

Comparaison d'une stratégie thérapeutique invasive par rapport à un traitement médical optimal sur le pronostic de patients âgés ayant une maladie coronarienne chronique symptomatique

Résultats à un an de l'étude randomisée TIME

Matthias Pfisterer, MD, FESC, FAHA

Peter Buser, MD

Stefan Osswald, MD

Urs Allemann, MD

Wolfgang Amann, MD

Walter Angehrn, MD

Eric Eeckhout, MD

Paul Erne, MD

Werner Estlinbaum, MD

Gabriela Kuster, MD

Tiziano Moccetti, MD

Barbara Naegeli, MD

Peter Rickenbacher, MD

pour les investigateurs du Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME)

A lors que les études cliniques randomisées ont montré que les patients jeunes ayant une coronaropathie symptomatique bénéficient d'une revascularisation en termes d'amélioration des symptômes et de qualité de vie,^{1,4} aucune donnée n'existe chez les patients de plus de 75 ans.⁵ Cependant, la mortalité liée à l'intervention augmente avec l'âge à la fois dans les pontages aorto-coronariens⁶ et après angioplastie coronarienne.⁷ La récente étude TIME (Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients) dans les coronaropathies chroniques symptomatiques a été la première à montrer que les patients âgés de plus de 75 ans ayant un angor chronique en dépit d'un traitement médical standard bénéficiaient d'un traitement anti-

Contexte Le rapport risque-bénéfice comparant une prise en charge invasive à un traitement médical chez des personnes âgées ayant une maladie coronarienne chronique symptomatique reste mal défini. L'étude TIME (Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly Patients) a récemment montré les bénéfices précoces sur la qualité de vie du traitement invasif chez les personnes âgées de 75 ans ou plus, en dépit d'un certain excès de la mortalité.

Objectif Évaluer l'intérêt à long terme d'une prise en charge invasive par rapport à un traitement médical de la maladie coronarienne chronique chez des patients âgés, en termes de qualité de vie et de prévention des événements cardiaques indésirables majeurs.

Schéma Analyse du suivi à un an de TIME, un essai randomisé prospectif avec inclusion entre février 1996 et novembre 2000.

Contexte et participants Au total, 282 patients ayant un angor de classe 2 ou plus selon la classification de la Canadian Cardiac Society en dépit d'un traitement par deux anti-angoreux ou plus, ayant survécu les six premiers mois après leur inclusion dans TIME (âge moyen : 80 ans [extrêmes : 75-91 ans] ; 42 % de femmes), inclus dans 14 centres en Suisse.

Interventions Les participants étaient randomisés vers une coronarographie avec revascularisation (en cas de faisabilité) (n = 140 survivant six mois) ou vers un traitement médical optimal (n = 142 survivant six mois).

Critères principaux de jugement La qualité de vie, évaluée par un questionnaire standardisé ; les événements cardiaques indésirables majeurs (décès, infarctus du myocarde non fatal ou hospitalisation pour syndrome coronarien aigu) après une année.

Résultats Après un an, les améliorations de l'angor et de la qualité de vie persistaient avec les deux traitements par rapport aux valeurs initiales, mais la différence précoce en faveur du traitement invasif avait disparu. Chez les patients ayant eu un traitement invasif, il y avait plus de probabilité d'hospitalisations ultérieures accompagnées de revascularisation (10 % versus 46 % ; risque relatif : 0,19 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,11-0,32 ; $p < 0,001$). Cependant, la mortalité à un an (11,1 % pour le traitement invasif ; 8,1 % pour le traitement médical ; RR : 1,51 ; IC 95 % : 0,72-3,16 ; $p = 0,28$), et les décès ou les infarctus du myocarde non fatals (17,0 % pour le traitement invasif ; 19,6 % pour le traitement médical ; RR : 0,90 ; IC 95 % : 0,53-1,53 ; $p = 0,71$) n'étaient pas significativement différents. Les taux globaux d'événements cardiaques indésirables majeurs ont été plus élevés avec le traitement médical après six mois (49,3 % contre 19,0 % pour le traitement invasif ; $p < 0,001$), une différence ayant augmenté jusqu'à 64,2 % versus 25,5 % après 12 mois ($p < 0,001$).

Conclusions En comparaison avec les différences des résultats plus précoces, le pronostic à un an des patients âgés ayant un angor chronique est similaire en ce qui concerne les symptômes, la qualité de vie, les infarctus non fatals et les décès en utilisant une stratégie thérapeutique invasive par rapport à un traitement médical optimal dans cette analyse en intention de traiter. L'approche invasive comporte un risque précoce d'intervention, alors que le traitement médical implique un risque de presque 50 % d'hospitalisation ultérieure et de revascularisation.

JAMA 2003 ; 289 : 1117-1123.

www.jama.com

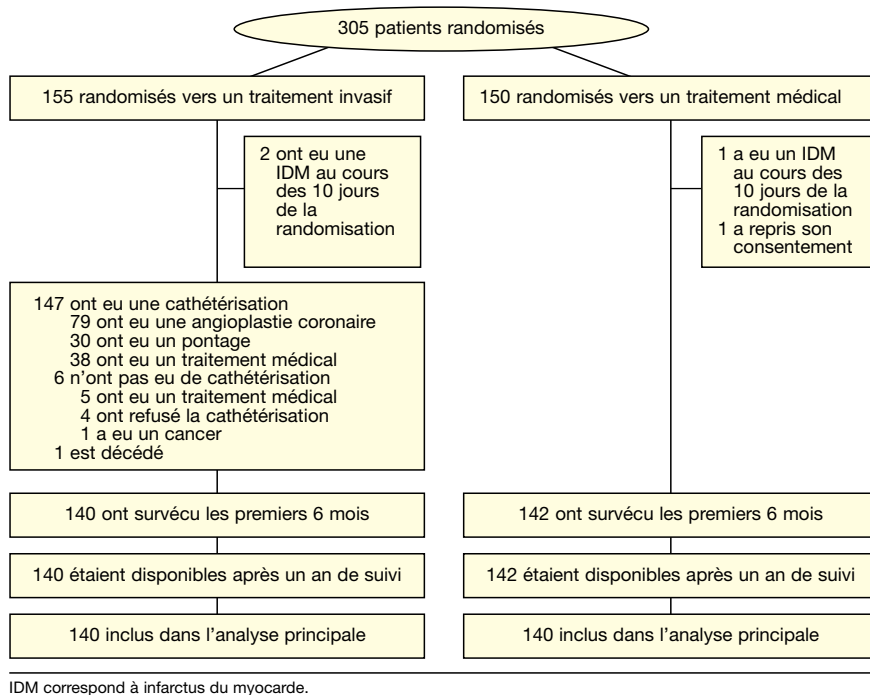
Voir Editorial page 206.

L'affiliation des auteurs et des investigateurs TIME est détaillée à la fin de cet article.

Correspondance et tirés-à-part : Matthias Pfisterer,

MD, FESC, FAHA, Department of Cardiology, University Hospital, Petersgraben 4, CH- Basel, Switzerland (e-mail: pfisterer@email.ch)

Figure 1. Distribution des patients dans l'étude.



IDM correspond à infarctus du myocarde.

ischémique.⁸ Ce bénéfice était plus important avec le traitement invasif qu'avec un traitement médical optimal en termes d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie, mais, au prix d'un excès de mortalité. On ne sait pas si ces effets à court-terme se traduisent par des bénéfices à long-terme pour l'un ou l'autre des traitements chez ces patients âgés, de même que l'on ne sait pas si le risque observé lors des interventions précoces peut être compensé au cours du suivi à long terme.

Nous avons donc programmé et mené prospectivement une évaluation du suivi de tous les patients TIME après un an en termes de symptômes, de qualité de vie et d'événements indésirables majeurs. Les objectifs spécifiques de cette étude de suivi étaient d'évaluer si les effets précoces des deux stratégies de traitement sur le statut de l'angor et la qualité de vie persistaient chez ces patients âgés, si les différences observées en termes d'évolution entre les procédures de revascularisation et un traitement médical optimal seraient encore présentes après 12 mois, et si le risque attendu de mortalité avec le traitement invasif dans ce groupe de patients âgés diminuerait avec le temps par rapport aux patients traités médicalement.

MÉTHODES

Les détails du protocole de l'étude TIME ont été précédemment décrits.⁸ Brièvement, dans cet essai suisse prospectif, randomisé et multicentrique, 301 patients sur 305 (4 violations du protocole) âgés de 75 ans ou plus ayant un

angor chronique de classe 2 ou plus selon la classification de la Canadian Cardiac Society en dépit d'un traitement comprenant au moins deux anti-angoreux étaient randomisés vers un traitement médical optimal (n = 148) ou vers une stratégie invasive (n = 153) comprenant une coronarographie suivie d'une revascularisation (angioplastie ou pontage aorto-coronarien), si possible (figure 1). Les patients étaient exclus en cas d'infarctus du myocarde survenu au cours des 10 jours précédents, en cas de cardiopathie valvulaire ou autre, d'insuffisance cardiaque congestive prédominante, ou en l'absence de consentement pour une procédure de revascularisation. La randomisation par centre était réalisée en téléphonant au centre coordinateur. L'étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Académie Suisse des Sciences Médicales et par les Comités d'Ethique de chacun des 14 centres suisses. Les patients avaient donné leur consentement éclairé écrit.

Le critère principal de jugement était défini par la qualité de vie évaluée par des questionnaires standards et par l'absence d'événements cliniques indésirables majeurs (décès, IDM non létaux, ou hospitalisation pour symptômes non contrôlés ou syndrome coronarien aigu avec ou sans recours à une revascularisation) après six mois. Une revascularisation ultérieure dans l'un ou l'autre des groupes était considérée comme un événement seulement si les patients avaient besoin d'une hospitalisation pour angor de repos ou pour un effort minime en dépit du traitement médical optimal et étaient transférés par

leur médecin traitant non impliqué dans l'organisation de l'étude.

Après recueil des données initiales (tableau 1), la qualité de vie était évaluée par un auto-questionnaire comprenant le Short-Form 36,⁹ l'index Duke Activity Status (DASI),¹⁰ le questionnaire sur l'angor de Rose¹¹ et des questions sur l'éducation et le statut social. Pour cette étude prospective de suivi à 1 an, tous les patients survivants étaient à nouveau examinés à la consultation externe de chaque centre. Le même formulaire pour rapporter les cas et les questionnaires sur la qualité de vie initialement et à 6 mois étaient remplis. Des renseignements concernant la survie et les événements cardiaques indésirables majeurs ont pu être obtenus de l'ensemble des patients et les questionnaires sur la qualité de vie (remplis par les patients eux-mêmes dans 73 % des cas) étaient analysables chez 86 % des patients survivants.

L'ensemble des analyses présentées étaient réalisées en intention de traiter et les méthodes statistiques étaient les mêmes que celles de l'essai principal.⁸ Brièvement, les variables quantitatives et obtenues à partir des scores étaient résumées en termes de moyennes et de DS, et la comparaison entre les groupes était faite à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Pour la comparaison des valeurs catégorielles entre les groupes, le test exact de Fisher et un test du chi-2 étaient utilisés. Les modifications des variables quantitatives entre les groupes étaient évaluées par un test t bilatéral et par le test "signed rank", qui était aussi utilisé pour évaluer les modifications des variables des scores au sein des groupes. Pour éviter les biais dus aux risques conflictuels, les décès étaient considérés comme des événements censurés dans toutes les analyses de survie impliquant des critères non létaux. Les variables relatives au temps ayant des variables censurées étaient décrites par la méthode de Kaplan-Meier.

Les questionnaires sur la qualité de vie étaient analysés en fonction des tests spécifiques utilisés. Les différences entre les groupes des modifications moyennes des scores sur la qualité de vie à 6 et 12 mois respectivement étaient d'abord évaluées séparément à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Dans une deuxième étape, nous avons utilisé des modèles linéaires mixtes pour évaluer simultanément les modifications moyennes au cours des 6 et 12 premiers mois dans l'un ou l'autre des groupes de l'étude. Ainsi, aucune contrainte n'était imposée sur la structure covariante des deux résiduelles par patients. D'autres paramétrisations de ces modèles étaient utilisées pour évaluer la significativité statistique des différences entre les groupes lors de ces estimations et pour les modifications moyennes estimées entre les deux évaluations de suivi.

Le critère principal de jugement était évalué en intention de traiter en tant que critère composite et tous les composés séparément comme

critères secondaires de jugement. $P > 0,05$ était considéré comme une différence significative. Une version 8,2 du logiciel statistique SAS (SAS Institute, Cary, NC) était utilisée pour toutes les analyses.

La taille de l'échantillon avait été estimée en se basant sur les observations de l'essai ACME (Angioplasty Compared to Medicine)² dans lequel 100 patients avaient permis à deux reprises d'obtenir des différences significatives pour la durée de l'effort et les symptômes. Dans la population âgée de TIME, nous avons émis l'hypothèse que nous avons besoin de 150 patients dans le groupe traitement invasif pour obtenir 100 patients ayant une revascularisation. Un échantillon de 154 patients à deux reprises permettait de détecter une différence significative pour les événements du critère principal avec un taux de 5 % et une puissance de 80 %, s'ils survenaient respectivement à des fréquences de 40 % pour le traitement médical optimal et à 25 % pour le traitement invasif.

RÉSULTATS

Entre février 1996 et novembre 200, 305 patients ont été inclus. Cependant, 4 ont été exclus par le comité des événements critiques pour violation du protocole. Parmi les 301 patients initialement inclus dans l'étude TIME, 282 patients (94 %) étaient vivants après les 6 premiers mois et disponibles pour un suivi prospectif après 12 mois (figure 1). L'âge moyen (extrêmes) des 282 patients disponibles pour l'analyse était de 80 ans (75-91 ans) avec une prévalence élevée des facteurs de risque, des événements coronariens précédents et des comorbidités relatives chez plus de 60 % des patients (tableau 1). Quarante-deux pour cent des patients étaient des femmes.

Initialement, 235 patients sur 301 (78 %) avaient un angor de classe 3 ou 4 selon la classification de la Canadian Cardiac Society en dépit de la prise moyenne de 2,5 (0,7) anti-angoreux. Chez 118 patients ayant un traitement médical optimal (80 %), au moins un anti-angoreux a été ajouté et chez 81 patients (55 %), les posologies des anti-angoreux ont été augmentées, tandis que 79 patients ayant eu un traitement invasif (52 %) avaient eu une angioplastie, 30 (20 %) un pontage aorto-coronarien et 43 (28 %) un traitement médical (11 [7 %] sans coronaropathie significative, 19 [12 %] sans possibilité de revascularisation, et 13 [8 %] n'ayant pas donné leur consentement).

Événements cliniques indésirables majeurs

Les données sur ces événements sont résumées dans le tableau 2 pour chaque période de 6 mois (0-6 mois et 7-12 mois) de même que pour la totalité du suivi (0-12 mois). Le taux de mortalité pour chaque période de six mois a diminué chez les patients sous traitement invasif de 8,5 % à 2,9 %, alors qu'il est resté inchangé chez les patients sous traitement médical optimal (4,1 % et 4,2 % respectivement). Le

Tableau 1. Caractéristiques initiales*.

Caractéristiques	Nombre de patients	
	Invasif (n = 140)	Médical optimal (n = 142)
Age, moyen (DS), années	80 (3,6)	80 (3,5)
Femmes	59 (42,1)	59 (41,5)
Facteurs de risque		
Hypertension	89 (63,6)	82 (57,7)
Diabète	29 (20,9)	32 (22,5)
Tabagisme actuel	52 (37,1)	45 (31,7)
Hypercholestérolémie	69 (50,4)	63 (44,7)
Antécédents		
Infarctus antérieur	59 (42,1)	71 (50,0)
Angioplastie antérieure	11 (7,9)	12 (8,5)
Pontage antérieur	15 (10,7)	17 (12,0)
Comorbidité		
Insuffisance cardiaque antérieure	17 (12,3)	16 (11,4)
AVC	14 (10,0)	11 (7,8)
BPCO	12 (8,6)	9 (6,4)
Artériopathies périphériques	30 (21,6)	19 (13,5)
Ulcère/affection hépatique	9 (6,5)	8 (5,6)
Insuffisance rénale	16 (11,6)	15 (10,6)
Autres	38 (27,5)	34 (24,6)
Test Mini-Mental State, moyenne (DS)†	26,4 (2,0)	26,6 (1,7)
Symptômes		
Angor CCS 2	28 (20)	37 (26)
Angor CCS 3	66 (47)	67 (47)
Angor CCS 4	46 (33)	38 (27)
Dyspnée	78 (55,7)	82 (57,7)
Signes essentiels, moyenne (DS)		
Fréquence cardiaque (minute - 1)	69 (14)	69 (13)
Pression artérielle systolique, mm Hg	138 (23)	137 (22)
Pression artérielle diastolique, mm Hg	76 (13)	77 (12)
Traitement médical		
Anti-angoreux		
Bêtabloquants	116 (83,5)	102 (72,3)
Inhibiteurs calciques	70 (51,1)	71 (50,0)
Dérivés nitrés à longue durée d'action	103 (74,6)	106 (74,6)
Molsidomine	54 (39,4)	51 (35,9)
Inhibiteurs potassiques	1 (0,7)	8 (5,6)
Diurétiques	51 (37,2)	50 (35,2)
IEC	29 (21,0)	47 (33,1)
Hypolipémiants	32 (23,4)	31 (22,0)
Aspirine	117 (84,8)	116 (81,7)
Warfarine	17 (12,4)	17 (12,0)
Héparine	25 (18,2)	25 (17,6)
FEVG, moyenne (DS), %	53,8 (11,9)	52,9 (12,7)
Observations angiographiques des vaisseaux atteints, %		
0	11 (8)	
1	19 (14)	
2	26 (19)	
2	79 (59)	
LM	17 (13)	

Abréviations : IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, CCS, Canadian Cardiac Society, BPCO, Bronchopneumopathie obstructive, AVC, accident vasculaire cérébral, LM, atteinte de la coronaire gauche principale (comptabilisée dans la maladie bi ou tritronculaire) ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

* Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (invasif vs traitement médical optimal), à l'exception de l'utilisation des IEC ($p = 0,03$), des bêtabloquants ($p = 0,03$) et des inhibiteurs potassiques ($p = 0,04$).

† Le Mini-Mental Test (extrêmes des scores : 0-30) avec les scores les plus bas indique une altération cognitive.

TRAITEMENT DE LA MALADIE CORONARIENNE CHRONIQUE

faible risque précoce du traitement invasif rapporté antérieurement⁸ se traduit aussi par le délai avant survenue d'un décès ou d'un IDM non mortel comme le montre la figure 2. Il faut noter qu'après 6 à 9 mois, les courbes se croisent. Sept des 10 décès tardifs étaient d'origine cardiaque : 2 sur 140 (1,4 %) dans le traitement invasif et 5 sur 142 (3,5 %) dans le groupe traitement optimal. Au cours de la première année de suivi, 106 hospitalisations pour symptômes non contrôlés médicalement ont été observées chez les patients sous traitement médical optimal et chez 28 patients sous traitement invasif ($p < 0,001$) et 68 patients (46 %) randomisés vers le traitement médical ont eu besoin de

71 revascularisations (angioplastie percutanée : 42 [27 %], pontage aorto-coronarien : 29 [19 %] contre seulement 16 (10 %) revascularisations ultérieures (angioplastie : 13 [8 %], pontage aorto-coronarien : 3 [2 %] chez les patients initialement randomisés vers le traitement invasif ($p < 0,001$). Globalement, les taux d'événements cliniques indésirables majeurs ont été significativement plus élevés avec le traitement optimal après 6 mois (73 [49,3 %] contre 29 [19 %] avec le traitement invasif ; $p < 0,001$), une différence qui augmentait à 95 (64,2 %) avec le traitement optimal contre 39 (25,5 %) avec le traitement invasif après 12 mois

($p < 0,001$). La figure 3 illustre ces tendances temporelles des taux globaux d'événements cliniques indésirables majeurs.

Symptômes et qualité de vie

La sévérité de l'angor, le nombre d'anti-angoreux, et les mesures initiales sélectionnées de la qualité de vie, de même qu'après 6 mois et 12 mois, sont détaillés pour les deux groupes de traitement de même que, dans la figure 4, les modifications par rapport aux valeurs initiales avec le temps. Il y a eu une persistance de l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie dans les deux groupes de traitement jusqu'au 12^e mois, mais la différence entre les deux groupes de traitement en faveur du traitement invasif au 6^e mois avait disparu au 12^e mois dans l'analyse en intention de traiter. Ceci a été associé à une amélioration supplémentaire de ces paramètres chez les patients sous traitement médical optimal ayant eu ultérieurement une revascularisation, alors qu'il n'y a eu aucune modification supplémentaire chez les patients sous traitement invasif au cours du suivi ultérieur.

COMMENTAIRE

Cette étude de suivi du premier essai prospectif randomisé comparant un traitement invasif à une stratégie médicale optimale chez des patients âgés ayant un angor chronique démontre que l'effet bénéfique du traitement anti-ischémique sur la qualité de vie et sur les taux d'événements cliniques indésirables majeurs observés antérieurement persiste et que la tendance défavorable précoce à la mortalité observée avec le traitement invasif disparaît au cours du suivi ultérieur. L'avantage du traitement invasif par rapport au traitement médical sur l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie observé après 6 mois disparaît au cours de l'analyse en intention de traiter pendant le suivi ultérieur. Un nombre significativement plus important de patients sous traitement médical a eu besoin d'être hospitalisé pour des symptômes non contrôlés médicalement et significativement plus de patients ont eu une revascularisation ultérieure pour cette raison.

Risque de revascularisation chez les patients âgés

Le risque d'intervention chez les populations à haut risque telles que les patients âgés est connu pour être accru.^{6,7} Les études antérieures chez des patients jeunes ont montré un bénéfice à plus long terme de la revascularisation.⁴ On ne sait pas si ces bénéfices peuvent être extrapolés aux patients âgés. Ainsi, l'essai SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) montre un bénéfice sur la survie seulement après un long suivi chez des patients à très haut risque¹² ; cependant, dans cette étude, les patients de 75 ans ou plus ne bénéficiaient plus du traitement invasif.¹³ Dans l'étude actuelle, les taux de mor-

Tableau 2. Événements cliniques indésirables majeurs au cours du suivi de 0 à 6 mois, de 7 à 12 mois et de 0 à 12 mois.*

Événements par mois	Nombre (%)		Valeur de p †	Risque relatif, invasif vs médical optimal (intervalle de confiance à 95 %)‡	Valeur de p
	Invasif (n = 153)	Médical optimal (n = 148)			
Nombre de décès					
0-6	13 (8,5)	6 (4,1)	0,15	2,20 (0,84-5,80)	0,11
7-12	4 (2,9)	6 (4,2)	0,75	0,69 (0,19-2,43)	0,56
0-12	17 (11,1)	12 (8,1)	0,44	1,51 (0,72-3,16)	0,28
Nombre de décès d'origine cardiaque					
0-6	11 (7,1)	5 (3,4)	0,20	2,25 (0,78-6,47)	0,13
7-12	2 (1,4)	5 (3,5)	0,45	0,41 (0,08-2,12)	0,29
0-12	13 (8,5)	10 (6,7)	0,67	1,36 (0,59-3,10)	0,47
Nombre d'infarctus du myocarde§					
0-6	12	17	0,46	0,79 (0,36-1,74)¶	0,56
7-12	2	3	0,66	0,67 (0,11-4,01)¶	0,66
0-12	14	20	0,37	0,75 (0,36-1,55)¶	0,44
Patients décédés ou avec un infarctus du myocarde					
0-6	20 (13,1)	20 (13,5)	> 0,99	1,0 (0,54-1,87)	0,99
7-12	6 (4,3)	9 (6,3)	0,60	0,69 (0,24-1,93)	0,48
0-12	26 (17,0)	29 (19,6)	0,65	0,90 (0,53-1,53)	0,71
Nombre d'hospitalisations avec revascularisation§					
0-6	11	56	< 0,001	0,18 (0,09-0,35)	< 0,001
7-12	5	15	0,02	0,35 (0,13-0,99)	0,047
0-12	16	71	< 0,001	0,19 (0,11-0,32)	< 0,001
Nombre total d'hospitalisations§					
0-6	16	74	< 0,001	0,18 (0,10-0,32)	< 0,001
7-12	12	32	0,004	0,40 (0,20-0,80)	0,01
0-12	28	106	< 0,001	0,19 (0,12-0,30)	< 0,001
Nombre d'événements cliniques indésirables majeurs					
0-6	41	97	< 0,001	0,33 (0,22-0,51)	< 0,001
7-12	18	41	0,003	0,44 (0,23-0,83)	0,01
0-12	59	138	< 0,001	0,31 (0,21-0,45)	< 0,001
Patients ayant eu un événement clinique indésirable majeur					
0-6	29 (19,0)	73 (49,3)	< 0,001		
7-12	14 (10,0)	32 (22,5)	0,004		
0-12	39 (25,5)	95 (64,2)	< 0,001		

* Les données de 0 à 6 mois et de 0 à 12 mois incluent tous les patients de l'étude (n = 301) et les données de 7 à 12 mois incluent seulement les patients ayant survécu de 0 à 6 mois.

† Test exact de Fisher et le test de Wilcoxon des rangs, respectivement. Les patients décédés avant la période respective d'observation ont été exclus.

‡ Modèle univarié de Cox des risques proportionnels pour le délai jusqu'au premier événement

§ Il y a eu plusieurs patients qui ont eu plus d'un événement ; aussi, les pourcentages ne sont pas inclus.

¶ Les décès ont été considérés comme des événements censurés.

talité avec l'intervention étaient plus faibles que précédemment rapportés^{6,7,14,15} en dépit du fait que les patients étaient choisis pour une revascularisation seulement sur le tableau clinique et pas sur une anatomie favorable à la coronarographie, et que leur facteur de risque, les antécédents de coronaropathie et les taux de comorbidités étaient relativement élevés. Le taux observé de mortalité avec les techniques actuelles d'intervention peut servir comme argument supplémentaire pour ne pas priver les patients âgés d'une revascularisation par peur du risque élevé de l'intervention. Une large étude récente de cohorte soutient cette interprétation suggérant que, de plus, les patients âgés ont paradoxalement des réductions plus importantes du risque absolu avec la revascularisation que les patients plus jeunes.¹⁴

Revascularisation précoce par rapport à revascularisation tardive

Cette étude peut être analysée comme une comparaison entre une revascularisation précoce et une revascularisation tardive : une angioplastie percutanée ou un pontage aorto-coronarien ont été réalisés chez 65 % des patients sous traitement invasif précoce (patients per protocole) et chez 46 % des patients sous traitement médical optimal (en raison de symptômes réfractaires). Un taux pareillement élevé de croisement du traitement médical vers le traitement invasif a été observé dans les études antérieures^{14,15} et n'est pas surprenant si l'on considère le statut symptomatique des patients TIME à l'inclusion. Dans la présente étude de suivi, les taux de décès ou de décès et d'IDM non mortels ont été les mêmes après 1 an et il n'y avait plus de différence significative sur l'amélioration de l'angor ou de la qualité de vie entre les groupes. Aussi, pourquoi ne pas attendre sous traitement médical jusqu'à ce qu'une revascularisation soit urgente. L'analyse actuelle en intention de traiter suggère que ceci est une option raisonnable chez ces patients si leurs symptômes sont contrôlés correctement par le traitement médical et s'ils n'ont pas à prendre le risque d'une revascularisation. Cependant, si, au moment de la présentation du patient, ils ne peuvent tolérer leur angor ou s'ils ont une diminution de la qualité de vie avec un risque de 50 % d'hospitalisation avec revascularisation, ils peuvent choisir la revascularisation précoce. Après un an, l'évolution sera similaire pour les deux choix, bien qu'un décès puisse survenir plus tôt avec la revascularisation précoce.

Les améliorations précoces des symptômes et de la qualité de vie observées sous traitement invasif ont été aussi relevées chez les patients sous traitement médical au cours du suivi ultérieur. On peut émettre l'hypothèse que ces bénéfices de la revascularisation sur le bien-être subjectif a été simplement un effet placebo de l'intervention comparable à celui observé récemment après traitement arthroscopique de l'arthrose¹⁶ ou qu'ils reflètent un effet réel du

traitement. Le fait que des améliorations subjectives ont persisté chez les patients sous traitement invasif tout au long du suivi des 12 mois, observation en accord avec les résultats des autres essais randomisés et contrôlés sur la persistance des améliorations des symptômes après pontage¹⁷ ou angioplastie^{18,19} par rapport au traitement médical chez des patients jeunes, est en faveur d'un bénéfice réel du traitement sur les symptômes après revascularisation même chez les patients âgés. Considérant le nombre limité de patients sous traitement invasif ayant été efficacement revascularisés et le taux relativement important de changement de traitement des patients sous traitement médical dans le contexte clinique de l'étude actuelle, seule une analyse sous traitement de ces effets avec le temps peut aider à différencier un peu plus un effet placebo d'un effet thérapeutique.

Qualité de vie et événements majeurs

Dans cette étude, la qualité de vie était définie comme critère principal de jugement et comprenait des questionnaires standardisés remplis par les patients et l'absence d'événements cliniques indésirables majeurs. Les questionnaires étaient remplis initialement, à 6 mois et à 12 mois, mais pas au moment des événements majeurs. Comment les événements ont-ils alors pu influencer les évaluations de la qualité de vie ? Si nous émettons l'hypothèse d'une échelle arbitraire de la qualité de vie et nous fixons le bien-être à 10, le décès (absence de qualité de vie) serait alors 0. Ceci serait défavorable pour le traitement invasif (17 décès avec le traitement invasif contre 12 avec le traitement médical après un an). L'IDM non mortel aurait une valeur de 1 ou 2, un événement plus fréquent chez les patients sous traitement médical optimal (20 contre 14 avec le traitement invasif) redéséquilibrant la qualité de vie à un niveau plus ou moins égal. L'hospitalisation pour syndrome coronarien aigu, également un événement pré-défini incompatible avec le bien-être pourrait avoir une valeur de 3 ou 4 sur l'échelle de la qualité de vie. Ceci a été observé significativement plus souvent chez les patients sous traitement médical que sous traitement invasif (106 vs 28) et diminuerait nettement l'évolution de leur qualité de vie. Aussi, l'incorporation d'événements dans la qualité de vie peut suggérer un bénéfice global sur la qualité de vie du traitement invasif. Cependant, une telle analyse hypothétique serait surtout modifiée par l'hospitalisation pour des symptômes survenant au repos, le critère le plus faible. En raison de cela et parce cet aspect formel n'avait pas été recueilli prospectivement, nous avons présenté des évaluations de la qualité de vie et les résultats sur les événements cliniques indésirables majeurs séparément et strictement en accord avec le principe de l'intention de traiter.

Limites

Le critère principal de jugement de cette étude

Figure 2. Délai jusqu'au décès ou un infarctus du myocarde non mortel dans les deux groupes de traitement.

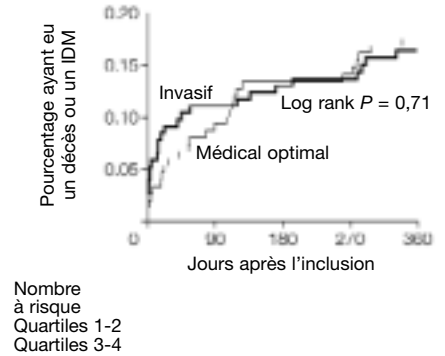
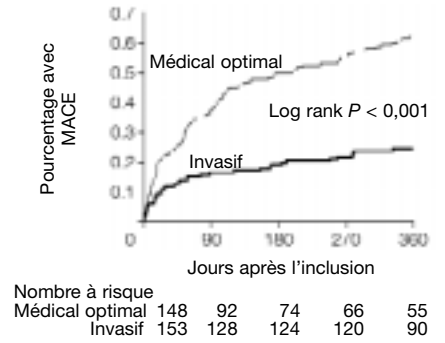


Figure 3. Taux d'événements cliniques indésirables majeurs avec le temps (MACE).



Les courbes des événements cliniques indésirables majeurs continuent de diverger tout au long des 12 mois en raison du nombre croissant de revascularisations ultérieures chez les patients sous traitement médical optimal.

était la qualité de vie et l'absence de mortalité. Pour évaluer l'effet du traitement sur la mortalité, il aurait été nécessaire de disposer soit d'un échantillon de taille plus importante ou au moins d'un suivi plus long. En dépit du nombre relativement faible de patients inclus dans TIME, les résultats de cette étude sont pertinents chez les patients âgés en général, car les patients avaient été inclus sur la base du tableau clinique et non pas des observations spécifiques de l'angiographie. Les questions majeures n'ayant pas été traitées sont le mode de revascularisation (angioplastie percutanée vs pontage aorto-coronarien) et les coûts des différentes stratégies de prise en charge, car les coûts peuvent avoir une importance particulière dans cette population âgée coronarienne qui s'accroît rapidement. Enfin, les résultats des études chez les patients plus jeunes ne pouvant pas être simplement extrapolés aux populations âgées, la même prudence doit s'appliquer à la transposition des observations actuelles chez des personnes âgées aux personnes plus jeunes.

Conclusions

Cette étude de suivi chez des patients âgés ayant une coronaropathie symptomatique démontre qu'après un an, il n'y a pas de différence de qualité de vie entre un traitement invasif précoce et un traitement médical optimal. Ceci prend en compte le fait que presque la moitié des patients sous traitement médical optimal ont eu besoin d'une hospitalisation pour syndrome corona-rien aigu suivi par une revascularisation au cours du suivi. Le taux des événements cliniques indésirables majeurs a été ainsi significativement plus élevé avec le traitement médical par rapport au traitement invasif. Cependant, les décès et les IDM non mortels sont survenus à des taux comparables après un an. Ceci implique que les patients âgés ayant un angor réfractaire au traitement médical conventionnel ont le choix entre une stratégie invasive précoce qui comporte un certain risque lié à l'intervention et un traitement médical optimal qui

comporte un risque ultérieur d'hospitalisation et de revascularisation. Après un an, l'évolution de la qualité de vie et la survie seront similaires.

Affiliations des auteurs : Departments of Cardiology, University Hospitals, Basel (Drs Pfisterer, Buser, Osswald, Amann, Angehrn, Eeckhout, Erne, Estlinbaum, Kuster, Moccetti, Naegeli, Rickenbacher, Liestal (Dr Estlinbaum), Lugano (Dr Moccetti), Bruderholz (Dr Rickenbacher) et Claraspital Basel (Dr Allemann), Switzerland.

Contributions des auteurs : *concept et schéma de l'étude :* Pfisterer.

Recueil des données : Pfisterer, Buser, Osswald, Allemann, Amann, Angehrn, Eeckhout, Erne, Estlinbaum, Kuster, Moccetti, Naegeli, Rickenbacher.

Analyse et interprétation des données : Pfisterer, Buser, Osswald, Allemann, Amann, Angehrn, Eeckhout, Erne, Estlinbaum, Kuster, Moccetti, Naegeli, Rickenbacher.

Rédaction du manuscrit : Pfisterer.

Révision critique du manuscrit : Pfisterer, Buser, Amann, Angehrn, Eeckhout, Erne, Moccetti, Naegeli, Rickenbacher.

Expertise statistique : Kuster.

Obtention du financement : Pfisterer.

Soutien administratif, technique et matériel : Pfisterer, Buser, Osswald, Allemann, Eeckhout, Erne, Estlinbaum, Kuster, Naegeli, Rickenbacher.

Supervision de l'étude : Pfisterer, Buser, Osswald, Allemann, Amann, Angehrn, Eeckhout, Erne, Estlinbaum, Kuster, Moccetti, Naegeli, Rickenbacher.

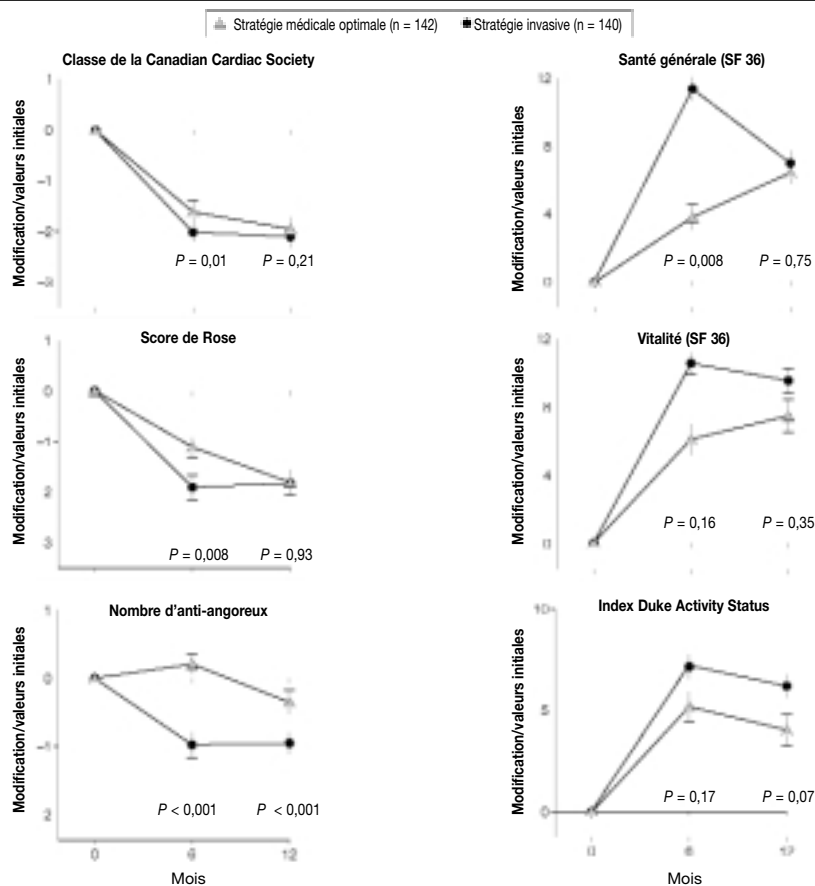
Les investigateurs TIME : *Comité directeur :* Matthias Pfisterer, MD, principal investigator (Basel), Urs Allemann, MD (Basel), Wolfgang Amann, MD (Zurich), Walter Angehrn, MD (St Gallen), O. Bertel (Zurich), Paul Erne, MD (Luzern), Werner Estlinbaum, MD (Liestal), Eric Eeckhout, MD (Lausanne), Tiziano Moccetti, MD (Lugano), Peter Rickenbacher, MD (Bruderholz), Franc, ois Ricoux (Genf), Ronald Schönenberger (Solothurn); *Comité des événements critiques/bureau de suivi des données et de la tolérance :* Dieter Burckhardt, MD (Basel), Ferenc Follath, MD (Zurich), Willy Rutishauser, MD (Geneva); *Statistiques :* Christian Schindler, PhD, Institute of Social and Preventive Medicine, University Hospital Basel, Switzerland.

Financement/soutien : TIME a été soutenue par des bourses de la Fondation Suisse du Cœur et par la Fondation Adumed, Suisse

Présentation antérieure : présentée en partie à une session spéciale sur la mise à jour des essais cliniques du Meeting annuel de la Société européenne de cardiologie, Berlin, Allemagne, 2 septembre 2002.

Remerciements : nous remercions pour leur contribution tous les patients ayant participé et les investigateurs, les conseillers et le comité des événements critiques pour leur travail.

Figure 4. Modification moyenne par rapport aux valeurs initiales de la sévérité de l'angor, des mesures de la qualité de vie et de l'utilisation des anti-angoreux dans les deux groupes de traitement.



Classe de la Canadian Cardiac Society et score de Rose : 4 indique une douleur au repos et 0 l'absence de douleur. L'index d'activité de Duke cote sur une échelle allant de 0 à 58, les scores les plus élevés indiquant un statut plus favorable. Les éléments du Short Form 36 (SF 36) cotent sur une échelle allant de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant un statut plus favorable. Après 6 mois, l'amélioration de l'angor et de la qualité de vie était significative dans les deux groupes de traitement par rapport aux valeurs initiales (tous $p < 0,05$), mais plus importante après traitement invasif. Après un an, le statut de l'angor et de la qualité de vie des patients sous traitement médical optimal approchait celui des patients sous traitement invasif, mais les anti-angoreux demeuraient inférieurs. Les valeurs de P sont pour les comparaisons inter-groupes à 6 et 12 mois. Les barres d'erreurs indiquent l'ES.

BIBLIOGRAPHIE

- Blumenthal RS, Cohn G, Schulman SP. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:668-673.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease: Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med.* 1992;326:10-16.
- RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet.* 1997;350:461-468.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994;344:563-570.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286:708-713.
- Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients aged ≥80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:731-738.
- Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7472 octogenarians. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:723-730.
- The TIME Investigators. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:951-957.
- Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: preliminary results from the IQOLA project. *Soc Sci Med.* 1995;41: 1359-1366.
- Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 1989;64:651-654.
- Rose GA. Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1982. WHO Monograph Series No. 56.
- Hochmann JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA.* 2001;285:190-192.
- Hochmann JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999;341:625-634.
- Graham MM, Ghali WA, Farris PD, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation.* 2002;105:2378-2384.
- Rihal CS, Gersh BJ, Yusuf S. Chronic coronary artery disease: coronary artery bypass surgery versus percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm Fallen EL, Gersh BJ, eds. *Evidence Based Cardiology.* London, England: BMJ Books; 1999:368-392.
- Moseley JB, O'Malley K, Petersen JN, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002;347:81-88.
- Rogers WJ, Coggin CJ, Gersh BJ, et al. 10 year follow-up of quality of life in patients randomized receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery: the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation.* 1990;82:1647-1658.
- Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, et al. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation.* 1995;92:1710-1719.
- Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, et al. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: 3-year follow-up in RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:907-914.