

IEC pour des patients avec ischémie coronarienne sans insuffisance cardiaque

● Question clinique

Quelle est l'efficacité à long terme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) versus placebo en termes de mortalité et d'événements cardio-vasculaires majeurs chez des patients présentant une ischémie coronarienne sans dysfonction systolique ventriculaire gauche ?

Analyse

P. De Cort
W. Van Mechelen

Référence

Danchin N, Cucherat M, Thuiliez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787-96.

Contexte

L'intérêt des IEC en prévention cardio-vasculaire est prouvé chez des patients présentant une insuffisance cardiaque ou une ischémie coronarienne associée à une dysfonction ventriculaire systolique^{1,2}. Les études randomisées évaluant les IEC chez des patients avec ischémie coronarienne et fonction ventriculaire intacte apportent des résultats contradictoires³⁻⁵.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE (1990-2004), EMBASE (jusqu'en 2004 compris), IPA databases, Cochrane Controlled Trials Register (jusqu'en 2004 compris)
- listes de référence des publications sélectionnées, synthèses, commentaires, réunions scientifiques (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology).

Etudes sélectionnées

- études randomisées, contrôlées versus placebo, évaluant durant un minimum de 2 ans l'efficacité des IEC sur l'évolution de la pathologie athérosclérotique affectant les patients manifestant une ischémie coronarienne stable sans signe d'insuffisance cardiaque et sans dysfonction ventriculaire gauche documentée (FEVG >35%)
- parmi les 1 146 publications isolées, sélection de 7 RCTs (n=33 960) avec un suivi moyen de 4,4 (2-5) ans ; nombre de participants par étude variant de 460 à 12 218.

Population étudiée

- la moyenne d'âge des participants est de 58 à 66 ans
- proportion hommes/femmes variant entre 73 et 89%
- 5 études (n=24 046) avec des patients présentant un angor stable
- 1 étude (n=9 297) avec des patients présentant un angor

stable (80% de la population) mais aussi des patients diabétiques >55 ans avec au moins un facteur de risque supplémentaire

- 1 étude (n=617) avec des patients avec ischémie coronarienne (68% de la population) mais aussi des patients avec d'autres pathologies athérosclérotiques (AIT, claudication intermittente)
- patients prenant d'autres médicaments : 26 à 77% sous β -bloquant, 9 à 30% sous diurétique, 0 à 47% sous antagoniste calcique, 73 à 95% sous antiagrégant plaquettaire.

Mesure des résultats

- critère primaire : mortalité globale, mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde
- critères secondaires : AVC/AIT, arrêts cardiaques, revascularisation coronarienne, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque, survenue d'un diabète sucré
- analyse en modèle d'effets fixes.

Résultats

IEC versus placebo : diminution significative de : mortalité globale, mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, AVC/AIT, arrêts cardiaques, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, survenue d'un diabète sucré (voir tableau).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, versus placebo, les IEC permettent de diminuer significativement la mortalité globale et d'autres critères cardio-vasculaires chez des patients souffrant d'ischémie coronarienne mais ne présentant ni dysfonction ventriculaire systolique ni insuffisance cardiaque.

Financement : cette étude ne dépend pas financièrement d'un sponsor, entre autres pas de firmes commercialisant des IEC.

Conflits d'intérêt : quatre parmi les six auteurs furent orateurs, consultants ou chercheurs rémunérés pour Sanofi-Aventis (producteur du ramipril) et Servier Medical (producteur du péridopril). Un auteur a siégé dans le Critical Events Committee de l'étude EUROPA.

Tableau: Effet sommé des IEC versus placebo (Odds Ratio avec IC à 95% et valeur p) sur les critères primaires et secondaires.

Critère	Etudes nombre	Odds Ratio (IC à 95%)	Valeur p	valeur p pour l'hétérogénéité
Mortalité	7	0,86 (0,79 tot 0,93)	<0,001	0,87
Mortalité cardio-vasculaire	7	0,81 (0,73 tot 0,90)	<0,001	0,24
Infarctus du myocarde	7	0,82 (0,75 tot 0,89)	<0,001	0,31
AVC / AIT	6	0,77 (0,66 tot 0,88)	<0,001	0,15
Arrêt cardiaque	7	0,58 (0,41 tot 0,84)	<0,001	0,76
Hospitalisation pour angor instable	4	0,97 (0,89 tot 1,07)	0,06	0,73
Revascularisation	6	0,92 (0,87 tot 0,98)	0,008	0,35
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	5	0,76 (0,66 tot 0,88)	<0,001	0,48
Survenue de diabète	2	0,77 (0,68 tot 0,88)	<0,001	0,13

Références: voir p. 153

Considérations sur la méthodologie

A première vue, cette méta-analyse semble de qualité correcte : recherche systématique, basée sur des RCTs de bonne qualité et mention des résultats dans des forest-plots sans hétérogénéité. Quelques limites cependant. Un funnel plot a été réalisé mais n'est pas illustré dans la publication. Le score de Jadad des différentes publications n'est pas mentionné. Le calcul de l'hétérogénéité (non mise en évidence) se limite à un test χ^2 sans calcul du I^2 de Higgins. Même si l'hétérogénéité statistique n'est pas significative, les groupes de patients concernés sont difficiles à comparer au point de vue clinique ! Les définitions des grades de pathologie coronarienne sont, entre autres, différentes. Dans l'étude CAMELOT (n=1 328) et dans l'étude SCAT (n=460), une sténose minimale de 20% à l'angiographie était exigée et respectivement 39% et 70% des patients avaient une anamnèse d'infarctus myocardique aigu. Dans l'étude QUIET (n=1 750), chaque patient a bénéficié d'une intervention de reperfusion percutanée avant inclusion. La prévalence et le grade de sévérité de l'hypertension sont variables. Plus marquant : la différence de prévalence au point de vue diabète : de 38% dans l'étude HOPE à 9% seulement dans l'étude PART. L'hétérogénéité des populations d'étude est particulièrement illustrée par la mortalité cardio-vasculaire annuelle observée dans les groupes placebo : 1,9% de mortalité cardio-vasculaire plus infarctus du myocarde plus arrêt cardiaque dans l'étude CAMELOT, 4,3% dans l'étude HOPE. L'IEC utilisé dans les différentes études est différent.

Résultats mis en perspective

Cette méta-analyse ne reprend qu'une seule (petite) étude en plus que celle réalisée par Al Mallah et coll. (n=33 500; 4,4 ans de suivi, également publiée en 2006)⁶. La sommation des résultats montre une diminution significative de la mortalité globale et cardio-vasculaire avec un IEC, diminution non apparente dans les études individuelles à l'exception de l'étude HOPE. En ôtant les résultats de l'étude HOPE, le bénéfice reste statistiquement significatif mais de pertinence clinique moindre. Un des motifs d'absence de signification statistique des études individuelles pourrait être leur durée trop courte comme leur manque de puissance (trop peu de patients inclus). Le résultat obtenu dans l'étude HOPE n'est-il pas attribuable à l'effet favorable établi des IEC en prévention d'événements cardio-vasculaires chez des diabétiques, fortement représentés dans cette étude ? Les deux autres grandes études, EUROPA

(n=12 218) et PEACE (n=8 290) ne montrent pas d'amélioration significative de la mortalité globale et cardio-vasculaire ni pour la survenue d'un AVC.

Efficacité liée à l'action antihypertensive ?

L'effet favorable observé en termes d'événements cardio-vasculaires prévenus ne peut-il être (partiellement) attribué à la diminution de pression artérielle (en moyenne 3 à 6 mm Hg pour la systolique) avec un IEC chez ces patients présentant une hypertension modérée ? Pas de comparaison possible avec une méta-analyse d'études incluant des groupes de patients semblables mais évaluant d'autres médicaments. Il existe bien deux RCTs avec des antagonistes calciques, de petite taille, sans sommation des 2. Nous disposons aussi des résultats d'un bras amlodipine dans l'étude CAMELOT^{8,9}. Le bras de cette étude avec évaluation de l'énalapril versus placebo est repris dans la présente méta-analyse. Dans les deux groupes avec produit actif contenus dans cette étude, malgré une diminution de la pression moyenne de 4,8/2,5 mm Hg, aucun bénéfice significatif n'est observé pour le critère primaire, ni avec l'antagoniste calcique ni avec l'IEC. La nifédipine a également été évaluée dans l'étude ACTION¹⁰ (n=7 665 ; durée moyenne de 4,2 ans), dans de mêmes conditions. La diminution de la pression systolique observée de 6 mm Hg n'apporte pas de résultat statistiquement bénéfique en termes de diminution de la mortalité globale et de l'incidence d'infarctus du myocarde. L'intervalle de confiance n'étant pas significatif (HR 0,97 avec IC à 95% de 0,88 à 1,07), l'hypothèse nulle ne peut être rejetée (absence de différence entre la nifédipine et un placebo sur l'incidence du critère cardio-vasculaire composite). Cette étude s'est déroulée au moment où les antagonistes étaient mal considérés et ses auteurs se réjouissent de l'absence de rejet de cette hypothèse nulle. Nous ne disposons donc pas de preuve que l'effet favorable des IEC soit lié à un autre mécanisme que la diminution des chiffres tensionnels. Nous ne pourrions l'établir qu'en disposant d'une méta-analyse semblable, avec obtention d'une pareille diminution de la pression artérielle, grâce à d'autres médicaments (antagonistes calciques par exemple) et montrant des résultats cardio-vasculaires favorables. Il faut souligner aussi que pour montrer un bénéfice significatif des IEC, dans cette population, de savants calculs statistiques sont nécessaires. Un NST de 91 est nécessaire pour éviter un décès et un NST de 125 pour éviter un décès cardio-vasculaire. En d'autres mots, le bénéfice individuel potentiel de ce traitement est plutôt faible.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre, chez des patients souffrant d'ischémie coronarienne mais sans insuffisance cardiaque ni dysfonction systolique ventriculaire gauche, que l'ajout d'un IEC au traitement diminue le risque d'incident cardio-vasculaire. Ce résultat favorable repose cependant essentiellement sur l'étude HOPE qui inclut des patients à risque cardio-vasculaire élevé (comme des diabétiques). Les populations d'étude sont cliniquement hétérogènes, rendant des conclusions individualisées impossibles. Une méta-analyse sur données individuelles est indispensable pour préciser d'éventuelles sous-populations avec bénéfice potentiel. Les résultats de cette méta-analyse ne modifient pas les recommandations actuelles concernant le traitement des patients hypertendus avec ischémie coronarienne sans insuffisance cardiaque¹¹. Après un diurétique et un β -bloquant, un IEC peut être ajouté si nécessaire, sans oublier aspirine, statine et dérivé nitré.