

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude EUROPA : protection cardio-vasculaire avec le perindopril chez les patients avec coronaropathie stable

A.J. SCHEEN (1), V. LEGRAND (2)

RÉSUMÉ : L'étude multicentrique EUROPA ("European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease"), contrôlée *versus* placebo et réalisée en double-aveugle, a pour but d'analyser si le perindopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, réduit le risque cardio-vasculaire dans une population avec une insuffisance coronarienne stable et dépourvue de signes apparents de décompensation cardiaque, quel que soit le risque cardio-vasculaire associé. Les patients ont reçu, de façon aléatoire, soit du perindopril 8 mg en une prise par jour (n = 6.110), soit un placebo (n = 6.108). Après un suivi moyen de 4,2 années, une réduction relative du risque de 20 % (95% IC 9-29, p = 0,0003) a été observée en ce qui concerne le critère d'évaluation principal (combinaison des décès cardio-vasculaires, des infarctus du myocarde et des arrêts cardiaques) dans le groupe traité par perindopril par comparaison au groupe placebo. Environ 50 patients doivent être traités pendant une période de 4 années pour prévenir un accident cardio-vasculaire majeur. Ce bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis. Au vu de ces résultats, un traitement par perindopril, en supplément des autres médications préventives, devrait être envisagé chez tous les patients avec insuffisance coronarienne stable.

THE EUROPA STUDY : CARDIOVASCULAR PROTECTION OF PERINDOPRIL AMONG PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE
SUMMARY : The multicentre placebo-controlled double-blind "European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease" (EUROPA) assessed whether the angiotensin-converting-enzyme inhibitor perindopril reduces cardiovascular risk in a population with stable coronary heart disease and no apparent heart failure, whatever the associated cardiovascular risk. Patients were randomly assigned perindopril 8 mg once daily (n = 6110) or matching placebo (n = 6108). After a mean follow-up of 4.2 years, a relative risk reduction of 20 % (95% CI 9-29, p = 0.0003) was observed in the combined primary endpoint (cardiovascular death, myocardial infarction, or cardiac arrest) in the group treated with perindopril as compared to placebo. About 50 patients needed to be treated for a period of 4 years to prevent one major cardiovascular event. This benefit was consistent in all predefined subgroups. According to these results, treatment with perindopril, on top of other preventive medications, should be considered in all patients with stable coronary heart disease.
KEYWORDS : *Angiotensin converting enzyme inhibitor - Cardiovascular disease - Coronary heart disease - Perindopril - Randomised controlled trial*

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité dans de nombreuses régions du monde, dont la Belgique. Parmi celles-ci, l'insuffisance coronarienne occupe indiscutablement une position dominante. Au cours des dernières décennies, diverses mesures de prévention et de nouvelles mesures thérapeutiques ont contribué à améliorer sensiblement le pronostic cardio-vasculaire dans les pays industrialisés. Si l'on se limite à l'utilisation des médicaments, le rôle protecteur des anti-agrégants plaquettaires, des bêta-bloquants et des statines a été largement démontré (1). L'étude EUROASPIRE II a montré que l'utilisation de ces trois classes de médicaments était devenue très courante chez les patients coronariens dans les mois suivant un accident aigu (2). Par contre, le recours à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) reste assez minoritaire puisqu'il ne concernait

que 30 % des patients par comparaison à 80 % pour l'aspirine, 65 % pour les bêta-bloquants et 50 % pour les hypolipidémisants. Les IEC ont prouvé leur efficacité dans la réduction de la mortalité et de la morbidité chez les patients avec insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction ventriculaire gauche (3), dans les suites d'un infarctus du myocarde (études SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, citées dans 4, 5) ou encore chez les patients avec hypertension artérielle (6, 7) ou à haut risque cardio-vasculaire (8). L'étude "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) (8), dont nous avons discuté les résultats dans la revue au moment de sa présentation (9), a confirmé les bénéfices de l'administration d'un IEC (ramipril 10 mg/jour) chez des patients âgés de 55 ans ou plus à haut risque de complications cardio-vasculaires en raison d'une haute prévalence de diabète sucré, d'hypertension artérielle ou encore d'artériopathie des membres inférieurs. Au vu de ces résultats encourageants obtenus avec les IEC dans diverses populations à risque, il était intéressant de vérifier si cette protection pouvait également être obtenue chez des sujets coronariens indemnes de décompensation cardiaque et sans hypertension artérielle notable et dépourvus d'un profil obligatoire de risque élevé d'accidents cardio-vasculaires.

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur de Clinique, Chef de Service associé, Service de Cardiologie (Pr. L. Piérard), Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

ETUDE EUROPA

L'étude "EUROPA" ("European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease) est un essai clinique multicentrique visant à démontrer l'efficacité d'un IEC (perindopril, Coversyl®) dans la réduction de l'incidence de décès cardio-vasculaires, d'infarctus du myocarde et d'arrêts cardiaques dans une large population de patients avec une insuffisance coronaire stable et sans décompensation cardiaque. Le protocole de l'étude a été décrit en détail en 2001 (10) et les résultats viennent d'être publiés dans le numéro du 6 septembre 2003 du Lancet (4).

Au total, 13.655 patients ont été sélectionnés entre octobre 1997 et juin 2000 dans 424 centres répartis dans toute l'Europe, dont la Belgique (V. Legrand, CHU Sart Tilman, Liège, comme investigateur). Les principaux critères d'inclusion sont les suivants : homme ou femme de plus de 18 ans, maladie coronarienne documentée, pas de programmation d'une procédure de revascularisation, pas de preuve clinique d'insuffisance cardiaque. L'authentification de la maladie coronarienne était fondée sur un antécédent d'infarctus du myocarde (65 %), une évidence angiographique de maladie coronarienne (60 %), une procédure de revascularisation (55 %) ou un test d'effort positif isolé (minorité de 5 % des patients). Seulement 1,3 % de la population avaient des antécédents de décompensation cardiaque, mais aucun patient n'avait de signes cliniques de décompensation cardiaque congestive à l'entrée dans l'étude (10 % des sujets en classe I de la New York Heart Association et aucun en classe II ou plus). Après une période probatoire de 4 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu en ouvert du perindopril (4 puis 8 mg/jour), 12.218 patients ont été randomisés dans deux groupes, l'un traité par 8 mg/jour de perindopril en une prise unique (n = 6.110), l'autre recevant un placebo (n = 6.108). La période moyenne de suivi en double aveugle a été de 4,2 années avec comme critère d'évaluation primaire un indice combinant les décès cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde et les arrêts cardiaques avec réanimation réussie. L'analyse statistique des résultats a été réalisée en intention de traiter.

La moyenne d'âge des patients était de 60 ans avec 85 % de sujets de sexe masculin. Les autres traitements pharmacologiques comprenaient des antiagrégants plaquettaires (92 %), des bêta-bloquants (62 %) et des hypolipémiants (58 %), sans différence significative entre les deux groupes. La pression artérielle de base était

comparable dans les deux groupes et comprise dans des limites acceptables (moyenne de 137/82 mm Hg). Les facteurs de risque associés comportaient une hypertension artérielle dans 27 %, un diabète dans 12 %, une hypercholestérolémie dans 63 % et un tabagisme dans 15 % des patients. La différence de pression artérielle entre les deux groupes tout au long du suivi a été de 5 mm Hg pour la pression systolique et 2 mm Hg pour la pression diastolique. A la fin de l'étude, 603 patients (soit 10 %) du groupe placebo et 488 patients (soit 8 %) du groupe perindopril ont présenté un des événements du critère d'évaluation primaire. Cette différence correspond à une réduction relative du risque (RRR) sous perindopril évaluée à 20 % (intervalle de confiance à 95 % : 9-29, p = 0,0003) et une réduction absolue du risque de 1,9 % (tableau I). Le bénéfice commence à apparaître après une année de traitement (RRR de 10 %, p = 0,35) et augmente graduellement tout au long de l'essai. Les effets bénéfiques ont été retrouvés de façon consistante dans les différents sous-groupes définis *a priori* et ne paraissent pas influencés par le sexe, l'âge, la présence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète ou encore par les traitements pharmacologiques associés. La RRR apparaît plus marquée chez les sujets avec antécédents d'infarctus du myocarde (- 22,4 %) que chez ceux sans antécédents d'infarctus (- 12,1 %). Des effets favorables ont également été observés en ce qui concerne les principaux critères d'évaluation secondaires, dont la survenue d'infarctus du myocarde (-24 %) et de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation (-39 %) (tableau I). Par contre, la nécessité de recourir à des manœuvres de revascularisa-

TABEAU I. COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DU CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL ET DE DIVERS CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRE CHEZ LES SUJETS TRAITÉS PAR PERINDOPRIL (8 MG/JOUR) OU PAR PLACEBO. RRR : RÉDUCTION RELATIVE DU RISQUE. 95 % IC : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %.

Critères	Perindopril n = 6.110	Placebo n = 6.108	RRR (95% IC)	p
Critère principal combiné (*)	488 (8,0%)	603 (9,9%)	20 % (9 à 29)	0,0003
Mortalité cardio-vasculaire	215 (3,5%)	249 (4,1%)	14 % (- 3 à 28)	0,107
Infarctus non mortel	295 (4,8%)	378 (6,2%)	24 % (10 à 33)	0,001
Arrêt cardiaque	6 (0,1%)	11 (0,2%)	46 % (- 47 à 80)	0,22
Critère combiné (*)				
+ angor instable	904 (14,8%)	1.043 (17,1%)	14 % (6 à 21)	0,0009
Mortalité totale	375 (6,1%)	420 (6,9%)	11 % (-2 à 23)	0,1
Décompensation cardiaque (**)	63 (1,0%)	103 (1,7%)	39 % (17 à 56)	0,002

(*) intégrant décès cardio-vasculaires, infarctus du myocarde et arrêts cardiaques avec réanimation réussie
 (**) nécessitant une hospitalisation

tion myocardique (angioplastie et/ou pontage) a été comparable dans les deux groupes (9,4 % des patients sous perindopril *versus* 9,8 % sous placebo, NS). De façon résumée, environ 50 patients doivent être traités pendant une période de 4 années pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur.

Le perindopril a été très bien toléré malgré la dose relativement élevée utilisée dans l'étude, à savoir 8 mg par jour. Environ 10 % des patients ont quitté le protocole dans la phase ouverte de titration précédant l'essai proprement dit. Durant l'étude en double aveugle, les abandons de traitement ont été sensiblement comparables dans les deux groupes (22,8 % sous perindopril *versus* 20,7 % sous placebo), avec une incidence un peu plus élevée en raison d'épisodes de toux (2,7 % *versus* 0,5 %) ou d'hypotension (1,0 % *versus* 0,3 %) dans le groupe perindopril. L'incidence d'insuffisance rénale a été faible (0,3 %) et comparable avec les deux traitements. La plupart des patients ont continué la dose de 8 mg de perindopril par jour jusqu'au terme de l'étude et, après 3 années de suivi, seulement 7 % ont été amenés à réduire la dose à 4 mg par jour pour des raisons de tolérance.

DISCUSSION

L'étude EUROPA démontre un bénéfice substantiel du perindopril dans une large population de patients avec une insuffisance coronarienne stable, sans évidence de décompensation cardiaque. Les IEC semblent exercer des effets pléiotropes capables d'influencer favorablement le processus d'athérosclérose et les complications cardio-vasculaires inhérentes. Il paraît dès lors raisonnable d'envisager la possibilité d'une prévention secondaire des événements ischémiques chez les patients coronariens, indépendamment d'une quelconque dysfonction ventriculaire ou de l'existence d'un autre profil à haut risque, comme une hypertension artérielle ou un diabète de type 2. Les responsables de l'étude EUROPA ont porté leur choix sur le perindopril. Cet IEC offre un bon contrôle de la pression artérielle sur 24 heures avec une prise unique, couplé à une bonne tolérance même chez les patients fragiles sur le plan hémodynamique (11, 12). Il a été démontré des propriétés anti-ischémiques diverses tant chez l'animal (13) que chez l'homme (14). Les IEC lipophiles, comme le perindopril, garantissent une bonne pénétration tissulaire et ont une forte capacité d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les résultats de l'étude EUROPA avec le perindopril 8 mg/jour (RRR : - 20 %) confirme donc les résultats de l'étude HOPE avec le ramipril 10 mg/jour (RRR : - 21 %) (8). Il faut cependant remarquer que les deux populations prises en compte dans les deux essais sont sensiblement différentes, avec un recrutement de sujets plus jeunes dans EUROPA (un tiers de sujets âgés de moins de 55 ans alors que tous les sujets de HOPE dépassaient cette limite d'âge). De plus, par comparaison à la population de HOPE, la population de EUROPA se caractérise par une plus forte prévalence de coronaropathie (100 % de coronaropathie connue au lieu de 80 %, 65 % d'antécédents d'infarctus du myocarde au lieu de 52 %, 54 % de revascularisation antérieure au lieu de 44 %), mais par une prévalence plus faible d'autres facteurs de risque (27 % d'hypertension au lieu de 47 %, 12 % de diabète au lieu de 39 %) ou d'autres signes d'artériopathie (3 % d'accidents vasculaires cérébraux définitifs ou transitoires au lieu de 11 % et 7 % de maladie vasculaire périphérique au lieu de 43 %). Des différences existaient également dans les autres traitements médicamenteux de base avec une plus forte utilisation dans EUROPA d'antiagrégants plaquettaires (92 *versus* 76 %), de bêta-bloquants (62 *versus* 39 %) et d'hypolipémiants (58 *versus* 29 %). Dans l'ensemble, la population étudiée dans EUROPA a un profil de risque moins grave que celui de la population de HOPE ainsi que le confirme le taux annuel d'accidents plus faible dans le groupe placebo de EUROPA que dans celui de HOPE (7 *versus* 12 % de mortalité totale, 4 *versus* 8 % de mortalité cardio-vasculaire, 2 *versus* 3 % d'infarctus du myocarde avec onde Q à l'électrocardiogramme). De façon générale, l'incidence annuelle d'accidents cardio-vasculaires majeurs a été de 40 % à 80 % plus élevée dans HOPE par comparaison à EUROPA.

Malgré le profil de risque de départ relativement bas des patients de EUROPA, le rendement de l'intervention thérapeutique reste acceptable. Ainsi, il apparaît que le perindopril, à la dose de 8 mg une fois par jour, prévient un décès cardio-vasculaire, un infarctus du myocarde non fatal ou un arrêt cardiaque sur 50 patients coronariens traités pendant 4 ans. Les mécanismes expliquant cet effet protecteur restent actuellement spéculatifs. Une part de la protection observée pourrait être due à la diminution de pression artérielle observée dans le groupe perindopril par rapport au groupe placebo (- 5 / 2 mm Hg). Un effet protecteur indépendant de cette diminution de la pression artérielle est cependant probable et devrait être confirmé dans des

sous-études de EUROPA analysant les effets du perindopril sur le développement de l'athérosclérose (étude PERSPECTIVE), sur la fonction endothéliale (étude PERFECT) ou sur différents marqueurs plasmatiques (étude PERTINENT) (5, 10, 15). Il faut cependant noter que, contrairement à ce qui a été rapporté dans certaines études évaluant l'effet des statines, il n'y a pas eu de réduction significative des procédures de revascularisation myocardique dans le groupe traité par le perindopril par comparaison au groupe ayant reçu le placebo.

La dose de perindopril utilisée dans l'étude EUROPA, à savoir 8 mg par jour, est une dose relativement élevée qui correspond à la dose quotidienne maximale usuelle. Il est à noter que la dose de l'IEC prescrite dans l'étude HOPE, soit 10 mg par jour de ramipril, était également la dose maximale recommandée (8). Ces doses ont été choisies de façon à assurer un blocage optimal du système rénine-angiotensine et accroître ainsi l'efficacité de la protection cardio-vasculaire procurée aux patients. Dans les deux études, l'IEC à dose maximale a été très bien toléré à condition de respecter les précautions d'usage et les contre-indications habituelles. En particulier, dans l'étude EUROPA, les pourcentages d'interruption de traitement pour cause de toux irritative ou d'hypotension artérielle n'ont été que légèrement plus élevés chez les patients recevant l'IEC par comparaison aux sujets sous placebo.

En conclusion, EUROPA est la plus grande et la plus longue étude de morbi-mortalité réalisée avec un IEC sur une population composée exclusivement de patients avec insuffisance coronarienne stable. Dans ce groupe de patients sans signes apparents de décompensation cardiaque, le perindopril améliore significativement le pronostic cardio-vasculaire avec une réduction du risque relatif d'événements graves de 20 %. Au vu des résultats de l'étude EUROPA, un traitement par perindopril, en complément des autres médicaments à visée préventive (antiagrégant plaquettaire, bêta-bloquant, statine), doit donc être pris en considération chez tous les patients avec une maladie coronarienne stable, indépendamment de la fonction cardiaque et du niveau de risque cardio-vasculaire. Cette recommandation s'inscrit dans les recommandations d'une prise en charge multifactorielle telle qu'elle a été discutée récemment à propos de la "polypill" (1).

approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une "Polypill" ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.

2. EUROASPIRE II Study Group.— Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries : principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*, 2001, **22**, 554-572.
3. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al.— Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction : a systematic review of data from individuals patients. *Lancet*, 2000, **355**, 1575-1581.
4. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with 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, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, **362**, 782-788.
5. Remme WJ.— Reconsidering the management of all coronary artery disease patients : importance of the EUROPA trial. *Eur Heart J*, 2003, **5** (Suppl E), E23-E30.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.— Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2000, **355**, 1955-1964.
7. PROGRESS Collaborative Group.— Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regime among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001, **358**, 1033-1041.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med*, 2000, **342**, 145-53.
9. Scheen AJ.— L'étude HOPE, un essai clinique bicéphale aux résultats contrastés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 64-66.
10. Gomma AH, Fox KM, on behalf of the EUROPA Investigators.— The EUROPA trial : design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001, **15**, 169-179.
11. Hurst M, Jarvis B.— Perindopril : an updated review of its use in hypertension. *Drugs*, 2001, **61**, 867-896.
12. Simpson D, Noble S, Goa KL.— Perindopril in congestive heart failure. *Drugs*, 2002, **62**, 1367-1377.
13. Rolland PH, Charpiot P, Friggi A, et al.— Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on hemodynamics, arterial structure, and wall rheology in the hindquarters of atherosclerotic mini pigs. *Am J Cardiol*, 1993, **71**, 22E-27E.
14. Bartels LG, van den Hevel ADFM, van Veldhuisen DJ, et al.— Acute anti-ischemic effects of perindoprilatol in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function. *Am J Cardiol*, 1999, **83**, 332-336.
15. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF, et al for the EUROPA-PERFECT Investigators.— PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary Artery Disease Trial : the PERFECT study - sub study of EUROPA : rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, **16**, 227-236.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... les maladies cardio-vasculaires par une

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.