

Effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez les patients avec maladie coronaire stable et à faible risque cardiovasculaire : l'étude PEACE

Aurélie Soyer, Anne Spinewine

Titre de l'article : Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2004;351:2058-2068

Auteurs : The PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) Trial Investigators

Commanditaires : National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda ; Knoll Pharmaceuticals ; laboratoires Abbott.

Objectif de l'étude : Tester l'ajout d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) à la thérapie conventionnelle chez des patients avec maladie coronarienne stable et sans dysfonction ventriculaire gauche.

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans 187 établissements aux États-Unis, au Canada et en Italie. Le recrutement a été effectué entre novembre 1996 et juin 2000. La durée médiane du suivi a été de 4,8 ans.

Devis : Essai clinique multicentrique randomisé, contrôlé avec placebo, à double insu et avec intention de traiter.

Patients : Les patients, âgés de 50 ans et plus, présentaient une maladie coronarienne documentée par au moins un des points suivants : infarctus du myocarde (IDM), pontage aorto-coronarien (PAC) ou intervention coronarienne percutanée (ICP) au moins trois mois avant le recrutement ; obstruction $\geq 50\%$ de la lumière d'au moins une artère native à l'angiographie coronaire. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était préservée ($> 40\%$). Pour être admis dans l'étude, les patients devaient compléter une période d'essai de deux semaines durant laquelle ils recevaient du trandolapril (2 mg/jour). Les patients qui ne se conformaient pas à leur traitement, présentant des effets indésirables ou une augmentation anormale de la créatinine sérique ou du potassium étaient exclus. Les principaux autres critères d'exclusion étaient les suivants : traitement avec un IECA, condition nécessitant l'utilisation d'un IECA ou contre-indication ; traitement avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; hospitalisation pour angor instable au cours des

deux derniers mois ; pathologie valvulaire nécessitant une intervention chirurgicale ; PAC ou ICP au cours des trois derniers mois ; PAC et ICP prévue ; créatinine sérique > 177 mmol/l ; potassium sérique $> 5,5$ mmol/l

Interventions : Les patients ont été assignés de façon aléatoire à prendre, en plus de leur traitement habituel, soit le trandolapril à une dose de 2 mg/jour pendant 6 mois majorée ensuite à 4 mg/jour si bien tolérée, soit le placebo. Une visite était prévue tous les six mois. En février 2002, étant donné l'évidence du bénéfice des IECA chez les patients diabétiques avec protéinurie ou hypertension et microalbuminurie, les investigateurs ont pu substituer le traitement masqué par un IECA ouvert.

Critères d'évaluation : Initialement, l'événement primaire comprenait la mortalité cardiovasculaire ou la survenue d'IDM non fatal. Cependant, en octobre 1997, vu l'impossibilité de recruter 14 000 patients requis pour l'évaluation de l'événement primaire, la revascularisation coronarienne a été ajoutée à ce dernier, ce qui a permis de réduire la taille de l'échantillon à 8 100 patients. Les issues secondaires comprenaient une combinaison des événements suivants : mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal, revascularisation coronarienne, angor instable, insuffisance cardiaque de novo, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique, arythmies cardiaques.

Résultats : Parmi les 8 290 patients randomisés (4 158 trandolapril et 4 132 placebo), la moyenne d'âge était de 64 ± 8 ans ; la tension artérielle systolique et diastolique moyenne de base était de 133 ± 17 et 78 ± 10 mm Hg respectivement ; et la FEVG moyenne, de $58 \pm 9\%$. Les patients recevaient une thérapie quasi optimale (tableau II) et 72 % avaient bénéficié d'une procédure de revascu-

Aurélie Soyer est pharmacienne hospitalier et étudiante au DES en pharmacie hospitalière clinique à la Clinique universitaire Saint-Luc à Bruxelles en Belgique.

Anne Spinewine est pharmacienne clinicienne et doctorante en sciences pharmaceutiques à l'Université catholique de Louvain – Unité FACM à Bruxelles en Belgique.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

larisation coronarienne. Le taux d'événements primaires n'était pas significativement plus bas chez les patients traités par trandolapril *versus* placebo (21,9 % et 22,5 % respectivement, $p = 0,43$), malgré une diminution de la tension artérielle à 36 mois dans le groupe trandolapril de 3/1,2mmHg ($p < 0,001$). L'analyse par sous-groupe n'a pas non plus montré de différence significative entre les deux groupes, tout comme l'analyse des événements secondaires. L'utilisation d'un IECA en étude ouverte ne semble pas avoir affecté les résultats. Une analyse post-hoc a cependant montré un effet favorable du trandolapril en termes de mortalité ou d'hospitalisations secondaires à une insuffisance cardiaque (2,8 % des patients sous tran-

dolapril *versus* 3,7 % des patients sous placebo ; $p = 0,02$) ainsi qu'en ce qui concerne la survenue d'un diabète (9,8 % *versus* 11,5 % ; $p = 0,01$). Les effets secondaires menant à l'arrêt du traitement ont eu lieu chez 6,5 % des patients dans le groupe placebo et 14,4 % dans le groupe trandolapril ($p = 0,001$).

Conclusion : Chez des patients atteints de maladie coronarienne stable, avec une fonction ventriculaire gauche préservée et bénéficiant d'un traitement de base relativement optimal, l'ajout de trandolapril administré à raison de 4 mg/jour n'a apporté aucun bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire, d'IDM ou de revascularisation.

Tableau I : Résultats de l'étude

	Trandolapril (n = 4 158)	Placebo (n = 4 132)	RRR	RAR	p
Mortalité cardiovasculaire, infarctus non fatal, revascularisation	21,9 %	22,5 %	2,7 %	0,6 %	0,43
Mortalité cardiovasculaire	3,5 %	3,7 %	5,4 %	0,2 %	0,67
Infarctus du myocarde	5,3 %	5,3 %	0 %	0 %	1,00
Pontage aorto-coronarien	6,5 %	7,1 %	8,5 %	0,6 %	0,24
Intervention coronarienne percutanée	12,4 %	12,0 %	—	—	0,65
Mortalité totale	7,2 %	8,1 %	11,1 %	0,9 %	0,13

RRR = Réduction du risque relatif

RAR = Réduction du risque absolu

Remarque : Étant donné que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, le calcul du nombre de patients à traiter ne se justifie pas.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. La randomisation a été stratifiée suivant l'établissement ayant recruté le patient.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI. Le nombre de patients perdus lors du suivi est faible et similaire dans les 2 groupes (1,6 %)
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les patients non compliants ou ne tolérant pas le trandolapril pendant une période d'essai de deux semaines n'ont pas été inclus dans l'étude.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqués?	OUI. L'étude a été réalisée en double aveugle. Toutefois, en février 2002, les investigateurs ont eu la possibilité de substituer le médicament étudié (actif ou placebo) par un IECA ouvert chez les patients diabétiques avec complications rénales.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI. Les patients ont continué à prendre leurs autres médicaments.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le taux d'événements primaires était de 22,5 % dans le groupe placebo et de 21,9 % dans le groupe trandolapril (non significatif : $p = 0,43$, risque relatif 0,96, intervalle de confiance 0,88-1,06). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les événements secondaires.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance de 95 % a été calculé pour le risque relatif (0,88 à 1,06). Il est étroit mais croise le 1 pour tous les événements primaires et secondaires.

Grille d'évaluation critique (suite)

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI. Les résultats sont applicables aux patients avec maladie coronarienne stable mais à faible risque d'évènement cardiovasculaire et bénéficiant d'une thérapie cardiovasculaire assez solide (anti-agrégant, hypolipémiant, β -bloquant, recours à la revascularisation). Les résultats ne s'appliquent pas aux patients avec une FEVG inférieure à 40 %. Il est difficile d'extrapoler les résultats aux personnes âgées de plus de 75 ans, qui ne représentaient que 11 % de l'échantillon.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	OUI. Tous les impacts pertinents en matière de morbidité et de mortalité ont été considérés, ainsi que les résultats relatifs à l'innocuité.
Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs?	NON. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Cela peut s'expliquer par le fait que le risque de base de mortalité/morbidité cardiovasculaire pour ce type de patient est faible.

Discussion

Plusieurs études cliniques ont montré que les IECA diminuaient la mortalité et la morbidité chez des patients avec insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche. À la suite de ces résultats, on s'est interrogé sur le bénéfice d'un traitement par IECA chez des patients coronariens, indépendamment de leur fonction ventriculaire gauche. Les études HOPE et EUROPA, publiées en 2000 et 2003, ont toutes deux démontré que l'ajout d'un IECA (ramipril et perindopril) réduisait de manière significative la mortalité/morbidité cardiovasculaires chez des patients à risque vasculaire sans insuffisance cardiaque (tableau II)^{1,2}. Les résultats de l'étude PEACE vont à l'encontre de ceux de HOPE et EUROPA. Malgré une diminution de la tension artérielle chez les

patients sous trandolapril, il n'y a pas eu de diminution significative en termes d'événements cardiovasculaires³. Les observations de diminution significative de diabète de novo et d'insuffisance cardiaque en tant que première cause d'hospitalisation ou de décès doivent être interprétées avec précaution car elles sont issues d'analyse post hoc, même si ces résultats vont dans le même sens que les études menées jusqu'à présent.

Un élément essentiel est que les patients inclus dans l'étude PEACE étaient à risque cardiovasculaire plus faible que ceux dans les études HOPE et EUROPA (tableau II). Cela pourrait être en partie secondaire au fait que les patients des études HOPE et EUROPA bénéfici-

Tableau II : Comparaison des études PEACE, HOPE et EUROPA (données pertinentes pour l'interprétation des divergences de résultats)

	PEACE ³	HOPE ¹	EUROPA ²
Description de l'étude			
Patients inclus	Maladie coronarienne stable sans dysfonction VG	Patient à haut risque cardiovasculaire sans dysfonction VG	Maladie coronarienne stable sans dysfonction VG
IECA étudié	Trandolapril 4 mg/j	Ramipril 10 mg/j	Perindopril 8 mg/j
Nombre de patients	8 290	9 297	12 218
Durée moyenne	4,8 ans	4,5 ans	4,2 ans
Point d'évaluation primaire	Mortalité CV, IDM, revascularisation	Mortalité CV, IDM, AVC	Mortalité CV, IDM, arrêt cardiaque
Caractéristiques de base des patients			
Âge moyen	64 ans	66 ans	60 ans
Revascularisation	72 %	40 %*	55 %
Hypolipémiants	70 %	29 %	58 %
β -bloquants	60 %	40 %	62 %
Anti-agrégant	90 %	76 %	92 %
Résultats principaux			
Mortalité cardiovasculaire	Placebo : 3,7 %	Non disponible	Placebo : 4,1 %
	IECA : 3,5 %	Non disponible	IECA : 3,5 %
Mortalité totale	Placebo : 8,1 %	Placebo : 12,2 %	Placebo : 6,9 %
	IECA : 7,2 %	IECA : 10,4 %	IECA : 6,1 %

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; VG : ventricule gauche

* Cette donnée n'apparaît pas telle quelle dans la publication de l'étude HOPE, mais figure dans la discussion de l'étude PEACE.

ciaient d'un traitement standard initial moins optimal que ceux de l'étude PEACE, notamment en termes de traitement hypolipémiant et de taux de revascularisation. L'étude TREND, réalisée également chez des patients avec maladie coronarienne mais sans dysfonction ventriculaire gauche, a montré que le quinapril était efficace uniquement chez les patients avec des concentrations de LDL-cholestérol élevées, ce qui n'était pas le cas des patients de l'étude PEACE^{4,5}. Il n'est donc pas surprenant qu'avec un traitement de base plus intensif et une meilleure prise en charge des facteurs de risque, les événements cardiovasculaires étaient plus rares chez les patients inclus dans l'étude PEACE.

Une autre hypothèse est que la dose de trandolapril administrée aux patients ait été trop faible. Cette hypothèse reste discutable puisque la dose était celle qui a permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez des patients insuffisants cardiaques après IDM dans l'étude TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation)⁶. Il est toutefois possible que des doses plus élevées soient nécessaires en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche.

Enfin, l'étude PEACE comporte certaines forces et faiblesses. Il s'agit d'une étude multicentrique englobant un nombre élevé de patients. La molécule utilisée est lipophile, ce qui permet une bonne pénétration dans les plaques athérosclérotiques. Toutefois, le fait que la dose de trandolapril n'ait été augmentée à 4 mg par jour qu'après six mois de traitement constitue une faiblesse. Bien que renseignée en intention de traiter, l'étude incluait une période d'essai de deux semaines à la suite de laquelle les patients non compliant ou présentant des effets secondaires trop importants étaient exclus. Ce type de procédure reste controversé parce qu'il comporte le risque que les bénéfices soient surestimés et les risques, sous-estimés⁷. Ceci est moins pertinent dans ce cas puisque les résultats observés n'étaient pas significatifs. Il aurait néanmoins été intéressant de connaître la proportion de patients exclus à ce stade et les raisons relatives d'exclusion, ce que les auteurs ne mentionnent pas. Rappelons également que certains changements dans le devis de l'étude ont été introduits en cours d'étude. L'événement primaire a été modifié afin de réduire la taille de l'échantillon, et les investigateurs ont eu la possibilité d'introduire un IECA en étude ouverte chez les patients diabétiques avec complication rénale. L'exclusion de ces patients dans l'analyse statistique n'a cependant pas modifié les résultats.

Quelques remarques supplémentaires peuvent être faites en termes de généralisation des résultats. Tout d'abord, la population âgée était peu représentée (11 % de patients au-delà de 75 ans). Ensuite, les résultats ne peuvent être extrapolés à d'autres IECA, ni au même IECA qui serait utilisé à des doses plus élevées. Enfin, l'utilisation élevée d'hypolipémiants chez les patients de cette étude n'est probablement pas entièrement généralisable,

puisque plusieurs études récentes identifient encore une sous-utilisation de traitements hypolipémiants, surtout chez les personnes plus âgées⁸.

En conclusion, la découverte la plus importante de l'étude PEACE est que les patients avec une maladie coronaire stable sans dysfonctionnement ventriculaire gauche et bénéficiant d'un traitement de base optimal ont un risque cardiovasculaire relativement faible, et que l'ajout d'un IECA à une dose standard ne permet pas de réduire davantage la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Il est toutefois prématuré de rejeter l'utilisation des IECA chez tous les patients avec antécédent vasculaire mais sans dysfonction ventriculaire gauche. Les IECA restent indiqués chez des patients à risque vasculaire plus élevé que ceux de l'étude PEACE, tels que des patients avec antécédent d'HTA mal contrôlée, diabète, AVC, albuminurie. Enfin, d'autres études sont nécessaires. Par exemple, l'étude IMAGINE, actuellement en cours, évalue l'efficacité du quinapril versus placebo chez des patients ayant subi un pontage coronarien dans les sept à dix jours précédents, et avec une fonction ventriculaire gauche normale⁹.

Pour toute correspondance :

Anne Spinewine

Pharmacienne clinicienne

Université catholique de Louvain – École de pharmacie

73.70 Avenue E Mounier, 73

1200 Bruxelles – Belgique

Tél. : (32) 02-764.73.78

Télec. : (32) 02-764.73.73

Courriel : anne.spinewine@facm.ucl.ac.be

Références

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
2. Fox KM. 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;362:782-8.
3. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et coll. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
4. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction—may they rest in PEACE? *N Engl J Med* 2004;351:2115-7.
5. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et coll. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et coll. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
7. Pablos-Mendez A, Barr RG, Shea S. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA* 1998;279:222-5.
8. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-70.
9. Warnica JW, Gilst WV, Baillet R, Johnstone D, Block P, Myers MG et coll. Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of angiotensin coNverting Enzyme (IMAGINE): a multicentre randomized trial - design and rationale. *Can J Cardiol*. 2002;18:1191-200.