

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE OU ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE 2 EN PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE ET NÉPHROLOGIQUE : que nous dit l'Evidence Based Medicine ?

J.M. KRZESINSKI (1), CH. MONTRIEUX (2), A. J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont gagné leur lettre de noblesse pour la prévention secondaire des complications cardio-vasculaires et néphrologiques. Les partisans des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (sartans) tirent leurs arguments du possible échappement thérapeutique sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'excellente tolérance des sartans. Ceux soutenant l'usage en première ligne des inhibiteurs de l'enzyme de conversion mettent en avant le peu de bénéfice supplémentaire apporté par les sartans, sauf lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne sont pas tolérés. Le coût supérieur des médicaments inhibant les récepteurs AT1 de l'angiotensine II joue actuellement en leur défaveur dans ce débat.

Bientôt seront connus les résultats d'une grande étude de prévention cardio-vasculaire comparant directement les deux classes thérapeutiques (étude ONTARGET). Les idées devraient alors être plus claires.

MOTS-CLÉS : *Médecine factuelle – Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine – Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine – Maladies cardio-vasculaires – Néphropathie*

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS OR ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER IN CARDIOVASCULAR AND RENAL PATHOLOGY IN 2006 : WHAT DOES EBM TEACH US ?

SUMMARY : Inhibitors of the renin-angiotensin system have proved their great value in secondary prevention trials for cardiovascular or renal complications. In favour of the preferred use of angiotensin receptor antagonists stand their excellent tolerance and the possible therapeutic escape seen with angiotensin converting enzyme inhibitors. For the preferential use of the latter, the arguments are the absence of a real proof of any superiority of the angiotensin receptor blockers and their higher cost. The wisdom is to initially use angiotensin converting enzyme inhibitors in secondary prevention excepted when they are not well tolerated. The large ONTARGET cardiovascular prevention trial should help solve this controversy.

KEYWORDS : *Evidence based medicine - Angiotensin II receptor blocker - Angiotensin converting enzyme inhibitors - Cardiovascular disease - Renal disease*

INTRODUCTION

Le système rénine-angiotensine intervient de façon importante dans la régulation physiologique de la pression artérielle et du bilan hydrosodé. L'angiotensine II (AII) est un puissant vasoconstricteur naturellement sécrété dans les situations de déshydratation et/ou d'hypotension artérielle aiguë. Cette AII joue un rôle dans la rétention hydrosodée, dans l'augmentation de l'activité du système sympathique, dans la vasoconstriction artériolaire de façon à maintenir l'hémodynamique au niveau des organes nobles. En pathologie cardio-vasculaire et néphrologique, le rôle de l'AII a été identifié comme très actif et délétère.

Depuis l'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en clinique humaine, il y a plus de 25 ans, cette classe pharmacologique a démontré son intérêt dans le domaine du traitement de l'hypertension artérielle non com-

pliquée avec un effet comparable à celui des autres classes d'agents antihypertenseurs. Ceci a conduit à l'élaboration de directives internationales du traitement de l'hypertension artérielle proposant sur un pied d'égalité chaque classe thérapeutique, en insistant sur l'intérêt économique d'un traitement à base de diurétique et/ou bêtabloquant (1).

En présence de pathologies cardio-vasculaires et néphrologiques avérées, les IEC ont, par contre, démontré un intérêt spécifique considérable, tant dans la décompensation cardiaque ou en période de post-infarctus que dans les néphropathies surtout protéinuriques, diabétiques ou non diabétiques. Dans ces diverses conditions, les IEC ont parfaitement joué leur rôle cardio- et néphro-protecteur. Leurs indications reconnues sont, l'hypertension artérielle surtout compliquée, insuffisance cardiaque, le post-infarctus, la néphropathie diabétique, le haut risque cardio-vasculaire.

Depuis 10 ans maintenant, nous utilisons aussi, en clinique humaine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AII RA) qui bloquent de façon spécifique les récepteurs AT1 de l'AII. Ces molécules ont offert l'avantage d'une excellente tolérance clinique. En terme d'efficacité antihypertensive, elles n'ont cependant pas démontré de supériorité par rapport aux autres classes d'agents antihypertenseurs, dont les IEC.

(1) Chargé de Cours ULg, Chef du Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Chargé de Cours ULg, Département de Médecine générale.

(3) Professeur ordinaire ULg, Chef du Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

Par contre, en pathologie cardio-vasculaire et dans le domaine néphrologique, notamment en cas de néphropathies secondaires à un diabète de type 2, les AII RA ont démontré un intérêt certain, posant la question à laquelle cet article va tenter de répondre : "Y a-t-il réellement un avantage à prescrire les AII RA plutôt que des IEC ?" Certes, ces derniers offrent un coût à l'utilisation inférieur à celui des sartans (Tableau I), mais ils exposeraient le patient à une moins bonne tolérance et à un échappement thérapeutique potentiel.

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES INDUITES LORS DE L'UTILISATION D'UN IEC OU D'UN AII RA (Figure 1)

L'angiotensinogène est principalement transformé par l'enzyme rénine en angiotensine I (AI). Cette dernière est convertie par l'enzyme de conversion en AII, laquelle peut agir surtout sur les récepteurs AT1, mais aussi sur des récepteurs AT2. Ces derniers sont particulièrement présents dans la vie fœtale, mais sont réexprimés à l'état pathologique, notamment suite à des problèmes cardio-vasculaires ou rénaux. Par ailleurs, l'AII n'est pas le résultat de la seule activité de l'enzyme de conversion. En effet, AI peut être convertie en AII par l'intermédiaire de chymases qui court-circuitent l'enzyme de conver-

sion et cet effet explique l'échappement thérapeutique possible sous IEC.

En outre, les partisans de privilégier les sartans lorsque le système rénine-angiotensine doit être bloqué partent du principe que les AII RA sont particulièrement bien tolérés et bloquent spécifiquement les récepteurs AT1 dont on connaît les principales conséquences délétères lors d'une activation excessive : hypertension artérielle par vasoconstriction et via la stimulation de la libération d'aldostérone avec rétention hydrosodée, vasoconstriction des artérols glomérulaires (surtout efférentes), diminution de la production de NO, et augmentation de la production d'endothéline au niveau endothélial, stimulation de facteurs de croissance et de cytokines favorisant la fibrose au niveau cardiaque et rénal. Le blocage de ces récepteurs AT1 permet à plus d'AII de circuler, et donc de stimuler l'autre récepteur AT2, récepteur qui a, *grosso modo*, des effets en miroir, (et donc favorables), de ceux liés à la stimulation des récepteurs AT1.

Dans le domaine de la compréhension physiologique du métabolisme de l'AII, des découvertes récentes sont intéressantes. L'angiotensine I, avant sa conversion en AII, peut aussi être dégradée par une autre enzyme de conversion, l'ACE 2, non inhibée par les IEC, en angiotensine 1-9, puis en angiotensine 1-7, un peptide

TABLEAU I : COMPARAISON DES COÛTS JOURNALIERS DE L'UTILISATION D'IEC OU D'AII RA

IEC	Conditionnement	Prix E./boîte	Prix E./jour	AII RA	Conditionnement	Prix E/boîte	Prix E./jour
Accupril®	56 c. x 40 mg	40,57	0,72	Atacand®	98 c. x 16 mg	77,53	0,79
Quinapril EG	28 c. x 20 mg	13,00	0,46	Candésartan			
Capoten®	30 c. x 100 mg	35,64	1,18	Cozaar®	98 c. x 100 mg	120,30	1,22
Captopril EG	60 x 100 mg	17,80	0,30	Loortan®	98 c. x 100 mg	120,30	1,22
				Losartan			
Coversyl®	60 c. x 8 mg	55,17	0,92	Diovane®	98 c. x 160 mg	94,28	0,96
Coversyl®	30 c. x 4 mg	20,00	0,66	Valsartan			
Rénitec®	98 c. x 20 mg	42,32	0,43	Aprovel®	98 c. x 300 mg	103,66	1,06
Enalapril EG	98 c. x 20 mg	28,59	0,29	Irbésartan			
Tritace®	56 c. x 10 mg	34,00	0,61				
Ramipril EG	56 c. x 10 mg	28,85	0,48	Kinzal® mono	98 c. x 80 mg	94,28	0,96
				Micardis®	98 c. x 80 mg	94,28	0,96
Zestril®	56 c. x 20 mg	29,00	0,52	Telmisartan			
Lisinopril	98 c. x 20 mg	29,29	0,30	Olmotec®	98 c. x 40 mg	77,00	0,79
				Belsar®			
				Olmésartan			
				Teveten	98 c. x 600 mg	68,00	0,69
				Eprosartan			

*Tiré de www.CPIP.be
Calcul selon les plus gros conditionnements disponibles et les posologies les plus élevées

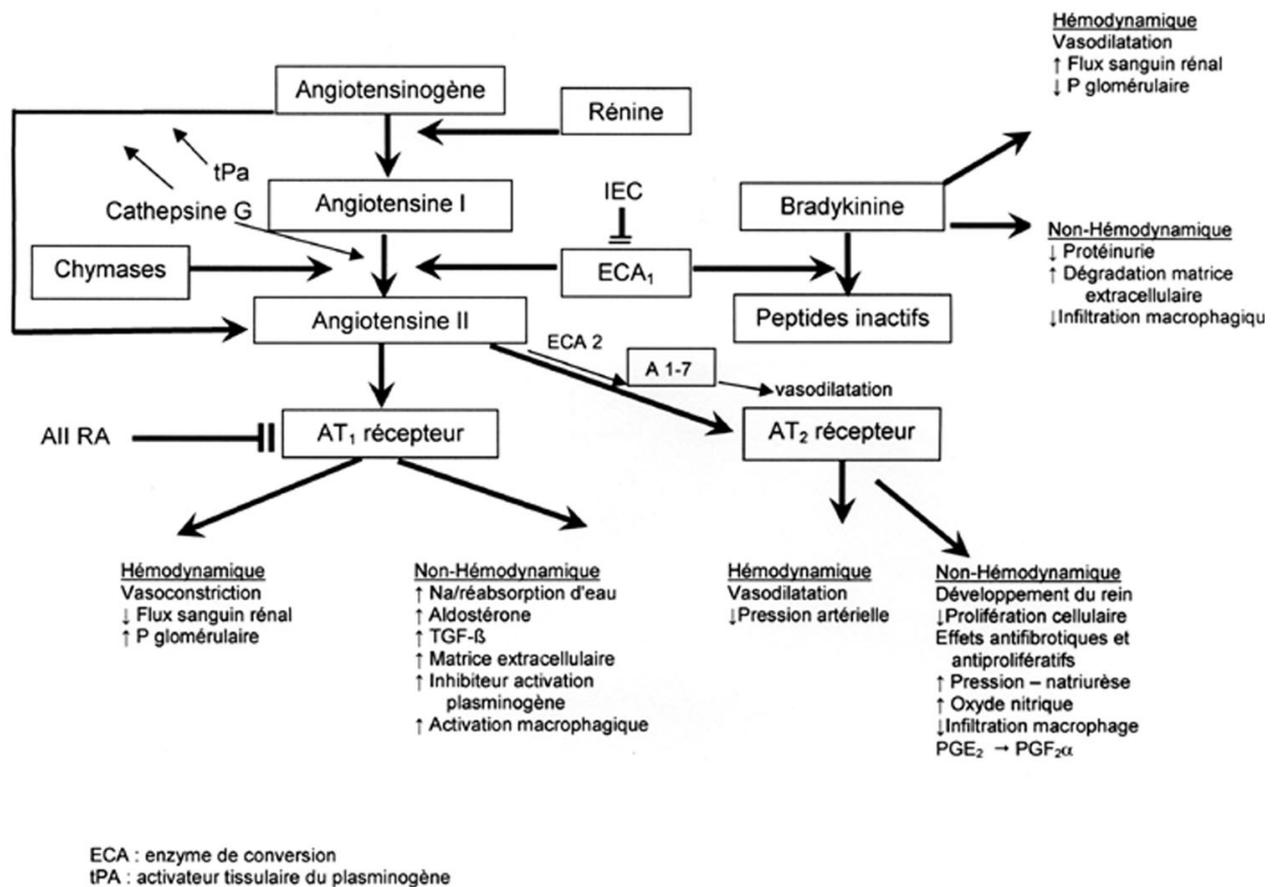


Figure 1 : Schéma du système rénine-angiotensine, de ses dysfonctions et interactions avec le système des kinines

vasodilatateur. L'AII peut aussi subir, directement par l'ACE 2, une conversion en ce peptide A1-7.

Enfin, l'IEC, en inhibant cette enzyme, empêche la dégradation de la bradykinine. Le taux élevé de bradykinine va stimuler la production de NO et de prostaglandines vasodilatatrices. Une (grande) partie de l'effet antihypertenseur chronique des IEC passe donc par l'augmentation de la bradykinine, générant malheureusement un des effets secondaires les plus gênants lors de l'utilisation de cette classe thérapeutique : la toux irritative notée chez 5 à 10% de la population.

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

L'utilisation des deux classes thérapeutiques (IEC et AII RA) s'accompagne d'effets hémodynamiques favorables, à savoir, une réduction des résistances vasculaires périphériques, une amélioration du débit cardiaque avec diminution de la précharge et de la post-charge, une diminution de la pression de l'artère pulmonaire, une amélioration de la fonction diastolique cardiaque, une amélioration du flux sanguin rénal, une diminution de la pression intraglomérulaire et de

la fraction de filtration glomérulaire, une diminution de la synthèse de norépinéphrine et une réduction du taux circulant des catécholamines.

Hormis la bonne tolérance des AII RA, y-a-t-il un avantage clinique à prescrire un sartan plutôt qu'un IEC, moins cher d'un point de vue pharmaco-économique ? Pour répondre à cette question importante, à partir des informations apportées par l'Evidence Based Medicine, il convient d'analyser la littérature en fonction de la pathologie et de l'indication thérapeutique considérée.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Dans le domaine de l'hypertension artérielle, il n'y a pas eu d'études comparatives directes entre IEC et AII RA. On doit donc déduire l'intérêt du choix de l'une ou l'autre classe des résultats de grandes études de comparaison IEC ou sartan avec un autre agent antihypertenseur non inhibiteur du système rénine-angiotensine. Il est apparu que, dans l'hypertension artérielle non compliquée, ces deux classes thérapeutiques bloquant le système rénine-angiotensine entraînent un contrôle tensionnel identique et une réduction assez comparable des complications.

Il existe peut-être un avantage pour les AII RA dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux puisque les IEC ont été, le plus souvent mais, pas systématiquement, moins performants de ce point de vue (voir plus loin).

Une étude particulière a promu l'intérêt des sartans dans le domaine de l'hypertension artérielle, l'étude LIFE («Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension»). Elle a comparé l'utilisation du losartan (Cozaar®, Looartan®) par rapport à l'aténolol (Tenormin®) (bêta-bloquant cardio-sélectif) chez les patients hypertendus de plus de 55 ans, tous avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) exigée comme critère d'inclusion (2). Dans ce cadre particulier, le losartan a démontré, pour un contrôle tensionnel brachial identique à l'aténolol, un bénéfice cardio-vasculaire supérieur avec une réduction significative des complications de 13% ($p = 0,02$).

Cependant, à ce jour, dans le domaine de l'hypertension artérielle non compliquée d'HVG, il n'apparaît pas évident que les IEC fassent moins bien que les AII RA, pour autant que le contrôle de la pression artérielle soit comparable. Les dernières directives internationales de la prise en charge de l'hypertension artérielle proposent d'ailleurs en première ligne la possibilité de choisir, sur un même pied d'égalité, diurétiques, bêta-bloquants, IEC, AII RA et antagonistes calciques (1).

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Trois grandes études ont été publiées, ces dernières années, rapportant les résultats de l'utilisation d'un AII RA chez les patients décompensés cardiaques. Il s'agit des études ELITE (I et II) (3, 4), avec le losartan faible dose comparé au captopril (Capoten®), VAL-HEFT (5) avec le valsartan (Diovane®) à posologie croissante se comparant à un IEC et l'étude CHARM (6, 7, 8, 9) avec le candésartan (Ata-

cand®) avec ou sans IEC en comparaison à un placebo. Dans les études ELITE I et II, le losartan était comparé au captopril. Il n'est pas apparu de différence en terme de la protection cardio-vasculaire entre les deux classes thérapeutiques. La tolérance au losartan était cependant significativement meilleure (Tableau III). Dans l'étude VAL-HEFT, il est principalement ressorti qu'il y avait intérêt, chez les patients intolérants aux IEC, d'utiliser le valsartan chez les patients décompensés cardiaques. Enfin, dans l'étude CHARM, que ce soit chez le patient intolérant aux IEC ou en association avec ce type de médicament, le candésartan a apporté un plus dans le cadre de la réduction des événements cardio-vasculaires mortels et d'admissions pour insuffisance cardiaque.

Quoi qu'il en soit, au stade actuel, les recommandations récentes des sociétés européennes de cardiologie (2005) considèrent que les IEC restent un premier choix dans le traitement d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche, symptomatique ou non (recommandation de classe I avec un niveau d'évidence A). En cas d'intolérance aux IEC, notamment suite à une toux (5 à 10%) ou un angio-œdème (< 1%), il faut recourir aux AII RA (recommandation de classe I niveau A), médicaments qui constituent donc une bonne alternative. Rappelons que les effets secondaires les plus courants de ces 2 classes sont l'hypotension artérielle, l'aggravation de l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie par rétention de potassium au niveau rénal (10, 11). Les contre-indications, également communes, sont la sténose bilatérale d'artère rénale (avec risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'utilisation) et la grossesse (risque de malformations graves). Il est nécessaire de débiter le traitement avec une faible posologie, à titrer ensuite pour arriver à la dose cible, avec des contrôles réguliers de la fonction rénale à chaque modification de posologie. L'association

TABLEAU II : COMPARAISON DE L'USAGE DE STATINE ET DE LA SÉVÉRITÉ DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE AU SEIN DE TROIS ÉTUDES UTILISANT UN IEC.

	Ramipril 10 mg HOPE (patient à haut risque cardio-vasculaire)	Perindopril 8 mg EUROPA (coronarien)	Trandolapril 4 mg PEACE (coronarien avec fonction ventriculaire gauche normale)
Usage de statine	29%	56%	70%
Sévérité du risque CV (nombre d'événements dans le groupe placebo)	63	59	47 (dans population générale n=35)

IEC – AII RA est parfois prônée, car elle diminue l'hospitalisation, quoique de façon modérée et, pour certains, elle réduirait également la mortalité. Il n'est actuellement pas clairement démontré si l'association d'un AII RA ou l'usage d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, eplerenone) offre un avantage pour réduire la morbi-mortalité liée à la décompensation cardiaque chez des patients en classe III de la New York Heart Association (NYHA) qui restent symptomatiques malgré un traitement combinant diurétique, bêta-bloquant et IEC.

POST-INFARCTUS DU MYOCARDE

Si un patient a présenté un infarctus du myocarde, le risque de récurrence est très élevé (risque relatif multiplié par 6 à 7), surtout s'il est diabétique. Il a été largement démontré que les IEC, administrés dans les 36 heures à 14 jours après un infarctus du myocarde, en réduisaient la récurrence, mais aussi diminuaient la morbi-mortalité et le risque de décompensation cardiaque. Dans les directives du traitement du post-infarctus, les IEC restent donc la première ligne thérapeutique. Le bénéfice apparaît net particulièrement en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche associée.

Deux grandes études de comparaison IEC – sartan, administrés dans les 10 premiers jours suivant l'accident coronarien, ont été présentées ces dernières années chez des patients avec infarctus du myocarde aigu et signes d'insuffisance cardiaque. Dans l'étude OPTIMAAL comparant le losartan et le captopril, il n'y a pas eu de différence de morbi-mortalité entre les deux traitements (12). Dans l'étude VALIANT, l'utilisation du valsartan ou du captopril a également donné des résultats similaires (13). Dans ce dernier travail, la combinaison des deux traitements n'apporte rien de plus, voire augmente les effets secondaires.

Les recommandations internationales, dans le domaine de l'infarctus en période aiguë, sont donc d'utiliser en première ligne les IEC, pour lesquels l'expérience est fort large et le coût généralement moindre par rapport à celui des AII RA. S'il y a intolérance à ce traitement, l'utilisation d'un sartan, notamment le valsartan, est conseillée (recommandation de classe I avec un niveau d'évidence B) (14). Rappelons que, l'utilisation des IEC ou des sartans chez le patient insuffisant cardiaque, ou en période de post-infarctus, nécessite une titration progressive de la dose de médicament utilisée avec une surveillance de la tolérance rénale (dosage de créatinine). La kaliémie doit être aussi surveillée, surtout en présence de tout médicament interfé-

rant avec l'élimination urinaire de potassium. Les anti-inflammatoires doivent être formellement proscrits dans cette situation clinique. Si un antagoniste de l'aldostérone est prescrit à visée diurétique (spironolactone), il convient d'être très prudent, en ne dépassant pas la dose de 25 mg de spironolactone avec un contrôle étroit et régulier de la kaliémie et de la fonction rénale (15).

POST-ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (AVC)

Il est généralement recommandé, après une période de stabilisation de quelques jours pendant laquelle il est peu souhaitable de modifier la pression artérielle des patients venant de subir un AVC, d'introduire progressivement un antihypertenseur de façon à réduire la pression artérielle au long cours.

En prévention primaire d'un AVC, l'hypertension artérielle constitue un facteur à combattre de façon préférentielle. Il faut signaler que, pour un contrôle identique de la pression artérielle, les IEC (captopril dans l'étude CAPPP et lisinopril dans l'étude ALLHAT ou ANBP2) ont moins bien protégé les patients hypertendus sur le plan cérébral par comparaison aux diurétiques et/ou bêtabloquants (16, 17, 18). Par contre, rappelons que dans l'étude HOPE avec le ramipiril (Tritace®) et dans l'étude LIFE avec le losartan, l'IEC et l'ARII ont été utiles dans la prévention primaire d'AVC (2, 19).

En prévention secondaire, à distance d'un AVC, il a été démontré, notamment dans l'étude PROGRESS (patients avec antécédents d'AVC dans les 2 semaines à 5 ans précédant l'entrée dans l'étude), que, même des sujets normotendus, dont la pression artérielle était encore abaissée par un IEC (perindopril, Coversyl®) associé souvent à l'indapamide, tiraient un avantage en terme de protection cardio-vasculaire, et notamment de récurrence d'AVC (20). L'étude ACCESS apporte une nouvelle lumière quant à la prise en charge de l'hypertension artérielle post-AVC (21). Cette étude, utilisant le candésartan pendant la première semaine d'un AVC ischémique, a démontré une réduction de morbi-mortalité témoignant probablement d'effets protecteurs sur le plan cérébral des AII RA à la phase précoce. Une autre étude de morbi-mortalité après AVC ischémique (étude MOSES) a comparé la nitrendipine (Baypress®) et l'éprosartan (Teveten®) chez des sujets hypertendus (22). Après un suivi de 2 années, et pour une réduction de pression artérielle identique, l'éprosartan a réduit davantage la survenue d'événements cardio-vasculaires (moins 20 à 30%) que la nitrendipine.

Les résultats de ces différentes études renforcent l'intérêt des AII RA dans la prévention primaire et secondaire des AVC et distinguent peut-être plus avantageusement les AII RA des IEC dans ce contexte. Sur un plan physiopathologique, les récepteurs AT2 augmentent en phase post-ischémique. L'usage des AII RA, bloquant spécifiquement les récepteurs AT1, permet la stimulation, apparemment bénéfique, de ces récepteurs AT2, alors que l'excès de bradykinine favorisé par les IEC serait plutôt nocif.

PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE GÉNÉRALE CHEZ LE CORONARIEN (Tableau II)

Les études HOPE, avec le ramipril 10 mg chez des patients avec affection cardio-vasculaire, et EUROPA, avec le périmopril 8 mg chez des patients avec coronaropathie stable, ont démontré l'intérêt des IEC à fortes doses pour diminuer la morbi-mortalité cardio-vasculaire de ces patients à haut risque (19, 23). Par contre, si le risque cardio-vasculaire est plus faible et/ou si le patient est déjà traité par statine et/ou bêta-bloquant (étude PEACE), le bénéfice de l'IEC (trandolapril) a été nettement moins évident (24). Bien évidemment, les patients coronariens doivent, en parallèle des médicaments antihypertenseurs, modifier leur style de vie : arrêter de fumer, entreprendre une activité physique régulière, prendre un anti-agrégant plaquettaire et utiliser une statine (approche multi-risques globale). Si le risque cardio-vasculaire est élevé, l'usage d'IEC à bonne dose est à conseiller. Il n'y a pas eu de travail publié à ce jour consacré à la prévention cardio-vasculaire avec les AII RA.

PROTECTION NÉPHROLOGIQUE

Il est apparu, comme d'ailleurs au niveau cardiaque, que le système rénine-angiotensine existait de façon complète au niveau rénal. Chez le patient atteint de pathologie néphrologique, même si l'activité rénine plasmatique circulante est basse, l'activité locale, intrarénale, d'AII est élevée; elle participe, outre à la régulation hémodynamique rénale et à la rétention hydrosodée, à des phénomènes profibrotiques favorisant l'insuffisance rénale progressive.

Dans les néphropathies protéinuriques, qu'elles soient diabétiques ou non, les IEC ont largement démontré leur intérêt dans la prévention de la progression de l'insuffisance rénale : étude de Lewis et al. dans le diabète de type 1 (captopril); études AIPRI (benazépril) ou REIN (ramipril), chez des patients non diabétiques

mais protéinuriques; étude DETAIL (énalapril) pour des patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie (25, 26, 27). Dans l'étude HOPE, certains patients étaient diabétiques et l'utilisation de ramipril a aussi freiné de façon significative l'évolution péjorative vers une insuffisance rénale et une macroprotéinurie (étude MICRO-HOPE) (19). Il apparaît, que les IEC ont un rôle protecteur rénal d'abord par l'intermédiaire de l'abaissement de pression artérielle, mais il existe aussi un effet supplémentaire, non hémodynamique, propre au blocage du système rénine-angiotensine.

En ce qui concerne les AII RA, les travaux ont principalement porté sur les néphropathies diabétiques dans le cadre de diabète de type 2 (étude DETAIL, RENAAL, IDNT, IRMA et MARVAL) (27, 28, 29, 30, 31). Ces études ont montré également l'intérêt de l'utilisation des sartans dans la prévention de la dégradation fonctionnelle rénale : par comparaison avec un placebo dans l'étude IRMA avec l'irbésartan (Aprovel®) et dans l'étude RENAAL avec le losartan (Cozaar®, Loortan®) (28, 30), par comparaison avec l'amlodipine dans l'étude IDNT avec l'irbésartan (Aprovel®) (29) et dans l'étude MARVAL avec le valsartan (Diovane®) (31) ou encore par comparaison avec l'énalapril (Rénitec®) dans l'étude DETAIL avec le telmisartan (Micardis®, Kinzal®) (27). Dans l'étude DETAIL portant sur une population de patients diabétiques de type 2 hypertendus et microalbuminuriques, suivis pendant 5 ans, le telmisartan et l'énalapril ont protégé non seulement la fonction rénale, mais ont aussi influencé le pronostic cardio-vasculaire. Il n'y a pas eu d'avantage de l'une des deux classes par rapport à l'autre.

Globalement, il apparaît donc que la néprotection induite par les deux types de médicaments (IEC et AII RA) est invariablement la même, à contrôle tensionnel identique. Il existe, parallèlement à cette néprotection, un effet cardioprotecteur, notamment une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Ici non plus, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes thérapeutiques en termes de mortalité ou d'événement cardio-vasculaire.

Plusieurs études ont tenté d'associer IEC et sartan dans le cadre de la prévention des atteintes rénales protéinuriques. Que ce soit dans le diabète de type 1, de type 2 ou dans les néphropathies protéinuriques non diabétiques (COOPERATE, CALM) (32, 33), l'association des deux traitements a permis d'accentuer l'effet anti-protéinurique, mais ceci était associé le plus souvent à un abaissement de pression artérielle supplémentaire. Chaque traitement séparé, soit

par sartan, soit par IEC, s'est accompagné d'une réduction de protéinurie et d'un abaissement de pression artérielle similaire, ne dégageant pas un avantage thérapeutique d'une classe par rapport à une autre. Il faut noter que chez les patients diabétiques de type 2 non microalbuminuriques, il est apparu qu'un IEC (trandolapril) pouvait cependant empêcher (ou retarder) la survenue d'une microalbuminurie par comparaison au vérapamil (Isoptine®, Lodixal®) ou à un placebo, et ce à contrôle tensionnel identique (34).

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2

Il est apparu dans les grands essais thérapeutiques de prévention cardio-vasculaire que tant les IEC que les AII RA pouvaient prévenir le diabète chez les patients hypertendus et ceux atteints d'insuffisance cardiaque. Les mécanismes sous-jacents à cet effet protecteur apparaissent complexes et multiples : amélioration de la sensibilité à l'insuline, augmentation du flux sanguin au niveau musculaire, rétention potassique, prévention de la glucotoxicité au niveau des îlots pancréatiques, réduction du stress oxydatif, augmentation de la production adipocytaire d'adiponectine, stimulation aussi, pour certains sartans (surtout le telmisartan), des PPAR γ («Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ »). Un article de revue a été présenté en 2005 comparant la protection obtenue avec les IEC ou les AII RA vis-à-vis de la survenue du diabète (35). A nouveau, il apparaît que la protection vis-à-vis de la survenue d'un diabète de type 2 est comparable avec les deux classes thérapeutiques, avec une réduction de l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 de l'ordre de 20-25%.

TOLÉRANCE ET OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

Outre l'efficacité et le coût du traitement, il est intéressant d'également analyser le profil de tolérance et l'observance thérapeutique des deux classes pharmacologiques considérées en comparant le taux d'arrêt des IEC ou des sartans au cours des différentes études énumérées précédemment. Les IEC sont réputés entraîner une toux chez 5 à 10% des patients et une intolérance fréquente provoquant l'arrêt du traitement. Dans ce cadre particulier, les sartans, beaucoup mieux tolérés, trouveraient une place privilégiée pour la prescription. En reprenant les différentes études comparant IEC et sartan dans la décompensation cardiaque, le post-infarctus, la néphropathie diabétique, il est apparu un léger avantage en faveur des AII RA : il fallait arrêter effectivement l'IEC un peu plus souvent que le sartan (Tableau III).

CONCLUSION

Si, sur un plan théorique, les AII RA évitent l'échappement thérapeutique possible lors de l'utilisation au long cours des IEC, il n'est pas apparu, à la lecture des différentes grandes études publiées dans la littérature dans divers domaines cardio-vasculaires et néphrologiques comparant IEC et AII RA, que les IEC soient inférieurs en terme de résultats en ce qui concerne la cardio- et la néphroprotection, hormis peut-être la prévention de l'AVC. Vu leur coût nettement inférieur (depuis l'introduction des génériques) (Tableau I), les IEC doivent donc être considérés comme un premier choix en présence de ces diverses pathologies. Il faut cependant reconnaître que leur tolérance est un peu moins bonne que sous sartan et, dans les situations où une inhibition du système rénine-angiotensine est requise et où il existe une into-

TABLEAU III : POURCENTAGE DE PATIENTS DEVANT ARRÊTER UN TRAITEMENT PAR SOIT IEC, SOIT AII RA EN RAISON D'EFFETS SECONDAIRES MAJEURS, À PARTIR D'ÉTUDES COMPARANT LES DEUX TRAITEMENTS

		IEC	AII RA	p
Décompensation cardiaque	ELITE 1	30%	18,5%	< 0,02
	ELITE 2 captopril/losartan	14,7%	9,7%	<0,001
Post-infarctus	VALIANT captopril/valsartan	21,6%	20,5%	NS
	OPTIMAAL captopril/losartan	23%	17%	< 0,001
Néphropathie diabétique	DETAIL enalapril/telmisartan	23%	17%	< 0,01

lérance aux IEC testés, les AII RA constituent une excellente alternative, mais à un coût d'utilisation plus élevé.

On peut regretter qu'il n'y ait pas eu plus de grandes d'études comparant directement IEC – sartan. Les raisons en sont assez évidentes. Au vu de la faible différence d'activité potentielle entre les deux classes pharmacologiques, la démonstration d'un avantage d'un AII RA sur un IEC exigerait la mise sur pied d'une étude de très grande envergure, incluant un grand nombre de patients suivis pendant une période prolongée, et donc une dépense considérable sans garantie de succès. On peut comprendre que les industries pharmaceutiques se soient montrées réticentes à se lancer dans une telle aventure. Ce manque va cependant être comblé prochainement par les résultats de l'étude ONTARGET («ON going Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») attendus en 2007, étude qui compare directement le telmisartan (Kinzal[®], Micardis[®]) et le ramipril (Tritace[®]) chez environ 20.000 patients suivis pendant 5 ans.

Beaucoup de travaux se sont davantage intéressés à l'intérêt de l'association IEC – sartan dans la protection cardio-vasculaire et rénale. Sur le plan cardio-vasculaire surtout, cette protection supplémentaire n'apparaît pas extraordinaire par rapport aux posologies maximales de chacun des membres des deux familles prises séparément. Pour le problème rénal, un avantage de l'association semble être plus net. Quoi qu'il en soit, les effets indésirables et le coût risquent de se majorer lors d'une utilisation combinée, qu'elle soit à visée cardiologique ou à visée néphrologique.

BIBLIOGRAPHIE

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1011-1058.
- Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, 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.
- Pitt B, Segal R, Martinez F, et al.— Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, 1997, **349**, 747-752.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al.— The effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial. The losartan heart failure survival study, ELITEII). *Lancet*, 2000, **355**, 1582-1587.
- Cohn J, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators.— A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004, **345**, 1667-1675.
- Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, et al.— Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-overall programme. *Lancet*, 2003, **362**, 759-766.
- Granger C, McMurray J, Yusuf S, et al.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-alternative trial. *Lancet*, 2003, **362**, 772-776.
- McMurray J, Östergren J, Swedberg K, et al.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-added trial. *Lancet*, 2003, **362**, 767-771.
- Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, et al.— Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-preserved trial. *Lancet*, 2003, **362**, 777-781.
- Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).— ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**, 1-82.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.— Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : full text (update 2005). *Eur Heart J*, 2005, **26**, 1115-1140.
- Dickstein K, Kjeksus J, and the OPTIMAAL steering committee, for the OPTIMAAL study group.— Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients with acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*, 2002, **360**, 752-760.
- Pfeffer M, McMurray J, Velázquez E, et al.— Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1893-1906.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al.— ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**, E1-E211.
- Krzyszinski J-M.— L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 222-226.
- 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 (CAPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 611-616.

17. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*, 2002, **288**, 2981-2997.
18. Wing L, Reid C, Ryan P, et al.— A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 583-592.
19. The Heart Outcome 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**, 145-153.
20. PROGRESS collaborative group.— Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2003, **358**, 1033-1041.
21. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al.— The ACCESS study : evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 2003, **34**, 1699-1703.
22. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al.— Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention : Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, **36**, 1218-1226.
23. 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**, 782-788.
24. Yusuf S, Pogue J.— ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 937-939.
25. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, et al.— The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1456-1462.
26. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al.— Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency (AIPRI). *N Engl J Med*, 1996, **334**, 939-945.
27. Barnett A, Bain S, Bouter P, et al.— Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1952-1961.
28. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al.— Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 861-869.
29. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al.— The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 870-878.
30. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, 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**, 851-860.
31. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) study investigators. — Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002, **106**, 672-678.
32. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.— 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**, 114-124.
33. Ruggenenti P, Fassi A, Parvanovo A, et al.— Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1941-1951.
34. Mogensen C, Neldam S, Tikkanen I, et al.— Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000, **321**, 1440-1444.
35. Scheen AJ.— Réduction comparable des nouveaux cas de diabète de type 2 sous sartan et sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur JM Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be