

SYNTHESE

Effets cardioprotecteurs des antihypertenseurs

Roland G. Asmar

L'Institut Cardiovasculaire, Paris, France

Correspondance: Professeur Roland G. Asmar, Institut Cardiovasculaire, Paris, France.
E-mail : ra@icv.org

Mots clés: Hypertension artérielle – Hypertrophie ventriculaire gauche – Microcirculation coronaire – Perfusion myocardique – Perindopril/indapamide

Résumé

Les méta-analyses des essais cliniques évaluant la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche sous traitement antihypertenseur ont mis en évidence des différences significatives entre les diverses classes pharmacologiques, les IEC, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AII) et les inhibiteurs calciques s'avérant plus efficaces que les bêta-bloquants.

L'étude PICXEL a démontré que la stratégie fondée sur la prescription d'emblée d'une plurithérapie associant le perindopril (un IEC) et l'indapamide (un diurétique) est significativement plus efficace qu'un IEC de référence, l'énalapril, pour réduire la masse ventriculaire gauche. L'effet cardioprotecteur de cette plurithérapie semble indépendant de son effet antihypertenseur. Une étude pilote a par ailleurs montré que la

plurithérapie perindopril/indapamide améliore la réserve coronaire et donc la perfusion myocardique, qui est précocement altérée lors de l'hypertension artérielle, en particulier chez les patients atteints d'hypertrophie ventriculaire gauche. Expérimentalement, cette plurithérapie fait parallèlement régresser les altérations microcirculatoires induites par l'hypertension artérielle. Dans une autre étude enfin, la plurithérapie perindopril/indapamide a eu tendance à diminuer la survenue des événements cardiovasculaires. Les études cliniques et expérimentales menées pour évaluer les propriétés cardioprotectrices des antihypertenseurs nous permettent donc aujourd'hui d'améliorer la prévention des complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle grâce à un choix adapté du traitement antihypertenseur.

Introduction

L'efficacité des antihypertenseurs sur les paramètres tensionnels est établie depuis de nombreuses années, mais on a découvert très récemment que certains médicaments pouvaient avoir des effets cardioprotecteurs allant au-delà de leur efficacité tensionnelle. Le développement de techniques telles que l'échocardiographie et la tomodensitométrie par émission de positons (PET) a permis d'une part, de mieux mettre en évidence les conséquences délétères de l'hypertension sur le myocarde, et d'autre part, de mieux comprendre les bénéfices apportés par les traitements. Ces techniques, ainsi que d'autres études cliniques et expérimentales plus traditionnelles, ont contribué à mieux cerner les mécanismes cardioprotecteurs en cause et à identifier les médicaments assurant la meilleure protection cardiovasculaire.

Certaines de ces données sont présentées dans cet article, par ailleurs centré sur les études menées avec la plurithérapie perindopril/indapamide avec des résultats favorables dans de nombreuses études cliniques et expérimentales.

Effet des antihypertenseurs sur la masse ventriculaire gauche

Klingbeil et Dahlöf ont tous deux effectué des méta-analyses sur les résultats des essais en double aveugle dans lesquels l'échocardiographie avait été utilisée pour évaluer les effets des diurétiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes

PLEASE CHECK THESE PROOFS CAREFULLY

It is the responsibility of the corresponding author to fully check against the original manuscript and approve these proofs

LibraPharm Ltd cannot be held responsible for uncorrected errors, even if introduced in the course of the publishing process. The journal reserves the right to charge for excessive author alterations, or for changes requested at later proof stages

des récepteurs à l'angiotensine II (AAII) sur la masse ventriculaire gauche.^{1,2} Ces deux auteurs ont observé qu'il existe des différences importantes entre ces classes médicamenteuses (Figure 1). Les IEC, les AAII, et les inhibiteurs calciques se sont en effet révélés plus efficaces que les bêta-bloquants pour réduire la masse ventriculaire gauche ($p < 0,05$ pour toutes les comparaisons). Une autre méta-analyse, réalisée par Verdecchia, a montré que la diminution de la masse ventriculaire gauche est corrélée à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires.³ Ces résultats ont été récemment confirmés par Devereux⁴

Amélioration des paramètres ventriculaires gauches sous la plurithérapie perindopril/indapamide

Bien que différentes méta-analyses aient établi que les IEC sont particulièrement efficaces pour diminuer la

masse ventriculaire gauche, nombre des études menées avec ces médicaments avaient également utilisé un diurétique, administré en association avec l'IEC. Une plurithérapie comportant un IEC et un diurétique a été comparée à un IEC dans l'étude PICXEL (Perindopril/Indapamide in a double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy [étude contrôlée en double aveugle comparant la plurithérapie perindopril-indapamide à l'énalapril dans l'hypertrophie ventriculaire gauche]).^{5,6} Dans cet essai multicentrique d'une durée de douze mois, 679 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ont été randomisés en vue d'être traités en première intention par la plurithérapie perindopril-indapamide 2 mg-0,625 mg ou par l'énalapril 10 mg.⁵ Après une période de pré-inclusion de quatre semaines, le traitement a été instauré et poursuivi pendant une durée de 52 semaines.

Si l'hypertension artérielle n'était pas suffisamment bien contrôlée après six semaines, l'investigateur avait la faculté de doubler la posologie du médicament administré; il lui était ensuite possible de la doubler

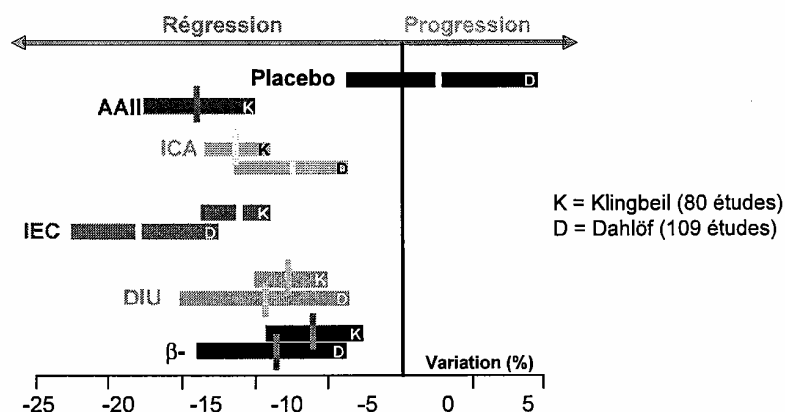


Figure 1. Réductions de l'hypertrophie ventriculaire gauche engendrées par différentes classes d'antihypertenseurs. D'après Klingbeil et coll., 2003¹ et Dahlöf et coll., 1992².

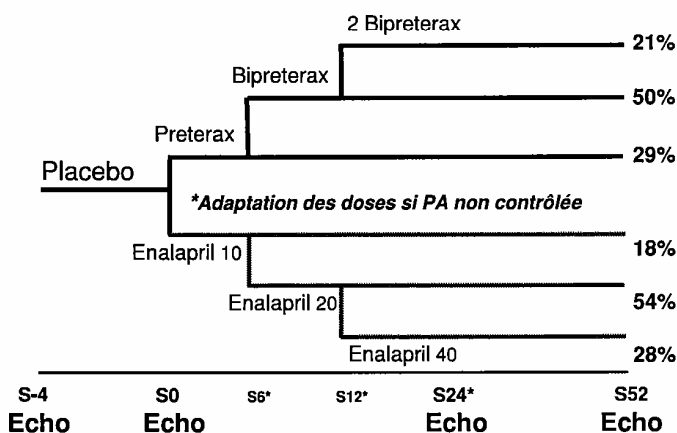


Figure 2. Protocole de l'étude PICXEL. Adapté de Gosse et coll., 2002⁵.

une seconde fois après 12 semaines (Figure 2). Les modifications de la pression artérielle, de l'indice de masse ventriculaire gauche, et des autres paramètres échocardiographiques de l'hypertrophie ventriculaire gauche ont été évaluées depuis l'entrée dans l'étude jusqu'à la fin du traitement chez 556 patients.

Au cours des douze mois de l'étude, l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) a diminué de façon significativement plus marquée chez les patients traités par la plurithérapie perindopril-indapamide que chez ceux ayant reçu l'énalapril ($p < 0,001$)⁶ (Figure 3). La plurithérapie perindopril/indapamide a également induit des diminutions statistiquement significatives des autres paramètres d'évaluation de l'hypertrophie ventriculaire gauche: diamètre interne du ventricule gauche ($p < 0,001$), épaisseur de la paroi postérieure ($p < 0,01$) en particulier.

Dans l'étude PICXEL, la plurithérapie perindopril/indapamide a diminué la pression artérielle systolique et diastolique de façon significativement plus importante que l'énalapril (respectivement, $p < 0,001$, $p < 0,01$)⁶. La plus grande régression de la masse ventriculaire gauche mise en évidence dans l'étude était-elle imputable à la plus grande efficacité tensionnelle de la plurithérapie? La Figure 4 montre que la réduction de l'IMVG a été plus marquée dans le groupe perindopril-indapamide pour tous les quartiles de réduction de la PAS, y compris celui correspondant à la plus faible variation tensionnelle. Il n'a par ailleurs pas été relevé de corrélation statistique entre la modification de l'IMVG et la diminution de la pression artérielle. La plurithérapie perindopril/indapamide a donc eu sur la régression de la masse ventriculaire gauche une efficacité partiellement indépendante de son action sur la pression artérielle.

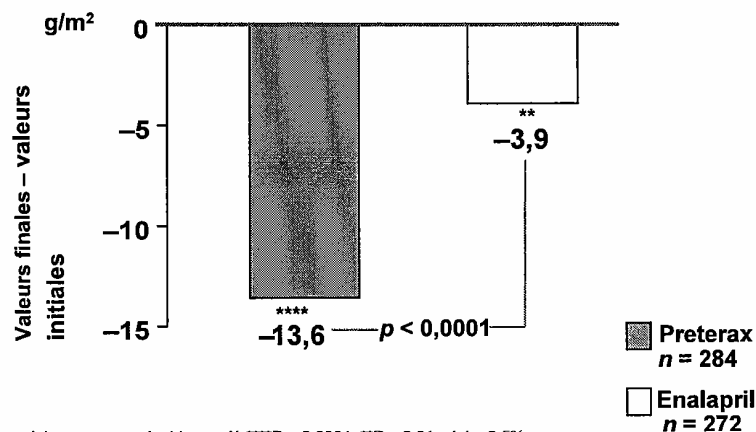


Figure 3. Réduction de l'indice de masse ventriculaire gauche après un an de traitement. Adapté de Dahlöf et coll.⁶

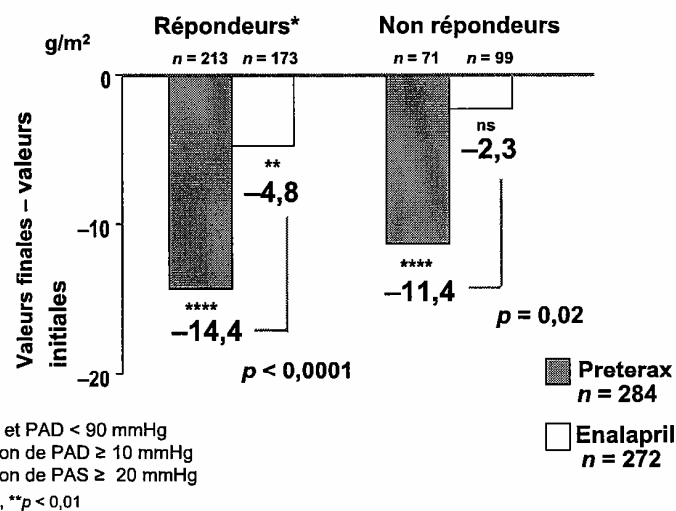


Figure 4. Réduction de la masse ventriculaire gauche en fonction de la réponse au traitement antihypertenseur. Adapté de Dahlöf et coll.⁶

Il a, par ailleurs, été évoqué que la plus grande régression de l'IMVG induite par la plurithérapie perindopril/indapamide était probablement liée à son impact vasculaire sur les gros troncs artériels et sur la microcirculation artérielle myocardique.^{9,10}

Effets du traitement antihypertenseur sur la microcirculation

Plusieurs études ont montré qu'il était possible de lutter contre les altérations de la microcirculation artériolocapillaire dans l'hypertension artérielle.⁸ Des rats chez lesquels une hypertension rénovasculaire avait été préalablement induite ont été traités pendant quatre semaines par la plurithérapie perindopril-indapamide.¹⁰ Les densités en artérioles et en capillaires coronaires ont été mesurées par double immunomarquage du myocarde du ventricule gauche. Après quatre semaines, l'hypertrophie myocardique était contemporaine d'une diminution de la densité en capillaires myocardiques. Le traitement par de faibles doses de perindopril a empêché l'élévation de la pression artérielle, de la masse ventriculaire gauche, mais n'a pas significativement modifié la densité capillaire myocardique comparativement à la densité observée chez les rats hypertendus non traités. L'administration de faibles doses d'indapamide a préservé une densité capillaire

myocardique normale, mais n'a pas significativement abaissé la pression artérielle et n'a que légèrement diminué l'hypertrophie ventriculaire gauche. En revanche, l'administration conjointe de faibles doses de chacun de ces deux principes actifs a normalisé la pression artérielle, l'hypertrophie myocardique et les densités myocardiques artériolaire et capillaire (Figure 5). Ces observations suggèrent que le blocage du système rénine-angiotensine n'exerce qu'un effet minime sur la densité capillaire alors que l'indapamide semble présenter une action bénéfique sur le même paramètre. La plurithérapie perindopril/indapamide induit donc des effets synergiques qui diminuent conjointement la pression artérielle et la masse myocardique, tout en normalisant la densité artériolocapillaire altérée par l'hypertension artérielle.

Chez l'homme, une étude pilote menée par JJ. Mourad et coll. tend à montrer que les effets bénéfiques exercés par la plurithérapie perindopril/indapamide sur l'hypertrophie ventriculaire gauche dans l'hypertension artérielle pourraient être liés à l'action bénéfique de cette association sur la microcirculation coronaire.⁷ Six patients hypertendus nouvellement diagnostiqués mais exempts de tout antécédent ou symptôme de maladie coronaire ont été traités par la plurithérapie perindopril/indapamide pendant six mois.

La tomographie par émission de positons (PET) a été utilisée pour mesurer la réserve de perfusion coronaire (RPC, un marqueur de la perfusion myocardique) au début et à la fin de l'étude. À l'inclusion, la RPC moyenne était altérée, n'atteignant que 2,05 (\pm 0,41) contre 4,0 chez les témoins sains, normotendus, mais, après six mois de traitement, elle a augmenté jusqu'à 5,49 (\pm 2,55), ce qui témoigne d'une amélioration majeure et significative de la perfusion myocardique (Figure 6).

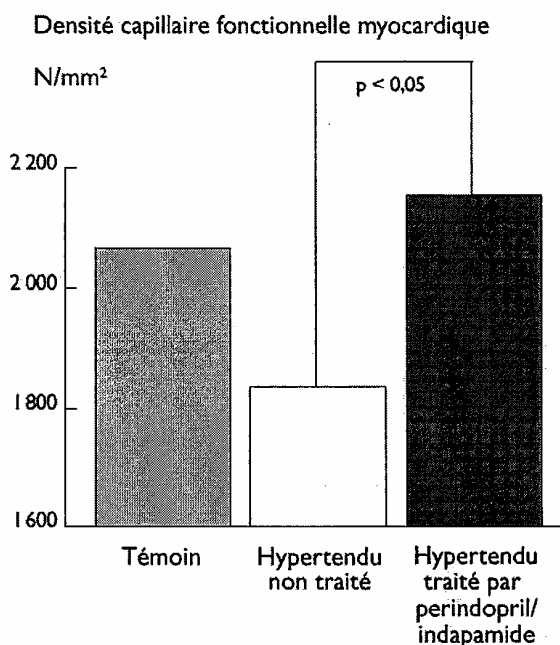


Figure 5. Effet de la plurithérapie perindopril-indapamide sur la densité capillaire sur des modèles expérimentaux. Adapté de Levy et coll., 2003¹⁰.

Les agents bloquant le système rénine-angiotensine exercent des actions différentes sur la perfusion tissulaire myocardique

Les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine (IEC, AAI) exercent des effets différents sur la perfusion tissulaire myocardique. La preuve en a été apportée par une étude qui a comparé le lisinopril, un IEC, à un AAI, le losartan, chez 17 patients atteints d'hypertension artérielle et d'hypertrophie ventriculaire gauche.⁸ Après un an de traitement environ, dans le groupe lisinopril, le débit coronaire maximal et la réserve de perfusion coronaire mesurés par PET se sont

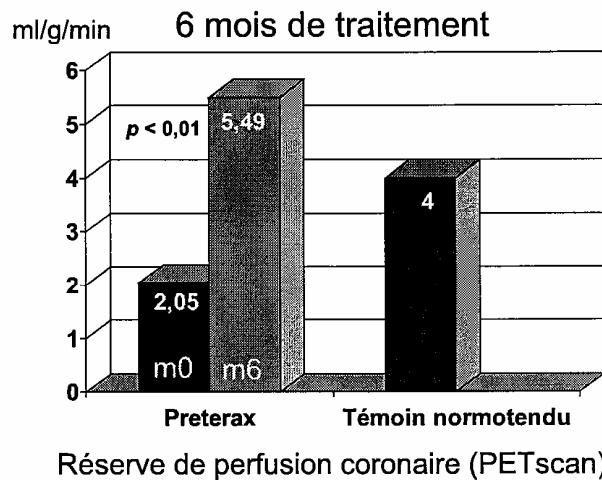


Figure 6. Modification de la réserve de perfusion coronaire après six mois de traitement par la plurithérapie perindopril-indapamide. Adapté de Mourad et coll., 2003⁷.

révélés significativement augmentés comparativement aux valeurs observées avant traitement ($p = 0,002$). En revanche, dans le groupe losartan, il n'a été noté aucune différence entre les valeurs du débit coronaire maximal et de la réserve de perfusion coronaire mesurées avant et après traitement. L'hypothèse a été émise que la différence d'action observée pouvait être liée au fait que, contrairement aux IEC, les AAI n'exercent pas d'effet direct sur les bradykinines.

Conclusions

L'hypertension artérielle est habituellement associée à une diminution de la densité artériolo-capillaire myocardique. Cette raréfaction microcirculatoire pourrait avoir un effet délétère sur la perfusion du myocarde et ainsi augmenter le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Les effets cardioprotecteurs des traitements anti-hypertenseurs diffèrent selon leur classe thérapeutique. Les IEC, les AAI et les inhibiteurs calciques diminuent plus efficacement la masse ventriculaire gauche que les bêta-bloquants. Dans l'hypertrophie ventriculaire gauche induite par l'hypertension artérielle, les IEC améliorent la réserve de perfusion coronaire, contrairement aux AAI. Un diurétique tel que l'indapamide dispose également d'une action bénéfique sur la densité capillaire myocardique.

Les effets cardioprotecteurs des antihypertenseurs ne sont pas directement corrélés à leur efficacité antihypertensive. C'est ainsi que sous l'action de la plurithérapie perindopril/indapamide, une régression de la masse ventriculaire gauche est observée chez les

patients répondeurs au traitement sur un plan tensionnel comme chez les non répondeurs.

Cette action cardioprotectrice s'exerce grâce à une efficacité conjointe sur l'hémodynamique artérielle et sur la densité artériolo-capillaire, constamment altérée lors de l'hypertension artérielle. Il est ainsi établi que, chez les patients hypertendus, la plurithérapie perindopril/indapamide améliore la réserve de perfusion coronaire. Les études expérimentales suggèrent que le mécanisme d'action pourrait être lié à une augmentation de la densité artériolo-capillaire coronaire, secondaire à l'impact vasculaire propre de cette thérapeutique.

Les études actuellement menées sur l'action cardioprotectrice des antihypertenseurs permettent donc aujourd'hui de mieux identifier les stratégies thérapeutiques les plus à même de diminuer les complications cardiovasculaires ischémiques, si fréquemment associées à l'hypertension artérielle.

Références

1. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieler RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46.
2. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
3. Verdecchia P, Agnelli FG, Borgioni C et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16: 895-899.
4. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of LVM change during treatment of hypertension. 2004; *JAMA*. 292:19,2350-2356.
5. Gosse P, Dubourg O, Guéret P et al. Efficacy of very low dose perindopril 2mg/indapamide 0.625mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the PICXEL study rationale and design. *J Hum Hypertens* 2002;16:653-659.

6. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. The PICXEL study: benefits of Preterax on LVM. *J. Hypertens.* 2004;22 (suppl 2): S410.
7. Mourad JJ, Hanon O, Deverre JR et al. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy: a pilot PET study. *JRAAS* 2003;2:94-95
8. Akinboboye OO, Chou R-L, Bergmann S. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists. A comparison of lisinopril and losartan. *JACC* 2002;40:703-709.
9. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure of a low-dose combination, peridopril/indapamide in hypertensive patients. *J Hypertens* 2004;22,1623-1630.
10. Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats. Effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001;14:7-13.

CrossRef links are available in the online published version of this paper:

<http://www.cmrojournal.com>

Paper CMRO-3117_2, *Accepted for publication*: 17 June 2005

Published Online: 00 August 2005

doi:10.1185/030079905X56448