

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans le traitement de l'hypertension artérielle

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension

P.G. Silance

Service de Cardiologie, C.H.U. Saint-Pierre, U.L.B.

RESUME

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle prépondérant dans la genèse et la progression des maladies cardiovasculaires. L'effet favorable des inhibiteurs de ce système est principalement attribué à la baisse de production d'angiotensine II.

La comparaison entre les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AIIA) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) résulte du fait que les deux substances agissent sur le SRA avec cependant d'importantes différences.

Il est bien démontré qu'un traitement par IECA procure un bénéfice majeur aux patients insuffisants cardiaques et en post-infarctus.

Chez le patient diabétique de type 1, les IECA procurent une néphroprotection bien démontrée.

Les IECA n'ont toutefois pas pu démontrer, dans quatre grandes études, un effet supérieur sur le critère d'évaluation principale par rapport aux antihypertenseurs classiques (diurétiques ou β -bloquants).

Toutefois, dans les études HOPE et PROGRESS, les IECA diminuent très clairement l'incidence des infarctus du myocarde après ajustement pour la pression artérielle.

Peut-on s'attendre aux mêmes effets avec les AIIA ? Bien entendu, une comparaison directe serait souhaitable, mais certaines différences émergent.

Ces substances ont bien montré leur action néphroprotectrice chez le patient diabétique de type 2.

Une grande étude évalue l'efficacité d'un AIIA face à un antihypertenseur classique. Dans l'étude LIFE, le losartan a démontré être supérieur au β -bloquant (atenolol) chez des patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche, malgré une baisse de pression artérielle équivalente. Le losartan avait un effet particulièrement puissant sur la réduction du risque d'AVC et la survenue de diabète.

Ainsi, l'on dispose à présent de certains arguments pour émettre l'hypothèse que, indépendamment de leurs effets antihypertenseurs, les IECA réduisent l'incidence des infarctus du myocarde et les AIIA réduisent l'incidence des AVC.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 253-6

ABSTRACT

The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in the development of cardiovascular diseases. The favorable effects of inhibitors of this system are mainly due to a decrease of the production of angiotensin II.

Usual association between angiotensin II receptor antagonists (AIIA) and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors results of a mutual action on the RAS, but important differences exist.

ACE inhibitors demonstrated major benefits in heart failure and in post-infarction. In diabetic patients, ACE inhibitor treatment is associated with nephroprotective effects.

In four main studies ACE inhibitors didn't demonstrated superior effect on primary outcome compare to standard antihypertensive treatment (diuretics or β -blockers).

However, in HOPE and PROGRESS studies, ACE inhibitors decrease myocardial infarction incidence, even after arterial pressure adjustment.

Can we expect the same effects with the AIIA ? Of course a direct comparison would be preferable, but some differences emerge.

In a main study, AIIA treatment was compared to a standard antihypertensive treatment. The LIFE trial demonstrated superior benefits with losartan than with β -blocker atenolol for the same degree of blood pressure reduction in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Losartan had particularly strong effect on risk for stroke and prevented new-onset diabetes.

So we have some data to emit the hypothesis that ACE inhibitors decrease the incidence of myocardial infarction and AIIA the incidence of stroke.

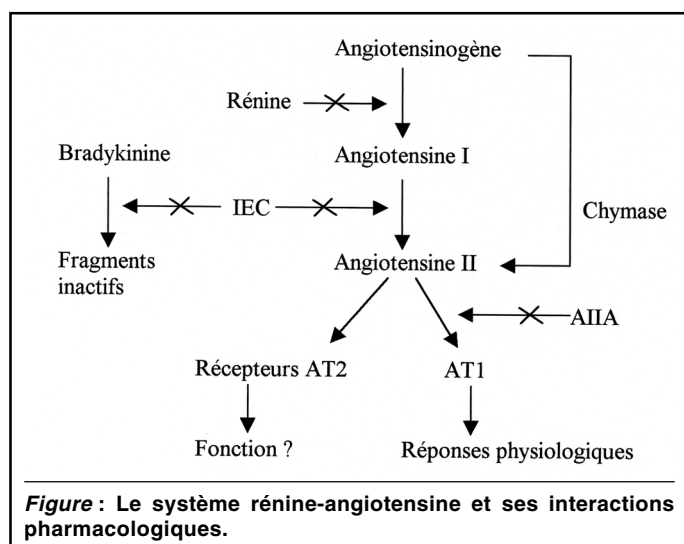
Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 253-6

Key words : *renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist, arterial hypertension*

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle prépondérant dans la genèse et la progression des maladies cardiovasculaires. L'effet favorable des inhibiteurs de ce système est principalement attribué à la baisse de production d'angiotensine II (AII). Les effets majeurs de l'AII sont la vasoconstriction et l'hypertrophie des vaisseaux et du ventricule gauche. De manière directe et via la libération de l'aldostérone, elle stimule en outre la rétention hydrosodée par les reins et augmente l'activité sympathique. L'inhibition du SRA a un effet favorable sur la tension artérielle par un effet vasodilatateur direct et par réduction du volume sanguin circulant.

La comparaison habituelle entre les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AIIA) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) résulte du fait que les deux substances agissent sur le SRA avec cependant d'importantes différences. Les IECA limitent la transformation de l'AI en AII tandis que les AIIA ont un effet direct sur le récepteur à l'AII (Figure). L'importance de cette différence réside surtout dans le fait que certaines données suggèrent que les IECA ne sont que partiellement en mesure d'inhiber la formation d'AII. Une enzyme de type chymase rendrait compte d'une partie de la transformation de l'AI en AII.

En théorie, ceci signifie que les effets de l'AII pourraient être inhibés de manière beaucoup plus efficace en antagonisant l'AII. D'autre part, les IECA réduisent la dégradation de la bradykinine (Figure). Celle-ci stimule la production de NO par l'endothélium. Le NO est doté d'un puissant effet vasodilatateur, mais également d'un effet antiprolifératif ; il inhibe l'agrégation plaquettaire et diminue l'adhésion des monocytes à l'endothélium. De plus, la bradykinine agit sur le système fibrinolytique en stimulant la sécrétion endothéliale d'activateur tissulaire du plasminogène. Cette action de la bradykinine sur l'endothélium devrait renforcer l'effet anti-athérogène des IECA. Toutefois, l'ampleur de l'effet de la bradykinine dans l'action des IECA est encore controversée. Par ailleurs, une concentration élevée de bradykinine est responsable d'une toux irritative sèche chez 5 à 20 % des patients traités par IECA.



Il est donc évident que les mécanismes d'action respectifs des IECA et AIIA sont nettement différents. Sur le plan clinique ces deux classes produisent une baisse de tension comparable ; toutefois sur le plan de l'efficacité clinique, certaines différences semblent se dégager de grandes études.

LE DOSSIER CLINIQUE DES IECA

De nombreuses études ont évalué l'efficacité des IECA. Ceux-ci diminuent la mortalité et morbidité en post-infarctus et dans l'insuffisance cardiaque.

Chez le patient diabétique de type 1, les IECA procurent une néphroprotection bien démontrée, retardant la progression de la maladie rénale.

Les IECA ont démontré aussi qu'ils réduisent la survenue du diabète (études HOPE¹ et CAPPP²).

Les IECA n'ont toutefois pas pu démontrer, dans quatre grandes études (UKPDS³, STOP2⁴, CAPPP² et ALLHAT⁵), un effet supérieur sur le critère d'évaluation principale par rapport aux antihypertenseurs classiques (diurétiques ou β -bloquants).

Dans une étude plus récente (ANBP2⁶), un traitement à base d'IECA (enalapril) était légèrement supérieur à un traitement à base de diurétiques, réduisant chez des hommes âgés l'incidence des infarctus du myocarde mais non celle des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Enfin, plusieurs études ont bien démontré que les IECA confèrent une protection cardiovasculaire. Dans les études HOPE¹ (ramipril) et PROGRESS⁷ (perindopril), les IECA (comparés au placebo) diminuent très clairement l'incidence des infarctus du myocarde après ajustement pour la pression artérielle. L'incidence des AVC était diminuée dans les deux études, mais la différence était plus petite ou même disparaissait lorsque les résultats étaient ajustés pour la réduction attendue de la baisse de pression artérielle constatée dans les deux études.

Cet effet cardioprotecteur semble en grande partie médié par l'amélioration de la fonction endothéliale que procurent ces molécules.

LE DOSSIER CLINIQUE DES SARTANS

Peut-on s'attendre aux mêmes effets avec les AIIA ? Bien entendu, une comparaison directe serait souhaitable, mais certaines différences émergent.

Nous disposons de beaucoup moins d'études concernant les AIIA, ces molécules étant plus récentes.

Ces substances ont bien démontré leur action néphroprotectrice chez le patient diabétique de type 2 (RENAAL⁸, IDNT⁹).

Une grande étude évalue l'efficacité d'un AIIA face à un antihypertenseur classique (β -bloquant). Dans l'étude LIFE¹⁰, 9.193 patients âgés de 55 à 80 ans ayant une hypertension et des signes ECG d'hypertrophie ventriculaire gauche ont été randomisés et ont reçu du losartan ou de l'aténolol. Le critère d'évaluation primaire de cette étude était un critère composite regroupant mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux. Il est important de souligner que malgré une baisse de pression artérielle strictement similaire dans les deux groupes, le critère d'évaluation primaire était significativement moins fréquent dans le groupe losartan que dans le groupe aténolol. Les autres résultats surprenants de cette étude étaient une réduction de 25 % des AVC non fatals ($p = 0,001$) et une réduction de 25 % de l'incidence des nouveaux cas de diabète sucré ($p = 0,001$) chez les patients traités par losartan. De plus, une analyse de sous-groupes a montré une réduction de 40 % de la mortalité totale chez les patients diabétiques ! Il faut garder à l'esprit que ces résultats favorables venaient s'ajouter aux effets bénéfiques déjà démontrés des β -bloquants, avec en plus une réduction statistiquement significative de l'incidence d'effets secondaires. Dans l'étude STOP, les β -bloquants (y compris l'aténolol) et les diurétiques engendraient une réduction de 40 % de la mortalité et la morbidité cardiovasculaires par rapport au placebo¹¹.

Enfin le losartan dans l'étude LIFE avait un plus grand impact que l'aténolol sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Celle-ci est une complication fréquente de l'hypertension artérielle et est associée à un risque cardiovasculaire nettement augmenté.

Dans l'étude SCOPE¹² près de 5.000 patients hypertendus, âgés de 70 à 89 ans, ont été traités par candesartan *versus* un autre hypertenseur (antagoniste calcique, β -bloquant, diurétique). La réduction de pression sanguine étant plus importante dans le groupe candesartan, l'interprétation des résultats est plus difficile. Toutefois, il existait une réduction significative des AVC non fatals dans le groupe traité par candesartan.

Ces deux études confirment l'efficacité des AIIA dans le traitement de l'hypertension artérielle et révèlent une action particulièrement bénéfique sur la prévention des AVC.

Les mécanismes par lesquels les AIIA procurent cet effet cérébroprotecteur ne sont pas encore bien élucidés. Des expériences chez l'animal indiquent qu'un traitement préalable par AIIA a des propriétés neuroprotectrices et est capable de limiter les dégâts cérébraux lors d'une ischémie focalisée. De plus les récepteurs AT₂, qui sont stimulés lors d'un traitement par AIIA, ont été impliqués dans la différenciation, la régénérescence et l'apoptose des neurones. Enfin les AIIA semblent particulièrement efficaces sur la régression de l'hypertrophie et le remodelage des vaisseaux. Par ce biais, ils améliorent la compliance artérielle et diminuent l'onde pulsée, des paramètres ayant un impact important sur le risque d'AVC. Dans une étude

conduite par Schiffrin, le losartan s'est avéré capable d'améliorer le rapport média/lumière chez des patients hypertendus, ce qui n'a pas été le cas de l'aténolol¹³.

* * *

Ainsi, l'on dispose à présent de certains arguments pour émettre l'hypothèse que, indépendamment de leurs effets antihypertenseurs, les IECA réduisent l'incidence des infarctus du myocarde et les AIIA réduisent l'incidence des AVC.

Enfin, certains ont recherché l'intérêt d'un traitement combinant les deux substances.

Une association thérapeutique IECA et AIIA pourrait s'avérer utile chez certains patients hypertendus.

Dans la néphropathie (diabétique¹⁴ ou non diabétique¹⁵), cette association semble particulièrement efficace, provoquant une plus grande réduction de la protéinurie.

L'étude ONTARGET¹⁶, qui est actuellement en cours, évalue l'efficacité d'un traitement par IECA (ramipril), par AIIA (telmisartan) ou par leur association chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. Il faudra attendre les résultats de cette étude pour savoir si l'association IECA/AIIA procure une plus grande protection vasculaire qu'un traitement par IECA ou AIIA isolé.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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
2. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al : Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-6
3. UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-13
4. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al : Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertensive-2 study. *Lancet* 1999 ; 354 : 1751-6
5. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting-enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-97
6. Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al : A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for the treatment of hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 583-92
7. PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-41

8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003
11. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al : Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991 ; 338 : 1281-5
12. Hansson L, Lithell H, Skoog I et al : Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : baseline characteristics. *Blood Press* 2000 ; 9 : 146-51
13. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM : Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000 ; 101 : 1641-2
14. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al : Randomised controlled trial of dual blockade of renine-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000 ; 321 : 1440-4
15. Naoyuki N, Ashio Y, Hiroyuki M, Masyuki T, Tsuguo K, Terukuni I : Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 117-24
16. Yusuf S : From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies : challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002 ; 89 : 18A-26A

Correspondance et tirés à part :

P.G. SILANCE
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Cardiologie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles

Travail reçu le 5 mai 2003 ; accepté dans sa version définitive le 26 mai 2003.