F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Une nouveauté avec les IEC : la réduction de l'ischémie myocardique

Les études effectuées dans le post-infarctus du myocarde chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche et celles conduites chez des coronariens stables sans dysfonction ventriculaire gauche ont montré que les IEC peuvent et doivent être considérés comme un traitement indispensable de la maladie coronaire permettant de réduire la morbi-mortalité par un effet probablement indépendant de la diminution de la pression artérielle.

Une étude récente d'évaluation du zofénopril (dans le cadre du programme SMILE : *Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation*) indique qu'il est possible que les IEC – en l'occurrence le zofénopril – puissent réduire les signes ischémiques électrocardiographiques dans le cadre du post-infarctus du myocarde récent sans dysfonction ventriculaire gauche, pouvant ainsi faire de cette classe, ou de cette molécule, un traitement anti-ischémique.

LE PROGRAMME SMILE

Le programme SMILE est un programme d'études cliniques, comprenant quatre essais dont l'un est en cours, et dont l'objectif est l'évaluation du zofénopril.

>>> **L'étude SMILE 1,** dont les résultats ont été publiés en 1995, a évalué, en double aveugle et contre placebo, l'effet de l'administration pendant 6 semaines du zofénopril chez 1 556 patients ayant eu un infarctus du myocarde de localisation antérieure et non thrombolysés du fait d'une contre-indication ou d'une prise en charge tardive. Le critère de jugement principal associait le décès ou la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive grave durant la période de traitement.

Le résultat a mis en évidence une réduction significative des événements du critère primaire à 6 semaines de 34 % en valeur relative (soit une incidence de 10,6 % sous placebo et de 7,1 % sous zofénopril ; RR : 34 % ; IC 95 % : 8-54 % ; p = 0,018). Cette étude a permis au zofénopril d'obtenir une AMM spécifique.

>>> **L'étude SMILE 2** a eu pour objectif de comparer, en double aveugle, la tolérance de deux IEC – le zofénopril et le lisinopril – chez 1 024 patients ayant eu un infarctus du myocarde avec thrombolyse. Le critère primaire était la survenue d'une hypotension sévère définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg à deux mesures consécutives séparées d'au moins une heure. Les patients ont été randomisés en deux groupes afin de recevoir le zofénopril ou le lisinopril, la première dose étant administrée entre 90 minutes et 12 heures après la thrombolyse.

Le traitement a été interrompu prématurément chez 113 (22,4 %) patients du groupe zofénopril et chez 129 (24,8 %) des patients du groupe lisinopril, principalement en raison d'hypotension sévère, avec des incidences respectives de cet événement de 9,9 et 11,3 %. En intention de traitement, l'incidence cumulée d'hypotension sévère a été inférieure, mais de façon non significative, dans le groupe sous zofénopril par rapport au groupe sous lisinopril (10,9 vs 11,7 %). Cependant, il faut noter que l'incidence des hypotensions sévères liées à l'administration du médicament a été moindre dans le groupe zofénopril que dans le groupe lisinopril avec une réduction significative de 32 % (6,7% vs 9,8 % ; p = 0,048).

>>> **L'étude SMILE 3, ou SMILE ISCHEMIA,** fait l'objet d'une analyse spécifique dans les paragraphes qui suivent.

LES IEC ET L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE

L'angiotensine 2 étant un puissant vasoconstricteur tant des artères systémiques que des artères coronaires, il a été suggéré que l'utilisation d'un IEC pouvait améliorer la circulation coronaire et avoir un effet anti-ischémique chez les patients ayant une maladie coronaire.

Lors des 20 dernières années, des essais contrôlés, de faible ampleur et avec souvent des suivis courts (de l'ordre de 4 à 12 semaines), ont été conduits pour évaluer, notamment par épreuve d'effort, si les IEC peuvent avoir un effet anti-ischémique. Le résultat global de ces études est négatif bien que certaines suggèrent qu'il pourrait y avoir un effet favorable chez les patients ayant une forte activation du système rénine-angiotensine.

LES APPORTS DE L'ETUDE SMILE ISCHEMIA

L'objectif de l'étude SMILE ISCHEMIA, dont les résultats ont été publiés en mars 2007, était d'évaluer les effets d'un traitement par le zofénopril sur l'importance de la charge ischémique myocardique, chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche était préservée après un infarctus du myocarde.

1. – Méthodes

L'étude SMILE ISCHEMIA a été un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo, dans 25 centres en Italie et 15 autres en Europe. Les patients ont été inclus s'ils avaient un antécédent d'infarctus du myocarde lors des 6 (± 1) semaines précédentes avec une fraction d'éjection supérieure à 40 %. Ils ont été randomisés pour recevoir du zofénopril ou du placebo, en complément du traitement usuel.

La posologie initiale du zofénopril était de 7,5 mg deux fois par jour ; elle était ensuite doublée progressivement jusqu'à une posologie finale de 30 mg deux fois par jour lorsque la pression artérielle systolique se maintenait au-dessus de 100 mmHg et qu'aucun signe ou symptôme d'hypotension n'apparaissait.

Le critère principal évalué a été la charge ischémique globale à 6 mois définie comme la survenue conjointe des événements suivants :
– apparition d'anomalies du segment ST-T sur l'ECG ambulatoire de 24 heures,
– apparition d'anomalies ECG ou symptômes d'angor au cours de l'épreuve sur tapis roulant,
– apparition de symptômes d'angor au cours de l'épreuve sur tapis roulant,
– récidives d'infarctus du myocarde,
– nécessité d'une intervention de revascularisation en raison de l'apparition d'un angor ou de tout autre signe clinique.

Les critères secondaires étaient la mortalité totale et chacun des événements du critère primaire pris individuellement.

Le suivi moyen prévu était de 6 mois. Un ECG de repos à 12 dérivations, un ECG ambulatoire sur 24 heures, un échocardiogramme et une épreuve d'effort (sur tapis roulant, avec un protocole de Bruce) ont été effectués lors de la randomisation et à la fin d'étude.

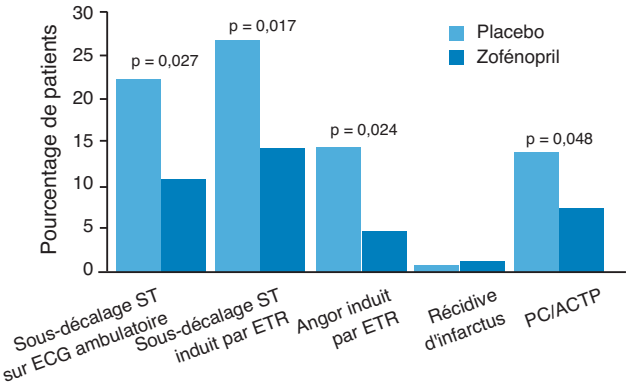
A l'enregistrement Holter, un épisode ischémique était défini comme un sous-décalage de 1 mm du segment ST par rapport à la ligne de base, durant 1 minute. Les épisodes de sus-décalage du segment ST de 1 mm ont également été analysés. La durée d'un épisode était représentée par le temps pendant lequel le segment ST était sous-décalé de 1 mm par rapport à la ligne de base. A l'épreuve d'effort, l'ischémie induite par l'effort était définie comme la nouvelle apparition d'un sous-décalage du segment ST > 1 mm par rapport à la ligne de base.

2. – Résultats

Parmi les 349 patients randomisés, 15 ont été exclus de l'analyse finale en raison de violation majeure du protocole (n = 12) ou de leur perte au cours du suivi (n = 3) et 31 ont été éliminés du fait d'une incapacité à effectuer l'épreuve d'effort du tapis roulant. La population en intention de traiter pour les résultats cliniques comportait donc 334 patients (167 sous placebo et 167 sous zofénopril) et l'analyse de l'épreuve d'effort a été complète chez 303 patients (152 sous placebo et 151 sous zofénopril). La posologie moyenne de zofénopril administrée aux patients a été de 53 ± 3 mg pendant la durée de l'étude.

Un élément du critère d'évaluation principal a été constaté chez 60 des 167 patients sous placebo (soit 35,9 %) et chez 34 des 167 patients sous zofénopril (soit 20,3 %), cette différence était significative (p = 0,001).

Concernant les éléments composant le critère primaire pris individuellement :
– la proportion de patients ayant eu des événements ischémiques mis en évidence par la surveillance ECG ambulatoire a été significativement supérieure sous placebo comparativement au zofénopril (26,3 % vs 11,7 % ; p = 0,008),
– un sous-décalage du segment ST est apparu chez 22,2 % des patients sous placebo vs 10,7 % sous zofénopril (p = 0,027),
– l'amplitude du pic de sous-décalage ST et sa durée moyenne ont été significativement plus faibles sous zofénopril,
– un plus faible nombre de patients sous zofénopril a eu des modifications ischémiques de l'ECG (10,6 % contre 19,7 % ; p = 0,018), un sous-décalage ST significatif (9,9 % vs 18,4 % ; p = 0,024), une douleur angineuse (3,3 % vs 9,9 % ; p = 0,017)



ETR : épreuve sur tapis roulant, PAC : pontage aorto-coronaire, ACTP : angioplastie coronaire transluminale percutanée.

Fig. 1 : *Résultats principaux de l'étude SMILE ISCHEMIA après 6 mois de traitement.*

ou des arythmies significatives (2,7 % vs 7,2 % ; p = 0,048) en réponse à l'épreuve sur tapis roulant,
– des événements cardiovasculaires majeurs sont apparus dans les deux populations à l'étude, avec toutefois un taux global plus faible sur les 6 mois chez les patients sous zofénopril (4,5 % vs 12,7 % ; p = 0,041).

La fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos n'ont pas variés au cours de l'étude, sans différences statistiquement significatives entre les groupes comparés. Il en a été de même pour les principaux paramètres échocardiographiques : fraction d'éjection ventriculaire gauche, diamètres ventriculaires gauches et masse ventriculaire gauche. Le nombre d'événements indésirables induits par les traitements à l'étude a été similaire entre les deux groupes.

3. – Quelles explications ?

Dans plusieurs essais thérapeutiques, certes de faible ampleur, il n'avait pu être démontré une réduction des signes électrocardiographiques d'ischémie avec les IEC. Le résultat de l'étude SMILE ISCHEMIA démontre un tel effet avec le zofénopril mais, du fait des données discordantes préalables, ce résultat justifie d'être validé par une nouvelle étude concordante. Parmi les raisons possibles d'un tel résultat, il est possible de mentionner :
– le fait que cette étude ait inclus un nombre de patients plus important que les études précédentes et avec un suivi plus prolongé, augmentant la puissance du résultat potentiel,
– l'effet hasard, à envisager systématiquement dans toute analyse d'étude positive, mais la concordance du résultat sur la plupart des critères n'est pas en faveur d'une telle hypothèse,

Résultat principal de l'étude SMILE ISCHEMIA

Le zofénopril réduit les signes d'ischémie myocardique chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde de moins de 6 semaines et une fraction d'éjection préservée.

– le statut particulier des patients en post-infarctus du myocarde, avec une stimulation plus importante du système rénine-angiotensine que dans la maladie coronaire stable, favorisant l'action des IEC,
– l'effet des IEC sur le remodelage ventriculaire gauche, bien que les données échocardiographiques ne soient pas en faveur d'une telle hypothèse,
– les particularités de l'IEC utilisé – le zofénopril – IEC lipophile ayant un radical sulfhydryle et une affinité pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine cardiaque. ■

Bibliographie

Essais ayant évalué l'effet anti-ischémique des IEC

Ueshima K *et al*. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction ? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J*, 2004 ; 148 : e8.

Van den Heuvel AF. Reduction of exercise-induced myocardial ischemia during add-on treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in patients with normal left ventricular function and optimal beta blockade. *JACC*, 2001 ; 37 : 470-4.

Bartels GL *et al*. Acute antiischemic effects of perindoprilat in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function. *Am J Cardiol*, 1999 ; 83 : 332-6.

Kaski JC. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *JACC*, 1994 ; 23 : 652-7.

Ikram H. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic stable angina : effects on myocardial ischaemia and comparison with nifedipine. *Br Heart J*, 1994 ; 71 : 30-3.

Abrams J. Is there a role for angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of chronic myocardial ischemia ? *JACC*, 1990 ; 16 : 957-8.

Klein W. Effects of benazepril and metoprolol OROS alone and in combination on myocardial ischemia in patients with chronic stable angina. *JACC*, 1990 ; 16 : 948-56.

Simon J. The variable effects of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial ischaemia in chronic stable angina. *Br Heart J*, 1989 ; 62 : 112-7.

Le programme SMILE

SMILE 1 : The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995 : 332 : 80-5.

SMILE 2 : Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction : results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J*, 2003 ; 145 : 80-7.

SMILE 3 ou SMILE ISCHEMIA : Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function : the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) ISCHEMIA study. *Am Heart J*, 2007 ; 153 : 445.e7-14.