



Rapport de la séance scientifique de l'**American Heart Association**  
(Association cardiaque américaine) Orlando, Floride, 2004

# OPINIONS D'EXPERTS **RR**

IMPACT CLINIQUE

RAPPORT DE RÉUNION

Opinions D'Experts est publié par E.O.C.I. Pharmacomm Ltée.

## Comité



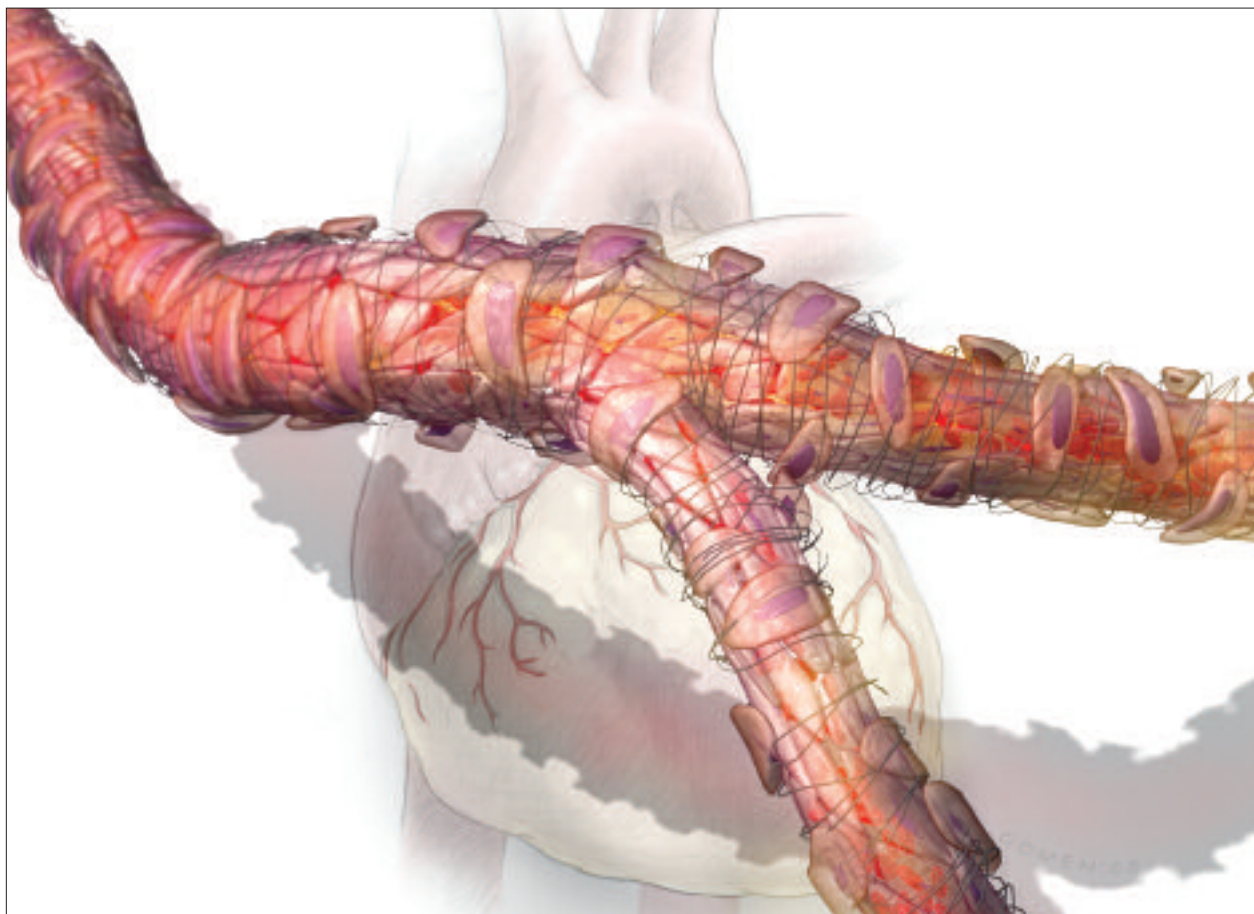
**Milan Gupta, M.D.**  
Université McMaster  
Hamilton (Ontario)



**Subodh Verma, M.D., Ph. D.**  
Université de Toronto  
Toronto (Ontario)



**George Honos, M.D.**  
Université McGill  
Montréal (Québec)



# L'étude PEACE en perspective :

## Reconnaître l'ascendance des inhibiteurs de l'ECA

Volume 1, numéro 8

Pour plus de précisions,  
veuillez communiquer avec

[info@eocipharma.com](mailto:info@eocipharma.com)

Entente de Postes-publications numéros 40816046. Postes Canada : veuillez retourner les objets non postés à : E.O.C.I. Pharmacomm, 4020, rue Saint-Ambroise, bureau 495, Montréal (Québec) H4C 2C7

Le captopril, le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), a été soumis aux essais cliniques en 1977 et approuvé par la FDA en 1981 en tant qu'agent antihypertenseur. Par la suite, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par les inhibiteurs de l'ECA devient une cible intéressante. Cette hypothèse de travail a été évaluée en long et en large dans une série d'essais cliniques menés au début et au milieu des années 90, notamment dans les études SAVE<sup>1</sup>, SOLVD<sup>2,3</sup>, AIRE<sup>4</sup> et TRACE<sup>5</sup>. Ces études, menées chez des patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou un dysfonctionnement du ventricule gauche asymptomatique, ont révélé que différents inhibiteurs de l'ECA, notamment le captopril, l'énalapril, le ramipril et le trandolapril, amenaient une réduction impressionnante de 20 % de la mortalité totale. L'inhibition de l'ECA est donc devenue à juste titre une pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Cependant, une constatation inattendue dans toutes ces études a été la réduction d'environ 20 % du risque d'infarctus du myocarde. Au moment où ces études ont été menées, il y a plus d'une décennie, on ne savait pas que les inhibiteurs de l'ECA avaient des propriétés anti-ischémiques et on pensait qu'ils exerçaient un effet neutre sur le risque d'infarctus du myocarde. Puisqu'une réduction du risque d'infarctus du myocarde ne cadrerait pas avec les modes d'action postulés des inhibiteurs de l'ECA, d'autres études s'imposaient. En outre, même si l'inhibition de l'ECA améliorait nettement le pronostic chez des sujets présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche, son effet chez des patients atteints de maladie coronarienne avec préservation de la fonction du ventricule gauche n'avait pas encore fait l'objet d'essais.

Pour répondre à ces questions importantes, trois essais distincts portant sur l'inhibition de l'ECA chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire avec préservation de la fonction du ventricule gauche ont été conçus indépendamment et menés parallèlement à partir du milieu des années 90. Le premier essai réalisé a été l'étude HOPE, dans laquelle on comparait le ramipril administré à raison de 10 mg au placebo chez des sujets à risques élevés âgés de plus de 54 ans souffrant d'une maladie vasculaire confirmée ou de diabète associé à au moins un autre facteur de risque<sup>6</sup>. L'étude HOPE a révélé une réduction hautement significative de 22 % du paramètre d'évaluation composé de la mortalité d'origine cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral. Par la suite, l'étude EUROPA, menée chez des patients atteints de coronaropathie âgés de 18 ans ou plus, a confirmé les bienfaits de la prise du périmopril administré à raison de 8 mg pour la réduction de la mortalité d'origine cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque chez des patients à plus faible risque que ceux ayant participé à l'étude HOPE<sup>7</sup>.

La troisième et dernière étude de cette trilogie, l'étude PEACE, a été publiée à la fin de 2004<sup>8</sup>. L'étude PEACE a été financée par l'organisme américain *National Institutes of Health* (NIH), et conçue à l'origine pour tester les effets du trandolapril administré à raison de 4 mg sur la mortalité d'origine cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde chez 14 100 patients âgés de 50 ans ou plus présentant une coronaropathie avec préservation du ventricule gauche. En tant que telle, l'étude PEACE aurait été la plus importante des trois. Le trandolapril a été choisi en raison de la réduction impressionnante de la mortalité totale observée dans l'étude TRACE suivant la prise quotidienne de cet agent par des sujets présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche. Cependant, en 1997, durant l'étude PEACE, et avant la publication des études HOPE et EUROPA, il devint évident que l'objectif de 14 100 patients ne pourrait être atteint avec le financement disponible. La taille de la cohorte a été réduite considérablement à 8 100 patients, ce qui posait l'exigence de l'inclusion d'événements supplémentaires pour le maintien d'une efficacité statistique adéquate. Le paramètre d'évaluation primaire de l'étude PEACE a donc été étendu de manière à inclure, outre la mortalité d'origine cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde, le recours à des procédures de revascularisation.

Au total, entre 1996 et 2000, 8 290 patients ont été admis et soumis à un suivi d'une durée médiane de 4,8 ans. Les sujets ont été uniformément répartis (selon leurs caractéristiques de départ) entre le groupe devant recevoir le traitement actif et celui devant recevoir le

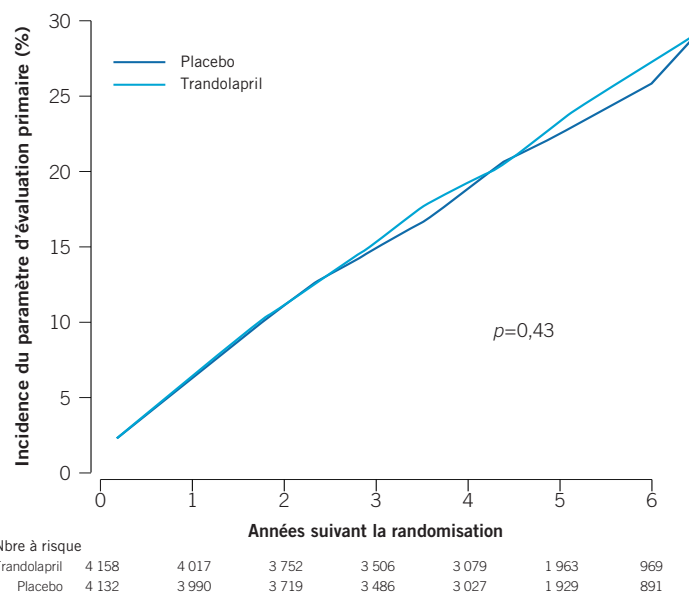


Figure 1. Incidence cumulative du paramètre d'évaluation primaire, selon le groupe de traitement

placebo et, à la fin de l'étude, la condition des sujets était connue dans 99,5 % des cas (voir tableau 1). La fraction d'éjection moyenne était essentiellement normale (58 %), et les patients recevaient au départ un traitement pharmacologique intensif comprenant des antiplaquettaires, des bêta-bloquants et des statines. En outre, avant leur inscription à l'étude, plus de 70 % des sujets avaient déjà subi une revascularisation. Environ 75 % des patients ayant reçu le trandolapril prenaient encore ce médicament trois années suivant le début de l'étude, et environ 8 % des patients assignés au groupe placebo ont commencé à prendre des inhibiteurs de l'ECA durant cette période. Au cours des trois années de l'étude, la dose cible de 4 mg de trandolapril a été atteinte chez 69 % des patients. Comparativement au placebo, le trandolapril a entraîné une réduction de la tension artérielle de 3/1 mm Hg. Les deux traitements ont été bien tolérés, et on a enregistré une augmentation significative (et attendue) de l'incidence de la toux et de la syncope chez les patients qui prenaient le trandolapril.

Aucune différence n'a été observée entre le trandolapril et le placebo en ce qui a trait au paramètre d'évaluation primaire constitué de la mortalité d'origine cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et du recours à des procédures de revascularisation ( $p = 0,43$ ) (voir figure 1). Environ 22 % des patients de chacun des groupes ont présenté un des paramètres d'évaluation primaire, dans la grande majorité des cas (> 80 %) le recours à des procédures de revascularisation. L'analyse de sous-groupes prédéfinis n'a pas révélé l'existence de sous-groupes semblant bénéficier du traitement par le trandolapril.

Les paramètres d'évaluation secondaires de l'étude PEACE méritent qu'on s'y arrête. Une réduction de 24 % du risque d'accident vasculaire cérébral a été observée, avec une forte tendance vers la signification statistique ( $p = 0,09$ ). Le trandolapril a également été associé à une réduction significative de 25 % du risque d'hospitalisation et de décès dus à une insuffisance cardiaque ( $p = 0,02$ ) (voir tableau 2) et à une réduction de 17 % du risque d'apparition de nouveaux cas de diabète ( $p = 0,01$ ). Le trandolapril a été associé à une réduction de 11 % du risque relatif de mortalité toutes causes confondues, ce qui cadre avec les résultats des autres études (HOPE et EUROPA) portant sur l'inhibition de l'ECA, même si ces résultats ne revêtent pas de signification statistique ( $p = 0,13$ ). Le tableau 3 montre une méta-analyse des données tirées des études HOPE, EUROPA et PEACE, démontrant la constance dans les réductions de la mortalité observées dans ces études<sup>9</sup>.

Dans leurs conclusions, les auteurs laissent entendre que les patients ayant participé à l'étude PEACE étaient essentiellement des patients présentant un faible risque d'événements cardiovasculaires, compte tenu de leurs caractéristiques de départ et de leur traitement de base intensif fondé sur les résultats, lequel comprenait l'administration d'antiplaquettaires, de bêta-bloquants et de statines ainsi ➤

**Tableau 1. Caractéristiques de départ des patients de l'étude PEACE\***

Caractéristique	Trandolapril (n=4 158)	Placebo (n=4 132)
Âge (ans)	64±8	64±8
Âge > 75 ans (% de patients)	11	11
Femmes (% de patients)	19 <sup>†</sup>	17
Blancs (% de patients) <sup>†</sup>	92	93
Pays (% de patients)		
États-Unis et Puerto Rico	58	58
Canada	30	30
Italie	12	12
Antécédents médicaux (% de patients)		
Infarctus du myocarde documenté	54	56
Maladie coronarienne à l'angiographie	61	61
Angine de poitrine	70	71
Intervention coronarienne percutanée	42	41
Pontage aorto-coronarien	38	40
Intervention coronarienne percutanée ou pontage aorto-coronarien	72	72
Diabète	18 <sup>†</sup>	16
Hypertension	46	45
Diabète avec antécédents d'hypertension ou de tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ou tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg	12	11
Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire	7 <sup>†</sup>	6
Tabagisme actuel	14	15
Tension artérielle avant la phase de pré-inclusion (mm Hg)		
Systolique	134±17	133±17
Diastolique	78±10	78±10
Tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ou tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg (% patients)	42	41
Épreuves de laboratoire		
Créatinine sérique (mg/dl)	1,0±0,2	1,0±0,2
Cholestérol sérique (mg/dl)	192±39	192±40
Fraction d'éjection (%) <sup>‡</sup>	58±10	58±9
Fraction d'éjection > 40 % et < 50 % (% des patients) <sup>‡</sup>	15	15
Médicaments (% de patients)		
Inhibiteurs calciques	36	35
Bêta-bloquants	60	60
Aspirine ou antiplaquettaires	90	91
Hypolipémiants	70	70
Diurétiques	13	13
Digitale	4	4
Anti-arythmiques	2	2
Anticoagulants	5	5
Insuline	4	4

\* Les valeurs « plus ou moins » correspondent aux écarts types moyens. Pour convertir les valeurs de la créatinine en micromoles par litre, multiplier par 88,4. Pour convertir les valeurs du cholestérol en millimoles par litre, multiplier par 0,02586.

† p < 0,05 pour la comparaison avec le placebo.

‡ Les données sur la race reposent sur la réponse des participants.

§ Les données sur la fraction d'éjection étaient disponibles pour 3952 patients du groupe trandolapril et 3926 patients du groupe placebo.

¶ Quatre patients avaient des fractions d'éjection situées entre 30 et 50 %.

que la revascularisation. Les auteurs soutiennent que chez ces patients déjà bien traités, dont les taux de mortalité annualisés sont semblables à ceux de la population américaine prise dans son ensemble, l'ajout d'un inhibiteur de l'ECA ne procure pas d'avantage supplémentaire.

Comment le clinicien concilie-t-il alors les conclusions contradictoires de l'étude PEACE avec les résultats obtenus précédemment dans les études HOPE et EUROPA? Est-ce que les inhibiteurs de l'ECA devraient être évités chez les patients atteints de coronaropathie dont la fonction du ventricule gauche est préservée et qui présentent un faible risque d'événements cardiovasculaires? La réponse se trouve dans une analyse prudente et une comparaison de la méthodologie et des conclusions des trois études.

Les études HOPE (9 297 patients) et EUROPA (12 218 patients) ont toutes deux été conçues pour évaluer les effets des inhibiteurs de l'ECA sur des paramètres d'évaluation objectifs : la mortalité d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral dans le cas de l'étude HOPE, et la mortalité d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'arrêt cardiaque dans le cas de l'étude EUROPA. Ces paramètres sont largement indépendants des attitudes du médecin ou des modes de pratique. Dans l'étude PEACE, l'inclusion du recours à des procédures de revascularisation a considérablement compromis la rigueur de l'étude. D'abord, la décision de procéder à une revascularisation chez un patient est plus souvent conditionnée par les comportements du

patient et du médecin que par un agent pharmacologique. Ensuite, des études précédentes sur l'inhibition de l'ECA, entre autres les études HOPE et EUROPA, ont mis au jour que l'effet des inhibiteurs de l'ECA sur la réduction du recours à des procédures de revascularisation était tout au plus modéré. Dans l'étude HOPE, même si l'avantage de 15 % sur les taux de revascularisation était statistiquement significatif, les effets du ramipril sur les paramètres d'évaluation objectifs, comme l'infarctus du myocarde et la mortalité, étaient beaucoup plus importants. Dans l'étude EUROPA, le périmopril n'a présenté aucun avantage que ce soit quant aux taux de revascularisation. Ainsi, pour que l'étude PEACE mesure adéquatement les avantages du trandolapril sur les paramètres d'évaluation objectifs, une cohorte plus nombreuse (comme celle qui avait été prévue au début) était clairement nécessaire.

Dans la comparaison des traitements pharmacologiques administrés initialement aux patients dans les trois études, il convient de prendre en considération plusieurs points. L'étude HOPE a débuté en 1994, à une époque où même le traitement hypolipémiant était considéré comme controversé chez de tels patients. Également, au moins 20 % des sujets ayant participé à l'essai HOPE ne présentaient pas de coronaropathie, puisque l'étude permettait d'inclure les sujets diabétiques ainsi que ceux atteints de maladie artérielle périphérique et cérébrovasculaire. À l'époque, chez bon nombre de ces patients, il n'y avait pas d'indication pour l'utilisation d'autres médicaments comme les antiplaquettaires ou les bêta-bloquants. À la fin de l'étude HOPE, presque 50 % des sujets recevaient un traitement ►

**Malgré les effets neutres sur le paramètre d'évaluation primaire, on a noté des bienfaits constants avec le trandolapril en ce qui a trait à certains paramètres d'évaluation secondaires importants, entre autres l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque et la prévention du diabète.**

hypolipidémiant. De plus, des analyses plus poussées des résultats de l'étude HOPE ont révélé que le ramipril offrait des avantages constants, peu importe que les patients prennent d'autres médicaments fondés sur les résultats. Le profil des patients ayant participé à l'étude EUROPA ressemblait davantage à celui des patients de l'étude PEACE, avec des différences minimales dans le traitement de base et des taux d'événements légèrement supérieurs à ceux des patients de l'étude PEACE. Dans les études EUROPA et PEACE, les taux de mortalité totale étaient en fait comparables. Malgré la similarité entre ces deux populations de patients, l'étude EUROPA a révélé une réduction hautement significative de 20 % au niveau du paramètre d'évaluation primaire, contrairement à l'étude PEACE. Dans l'étude HOPE, on a obtenu une réduction du risque relatif de 22 %, et on a effectivement observé une réduction statistiquement significative de chacune des composantes du paramètre d'évaluation primaire. Par conséquent, les effets neutres de l'étude PEACE ne peuvent être attribués à un meilleur traitement de base ou au fait que la population présentait un plus faible risque d'événements cardiovasculaires.

Si l'étude PEACE avait été la seule à se pencher sur le rôle de l'inhibition de l'ECA chez les sujets présentant une coronaropathie avec préservation de la fonction du ventricule gauche, il serait peut-être raisonnable de réduire l'utilisation de ces médicaments chez ces patients. Cependant, comme avec tous les traitements fondés sur les résultats, les décisions cliniques doivent être prises en tenant compte de

tout un ensemble de données. Même si une vaste étude portant sur les statines n'a pas réussi à révéler les avantages de cette classe de médicaments, nous continuons à les utiliser en nous appuyant sur les conclusions de nombreuses autres études. Dans le cas des inhibiteurs de l'ECA, plusieurs grandes études indépendantes portant sur l'insuffisance cardiaque ont clairement démontré, dans les années 90, une réduction de l'infarctus du myocarde, observation corroborée par la suite dans les études HOPE et EUROPA. Même si l'étude PEACE n'a pas réussi à démontrer d'avantages au niveau de son paramètre d'évaluation primaire, on a noté des bienfaits constants avec le trandolapril en ce qui a trait à certains paramètres d'évaluation secondaires importants, entre autres l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque et la prévention du diabète.

En résumé, l'étude PEACE était à l'origine bien conçue et elle était sur le point de confirmer les conclusions des études HOPE et EUROPA menées précédemment. Cependant, la réduction de la taille de la cohorte et l'inclusion, dans le paramètre d'évaluation primaire, de la nécessité de procéder à une revascularisation, ont considérablement affaibli la capacité de l'étude PEACE à évaluer les effets du trandolapril sur les paramètres d'évaluation cardiovasculaires objectifs. En amalgamant les résultats de l'étude PEACE et l'imposant ensemble de données probantes avec l'inhibition de l'ECA, le clinicien informé continuera d'utiliser les inhibiteurs de l'ECA chez la grande majorité des patients atteints de maladie cardiovasculaire. ■

**Tableau 2. Analyses a posteriori des paramètres d'évaluation secondaires et d'autres résultats**

Résultats	Trandolapril (n=4 158)	Placebo (n=4 132)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Insuffisance cardiaque congestive				
Comme cause primaire d'hospitalisation ou de décès	2,8 %	3,7 %	0,75 (0,59-0,95)	0,02
Comme cause primaire d'hospitalisation	2,5 %	3,2 %	0,77 (0,60-1,00)	0,05
Comme cause primaire de décès	0,4 %	0,6 %	0,59 (0,31-1,13)	0,11
Accident vasculaire cérébral	1,7 %	2,2 %	0,76 (0,56-1,04)	0,09
Apparition de nouveaux cas de diabète*	9,8 %	11,5 %	0,83 (0,72-0,96)	0,01

\* L'analyse portait sur 3 432 patients du groupe recevant le trandolapril et 3 472 patients recevant un placebo et excluait les patients souffrant du diabète au départ.

**Tableau 3. Méta-analyse des données sur la mortalité des études HOPE, EUROPA et PEACE<sup>6-9</sup>**

Étude	Inhibiteur de l'ECA	Placebo	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
	Nbre de décès / Nbre de patients (%)	Nbre de décès / Nbre de patients (%)		
HOPE	482 / 4 645 (10,4)	569 / 4 652 (12,2)	0,83 (0,73 à 0,95)	0,005
EUROPA	375 / 6 110 (6,1)	420 / 6 108 (6,9)	0,89 (0,77 à 1,02)	0,098
PEACE	299 / 4 158 (7,2)	334 / 4 132 (8,1)	0,88 (0,75 à 1,04)	0,126
<b>Total</b>	<b>1 156 / 14 913 (7,8)</b>	<b>1 323 / 14 892 (8,9)</b>	<b>0,86 (0,79 à 0,94)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

## Références bibliographiques

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.

2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:689-91.

4. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. *Lancet* 1993;342:821-8.

5. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.

6. 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;342:145-53.

7. The 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, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-88.

8. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.

9. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:937-8.

OPINION D'EXPERTS : IMPACT CLINIQUE est publié par E.O.C.I. Pharmacomm Ltée, 4020, rue Saint-Ambroise, bureau 495, Montréal (Québec) H4C 2C7. Téléphone : (514) 935-1840 Télécopieur : (514) 221-3100. info@eocipharma.com. Ce bulletin ne peut être reproduit en totalité ou en partie; les auteurs ne partagent pas nécessairement les points de vue des éditeurs. E.O.C.I. Pharmacomm Ltée n'est en aucun cas responsable du contenu. Tous droits réservés. © 2004 Entente de Postes-publications numéro 40816046.

Le rédacteur en chef tient à souligner l'importante participation à la formation continue impartiale au sein de la collectivité cardiovasculaire démontrée par Laboratoires Abbott, Limitée et Fournier Pharma inc., dont la contribution financière sous la forme de subventions sans restriction à l'éducation rend possible la publication d'Opinions D'Expert.