

Efficacité du candesartan cilexetil chez les hypertendus diabétiques ou non diabétiques

R. El Féghali¹,
S. Nisse-Durgeat²
et R. Asmar¹.

Summary

Efficacy of candesartan cilexetil in hypertensive patients with or without diabetes

Objective : To assess the effect of an ARB, candesartan cilexetil (CC), on blood pressure (BP) from 5 double-blind, randomised, studies in hypertensive patients.

Methods : Similar design was used in the 5 selected studies. Following 2-4 weeks run-in period with placebo, patients were randomised to receive the double-blind treatment. BP were assessed at inclusion, after 4-6 weeks and at the end (8-12 weeks). Depending on the BP response, dosage of CC 8mg was doubled at the follow-up visit if BP \geq 140/90 mmHg.

Results : 702 patients were randomised in CC group of whom 22 % (153) were diabetic. Mean BP was $160 \pm 13/94 \pm 10/65 \pm 14$ mmHg for SBP/DBP/PP at inclusion and were significantly reduced to $141 \pm 15/83 \pm 10/58 \pm 13$ mmHg ($p < 0.001$) after 8-12 weeks. The results according to the diabetes status are presented in the table below :

	Δ SBP	Δ DBP	Δ PP	% responders
Diabetic patients	-20.5* ^o	-10.6* &	-9.9* ^o	65.5
Non diabetic patients	-16.7*	-10.1*	-6.6*	70
Global population	-17.6*	-10.2*	-7.4*	67.7

Δ = Changes ; * $p < 0.001$ versus baseline ; ^o $p < 0.001$ et & $p = 0.034$ diabetes vs. non diabetes. Response rate is defined as a decrease of SBP \leq 20 mmHg and/or \leq 10 mmHg for DBP and/or BP is normalised if BP $< 140/90$ mmHg for non-diabetics $< 130/80$ mmHg for diabetics.

Conclusion : Results of this meta analysis analysis performed on individual data show that CC reduces significantly BP in hypertensive population with a significant decrease in the diabetic patients.

Résumé

Objectifs : Evaluation de l'effet du candesartan cilexetil (CC) sur la pression artérielle (PA) à partir des données individuelles de 5 études (R, DA), réalisées chez des patients hypertendus.

Méthodes : La méthodologie des études cliniques retenues est identique. Après une période sous placebo de 2 à 4 semaines, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle. La PA était mesurée au début du traitement, à la visite de suivi (4-6 sem) et en fin de traitement (8-12 sem) selon les recommandations de l'OMS. En fonction de la réponse au traitement, la posologie du CC pouvait être doublée à la visite de suivi.

Résultats : 702 patients étaient randomisés dans le groupe du CC dont 22 % (153) avaient un diabète (glycémie à jeun $> 1,26$ g/l). Leur PA moyenne était de $160/94$ mm Hg et leur PP de 65 ± 14 mm Hg à l'inclusion. Après 8-12 sem. de traitement, les PAS, PAD et PP ont été réduites significativement à 141 ± 15 mm Hg, 83 ± 10 mm Hg et 58 ± 12 mm Hg ($p < 0,001$). Les résultats en fonction de la présence ou non d'un diabète sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Δ PAS	Δ PAD	Δ PP	% répondeurs
Patients diabétiques	-20,5* ^o	-10,6* &	-9,9* ^o	65,5
Patients non diabétiques	-16,7*	-10,1*	-6,6*	70
Population globale	-17,6*	-10,2*	-7,4*	67,7

Δ = Variables ; * $p < 0,001$ versus base ; ^o $p < 0,001$ et & $p = 0,034$ diabète vs non diabète.

¹ The CardioVascular Institute, Paris.

² Laboratoires Takeda, Puteaux.

Tirés à part : Roland Asmar
The CardioVascular Institute
2, rue du Docteur Blanche
75016 Paris
icv@icv.org

Conclusion : Cette méta analyse réalisée à partir de données individuelles d'études randomisées, en double aveugle, montre que le CC réduit significativement la PA dans une population d'hypertendus, avec une baisse supplémentaire observée chez les diabétiques.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est fréquemment associée au diabète de type 2. Cette combinaison de facteurs de risque augmente considérablement le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire [1, 2].

Les recommandations internationales pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, soulignent que le bénéfice apporté par le traitement anti-hypertenseur offre en termes de réduction de la macroangiopathie chez les patients diabétiques, un bénéfice plus important que celui apporté par le contrôle de la glycémie. Les résultats de différentes études ont montré qu'un abaissement agressif de la pression artérielle chez les patients diabétiques s'accompagnait de réductions des complications macro et micro angiopathiques. Tous ces éléments montrent l'importance d'atteindre la cible de 130/80 mm Hg chez les patients hypertendus diabétiques [3].

Chez les patients diabétiques, plusieurs classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées en première intention, incluant diurétiques, bêta-bloquants, IEC, antagonistes calciques et ARA2. La classe des ARA2, qui possède des effets bénéfiques rénaux chez les patients diabétiques avec néphropathie, est un bon choix dans cette population.

OBJECTIFS

Evaluer l'effet d'un ARA2, le candesartan cilexetil (CC) sur la pression artérielle (PA) chez les patients diabétiques et non diabétiques à partir de cinq études randomisées, menées en double-aveugle, chez des patients hypertendus.

MÉTHODES

Les cinq études sélectionnées avaient été réalisées selon le même schéma : double-aveugle, randomisé et comparatif. A l'issue d'un suivi de 2-4 semaines sous placebo, les patients (n = 702) ont été randomisés pour recevoir le traitement actif. Les PAS, PAD et pression pulsée (PP) ont été évaluées à l'inclusion, après 4-6 semaines de traitement et à la fin (8-12 semaines). Selon la réponse tensionnelle, la dose de CC 8mg pouvait être doublée à la visite de suivi (en cas de PA > 140/90 mm Hg) après 4 ou 6 semaines.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Cette analyse a porté sur 702 patients hypertendus, divisés en 2 sous-groupes : 153 patients diabétiques (21,8 %) et 549 patients non diabétiques (78,2 %). Il s'agissait principalement de sujets de sexe masculin (57 %), âgés de 60 + 11 ans. Les patients diabétiques avaient des valeurs de poids moyen supérieures à celles des non-diabétiques. A l'état de base, les valeurs de PAS et de PAD étaient plus élevées chez les non-diabétiques que chez les diabétiques (voir tableau I).

Dans la population globale, les PAS, PAD, PP étaient à l'inclusion en moyenne respectivement de 160 + 13/94 + 10/65 + 14 mm Hg et étaient significativement réduites à 142 + 15/83 + 10/58 + 13 mm Hg (p < 0,001) après 8-12 semaines.

La fig. 1 représente l'évolution dans le temps des valeurs de PAS, PAD et PP pour tous les patients. En fait, les valeurs de PA montrent une baisse significative à la 1^e et à la 2^e visite (V1, V2) sous traitement par

TABLEAU I — CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION

	Diabétique N = 153	Non-Diabétique N = 549	Total N = 702	Valeurs de p
Age, années	60 ± 9	60 ± 12	60 ± 11	NS
Homme, N (%)	88 (57,5)	309 (56,3)	397 (56,6)	NS
Poids, kg	84 ± 17	75 ± 15	77 ± 15	< 0,001
Taille, cm	165 ± 8	167 ± 9	167 ± 9	NS
PAS, mm Hg	158 ± 13	160 ± 13	160 ± 13	0,03
PAD, mm Hg	92 ± 9	95 ± 10	94 ± 10	< 0,001
PP, mm Hg	66 ± 13	65 ± 14	65 ± 14	NS
FC, bpm	75 ± 10	73 ± 10	73 ± 10	NS

Les résultats sont donnés en moyenne ± ds.

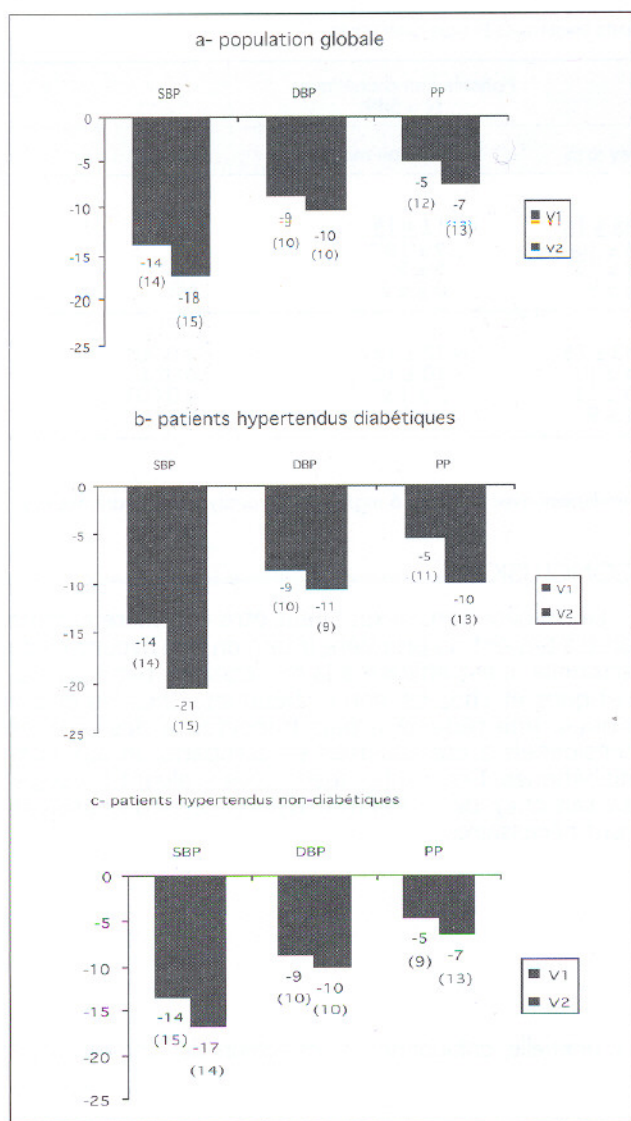


Fig. 1 - Evolutions moyennes des PAS, PAD et PP comparées aux valeurs à l'inclusion, à V1 (4-6 semaines) et V2 (8-12 semaines) dans la population globale (fig. 1a), dans la population des patients hypertendus diabétiques (fig. 1b) et dans la population des patients hypertendus non-diabétiques (fig. 1c) traités par CC 8 à 16 mg.
 FIG. 1 - Mean changes in SBP, DBP and PP compared with values on inclusion, at V1 (4-6 weeks) and V2 (8-12 weeks) for the entire study population (fig. 1a), the population of diabetic hypertensive patients (fig. 1b) and the population of non-diabetic hypertensive patients (fig. 1c) treated with CC 8 to 16mg.

CC 8 et 16 mg. Une baisse significative est retrouvée au sein de la population globale pour la PAS, la PAD et la PP à V1 ($p < 0,001$) et à V2 ($p < 0,001$) (fig. 1a). Le changement le plus important est survenu entre l'état de base et V1 (PAS/PAD/PP : $-14 \pm 14 / -9 \pm 10 / -5 \pm 12$ mm Hg), une baisse des valeurs tensionnelles était maintenue jusqu'à V2 (PAS/PAD/PP : $-18 \pm 15 / -10 \pm 10 / -7 \pm 13$ mm Hg), atteignant des valeurs finales de PAS, PAD, PP respectivement de $142 \pm 15 / 83 \pm 10 / 58 \pm 13$ mm Hg.

Le tableau II compare les changements moyens de PA et de fréquence cardiaque (FC) entre les patients diabétiques et les non-diabétiques. A V1, les réductions observées par rapport à l'état de base, étaient similaires dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative. A V2, les réductions tensionnelles observées étaient plus importantes chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques, pour la PAS, la PP ($p < 0,001$) et la PAD ($p < 0,05$).

DISCUSSION

Des études précédentes ont montré que des agents anti-hypertenseurs pouvaient exercer des effets différents sur le contrôle glycémiques. En général, les IEC, ARA2 et les I-Ca ont des effets neutres ou bénéfiques, alors que les bêtabloquants et diurétiques thiazidiques auraient un effet néfaste sur le contrôle glycémique. Néanmoins, des résultats contradictoires existent et de nombreuses études conduites dans la population diabétique n'ont pas comparé ces résultats à la population des non-diabétiques [4].

La présente analyse des données individuelles de cinq études randomisées, en double-aveugle a eu pour objectif d'analyser les effets du candesartan cilexetil chez les patients diabétiques et non-diabétiques. L'effet anti-hypertenseur du candesartan cilexetil a été clairement observé à six et douze semaines dans la population globale [5, 6, 7].

Les valeurs de PA dans la population traitée des patients hypertendus diabétiques sont généralement plus élevées que dans la population traitée des patients non-diabétiques malgré l'arsenal thérapeutique important. De plus, le traitement permet souvent une baisse des PAD en deçà de 90 mmHg et même parfois 80 mmHg contre une PAS restant souvent au-dessus de 140 mmHg.

Dans l'analyse présente, des baisses tensionnelles moyennes des PAS, PAD et PP ont été observées chez les patients diabétiques (137/82/55 mmHg) et chez les patients non diabétiques (143/84/60 mmHg).

La différence de réponse entre la population des patients diabétiques et non-diabétiques peut être partiellement expliquée par les mécanismes physiologiques agissant différemment dans ces deux populations. De nombreux essais randomisés ont suggéré que l'inhibition du SRAA permettait de diminuer le risque de développement du diabète de type 2 chez des patients hypertendus ou avec une insuffisance cardiaque [4, 8].

D'autres mécanismes sont avancés, en effet une étude récente a démontré que certains ARA2 avaient une activité PPAR- γ , permettant ainsi un blocage simultané des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et une activation des récepteurs PPAR- γ et donc une action sur les effets hémodynamiques et biochimiques de l'hypertension et du diabète [9].

TABLEAU II — EVOLUTION DES PA CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES ET NON-DIABÉTIQUES

	Patients diabétiques N = 153		Patients non-diabétiques N = 549		p†
	Moy ± ds	Evolution moy ± ds	Moy ± ds	Evolution moy ± ds	
V1					
PAS, mm Hg	143 ± 17	-14 ± 14	146 ± 16	-14 ± 15	NS
PAD, mm Hg	84 ± 10	-9 ± 10	86 ± 10	-9 ± 10	NS
PP, mm Hg	59 ± 12	-5 ± 11	60 ± 13	-5 ± 9	NS
FC, bpm	74 ± 9	-0,3 ± 7	73 ± 9	-0,2 ± 9	NS
V2					
PAS, mm Hg	137 ± 15	-21 ± 15	143 ± 15	-17 ± 14	< 0,001
PAD, mm Hg	82 ± 9	-11 ± 9	84 ± 10	-10 ± 10	0,034
PP, mm Hg	55 ± 10	-10 ± 13	60 ± 13	-7 ± 13	< 0,001
FC, bpm	73 ± 9	-1,3 ± 8	72 ± 9	-1 ± 9	NS

Les évolutions moyennes ont été obtenues par rapport aux valeurs à l'inclusion.

V1 : 4-6 semaines de traitement avec CC 8 mg/jour ; V2 : 8-12 semaines de traitement avec CC 8 à 16 mg/jour ; † : analyse de covariance ajustée à la PA de base et au poids pour comparer les deux groupes.

Candesartan cilexetil a une activité reconnue dans l'hypertension, un profil de tolérance excellent et un effet favorable sur les organes cibles, comme démontré dans les études de morbi-mortalité.

Des effets favorables sur la diminution de la survenue du diabète ont également été mis en exergue dans plusieurs études (SCOPE, CHARM) montrant des résultats de la même ampleur qu'avec d'autres ARA2. Enfin, le candesartan cilexetil a confirmé son profil métabolique favorable et la diminution du risque de survenue du diabète chez des patients hypertendus traités avec du 16 mg [10].

CONCLUSION

Le candesartan cilexetil peut être considéré comme un traitement de première intention de l'hypertension artérielle, il est efficace à la fois chez les patients diabétiques et chez les non-diabétiques. Chez les diabétiques, une réduction plus importante des chiffres tensionnels a été observée en comparaison aux non-diabétiques. Des études spécifiques évaluant le candesartan chez des patients hypertendus diabétiques sont nécessaires.

MOTS CLÉS : Candesartan cilexetil, hypertension, diabète, pression artérielle, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Références

1. Asmar R, Vol S, Pannier B, Brisac AM, Tichet J, El Hasnoui A. High blood pressure and associated cardiovascular risk factors in France. *J of Hypertens* 2001 ; 19 : 1727-1732.
2. The hypertension in diabetes study group : hypertension in diabetes study (HDS). Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 319-325.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hypertens* 2003, 21 : 1011-1053.
4. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetes Care*. 2004 ; 27 : 247-55.
5. Imbs JL, Nisse-Durgeat S ; French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2005 ; 59 : 78-84.
6. Baguet JP, Nisse-Durgeat S, Mouret S, Asmar R, Mallion JM. A placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of candesartan cilexetil, 8 mg, and losartan, 50 mg, as monotherapy in patients with essential hypertension, using 36-h ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Clin Pract* 2006 ; 60 : 391-8.
7. Denolle T, Vaisse B, Perie F, Nisse-Durgeat S, Gandon JM. Feasibility of ambulatory blood pressure and home blood pressure measurement in therapeutic trials. *Am J of Hypertens* 2001. 14 : 42A.
8. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs*. 2004 ; 64 : 2537-65.
9. Benson S, Pershad Singh H, Ho C, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of Telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARA-modulation activity. *Hypertens* 2004 ; 43 : 993-1002.
10. Lindholm LH, Pearson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives : results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003 ; 21 : 1563-74.