L'étude clinique du mois : ACTION

L.A. PIÉRARD (1)

RÉSUMÉ : La sécurité à long terme des antagonistes calciques à action brève a longtemps été débattue. Une étude récente contrôlée a évalué la sécurité et l'efficacité de la forme galénique nouvelle de nifédipine GITS chez des patients présentant une maladie coronaire symptomatique et stable. L'étude ACTION a randomisé 7.665 patients vers un traitement par 60 mg de nifédipine GITS ou un placebo pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Ces patients étaient le plus souvent déjà traités par un bêta-bloquant, une statine et de l'aspirine. L'ajout de nifédipine a été bien toléré, avec peu d'effets secondaires. La nifédipine réduit de 29 % le taux d'insuffisance cardiaque et la nécessité de recourir à une coronarographie ou un pontage aorto-coronaire (réduction respective de 18 et 21 %). L'incidence des critères principaux d'efficacité et de sécurité n'est pas différente entre la nifédipine GITS et le placebo. Les taux de décès totaux et décès de cause cardiovasculaire ne sont pas significativement différents. L'étude ACTION permet d'établir la sécurité de la nouvelle forme galénique de nifédipine dans le traitement de l'angor stable mais symptomatique.

La nifédipine à action prolongée ne réduit pas le risque d'événements cardiovasculaires majeurs mais diminue le recours à la coronarographie et aux interventions de revascularisation myocardique.

INTRODUCTION

L'athérosclérose coronaire peut s'exprimer sur le plan clinique selon deux modalités très différentes. Les syndromes coronaires aigus résultent de l'érosion ou de la rupture d'une plaque d'athérosclérose, entraînant une agrégation plaquettaire et favorisant la formation d'un thrombus partiel ou occlusif. La prise en charge des patients atteints d'un syndrome coronaire aigu inclut le plus souvent une intervention percutanée.

L'angor survient généralement à l'effort et traduit l'existence d'une ou plusieurs plaques d'athérosclérose hémodynamiquement significatives. Si la symptomatologie est stable et peu invalidante, le traitement médical garde une place privilégiée. Les médicaments sont prescrits d'une part pour contrôler la symptomatologie et d'autre part pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires. Trois classes médicamenteuses représentent le traitement de choix de l'angor : dérivé nitré, bêta-bloquant et antagoniste calcique. Le traitement de la crise angineuse repose sur l'utilisation sublinguale d'un dérivé nitré qui peut également être conseillée à titre préventif chez les patients dont la symptomatologie à l'effort est prévisible. Si l'angor survient essentiellement à l'effort, la première classe à prescrire est un bêta-bloquant. Un antagoniste calcique est

ACTION

SUMMARY : The effect of calcium antagonist on clinical outcome is controversial. A recent study investigated the safety and efficacy of the calcium antagonist nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) in patients with stable but symptomatic coronary disease. ACTION randomised 7.665 patients to double-blind addition of nifedipine 60 mg once daily or placebo during a mean follow-up of 4.9 years. Most patients were already treated by a beta-blocker, a statin or aspirine. The addition of nifedipine was well tolerated with a low incidence of side effects. With nifedipine, the development of heart failure was reduced by 29 %. There was also a reduction in the need for coronary angiography and bypass grafting (reduction of 18 and 21 % respectively). The primary efficacy and safety outcomes were not different between nifedipine GITS and placebo. The rate of total mortality and cardiovascular death were not significantly different. The addition of nifedipine GITS to conventional treatment of stable angina is safe, has no effect on major cardiovascular event free survival but reduces the need for coronary angiography and interventions.

KEYWORDS : *Nifedipine - Coronary artery disease - Angina pectoris*

préférable chez les patients qui présentent un angor de repos à caractère spastique ou lorsqu'un bêta-bloquant est contre-indiqué. La nifédipine a été la première dihydropyridine utilisée dans le traitement de l'angor. Les effets secondaires classiques tels que céphalées et flush cutané étaient liés à sa rapidité d'action.

Vers le milieu des années 1990, s'est développée une controverse considérable sur la sécurité à long terme des antagonistes calciques à action brève (1-4). Certaines études d'observation ont suggéré une association entre leur utilisation et un risque accru d'événements coronaires. Elles ont été ensuite relayées par une méta-analyse. Plusieurs éditorialistes ont, dès cette époque, émis des doutes sur la validité de ce dossier (5, 6). De cette controverse, est ressortie la nécessité de concevoir des études à long terme destinées à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un antagoniste calcique à longue durée d'action chez des patients hypertendus ou angineux. L'étude ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) a évalué les effets à long terme de la forme galénique à longue durée d'action de nifédipine, sur l'évolution clinique des patients présentant une maladie coronaire symptomatique et stable (7).

ETUDE ACTION

ACTION est une étude multicentrique, randomisée, contrôlée avec placebo et en double aveugle, dont la méthodologie a été décrite en

(1) Professeur Ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman.

détail (8). Entre novembre 1996 et décembre 1998, 291 centres provenant de 19 pays ont recruté des patients âgés d'au moins 35 ans présentant de l'angor, stable depuis au moins un mois, nécessitant un traitement médicamenteux pour contrôler la symptomatologie. Trois catégories de patients ambulatoires ont été inclus : patients avec soit un antécédent d'infarctus myocardique, soit une maladie coronaire objectivée par coronarographie sans antécédent d'infarctus, soit un test d'effort positif ou un défaut de perfusion scintigraphique sans antécédent d'infarctus et sans coronarographie effectuée. Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : insuffisance cardiaque, fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, événement cardiovasculaire majeur ou intervention de revascularisation au cours des 3 derniers mois, coronarographie ou revascularisation prévue, intolérance connue aux dihydropyridines, maladie valvulaire ou pulmonaire significative sur le plan clinique, diabète insulino-requérant instable, hypotension orthostatique symptomatique ou pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg, hypertension artérielle (supérieure à 200/105 mm Hg), taux de créatinine et de transaminases supérieurs respectivement à 2 fois et 3 fois les valeurs normales.

Les patients ont reçu de façon aléatoire soit la nifédipine GITS ou un placebo en plus du traitement déjà instauré. La dose de nifédipine initiale était de 30 mg une fois par jour, augmentée à 60 mg endéans les 6 premières semaines en l'absence d'intolérance. Le critère principal d'efficacité clinique était composite, comprenant la survie sans événement cardiovasculaire tel que décès quelle qu'en soit la cause, infarctus myocardique aigu, angor réfractaire, insuffisance cardiaque évidente, accident vasculaire cérébral avec séquelle et revascularisation périphérique. Le critère principal de sécurité comprenait : décès quelle qu'en soit la cause, infarctus myocardique aigu et accident vasculaire cérébral avec séquelle.

La population analysée selon l'intention de traiter comportait 7.665 patients suivis en moyenne pendant 4,9 ans, soit un suivi de 37.867 patients-années. Le suivi a été complet chez 97,3 % des patients. Les caractéristiques cliniques, la prévalence des facteurs de risque, les paramètres cardiovasculaires et les médicaments concomitants étaient similaires chez les 3.825 patients traités par nifédipine et les 3.840 patients ayant reçu un placebo. L'âge moyen était de 63 ans, le pourcentage d'hommes de 80 %, le pourcentage de patients avec des antécédents d'infarctus de 51 % dans le groupe nifédipine et de 50 % dans le groupe placebo. Au moment de la randomisation, 80 % des patients recevaient un bêta-bloquant, 38 % un nitré de manière systématique, 63 % une

statine, 20 % un inhibiteur d'enzyme de conversion et 86 % de l'acide acétylsalicylique.

L'ajout de nifédipine GITS au traitement a été en général bien toléré. Les effets secondaires nécessitant l'arrêt du médicament ont consisté en des oedèmes périphériques (3,6 %) ou des céphalées (1,1 %). La nifédipine a entraîné l'augmentation de la fréquence cardiaque en moyenne d'un battement par minute et la diminution des pressions artérielles systolique et diastolique de respectivement 6 et 3 mm Hg. L'incidence des critères principaux d'efficacité et de sécurité ne sont pas différents entre la nifédipine à longue durée d'action et le placebo (risque relatif respectivement de 0,97 {intervalle de confiance à 95 % : 0,88 – 1,07} et 1,01 {0,9 – 1,14}). Les taux de décès totaux et décès de cause cardiovasculaire ne sont pas significativement différents. Pour la mortalité totale, le risque relatif est de 0,7 (0,91 – 1,25) ; pour la mortalité cardiovasculaire de 1,01 (0,82 – 1,24). La nifédipine réduit le taux d'apparition d'insuffisance cardiaque de manière significative ($p = 0,015$; risque relatif 0,71 {0,54 – 0,94}) et la nécessité de recourir à une coronarographie ($p < 0,001$; 0,82 (0,75 – 0,9)) ou à un pontage aortocoronaire ($p < 0,021$; 0,79 {0,68 – 0,92}).

COMMENTAIRES

L'étude ACTION a permis d'établir la sécurité de la nifédipine dans le traitement médicamenteux des patients présentant un angor stable déjà traité de manière conventionnelle. La controverse des années 90 peut être close. Les antagonistes calciques à courte durée d'action ne sont plus prescrits. La forme de nifédipine utilisée dans l'étude ACTION est la forme GITS pour Gastro-Intestinal Therapeutic System : les modalités de libération du médicament permettent l'obtention d'un taux plasmatique stable de longue durée (9)

Le médicament est efficace puisque l'on observe une réduction substantielle de la nécessité de procéder à une coronarographie ou à une revascularisation chirurgicale. L'étude confirme par ailleurs que l'angor stable a un bon pronostic. Le taux de mortalité dans le groupe placebo est de 1,53 par 100 patients-années, le taux de mortalité dans le groupe nifédipine étant de 1,64 par 100 patients-années, la différence absolue de mortalité de 1,1 décès par 1000 patients-années étant quasi exclusivement d'origine non cardiovasculaire. Il faut souligner que, par comparaison à d'autres études plus anciennes, la majorité des patients étaient traités par les diverses classes médicamenteuses recommandées.

Les résultats ne s'appliquent bien sûr qu'aux patients tels qu'ils ont été inclus dans l'étude. On ne peut extrapoler les effets aux patients dont les caractéristiques cliniques sont différentes :

absence de traitement par un bêta-bloquant, insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche systolique.

L'étude ACTION a été publiée un an après l'étude EUROPA (10). Ces deux études ne sont cependant pas tout à fait comparables. L'étude EUROPA inclut 13.655 patients présentant une maladie coronaire stable, qui n'étaient pas nécessairement symptomatiques. Les patients étaient randomisés entre placebo et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion perindopril, à la dose quotidienne de 8 mg. Le suivi était du même ordre, en moyenne de 4,2 ans. La réduction des pressions artérielles systolique et diastolique par le perindopril était de 5/2 mm Hg. La survenue d'événements cardiovasculaires majeurs était réduite de 20 % (intervalle de confiance de 95 % : 9-29 % : $p = 0.0003$). Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude HOPE (11) montrant une réduction d'événements cardiovasculaires liée au ramipril. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent moduler la maladie athéroscléreuse en inhibant la formation d'angiotensine II et en réduisant la métabolisation de la bradykinine (12, 13). Les inhibiteurs très lipophiles tels que le ramipril et le perindopril peuvent pénétrer plus facilement dans la plaque d'athérosclérose.

L'étude IONA a démontré, par rapport à un placebo, une amélioration pronostique significative ($p = 0,014$) grâce au nicorandil à la dose de 20 mg deux fois par jour (14). Dans cette étude, le critère principal composite d'évaluation comprenait : décès cardiovasculaire, infarctus myocardique non fatal ou hospitalisation pour douleur thoracique d'origine cardiaque. La mortalité totale n'était pas réduite par le nicorandil. L'effet bénéfique est probablement lié à l'activation des canaux potassium-ATP mitochondriaux (15), son effet cardioprotecteur pouvant résulter d'un équivalent pharmacologique du préconditionnement ischémique (16).

IMPLICATIONS

À la lumière de l'étude ACTION, la nifédipine à longue durée d'action sous sa forme GITS est indiquée dans le traitement de l'angor stable, essentiellement chez les patients qui restent symptomatiques malgré un traitement par bêta-bloquant. La prescription d'un antagoniste calcique ou d'un nitré dans cette situation peut dépendre du niveau de pression artérielle et doit tenir compte du phénomène fréquent de tolérance rencontré avec un dérivé nitré.

Le traitement par nifédipine GITS est sans danger et permet de réduire le recours à la coronarographie et à une intervention de revascularisation myocardique. La nifédipine à action longue ne réduit cependant pas le risque d'événements

cardiovasculaires majeurs. Les classes médicamenteuses recommandées pour un tel effet sont bien connues : acide acétylsalicylique, statine et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

RÉFÉRENCES

1. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV.— Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 1995, **92**, 1326-1331.
2. Furberg CD, Saty BM.— Corrections of the nifedipine meta-analysis. *Circulation*, 1996, **93**, 1475-1476.
3. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD et al.— Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet*, 1996, **347**, 1061-1065.
4. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al.— The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*, 1995, **74**, 620-625.
5. Opie LH, Messerli FH.— Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier. *Circulation*, 1995, **92**, 1068-1073.
6. Epstein M.— Calcium antagonists should continue to be used for first-line treatment in hypertension. *Arch Intern Med*, 1995, **155**, 2150-2156.
7. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A et al.— Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) : randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, **364**, 849-857.
8. Lubsen J, Poole-Wilson PA, Pocock SJ et al.— Design and current status of ACTION : A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J*, 1998, **19** (suppl. II), 120-132.
9. Kulbertus H.— Le médicament du mois. L'Adalat Oros 60 mg. *Rev Méd Liège*, 2004, **59**, 158-161.
10. European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators.— Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, **362**, 782-788.
11. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 141-153.
12. Hornig B, Kohler C, Drecler H.— Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation*, 1997, **95**, 1115-1118.
13. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z et al.— Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002, **106**, 246-253.
14. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina.— the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1269-1275.
15. Lesnefsky EJ.— The IONA study : preparing the myocardium for ischaemia ? *Lancet*, 2002, **359**, 1262-1263.
16. Matsumoto K, Morishita R, Moriguchi A et al.— Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model. *Hypertension*, 2001, **37**, 270-274.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège