire la mortalité ?

La recherche systématique d'ischémie myocardique chez des patients asymptomatiques est largement pratiquée sans qu'il y ait de preuve d'efficacité de cette stratégie. Les modalités pour rechercher la maladie coronaire (ECG d'effort, scintigraphie myocardique, échocardiographie cardiaque de stress, coronoscanner, score calcique, IRM cardiaque, etc.) sont toujours plus variées et on assiste à une inflation de leur utilisation. Parallèlement à cette inflation de tests diagnostiques, le pourcentage de tests ischémiques (30 à 5 %) positifs a largement décliné, comme le démontre le registre prospectif du Cedars-Sinai Medical Center (*figure 11*) [35].

L'étude DIAD [36] est la première étude d'intervention randomisée multicentrique contrôlée visant à évaluer le dépistage systématique de la maladie coronaire asymptomatique chez les diabétiques de type 2 dont l'âge est compris entre 50 et 75 ans. Les patients étaient randomisés en deux groupes : « dépistage » et « pas de dépistage ». Les patients symptomatiques ou avec antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de revascularisation coronaire étaient exclus. Le test utilisé était la scintigraphie myocardique Tc-99m sestamibi sensibilisée par l'adénosine. La prise en charge suite au dépistage n'était en revanche pas systématisée. Le critère principal était la survenue d'un décès cardiaque ou d'un infarctus du myocarde. Le calcul d'effectif de l'étude était basé sur

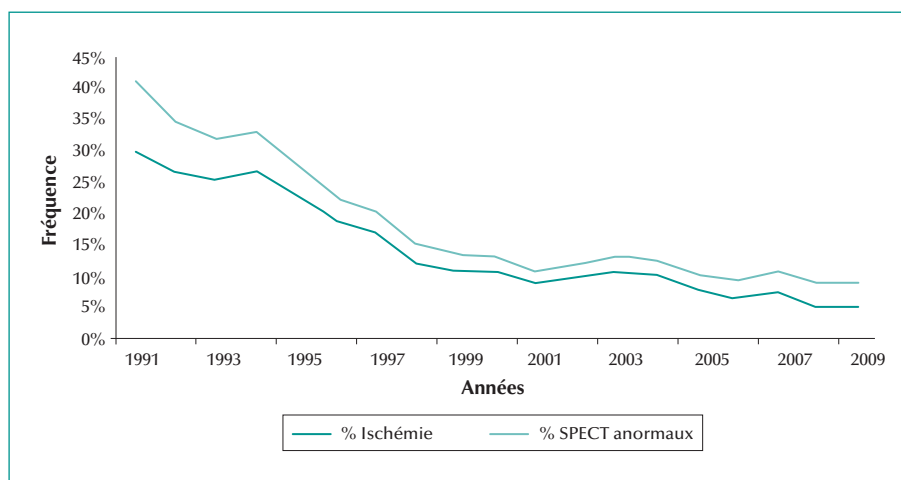


Figure 11. Illustration du déclin temporel du taux d'examens scintigraphiques démontrant une ischémie myocardique [34].

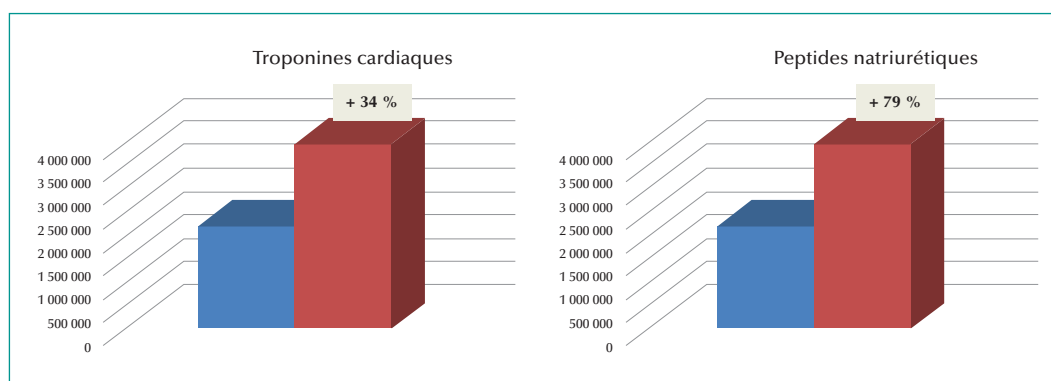


Figure 12. Graphiques illustrant l'inflation des prescriptions de mesure des taux de troponines cardiaques et des peptides natriurétiques (essentiellement le peptide cérébral natriurétique [BNP] et le NT-proBNP) entre 2011 et 2017 (données tous régimes d'assurance-maladie ville et structures privées ; pas de tarification à l'hôpital public en hospitalisation pour ces actes). Les chiffres sous-estiment donc l'ampleur des prescriptions de ces biomarqueurs utilisés massivement dans les services urgences et d'hospitalisations.

un taux d'événements cardiovasculaires prédit de 5 à 10 % à cinq ans (taux très inférieur aux 20 % à sept ans observé dans l'étude finlandaise d'Haffner *et al.* [37]) et une réduction attendue des événements de 20 % dans le groupe « dépistage » par rapport à l'autre groupe. L'âge moyen était de 60 ans, la durée moyenne du diabète de 8,5 ans (HbA1C moyenne 7,1 %) et 60 % des patients avaient plus de deux facteurs de risque associés au diabète. Le taux d'ischémie silencieuse dans le groupe « dépistage » ($n = 522$) était de 22 % avec seulement 6 % de défauts de perfusion modérés à sévères (> 5 % du myocarde). Le taux d'événements constaté était, à 4,8 ans, globalement très faible : 3 % dans le groupe « pas de dépistage » (0,6 %/an, soit proche de celui de la population générale !) et de 2,7 % dans le groupe « dépistage » ($p = 0,73$). Les traitements pharmacologiques ne différaient pas entre les groupes et le nombre de coronarographies, qui différait dans les trois mois suivant le screening (0,5 *versus* 4,4 %), était similaire à la fin du suivi (12 *versus* 14 %).

On notait, à l'instar des études rétrospectives précédentes, une corrélation entre le degré d'anomalies de la scintigraphie et le pronostic, confirmant l'intérêt de cet examen. Néanmoins, l'essai BARDOT mettait effectivement en évidence une scintigraphie anormale chez quatre-vingt-sept patients (22 %) parmi 400 sujets diabétiques qui étaient ensuite randomisés, mais aucune différence en termes d'événements (décès cardiaque ou infarctus du myocarde avec une valeur de $p = 0,21$) n'était observée entre traitement médical et invasif [38]. Autre exemple de surdiagnostic, dans la population croissante des patients diabétiques, la prescription exponentielle de coroscanners systématiques alors que la valeur prédictive ajoutée n'a toujours pas été démontrée [39]. Ainsi, dans l'essai randomisé FACTOR-64, une imagerie de stress était demandée lorsqu'une sténose entre 50 et 69 % était diagnostiquée et une coronarographie était réalisée en cas de sténose ≥ 70 % *versus* un traitement médical préventif isolé chez 900 patients diabétiques. Cette étude ne montrait

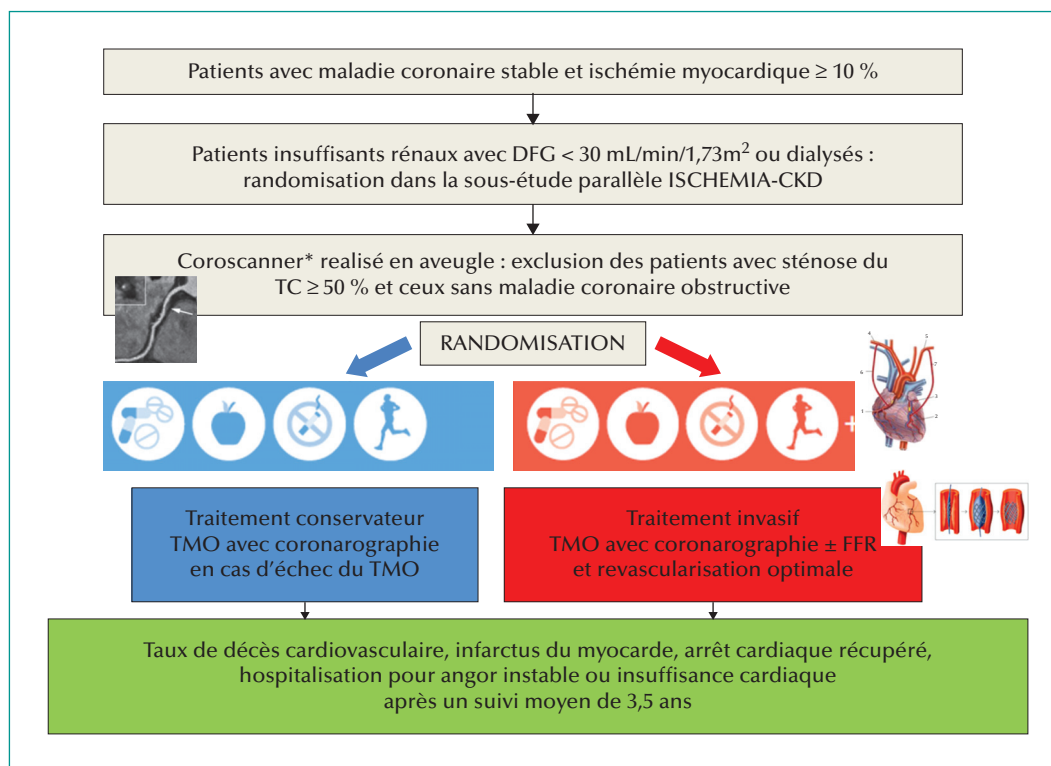


Figure 13. Schéma de l'essai ISCHEMIA ; TMO : traitement médical optimal ; FFR : étude de la réserve coronaire ; TC : tronc commun ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; * pour les patients avec un DFG ≥ 60 mL/min.

pas de bénéfice à l'utilisation du coroscanner [40]. Une méta-analyse des essais randomisés testant l'efficacité du dépistage de la maladie coronaire chez 3 314 patients diabétiques [41] montrait l'absence d'impact sur la mortalité totale (OR = 1,00 IC : [0,67-1,50]), la mortalité cardiovasculaire (OR = 0,72 [0,33-1,57]) et la survenue d'infarctus du myocarde (OR = 0,71 [0,40-1,27]). Les études combinant test anatomique (coroscanner ou coronarographie) et test fonctionnel (imagerie de perfusion, échocardiographie de stress ou FFR) ont bien mis en évidence qu'une sténose serrée ne s'accompagnait pas toujours d'ischémie myocardique et qu'inversement, une sténose < 50 % pouvait s'accompagner d'une ischémie suggérant que l'atteinte coronaire chez ces patients peut être plus diffuse et surtout étendue à la microcirculation [42, 43] ; ainsi, le traitement d'une lésion coronaire épicaudique focale non critique est peu susceptible de modifier la dysfonction microvasculaire du lit d'aval.

Des dosages de troponine toujours plus sensibles

Il n'est plus à démontrer que le dosage de la troponine a transformé le pronostic de la maladie coronaire.

Lorsque le diagnostic de syndrome coronaire aigu reposait sur l'élévation des fractions MB des créatine kinases (CPK), il est plus que probable que des centaines de patients qui se sont présentés avec des douleurs thoraciques sans modification ECG ont été rassurés à tort, que certains sont malheureusement morts subitement ou ont été réadmis quelques heures ou jours plus tard avec un infarctus du myocarde transmural. La détection de la troponine I ou T permet la détection précoce de la souffrance myocardique au cours des syndromes coronaires aigus se présentant sous des formes atypiques tant sur le plan des symptômes que sur le plan électrocardiographique. La troponine I ou T, protéine du sarcomère spécifique du myocarde, et non de l'athéromatose coronaire, est relarguée dans le sang dans des situations multiples. Les méthodes hypersensibles de dosage de troponine cardiaque permettent de détecter de très faibles concentrations circulantes de troponine avec une valeur seuil au quatre-vingt-dix-neuvième percentile ; une interprétation spécialisée s'avère alors nécessaire, avec des dosages répétés à 2-3 h d'intervalle, associés à des ECG répétés et parfois à une imagerie complémentaire. La relation sténose coronaire/relargage troponine est donc complexe, et l'association n'est pas toujours synonyme de plaque athéromatose instable. Il est aisé de comprendre qu'un patient porteur de sténoses coronaires athéromateuses

stables peut se présenter avec une élévation de la troponine en rapport avec une situation clinique telle qu'un sepsis, une fibrillation auriculaire, une poussée hypertensive, une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, l'exacerbation hypoxique d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, une occlusion intestinale aiguë, une péritonite, voire une chute chez un sujet âgé, une rhabdomyolyse ou une anémie aiguë et donc sans relation avec un syndrome coronaire aigu. C'est l'expression d'*acute myocardial injury* (comme celles d'*acute kidney injury* ou d'*acute liver injury*) qui signifie souffrance d'organe en l'absence de processus athérothrombotique. Dans ce contexte, un traitement « irréfléchi » de la coronaropathie sous-jacente et sans preuve patente d'ischémie myocardique est susceptible d'aggraver le pronostic du patient. Les conséquences de la double antiagrégation plaquettaire rendue nécessaire par l'implantation d'un stent au niveau d'une sténose coronaire « incidente » sont parfois dramatiques (syndrome hémorragique, thrombose de stent, etc.). L'interprétation des troponines relève donc avant tout d'un avis de clinicien ; elle doit d'abord tenir compte du symptôme de recours, des comorbidités et des maladies aiguës concomitantes. Comme pour tout biomarqueur (e.g., D-dimères), il est nécessaire d'évaluer la probabilité prétest de la maladie pour éviter de se trouver dans l'obligation d'interpréter un résultat qui ne correspond pas à une question posée a priori (figure 12). Il est souvent très utile de disposer, outre la cinétique de la concentration de la troponine et l'interprétation des ECG répétés, d'un dosage d'hémoglobine, de créatinine, de CPK et de protéine C réactive (CRP) dans les situations complexes, et il est parfois raisonnable de temporiser un cathétérisme cardiaque et de passer au moins par la phase « test fonctionnel d'ischémie ».

Quel est le coût de chacune de ces stratégies ?

D'après une étude menée par l'Hôpital Européen Georges Pompidou, en 2012, le coût moyen de la prise en charge annuelle du coronarien était de 1 567 € avec le traitement par médicaments, de 6 623 € avec l'angioplastie stent actif et de 16 612 € avec le traitement chirurgical. Le traitement médicamenteux était la stratégie la plus économique après un an de suivi [26]. Ce type d'analyses de coûts ne tient cependant pas compte, outre les multiples procédures percutanées exposant à des complications immédiates (vasculaires périphériques, rupture, dissection ou thrombose coronaire), des procédures ultérieures du fait du risque de resténose, du risque hémorragique de la double antiagrégation plaquettaire et du risque thrombotique lié à l'arrêt des antiagrégants plaquettaires (chirurgies diverses

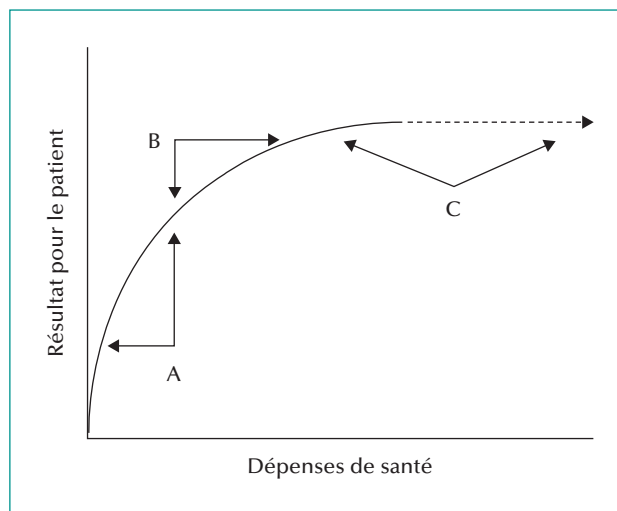


Figure 14. Au point A, les dépenses de soins supplémentaires sont associées à une amélioration significative des résultats pour les patients. Au point B, les dépenses supplémentaires en soins de santé demeurent associées à une amélioration des résultats pour les patients, mais le rendement ou l'efficacité des dépenses supplémentaires sur les résultats des patients est diminué par rapport au point A. Au point C, les dépenses supplémentaires ne sont plus associées à une amélioration des résultats pour les patients [47].

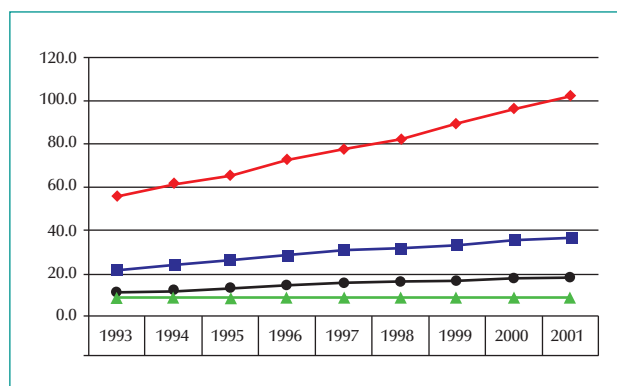


Figure 15. Ligne rouge : taux d'utilisation des tests d'ischémie ; courbe bleue : taux d'utilisation du cathétérisme cardiaque ; ligne noire : taux de revascularisation coronaire ; ligne verte : prévalence de l'infarctus du myocarde [48].

orthopédiques, prostatiques... urgentes ou réglées, difficulté d'éducation thérapeutique) ou de l'inactivation ou de l'atténuation de leur effet pharmacologique (interactions médicamenteuses, inflammation, transfusions...).

En conclusion

Surdiagnostic et surtraitement contribuent, au moins en partie, à l'augmentation constante du nombre de stents par habitant [44]. Une majorité de patients et de

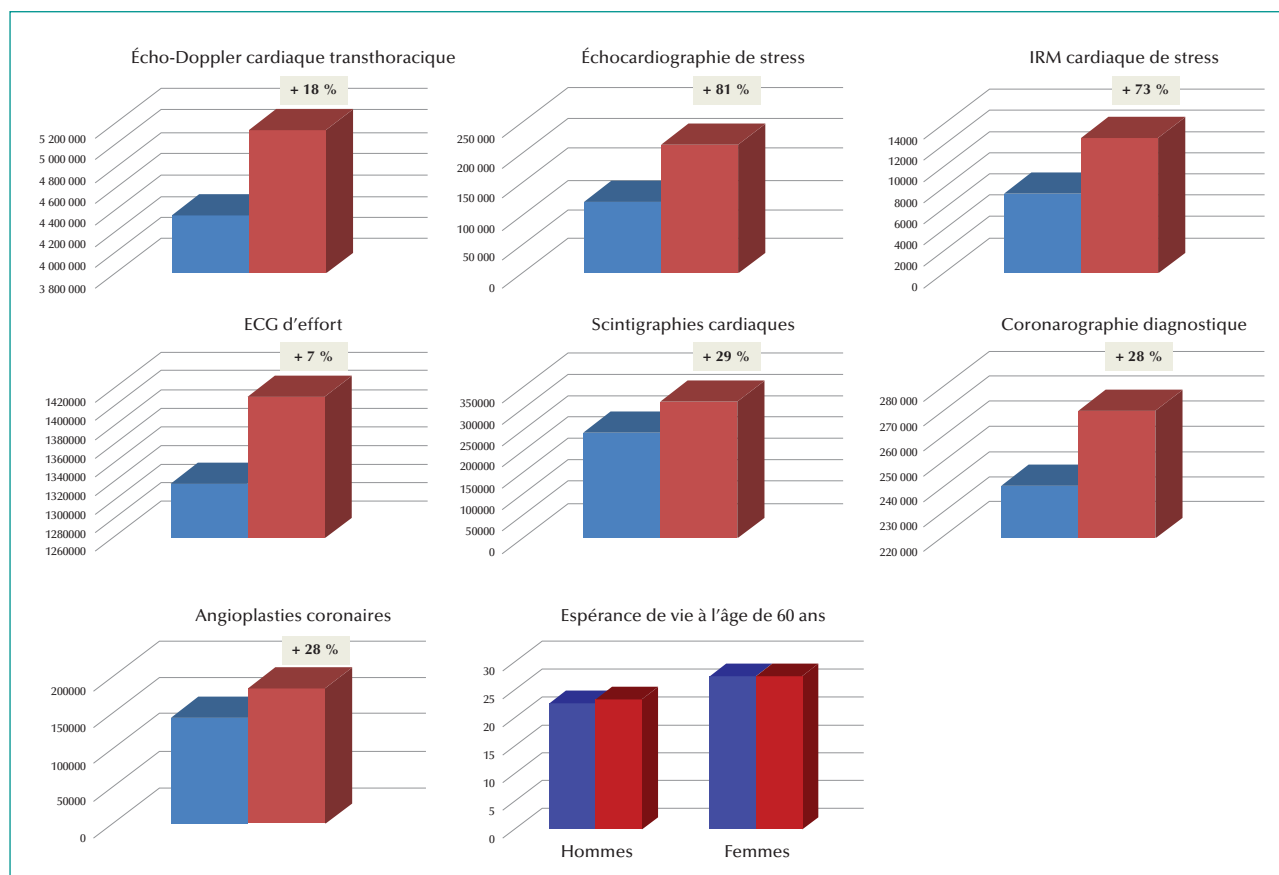


Figure 16. Graphiques illustrant l'augmentation des actes cardiovasculaires réalisés en public et en libéral entre 2011 (bleu) et 2016 (rouge) ; les coroscanners et scores calciques coronaires n'ont pu être comptabilisés en raison des codes de la classification commune des actes médicaux (CCAM) utilisés ne permettant pas de les différencier des angioscanners pulmonaire ou aortique, etc. Les chiffres pour les actes non marqueurs (échocardiographies, scintigraphies, ECG d'effort) ne peuvent être exhaustifs dans les situations d'hospitalisation et sont donc sous-estimés. L'espérance de vie à 60 ans (données Insee) était en 2011 de 22,7 ans pour les hommes, et de 27,4 ans pour les femmes ; en 2017, elle était de 23,2 et 27,5 ans respectivement.

médecins pensent que l'angioplastie élective prévient le risque d'infarctus du myocarde ou de décès coronaire, alors qu'il n'y a pas de données prospectives qui permettent de l'affirmer avec certitude. L'inflammation systémique et la thrombose des plaques vulnérables sont responsables de la majorité des décès cardiovasculaires et des syndromes coronaires aigus. Un traitement optimal associé aux règles hygiénodietétiques devraient être une première étape de la prise en charge de la maladie coronaire stable. La persistance des symptômes malgré le traitement médicamenteux est en revanche une indication raisonnable à une procédure de revascularisation dans le but d'améliorer les symptômes, la capacité physique et la qualité de vie. Concernant les patients diabétiques avec lésions plurifonctionnelles, le niveau de preuve est supérieur pour la revascularisation par pontage coronaire. L'essai ISCHEMIA est une étude cruciale qui, nous l'espérons, permettra de mieux préciser le bénéfice de l'angioplastie

coronaire chez le patient coronarien stable (figure 13). Le bénéfice d'un dépistage systématique de la maladie coronaire chez les patients asymptomatiques avec fonction ventriculaire normale, diabétiques ou non, n'est, à ce jour, pas non plus démontré.

Des études médico-économiques américaines font état de 30 % de dépenses de santé gaspillées et de près de 4 millions d'hospitalisations annuelles non nécessaires [45, 46]. Avec plus de 3 300 milliards de dollars de dépenses de santé aux États-Unis (18 % du produit intérieur brut), la notion de *flat-of-the-curve care* (figure 14) [47] est documentée (dans le domaine cardiovasculaire) par le doublement des taux de tests d'ischémie (56,1 à 102,2 %), de cathétérisme cardiaque (21,9 à 37,0 %) et de revascularisation (10,9 à 18,2 %) dominée par l'augmentation de l'angioplastie coronaire (5,5 à 11,8 %) sans modification de l'incidence d'infarctus du myocarde (8,6-8,7 %) entre 1993 et 2001 (étude réalisée sur un

échantillon national de 5 % des bénéficiaires du Medicare) (figure 15) [48].

Des mesures « fortes » de prévention cardiovasculaire (programmes d'incitation à l'activité physique, taxation des sodas et des jus de fruits, sensibilisation sur les sucres « cachés », lutte contre le tabagisme, etc.) sont nécessaires au niveau de la population. Enfin, une meilleure rationalisation de l'offre de soins (nombre de centres de cardiologie interventionnelle par habitants), de la tarification à l'acte, ainsi qu'une régulation de la prescription des actes (procédures itératives, « saucissonnage » des patients, etc.) devraient être mises en place de façon urgente par les gouvernements sous peine d'une faillite définitive de notre système de santé (figure 16).

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ve-3.pdf>.
2. Crimmins EM, Beltrán-Sánchez H. Mortality and morbidity trends: is there compression of morbidity? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011 ; 66 : 75-86.
3. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the United States. *BMJ* 2016 ; 353 : i2139.
4. Gabet A, Danchin N, Olié V. Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; (7-8) : 100-85.
5. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 886-95.
6. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008 ; 300 : 1765-73.
7. Clough JD, Rajkumar R, Crim MT, et al. Practice-level variation in outpatient cardiac care and association with outcomes. *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5(2) : e002594.
8. Ennezat PV, Sarre G, Maréchaux S. Régime *low carb* ou *low fat* : que conseiller à nos patients à risque cardiovasculaire ? *Med Therap* 2018 ; 24(3) : 157-68.
9. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among United States adults. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 516-24.
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 226-35.
11. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus revascularization treatment investigators. *N Engl J Med* 1999 ; 341(2) : 70-6.
12. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomised intervention treatment of angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997 ; 350 : 461-8.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1503-610.
14. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003 ; 107 : 2900-7.
15. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2503-15.
16. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 991-1001.
17. Henriques JP, Hoebbers LP, Råmunddal T, et al. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016 ; 68(15) : 1622-32.
18. Mashayekhi K, Nührenberg TG, Toma A, et al. A randomized trial to assess regional left ventricular function after stent implantation in chronic total occlusion: the REVASC trial. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68 : 1622-32.
19. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 65 : 963-72.
20. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 665-71.
21. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Compare-acute investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1234-44.
22. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2018 ; 391 : 31-40.
23. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1393-401.
24. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013 ; 29 : 472-82.
25. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 232-40.
26. Caruba T, Chevreul K, Zarca K, et al. Annual cost of stable coronary artery disease in France: a modeling study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015 ; 108 : 576-88.

27. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, *et al.* Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
28. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, *et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
29. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, *et al.* Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388: 2743-52.
30. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, *et al.* Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2223-35.
31. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, *et al.* Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018; 391: 939-48.
32. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
33. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, *et al.* Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-804.
34. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, *et al.* A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-9.
35. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, *et al.* Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1054-65.
36. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, *et al.* Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547-55.
37. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
38. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, *et al.* Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imag* 2014; 7: 1001-10.
39. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-87.
40. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, *et al.* Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2234-43.
41. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 90.
42. From AM, Kane G, Bruce C, Pellikka PA, Scott C, McCully RB. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (<50% stenoses) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 207-14.
43. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imag* 2015; 8: 10-20.
44. Glasziou P, Moynihan R, Richards T, Godlee F. Too much medicine; too little care. *BMJ* 2013; 347: f4247.
45. The Dartmouth Atlas of Healthcare. Lebanon, NH: The trustees of Dartmouth College. <http://www.dartmouthatlas.org/>
46. Stranges E, Stocks C. Potentially preventable hospitalizations for acute and chronic conditions, 2008. *Healthcare cost and utilization project (HCUP) statistical brief #99*. 2010. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb99.pdf>
47. Foy AJ, Mandrola JM. Heavy heart: the economic burden of heart disease in the United States now and in the future. *Prim Care* 2018; 45: 17-24.
48. Lucas FL, DeLorenzo MA, Siewers AE, *et al.* Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993-2001. *Circulation* 2006; 113: 374-9.