

Communication brève

## LES IEC dans le post-infarctus : gros plan sur le zofénopril

### ACE inhibitors after myocardial infarction: close-up on zofenopril

A. Teyssedou

*Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, France*

Disponible sur internet le 28 mars 2007

---

#### Résumé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont une place incontournable dans les suites de l'infarctus du myocarde. Leurs bénéfices se sont étendus petit à petit. Lorsque les essais cliniques menés avec le zofénopril ont débuté à travers un vaste programme d'études SMILE, certaines questions étaient sans réponse, notamment le bénéfice à long terme des IEC, au-delà d'une période d'administration courte. SMILE est un vaste programme d'étude de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, le zofénopril, débuté dès 1995, afin d'étudier les effets de l'utilisation de cet IEC dans les suites d'un infarctus du myocarde. Au cours des différentes phases, le zofénopril a successivement démontré des bénéfices sur la réduction de la morbidité et de la mortalité après un IDM antérieur chez les STEMI. Des bénéfices qui se sont maintenus à long terme, puisqu'à un an, le taux de mortalité était significativement inférieur dans le groupe zofénopril par rapport au groupe placebo. Les sous-analyses de SMILE ont démontrées l'intérêt du zofénopril dans des sous-populations, particulièrement à risques, les patients hypertendus, les diabétiques, dont le pronostic dans le post-infarctus est plus sévère que celui des populations non hypertendues ou non diabétiques. Le zofénopril administré de façon précoce même dans une situation plus favorable, chez des patients victimes d'IDM sans sus-décalage de ST (NSTEMI) a confirmé ses bénéfices. Le programme SMILE se poursuit notamment avec SMILE IV où il est comparé au ramipril, et dans un essai ZAAMIS destiné à confirmer ses effets vasculoprotecteurs.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

#### Abstract

The angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have a necessary place in the follow-up of myocardial infarction. Their benefits have been extended little by little. When clinical trials conducted with zofenopril began with a vast study program called SMILE, certain questions remained unanswered, notably the long-term benefit of the ACE inhibitors beyond a short administration period. SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation), begun in 1995, is studying zofenopril to determine the effects of using this ACE inhibitor in the follow-up of myocardial infarction. During the course of the different study phases, zofenopril has successively demonstrated benefits on the reduction of morbidity and mortality after anterior myocardial infarction in STEMI patients, benefits that are maintained over the long term, since at 1 year, the mortality rate is significantly lower in the zofenopril group compared to the placebo group. SMILE's analyses have shown the value of zofenopril in subpopulations, particularly at-risk patients, hypertensive patients, and diabetics, whose prognosis after infarction is more severe than in populations without hypertension or diabetes. Zofenopril can be administered early, even in a more favorable situation, to myocardial infarction patients with no ST-segment elevation (NSTEMI). The SMILE program is continuing, notably with SMILE IV, where it is being compared to ramipril, and in the ZAAMIS trial, designed to confirm its vasculoprotective effects.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

*Mots clés* : IEC ; Zofénopril ; Post-infarctus ; SMILE

*Keywords*: IEC; Zofenopril; Postmyocardial infarction; SMILE

---

*Adresse e-mail* : [ateyssedou@noos.fr](mailto:ateyssedou@noos.fr) (A. Teyssedou).

Dès 1992, et en particulier grâce aux résultats très positifs de l'étude SAVE, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont pris une place importante dans le traitement des infarctus avec sus-décalage du segment ST (STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction Management, Elliott M. Antman). Le rationnel de leur utilisation s'est d'abord basé sur des preuves expérimentales puis cliniques démontrant leur impact favorable sur le remodelage ventriculaire, l'amélioration des paramètres hémodynamiques et sur la diminution de l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Ces essais randomisés contrôlés contre placebo démontrant que les IEC diminuaient la mortalité, se sont répartis en deux catégories :

- les premiers ont été réalisés à long terme, avec une population « sélectionnée » sur le critère infarctus du myocarde avant randomisation, chez des patients ayant fait de gros infarctus, avec des facteurs de risque de mortalité, tels qu'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, des symptômes et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, un infarctus de localisation antérieure ;
- la seconde catégorie regroupe des essais « non sélectifs » mais à court terme, qui ont randomisé tous les patients victimes d'IDM ayant une pression artérielle systolique supérieure à 100 mmHG (ISIS-4, GISSI-3, CONSENSUS-II, and Chinese Captopril Study).

Tous les essais sélectifs ont débuté le traitement par IEC entre le 3<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour après l'IDM et l'ont maintenu pendant un à quatre ans, alors que tous les essais non sélectifs — à l'exception de l'essai SMILE — ont débuté l'IEC durant les 24 à 36 premières heures et l'ont maintenu pendant quatre à six semaines. Dans ce second groupe un traitement par IEC de courte durée épargne cinq vies pour 1000 patients traités ; dans un tiers des cas, le bénéfice s'obtient au cours des deux premiers jours de traitement ; certains sous-groupes de patients tirent un plus grand bénéfice des IEC c'est le cas de ceux ayant un IDM de localisation antérieure (11 vies sauvées pour 1000 patients traités). Au total plus de 120 000 patients ont été randomisés dans ces essais cliniques. Dans la majorité des essais, la mortalité et la morbidité sont réduites lorsque l'IEC est administré de façon précoce, durant la phase aiguë de l'IDM, chez des patients « non sélectionnés », et de façon plus tardive, après l'IDM, chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche.

Bien que chacun des essais aient apporté des données en termes de morbidité, certaines questions restaient sans réponse, notamment le réel gain sur la mortalité, sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sur la récurrence d'IDM.

Ces questions non résolues ont trouvé des réponses dans les méta-analyses qui augmentent la possibilité d'estimer les effets des traitements par leur plus grande puissance statistique.

En 1998, une première méta-analyse [1] a compilé quatre grands essais au cours desquels les IEC avaient été administrés à la phase aiguë de l'IDM (entre 0 et 36 heures après le début des symptômes) et poursuivis pendant une courte période de temps allant de quatre à six semaines : il s'agit des essais

CONSENSUS-II, ISIS-4, CCS-1, GISSI 3, les trois premiers étant randomisés contre placebo, et le dernier GISSI 3, en ouvert. Dans cette méta-analyse regroupant 98 496 patients, le taux de mortalité à 30 jours a été de 7,1 % chez les patients recevant un IEC et de 7,6 % chez les sujets témoins. Cela représente cinq vies sauvées pour 1000 patients traités par un IEC, le bénéfice maximum s'observant durant la première semaine. Le bénéfice était plus important dans certains sous-groupes de patients considérés à haut risque de mortalité : classe Killip 2 à 3, fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute à l'inclusion, IDM de localisation antérieure.

L'administration d'un IEC diminue également l'incidence de l'insuffisance cardiaque (14,6 versus 15,2 %,  $2p = 0,01$ ) mais reste associée avec un excès d'hypotension (17,6 versus 9,3 %,  $2p < 0,01$ ).

Une seconde méta-analyse [2], s'est intéressée aux bénéfices des IEC administrés soit entre 3 et 16 jours après un IDM (SAVE, AIRE, TRACE), soit plus d'un mois après (SOLVD treatment et SOLVD prevention) totalisant 12 763 patients ayant une dysfonction ventriculaire. Elle montre que les IEC diminuent le taux de mortalité, la récurrence d'IDM, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients insuffisants ventriculaires gauches, ayant ou non présenté un IDM. Dans les trois essais menés dans le post-infarctus, l'utilisation d'un IEC a diminué le taux de mortalité de 26 % et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 27 %. Et pour l'ensemble des cinq essais, les IEC ont diminué le taux de mortalité de 20 %, le taux de récurrence d'IDM de 21 %, et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 33 %.

Dans ce contexte, il était intéressant de savoir si un traitement médicamenteux administré pendant une courte période (six semaines) pouvait avoir un effet bénéfique persistant au cours de l'année suivante.

## 1. Le programme SMILE

SMILE est un vaste programme d'étude de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, le zofénopril, débuté dès 1995, afin d'étudier les effets de l'utilisation de cet IEC dans les suites d'un infarctus du myocarde. SMILE I, essai randomisé contre placebo, a étudié les bénéfices à court terme du zofénopril administré pendant six semaines, et leur maintien à long terme, dans une population victime d'IDM non thrombolysé, particulièrement à risque de décès et d'insuffisance cardiaque congestive. Jusqu'alors les IEC utilisés dans l'IDM n'avaient pas été interrompus à six semaines mais poursuivis pendant des mois, voire des années.

Les résultats ont démontré clairement l'intérêt du zofénopril sur la réduction de la morbidité après un IDM antérieur. Des bénéfices qui se sont maintenus à long terme, puisqu'à un an, le taux de mortalité était significativement inférieur dans le groupe zofénopril par rapport au groupe placebo.

Par la suite, les sous-analyses de SMILE ont démontrées l'intérêt du zofénopril dans des sous-populations de SMILE I, particulièrement à risques, hypertendus, et diabétiques, dont le

pronostic dans le post-infarctus est plus sévère que celui des populations non hypertendues ou non diabétiques.

Enfin pour clore SMILE I une analyse post-hoc a également démontré un intérêt manifeste du zofénopril administré de façon précoce même dans une situation plus favorable, chez des patients victimes d'IDM sans sus-décalage de ST (NSTEMI).

SMILE II qui a suivi l'étude SMILE I se devait de répondre aux questions de tolérance puisque le bénéfice d'une administration précoce de l'IEC dans l'IDM ne doit pas être entaché par la survenue d'effets indésirables tels que les hypotensions dont le risque est majoré durant la première semaine. SMILE II a été la première étude à avoir comparé directement deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion au profil pharmacologique différent, le zofénopril et le lisinopril, chez des patients présentant un infarctus du myocarde. SMILE II est donc la première étude à démontrer que les IEC peuvent être administrés avec sûreté au cours de l'IDM puisque le risque d'hypotension est largement diminué par la titration de la dose.

SMILE III menée dans le post-infarctus, est un essai particulièrement intéressant dans la mesure où il s'intéresse à l'effet d'un IEC chez des patients sans altération significative de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection supérieure à 40 %). SMILE III démontre que le zofénopril possède des propriétés anti-ischémiques qui vont au-delà des bénéfices obtenus en phase aiguë. Enfin dans l'essai SMILE IV en cours de randomisation, le zofénopril est comparé au ramipril et va permettre de mesurer l'impact du zofénopril par rapport au ramipril mais en association à l'aspirine administrée à la phase aiguë de l'IDM.

### 1.1. SMILE I : une administration à court terme, des bénéfices à court, moyen et long termes

Le premier essai du programme SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation) a testé l'hypothèse selon laquelle, le zofénopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion administré chez des patients victimes d'un infarctus du myocarde de localisation antérieure, et non thrombolysés, pouvait améliorer l'évolution clinique à court et long termes, en réduisant l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs.

Le zofénopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion, très lipophile avec une forte pénétration tissulaire, avec un groupement sulphydryl, ce qui lui confère des propriétés antioxydantes. SMILE I est un essai randomisé, en double insu, contrôlé par placebo qui a impliqué 1556 patients victimes d'infarctus antérieur aigu du myocarde, non thrombolysés (contre indication à la thrombolyse ou prise en charge tardive). En pratique, ce sont essentiellement les patients qui arrivent trop tardivement qui n'ont pas de traitement de reperfusion. Actuellement, en France, 40 % des patients n'ont pas de traitement de reperfusion.

La première dose de zofénopril était de 7,5 mg/j, répétée après 12 heures et doublée progressivement tant que la pression artérielle systolique se maintenait au-dessus de

100 mmHg et que les signes d'hypotension étaient absents, pour atteindre une dose cible finale de 30 mg deux fois par jour. Les visites avaient lieu au 7<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jour durant l'hospitalisation, après quatre semaines et à la fin de la période de traitement (six semaines de traitement actif).

Le critère de jugement principal associait le décès ou la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive grave durant la période de traitement, noté comme un événement unique, selon celui qui survenait en premier. L'insuffisance cardiaque congestive grave était diagnostiquée sur au moins trois des signes suivants : troisième bruit cardiaque, râles pulmonaires bilatéraux, preuve radiologique de congestion pulmonaire ou œdèmes périphériques malgré l'administration concomitante de digoxine, de diurétiques, et de vasodilatateurs autres que les IEC et nécessitant un traitement en ouvert par les IEC. Tous les décès ont été enregistrés comme d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque progressive, mort subite, récurrence d'infarctus du myocarde, rupture cardiaque) ou non cardiaque.

Mille cinq cent cinquante-six patients ont été recrutés et randomisés, 772 vers le groupe zofénopril, et 784 vers le groupe placebo. Le diagnostic d'infarctus a été confirmé pour 96,1 % d'entre eux.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 1.

#### 1.1.1. À six semaines : une réduction de 34 % du critère primaire

Au cours des six semaines, un décès ou une insuffisance cardiaque sont survenus chez 10,6 % ( $n = 83$ ) des patients dans le groupe témoin et chez 7,1 % ( $n = 55$ ) du groupe zofénopril. La réduction du risque d'événement cardiovasculaire majeur atteignait 34 % (IC à 95 %, 8 à 54 %,  $p = 0,018$ ). La réduction du risque était principalement liée à une diminution de l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive grave nécessitant un traitement en ouvert par IEC. La réduction du risque de mortalité toute cause au cours de la période de six semaines de traitement atteignait 22 % (intervalle de confiance à 95 %, -12 à 48 %,  $p = 0,17$ ) et était presque entièrement due à une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe zofénopril (réduction du risque de 22 %, intervalle de confiance à 95 %, -8 à 53 %,  $p = 0,08$ ). Le nombre de patients décédés durant les 24 premières heures était nettement moindre

Tableau 1  
Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction des groupes de traitement

Caractéristiques	Groupe placebo ( $n = 784$ )	Groupe zofénopril ( $n = 772$ )
Âge moyen (années)	64,3	63,9
Sexe		
Hommes (%)	73	72
Femmes (%)	27	28
Tabagisme actuel (%)	41	41
IDM précédent (%)	13	13
Atcd de diabète (%)	21	20
Atcd d'hypertension (%)	40	39
Atcd angor (%)	33	32
Délai moyen avant hospitalisation (heure)	9	9
Délai moyen avant randomisation (jour)	15	15

dans le groupe zofénopril, d'un contre huit dans le groupe placebo. Le nombre de décès d'origine non cardiaque était similaire dans les deux groupes de traitement.

### 1.1.2. Les résultats à un an

Après une année d'observation le taux de mortalité était significativement inférieur dans le groupe zofénopril par rapport au groupe placebo. Pendant l'année d'observation 77 des 772 patients du groupe zofénopril (10 %) sont décédés, contre 111 des 784 du groupe placebo (14,1 %), entraînant une réduction importante du risque de décès (29 %, intervalle de confiance à 95 %, 6 à 51,  $p = 0,011$ ). Cette réduction correspond, en valeur absolue, à 4,1 vies sauvées pour 100 patients. Ce résultat a d'ailleurs été repris par la Société française de cardiologie dans ses recommandations pour la prise en charge de l'IDM après la phase aiguë.

### 1.1.3. L'insuffisance cardiaque est moins sévère dans le groupe zofénopril

L'objectif de la sous-étude coordonnée par Claudio Borghi [3] était d'étudier à six semaines la survenue d'une insuffisance cardiaque légère, moyenne ou sévère chez les patients de l'étude princeps SMILE, victimes d'IDM antérieur, non thrombolysés. Le critère secondaire était d'étudier la prévalence de l'insuffisance cardiaque congestive après un an de suivi sur la même population de patients. Après la randomisation et durant la phase hospitalière, l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée était définie par la présence d'au moins trois des symptômes suivants : troisième bruit cardiaque, râles pulmonaires bilatéraux, « surcharge » pulmonaire radiologique (score supérieur au grade II de l'échelle de Madsen et al.), ou œdèmes périphériques améliorés par un traitement pharmacologique (excluant les IEC). L'insuffisance cardiaque congestive était définie par la nécessité d'administrer en ouvert un traitement par IEC, en dépit de l'administration concomitante de digoxine, des diurétiques, des vasodilatateurs autres que les IEC. Durant la phase de suivi, les symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été recherchés par le cardiologue responsable de l'évaluation du patient durant la double phase de randomisation, et selon la classification de la New York Heart Association.

Durant les six semaines de traitement en double insu, des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive sont survenus chez 81 des 556 patients (13,6 %) du groupe placebo et chez 74 des 560 (13,2 %) de ceux assignés au zofénopril, sans différence statistique entre les deux groupes. Cependant, la prévalence de l'insuffisance cardiaque sévère était significativement diminuée dans le groupe qui a reçu l'IEC : parmi les 30 patients (2,6 %) qui ont présenté une ICC sévère, neuf (1,6 %) étaient assignés au groupe zofénopril et 21 (3,6 %) dans le groupe placebo, une différence statistiquement significative entre les deux groupes (réduction du risque : 56 % ; intervalle de confiance à 95 %, 9 à 63 ;  $p = 0,0325$ ). La moindre incidence des formes sévères d'insuffisance cardiaque congestive était associée une tendance à la réduction de la mortalité à six semaines.

Le bénéfice du zofénopril à six semaines est confirmé également par une moindre occurrence des événements cardiovasculaires associant les décès, les événements cardiovasculaires et l'insuffisance cardiaque sévère.

### 1.1.4. Les hypertendus : des patients à risque qui tirent un profit maximal de l'administration d'un IEC

Trente pour cent des patients victimes d'IDM sont hypertendus et leur pronostic est amélioré par les traitements qui contrôlent la pression artérielle et préservent la fonction ventriculaire gauche. Le pronostic des patients hypertendus est plus péjoratif que celui des normotendus à la phase aiguë de l'IDM [4]. Les investigateurs de l'essai GISSI-2 ont publié des données intéressantes suggérant qu'un passé d'hypertension artérielle était un facteur indépendant de mauvais pronostic après un IDM aigu y compris chez ceux qui ont été thrombolysés [5].

Les IEC ont démontré leur capacité à améliorer la survie hospitalière et à diminuer la mortalité à long terme des patients présentant un IDM avec ou sans altération patente de la fonction ventriculaire gauche. Ils sont par ailleurs largement utilisés pour diminuer la pression artérielle et, au total, pour améliorer le pronostic global de la maladie hypertensive, faisant intervenir des mécanismes nombreux, dont les plus importants seraient une interaction neurohumorale et l'amélioration de la dysfonction endothéliale. TRACE et AIRE ont d'ailleurs clairement démontré le bénéfice des IEC sur des populations d'hypertendus, dans l'IDM aigu compliqué de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Mais aucune étude n'avait encore démontré l'intérêt des IEC dans la phase aiguë de l'IDM chez des patients non sélectionnés sur la FEVG.

C'est tout l'intérêt de l'analyse en sous-groupe de SMILE sur la population hypertendue.

Parmi les 1441 patients de SMILE, 565 (39,2 %) étaient hypertendus.

Dans une analyse en sous-groupe de SMILE, Claudio Borghi et al. [6] ont donc étudié l'importance et l'impact d'antécédents d'hypertension artérielle sur le traitement précoce par le zofénopril dans l'IDM antérieur. La population hypertendue de cette étude comprenait une plus grande proportion de femmes, de non-fumeurs, de diabétiques. La pression artérielle systolique et diastolique était plus élevée chez les hypertendus avant la randomisation et devait le rester.

Après six semaines de traitement avec le zofénopril, le risque relatif de décès ou d'insuffisance cardiaque sévère était de 0,60 (IC à 95 % 0,45–0,81 ;  $2p < 0,05$ ) chez les hypertendus et de 0,89 (0,64–1,08 ;  $2p = 0,62$ ) chez les patients normotendus, et le risque de décès à un an respectivement de 0,61 et de 0,77. La prévalence de l'IC moyenne à modérée a été également réduite dans le groupe des hypertendus assigné au zofénopril (14,1 vs 9,4 % ;  $2p < 0,05$ ). Ces résultats montrent qu'un traitement par le zofénopril débuté dans les 24 heures qui suivent un IDM de localisation antérieure entraîne un bénéfice important chez les patients présentant une hypertension artérielle.

### 1.1.5. Une protection optimale chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques ont aussi un plus grand risque de développer une défaillance ventriculaire gauche après un infarctus. Le diabète génère des anomalies structurelles, fonctionnelles et métaboliques impliquées dans le remodelage ventriculaire [7]. De plus, l'existence d'un diabète au cours d'une pathologie ischémique peut accélérer la progression de l'insuffisance cardiaque [8]. Le bénéfice des IEC chez les diabétiques victimes d'IDM a été analysé surtout au travers d'analyses menées a posteriori sur les grands essais cliniques. En 2003, seul l'essai GISSI 3 avait rapporté un bénéfice très significatif de l'administration précoce des IEC sur la mortalité et l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques dans différentes populations ; SAVE et TRACE ont, quant à elles, obtenu un bénéfice essentiellement chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche altérée.

Dans l'étude SMILE, le diabète de type 1 ou de type 2 était défini sur les antécédents connus de la maladie, sur l'existence d'un traitement insulinaire ou antidiabétique oral, ou une glycémie à jeun supérieure à 1,3 g/l, une semaine après l'IDM. Les résultats concernant la population diabétique résultent d'une analyse post-hoc. Vingt pour cent (303) de la population de SMILE étaient diabétiques, 18,8 % diabétiques de type 1 et 70,3 % de type 2 ; chez 33 patients (10,9 %) le diagnostic n'a pas été rapporté. La population diabétique était relativement plus âgée que la non-diabétique, comportait plus de femmes ; les classes II et III de Killip étaient plus fréquentes. Après six semaines de traitement en double insu, le zofénopril a réduit de façon significative l'incidence du critère primaire (8,6 versus 18,3 % ;  $p = 0,019$ ) et l'incidence de l'IC sévère (0 versus 7,3 % ;  $p = 0,001$ ) dans cette population diabétique. En revanche, la mortalité à un an était significativement réduite chez les patients non diabétiques (9,1 versus 13,8 % ;  $p = 0,010$ ) alors que la diminution n'était pas statistiquement significative chez les diabétiques.

L'amélioration des diabétiques de SMILE traités par le zofénopril semble être attribuable aux effets de l'IEC sur la dégradation de la fonction ventriculaire gauche dans le post-infarctus, qui est attendue de façon importante, chez les sujets non thrombolysés. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse de départ selon laquelle les diabétiques ont de nombreuses anomalies qui sous-tendent la dégradation du VG et peuvent être améliorées par l'administration d'un IEC [9]. Cette analyse en sous-groupe démontre l'importance d'utiliser les IEC dans le post-infarctus chez les diabétiques.

### 1.1.6. NSTEMI : intérêt manifeste du zofénopril administré de façon précoce même dans une situation plus favorable

Enfin, une analyse post-hoc de SMILE-I [10] montre un bénéfice de l'administration précoce du zofénopril chez les patients sans élévation du segment ST (NSTEMI).

Sur l'ensemble de la population de SMILE (1556), 526 (33,8 %) présentaient un IDM sans sus-décalage de ST (définie par une élévation du segment ST inférieure à 1 mm ou une dépression de ST dans au moins deux dérivations précordiales

contiguës avec ou sans nouvelles ondes Q anormales). Les populations NSTEMI ont été peu évaluées dans la mesure où elles sont considérées comme ayant un risque relativement modéré mais qui, de fait, sont aussi moins bien traitées.

Après six semaines de traitement, le zofénopril a diminué significativement la survenue du critère primaire de l'étude (décès ou insuffisance cardiaque sévère) [–65 %,  $2p = 0,003$ ] et l'incidence des insuffisances cardiaques sévères (–84 %,  $2p = 0,006$ ).

### 1.2. SMILE II : un profil de tolérance favorable du zofénopril pour une utilisation plus large en phase aiguë de l'IDM

SMILE II est la première étude à avoir comparé directement deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des patients présentant un infarctus du myocarde et démontrant que les IEC peuvent être administrés avec sûreté au cours de l'IDM puisque le risque d'hypotension est largement diminué par la titration de la dose.

Le blocage du système rénine angiotensine aldostérone dans la phase aiguë de l'IDM protège de la nécrose myocardique. En 2003 on disposait de la méta-analyse [11] démontrant une mortalité à 30 jours diminuée de 7,1 % et une diminution de 4 % des insuffisances cardiaques sévères chez les patients traités par IEC comparativement aux sujets témoins. Le bénéfice s'exerce surtout dans les premiers jours du traitement au moment où le risque de décès est majeur. Toutefois, l'utilisation précoce des IEC n'est pas sans conséquence : à la phase aiguë de l'IDM, les IEC peuvent générer une hypotension importante risquant d'augmenter les lésions ischémiques sous-endocardiques, comme en témoignent les essais antérieurs [12].

Dans SMILE qui a démontré le bénéfice de l'administration du zofénopril chez les patients victimes d'IDM non thrombolysés, le taux d'interruption de traitement pour hypotension était équivalent dans les deux groupes étudiés, assignés à l'IEC ou au placebo. Toutefois, le profil de tolérance des IEC est différent et ces données ne sont notamment pas corroborées par les études utilisant l'énalapril ou le lisinopril suggérant l'absence d'effet classe en termes de profil de sécurité.

SMILE II [13] a donc comparé le profil de tolérance de deux IEC, le zofénopril et le lisinopril, chez des patients victimes d'IDM thrombolysés.

SMILE II est une étude de phase III, randomisée, en double insu, deux groupes parallèles. 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, en relation ou non avec l'administration des produits ; l'hypotension sévère sans relation avec le produit était définie par les mêmes critères tensionnels et par le fait qu'elle pouvait survenir à n'importe quel moment de l'étude alors que l'hypotension liée à la molécule était définie par l'investigateur comme pouvant être liée à l'administration de l'IEC. 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. Pour chacun des deux produits adminis-

trés, la titration allait de 1 à 5 en fonction de la tolérance de patients.

Au total 1024 patients ont été inclus, 504 assignés au zoféno-  
nopril et 520 au lisinopril. Le traitement a été interrompu pré-  
maturément chez 113 (22,4 %) patients du groupe zoféno-  
nopril et chez 129 (24,8 %) des patients du groupe lisinopril et principa-  
lement en raison d'hypotension sévère dans les deux groupes,  
9,9 et 11,3 % respectivement.

Dans plus de 80 % des cas, le thrombolytique utilisé était la  
streptokinase (Tableau 2).

Dans la population en intention de traiter, l'incidence cumu-  
lée d'hypotension sévère a été inférieure dans le groupe zofé-  
nopril comparativement au groupe lisinopril (10,9 versus  
11,7 %) bien que cette différence n'atteigne pas le seuil de  
significativité statistique. Cependant, il faut noter que l'inci-  
dence des hypotensions sévères liées à l'administration du  
médicament a été moindre dans le groupe zoféno-  
nopril que dans le groupe lisinopril avec une réduction significative de  
32 % (6,7 versus 9,8 % ;  $p = 0,048$ ). De plus, l'incidence des  
hypotensions observées très précocement, dans les 48 heures  
qui ont suivi l'administration du produit, affiche une différence  
statistiquement significative en faveur du zoféno-  
nopril : dans le groupe lisinopril, de 5,8 contre 3,2 % dans le groupe zoféno-  
nopril ( $p = 0,031$ ). De la même façon les hypotensions sévères surve-  
nues au cours des cinq premiers jours de traitement par IEC, et  
pouvant être corrélées à l'administration des produits, étaient  
moins fréquentes dans le groupe zoféno-  
nopril (4,4 %) que lisino-  
nopril (7,7 %,  $p = 0,017$ ).

De plus, SMILE II démontre une tendance à la diminution  
des décès dans le groupe zoféno-  
nopril par rapport au groupe lisi-  
nopril (3,2 versus 4 % ; ns).

Les résultats de SMILE I indiquaient déjà que le profil de  
sécurité de zoféno-  
nopril autorisait son administration précoce,  
dans les 24 heures suivant un IDM non thrombolysé, en titrant  
la dose : dans cette première étude, le taux d'interruption thé-  
rapeutique pour hypotension sévère ( $PAS < 90$  mmHg) et les

Tableau 2

	Zoféno- nopril	Lisinopril
Hommes (%)	390 (77,4 %)	395 (76 %)
Femmes (%)	114 (22,6 %)	125 (24 %)
Âge	58, 8 ± 10,4	58,8 ± 10,3
Poids (kg)	80, 4 ± 12,8	79,9 ± 13,4
<i>Antécédents médicaux avant l'IDM (%)</i>		
Hypertension	45,4	44,6
Antécédent d'IDM	12,7	12,3
Diabète	17,5	17,3
Dyslipidémie	43,5	45,6
<i>Killip à l'admission</i>		
I	85,8	85,4
II-III	14,2	14,6
<i>Infarctus</i>		
Avec onde Q	81,3	78,5
Sans onde Q	15,9	18,1
Non défini	2,8	3,4
<i>Localisation de l'IDM (%)</i>		
Antérieur	29	27,7
Antérolatéral	14,3	14,6
Inférieur	40,3	33,7
Autres	16,4	24

hypotensions de première dose ont été comparables entre les  
deux groupes, zoféno-  
nopril et placebo (3,8 versus 2,7 % et 0,6  
versus 0,3 % respectivement).

Les résultats de SMILE II étendent encore ces bénéfices,  
démontrant que le zoféno-  
nopril est bien toléré lorsqu'il est admi-  
nistré selon le même schéma de titration dans les 24 heures  
suivant les débuts de l'IDM après thrombolyse. Le traitement  
avec le zoféno-  
nopril était associé avec une moindre proportion  
d'hypotension en rapport avec l'administration du produit.

### 1.3. SMILE III : l'extension des bénéfices du zoféno- nopril en post-IDM sans dysfonction VG

Menée dans le post-infarctus, SMILE III est un essai parti-  
culièrement intéressant dans la mesure où il s'intéresse à l'effet  
d'un IEC chez des patients sans altération significative de la  
fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection  
supérieure à 40 %). SMILE III démontre que le zoféno-  
nopril possède des propriétés anti-ischémiques qui vont au-delà des béné-  
fices obtenus en phase aiguë.

SMILE III [14] est une étude multicentrique, randomisée en  
double insu contrôlée contre placebo réalisée chez 349 sujets  
en post-infarctus avec une fonction systolique ventriculaire  
gauche peu altérée ( $FEVG > 40$  %) traités par le zoféno-  
nopril à la dose de 30 à 60 mg/j ou un placebo, associé au traitement  
conventionnel pour une durée de six mois. Le critère principal  
de jugement de cet essai était un critère composite associant  
des anomalies électrocardiographiques nouvelles et significati-  
ves, des anomalies de ST-T survenant sur l'ECG ambulatoire  
de 48 heures, une récurrence d'IDM ou revascularisation pour  
angor. L'objectif secondaire était l'étude de la morbidimortalité  
à six mois, l'angor post-IDM, une réponse clinique et ECG au  
test d'effort et la survenue d'insuffisance cardiaque.

Cent soixante-dix-sept patients ont été randomisés dans le  
groupe zoféno-  
nopril et 172 dans le groupe placebo ; les deux  
groupes étaient semblables tant sur le plan démographique  
que concernant les facteurs de risque, la taille de l'infarctus et  
sa localisation, ou la fonction ventriculaire gauche (fraction  
d'éjection moyenne de 54,4 versus 53,3 % respectivement). Un  
sous-décalage de ST a été observé sur l'enregistrement Holter  
chez 10,7 % des patients du groupe zoféno-  
nopril contre 22,2 %  
de ceux recevant un placebo ( $p = 0,027$ ). Le sous-décalage de  
ST était de 1,57 versus 2,57 mm respectivement dans le groupe  
zoféno-  
nopril et placebo ( $2p = 0,038$ ). La durée moyenne du sous-  
décalage de ST a été de 7,6 minutes dans le groupe IEC contre  
25,2 minutes dans le groupe placebo ( $2p = 0,020$ ). Au test  
d'effort, une moindre proportion de patients dans le groupe  
zoféno-  
nopril comparativement au groupe placebo a présenté des  
signes cliniques d'angor (4,7 vs 14,3 %  $2p = 0,017$ ), de sous-  
décalage du segment ST (14,2 vs 26,7 %,  $2p = 0,024$ ), et  
d'arythmies significatives (3,8 vs 10,5 %,  $p = 0,048$ ).

L'étude SMILE III démontre le rôle anti-ischémique du  
zoféno-  
nopril en post-IDM et apporte des éléments de réponse  
sur l'intérêt du zoféno-  
nopril, en post-IDM au-delà des effets  
déjà bien connus de l'inhibition de l'enzyme de conversion  
sur la fonction ventriculaire gauche.

### 1.3.1. Des propriétés antioxydantes et vasculoprotectrices

Plusieurs études ont montré que l'hypertension artérielle essentielle est associée avec une augmentation de l'oxydation des particules LDL, un stress oxydatif systémique et des tissus artériels, et une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante. La diminution des phénomènes de stress oxydatif a déjà été démontrée avec des agents antihypertenseurs non seulement sur des modèles expérimentaux mais également chez des sujets hypertendus.

Au sein de la classe des antihypertenseurs, des travaux menés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à groupement sulfhydryl ont démontré leurs propriétés antiathérogènes. Les mécanismes par lesquels les IEC ont un effet antiathérogène restent toutefois mal élucidés, plusieurs sont évoqués : un effet antiprolifératif des cellules musculaires lisses, leur effet antihypertenseur, une diminution de l'oxydation des LDL, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une amélioration de la dysfonction endothéliale. Les IEC réduisent également la formation des radicaux oxygène dans le plasma et les tissus artériels. Toutefois, si le bénéfice cardiovasculaire lié à l'effet antioxydant est clairement démontré sur des modèles expérimentaux, il reste à établir en clinique.

L'étude menée par C. Napoli [15] a donc testé l'activité potentielle antioxydante du zofénopril chez les patients hypertendus. L'oxydabilité des particules LDL plasmatiques a été d'abord étudiée chez des sujets normocholestérolémiques atteints d'hypertension artérielle modérée sans atteinte des organes cibles ( $n = 96$ ) et dans un groupe témoin constitué de sujets normotendus ( $n = 46$ ). Puis, après randomisation, les patients ayant été appariés par l'âge et le sexe ont été assignés soit au zofénopril (15 à 30 mg/jour ;  $n = 48$ ) soit à l'énalapril (20 mg/j ;  $n = 48$ ). L'oxydabilité des particules LDL était définie par la formation des malonodialdéhydes et le stress oxydatif systémique évalué par la formation d'isoprostanes.

Les résultats confirment que la capacité des particules LDL à être oxydée est plus importante chez les hypertendus que chez des sujets témoins normotendus. De la même façon, la formation d'isoprostanes a été plus importante ( $p < 0,01$ ) chez les sujets hypertendus que chez les sujets témoins.

Après 12 semaines, les taux de MDA étaient significativement réduits dans le groupe de sujets recevant le zofénopril ( $p < 0,05$ ) alors que l'énalapril a été sans effet. Le traitement par le zofénopril a également normalisé les taux d'isoprostanes ( $p < 0,05$ ) et là encore, l'énalapril a été sans effet. Les deux traitements IEC ont diminué les concentrations plasmatiques de NOx (qui témoigne de la dégradation de NO) ; le zofénopril a diminué de façon plus importante le taux de ADMA (asymmetrical diméthyl L arginine) un inhibiteur compétitif la NO synthétase endothéliale, améliorant ainsi le ratio NO/ADMA.

L'administration d'un IEC comportant un groupement sulfhydryl, le zofénopril, diminue le stress oxydatif et améliore les voies du NO chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle. Si ces données se confirment à plus large échelle cela témoignerait d'un effet vasculoprotecteur spécifique du zofénopril, qui pourrait retarder la dysfonction vasculaire et l'athérogenèse accélérées chez les sujets hypertendus.

### 1.3.2. L'avenir de zofénopril : SMILE IV et ZAAMIS

Le zofénopril poursuit son programme de développement.

Dans l'essai SMILE IV essai contrôlé, randomisé en deux groupes parallèles en cours de randomisation, le zofénopril est comparé au ramipril. L'essai a pour objectif de comparer l'association zofénopril à la posologie de 60 mg en deux prises par jour associée à 100 mg d'aspirine à l'association ramipril 10 mg/j en deux prises associée à 100 mg d'aspirine sur l'incidence des événements cardiovasculaires dans le post-infarctus chez des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche. Le critère principal d'inclusion est l'IDM et une dysfonction ventriculaire gauche prouvée cliniquement ou par échocardiographie. Le principal critère d'exclusion est l'existence d'une contre-indication aux IEC ou à l'aspirine, ou une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg. Cette étude va donc permettre de mesurer l'impact du zofénopril par rapport au ramipril mais en association à l'aspirine administrée à la phase aiguë de l'IDM.

ZAAMIS (Zofenopril After acute Myocardial Infarction Study) a pour objectif de comparer les propriétés antioxydantes du zofénopril administré à la dose de 60 mg/j à celles du lisinopril chez des sujets victimes d'infarctus du myocarde et bénéficiant d'une revascularisation. Le stress oxydatif est évalué par les taux urinaires de malonodialdéhyde. Seront évalués également, la fonction ventriculaire gauche et le remodelage ventriculaire.

## 2. Conclusion

Les études menées avec le zofénopril au travers du programme de développement SMILE, ou parallèlement, montrent que cet IEC administré de façon précoce réduit la mortalité précoce (> 24 heures) et à six semaines chez des patients victimes d'IDM antérieur et non thrombolysés. L'administration de l'IEC dans les jours et les semaines qui suivent un infarctus du myocarde améliore la fonction ventriculaire gauche ainsi que le résultat clinique chez des patients présentant une dysfonction du ventricule gauche symptomatique ou asymptomatique. Le zofénopril diminue également le risque de progression vers l'insuffisance cardiaque sévère. L'administration précoce de zofénopril est confortée par un profil de tolérance favorable, avec un taux d'hypotension comparable à celui observé dans le groupe placebo dans SMILE et inférieur à celui de son comparateur dans l'essai SMILE 2, le lisinopril. En outre, SMILE II révèle une tendance à la réduction de la mortalité dans le groupe zofénopril par rapport au lisinopril.

L'effet bénéfique à court terme du traitement par le zofénopril se maintient à long terme, avec une diminution significative de la mortalité à un an. De plus, le bénéfice du zofénopril est homogène à travers les différentes populations de l'étude. Les analyses menées a posteriori dans des populations à haut risque cardiovasculaire issues de l'étude SMILE, hypertendues et diabétiques, ou au contraire dans des populations à moindre risque comme les NSTEMI, ont confirmé le bénéfice de l'administration précoce de zofénopril ; en particulier, la réduction de la mortalité à un an observée chez les diabétiques sug-

gère qu'un traitement au long cours est nécessaire pour maintenir les bénéfices de l'IEC. Enfin, les caractéristiques pharmacologiques du zofénopril, en particulier son groupement sulfhydryl, lui confèrent des propriétés antioxydantes et un effet vasculoprotecteur qui doit être confirmé par des études à large échelle.

Article réalisé en collaboration avec les laboratoires Ménarini.

## Références

- [1] Indications for ACE inhibition in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. systematic review of Individual Data From 100 000 patients in Randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–12.
- [2] Marcus D, Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long term ACE inhibitor therapy in patients heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individuals patients. *Lancet* 2000;355:1575–81.
- [3] Effects of the Early Administration of Zofenopril on Onset and Progression of Congestive Heart Failure in patients with Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:317–22.
- [4] Rabin SW, Mathewson FA, Tate RB, et al. Prognosis after acute myocardial infarction: relation to blood pressure values before infarction in a prospective cardiovascular study. *Am J Cardiol* 1977;40:604–10.
- [5] Fresco C, Avanzini F, Bosi S, et al. Prognostic value of a history of hypertension in 11483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Hypertens* 1996;14:743–50.
- [6] Borghi C, Bacchelli S, Esposti D, et al. Effects of the administration of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of myocardial Infarction In Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypert* 1999;12:665–72.
- [7] Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002;105:1861–70.
- [8] Dries DL, Sweiter NK, Drazner MH, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus, in patient with heart failure according in etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421–8.
- [9] Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus: lessons learned from ACE inhibition. *Circulation* 1998;97:12–5.
- [10] Borghi C. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non –ST –elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:470–7.
- [11] ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–12.
- [12] Swedberg K, et al. Effect of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of The Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678–84.
- [13] 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(1):80–7.
- [14] 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 J Heart* 2007;153:445.e14–445.e72.
- [15] Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignalosa O, Condorelli M, Ignarro LJ, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004;148:e5.