

EFFETS HÉMODYNAMIQUES DU PERINDOPRIL

A. BENETOS, B. LEVY, R. ASMAR, M. SAFAR*

RÉSUMÉ

1. Les effets de l'administration prolongée du perindopril (1 mg/kg/jour) ont été étudiés chez des rats Goldblatt et des rats spontanément hypertendus SHR comparativement à un groupe témoin. Le périndopril augmente significativement la compliance artérielle dans les groupes traités. Le périndopril normalise les propriétés mécaniques de la carotide chez les rats ayant une HTA rénovasculaire et améliore celles des rats SHR. Le périndopril corrige l'hypertrophie de la média chez les rats traités. Le rapport élastine/collagène de la média aortique augmente significativement après 3 mois de traitement dans le groupe SHR. Le périndopril permet la régression de la majorité des lésions vasculaires liées aux deux types d'HTA. 2. Vingt et un patients hypertendus ont reçu en aigu pendant 30 minutes une perfusion continue de perindoprilat à la posologie soit de 1 mg/kg/min, soit de 2,5 mg/kg/min, soit de la dihydralazine à la posologie de 4 mg/kg/min. Dans les trois groupes, la pression artérielle a baissé de façon identique. Seul le perindoprilat (2,5 mg/kg/min) dilate les gros troncs artériels et améliore la distensibilité de l'aorte. Les propriétés vasculaires sont donc dissociées de l'effet antihypertenseur. 3. La pression artérielle, l'hémodynamique artérielle au niveau de l'avant-bras et les paramètres échocardiographiques sont étudiés chez 16 patients hypertendus avant et après traitement d'un an par le perindopril. Le perindopril diminue de façon significative la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, augmente le diamètre et la compliance de l'artère humérale et diminue la masse cardiaque. Après 3 mois, le traitement est arrêté pendant 4 semaines ; les mesures de la pression artérielle et de l'hémodynamique du bras retrouvent leur valeur de base alors que la masse cardiaque ne réaugmente pas. Le traitement est alors poursuivi 9 mois, la compliance artérielle reste élevée et la masse cardiaque diminue. Ainsi, le perindopril augmente la compliance et le diamètre de l'artère humérale au cours d'un traitement à long terme, par des modifications de la paroi artérielle qui sont un effet direct du médicament. Ces changements sont indépendants de ceux de la pression artérielle.

SUMMARY

Haemodynamic effects of perindopril. — 1. The effects of prolonged infusion of perindopril (1 mg/kg/d) were studied on Goldblatt rats and spontaneously hypertensive SHR rats compared to control animals. Perindopril increased significantly the arterial compliance in treated animals. Mechanical parameters of the carotid artery are normalized with perindopril infusion in renovascular hypertensive rats and improved in SHR rats. Perindopril reversed the thickness of aortic media in treated rats. After three months treatment the ratio elastine/collagen of the aortic media increased significantly. Perindopril reversed the majority of vascular alteration in both hypertensive groups. 2. Twenty one hypertensive patients received for 30 minutes an infusion of perindoprilat either at 1 mg/kg/min, or at 2,5 mg/kg/min, or dihydralazine at 4 mg/kg/min. It was shown that perindoprilat significantly reduced the blood pressure in the three groups. However the increase in arterial diameter and compliance were only recorded with perindoprilat (2,5 mg/kg/min) infusion. The results of this study pointed out that for the same antihypertensive effect, with two different antihypertensive drugs, the vascular effects can be different. Blood pressure, forearm hemodynamic parameters, echocardiography values were recorded on 16 sustained hypertensive patients before and after one year of perindopril treatment. The results showed that perindopril decreased significantly the SBP, DBP and the MBP, increased diameter and arterial compliance of the brachial artery, and decreased cardiac mass. Three months later, the treatment was stopped for four weeks : blood pressure and hemodynamic values returned toward basal values, whereas mass cardiac didn't increase significantly ; then the treatment was continued over 9 months ; during this period. The arterial compliance increased again on the cardiac mass remained reduced. Thus perindopril in long term treatment causes an increase of diameter and compliance of the brachial artery. These effects are certainly due to a direct mechanism of perindopril on the arterial wall and are independent of the changes on blood pressure.

Il est bien connu que l'hypertension artérielle est très souvent associée à des lésions et à des altérations des petites et grosses artères. De nombreuses études cliniques et expérimentales ont démontré que ces altérations précèdent les complications cardiovasculaires liées à l'HTA [4, 7]. D'autre part, on sait que les divers traitements antihypertenseurs peuvent

avoir des effets vasculaires différents pour la même baisse tensionnelle. Autrement dit, il existe une dissociation entre la diminution des chiffres tensionnels et la régression des anomalies vasculaires [8]. Ces données suggèrent que les chiffres tensionnels ne sont pas les seuls responsables des lésions cardiovasculaires ; certains des mécanismes qui augmentent la tension artérielle altèrent en même temps le cœur et les vaisseaux. Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système de régulation de la pression artérielle. Depuis quelques années, on sait que les différentes parties de ce système peuvent être synthétisées localement au niveau du cœur et des vaisseaux. Le rôle de la rénine et de l'angiotensine loca-

Conférence présentée dans le cadre des Actualités cardiologiques, Reykjavik, 26 mai 1989.

* Centre de Diagnostic, Hôpital Broussais, Paris.

Tirés à part : P^r M. Safar, Centre de Diagnostic, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 PARIS CEDEX 14.

lement synthétisées semble être capital dans la genèse des différentes anomalies cardiovasculaires [3, 6]. Ainsi, il a été démontré que l'angiotensine II vasculaire participe directement ou indirectement (par la stimulation d'autres systèmes) aux modifications du tonus et de la structure des artères. Le but de nos travaux est de savoir que le perindopril (Coversyl) est capable, non seulement de diminuer les chiffres tensionnels, mais aussi de faire régresser les lésions vasculaires liées à l'HTA.

CHEZ L'ANIMAL EN EXPÉRIMENTAL [5]

Dans une étude expérimentale, les effets de l'administration prolongée de perindopril (1 mg/kg) sur les propriétés mécaniques et structurales des grosses artères ont été étudiés chez des rats Goldblatt 2K-1C et chez des rats spontanément hypertendus (SHR), comparés à des rats Wistar et Wistar-Kyoto respectivement. Le traitement a été poursuivi pendant un mois chez les rats Goldblatt et trois mois chez les SHR, c'est-à-dire durant un mois après la normalisation de la pression artérielle. A la fin du traitement, les propriétés mécaniques passives de la carotide ont été mesurées in situ. La compliance de la carotide a été calculée à partir de la relation volume-pression entre 50-250 mmHg. Les paramètres

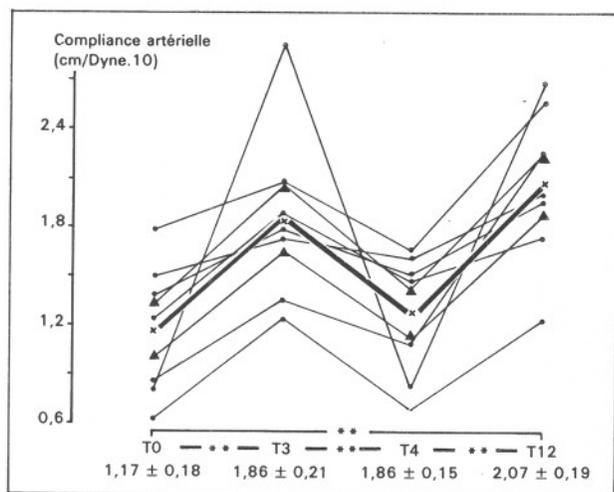


Fig. 1. Modification de la compliance artérielle au niveau de l'avant-bras sous perindopril.

morphologiques de la paroi artérielle, à savoir l'épaisseur de la média, la densité en noyaux et le contenu en élastine et collagène ont été enregistrés de façon automatique.

L'hypertension essentielle ou rénovasculaire a été associée à une diminution de la compliance carotidienne. Les hypertensions essentielles et rénales ont été annexées à un changement de la relation pression-volume au niveau de la carotide, correspondant à une diminution de la compliance artérielle (fig. 1).

L'étude morphologique montre que la média aortique apparaît significativement plus épaisse dans le groupe des rats hypertendus non traités que dans celui des normotendus ($p < 0,01$). Le traitement par le perindopril entraîne une normalisation complète de l'épaisseur de la média dans le groupe des Goldblatt. Chez les rats SHR, le perindopril diminue significativement l'hypertrophie de la média par rapport aux groupes témoins non traités. Le rapport des densités élastine/collagène est significativement plus bas dans le groupe hypertendu ($p < 0,05$). Le traitement par le perindopril augmente significativement le rapport élastine/collagène dans le groupe SHR (tableau I et fig. 2).

Les deux modèles d'hypertension mettent en évidence une augmentation de rigidité de la paroi artérielle liée à une augmentation d'épaisseur de la média et à une diminution des rapports élastine/collagène. Le traitement prolongé par le perindopril modifie à la fois les propriétés mécaniques et structurales de la paroi artérielle.

Dans le modèle d'hypertension rénovasculaire, le perindopril normalise les caractéristiques artérielles mécaniques et structurales. Le perindopril permet la régression de la majorité des lésions vasculaires liées aux deux types d'HTA.

CHEZ L'HOMME EN AIGU [2]

L'effet de l'administration aiguë du perindoprilat (forme injectable du perindopril) a été étudié chez 21 patients hypertendus (pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 115 mmHg) répartis en trois groupes. Les patients du groupe I (N = 7) ont reçu une perfusion continue de perindoprilat à la posologie de 1 mg/kg/min, ceux du groupe II, de 2,5 mg/kg/min pendant 30 min et les patients du groupe III, un vasodilatateur direct, en perfusion continue (dihydralazine 4 mg/kg/min).

TABLEAU I. — Paramètres morphologiques mesurés au niveau de l'aorte thoracique (moyenne ± écart-type).

| | Wistar Placebo/traités | | Goldblatt Placebo/traités | | WKY Placebo/traités | | SHR Placebo/traités | |
|-----|---------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|
| EM | 97,4 ± 4,4 | 92,7 ± 2,7 | 122,3 ± 3,7 | 103 ± 4,8 | 99,8 ± 4,5 | 98,3 ± 6,3 | 129,3 ± 14,11 | 108,4 ± 10,7 |
| E/C | 5,29 ± 1,15 | 6,07 ± 1,53 | 3,71 ± 0,97 | 3,29 ± 1,12 | 5,6 ± 1,85 | 11,33 ± 4,78 | 5,04 ± 1,81 | 8,49 ± 2,08 |
| DN | 38,4 ± 4,2 | 40,7 ± 5,2 | 35,4 ± 5,5 | 39,3 ± 5,3 | 30,3 ± 3,8 | 34,3 ± 5,5 | 24,9 ± 2,1 | 27,9 ± 3,8 |
| SSN | 7,4 ± 0,8 | 7,6 ± 0,7 | 8,6 ± 1,5 | 7,5 ± 0,9 | 7,1 ± 0,8 | 6,0 ± 0,8 | 8,8 ± 1,0 | 6,5 ± 1,0 |

EM : épaisseur de la média (µm) ; E/C : rapport élastine/collagène dans la média aortique ; DN : densité nucléaire (nombre/champ de 7700 µm²) ; SSN : surface de section des noyaux (µm²).

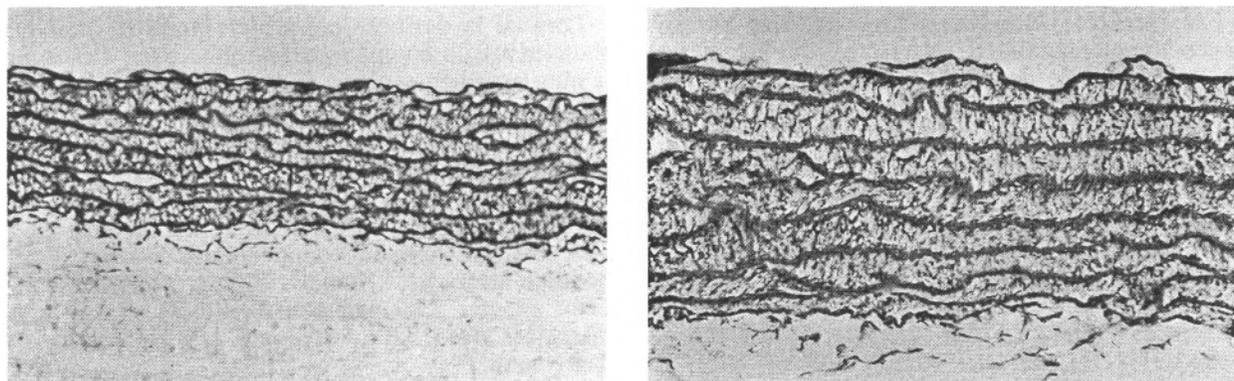


Fig. 2. — Structure pariétale d'une artère de rat hypertendu avant (a) et après (b) traitement par perindopril. L'épaississement de l'intima porte essentiellement sur les cellules sous-endothéliales, ainsi que sur les substances extracellulaires. C'est au niveau de la média que l'épaississement de la paroi domine : augmentation de masse des cellules musculaires lisses et augmentation importante du collagène extracellulaire. Ces altérations sont responsables d'un dysfonctionnement du système artériel qui entretient et/ou aggrave l'HTA. Le perindopril corrige l'hypertrophie de la paroi artérielle, l'épaisseur de la média redevient comparable à celle des sujets normotendus. Il corrige également l'hypertrophie des cellules musculaires lisses observées au cours de l'HTA (B.I. Levy et coll., Laboratoire d'Anatomo-pathologie, Hôpital Broussais, Paris ; INSERM U 141, U 36, Paris).

Dans les trois groupes, la pression artérielle a baissé de façon identique. Les deux posologies du perindoprilat sont capables d'inhiber complètement (plus de 95 p. cent) l'enzyme de conversion circulant.

Les paramètres hémodynamiques diffèrent entre les patients des trois groupes. Ainsi seul le perindoprilat à dose élevée est capable de dilater les gros troncs artériels et d'améliorer les distensibilités de l'aorte. Ces résultats démontrent que pour le même effet antihypertenseur, les effets vasculaires peuvent être différents.

L'augmentation de la compliance artérielle observée sous perindoprilat a des conséquences importantes sur le plan clinique puisque la compliance est un des facteurs déterminants de la pression artérielle systolique.

Le perindoprilat non seulement abaisse la pression artérielle systolique mais améliore la fonction du système artériel.

CHEZ L'HOMME EN CHRONIQUE [1]

La pression artérielle, l'hémodynamique artérielle au niveau de l'avant-bras et les paramètres échocardiographiques sont étudiés chez 16 patients atteints d'une HTA essentielle permanente avant et après traitement chronique par le perindopril. Après une période placebo d'un mois, les patients présentant une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 100 mmHg sont inclus dans l'étude.

Pour confirmer la réponse du traitement par le perindopril, les sujets dont la pression artérielle diastolique était inférieure à 90 mmHg après 3 mois de traitement par le perindopril sont soumis à une deuxième période placebo pendant un mois. A la fin de cette nouvelle période placebo, le traitement par le perindopril est à nouveau institué pendant 9 mois.

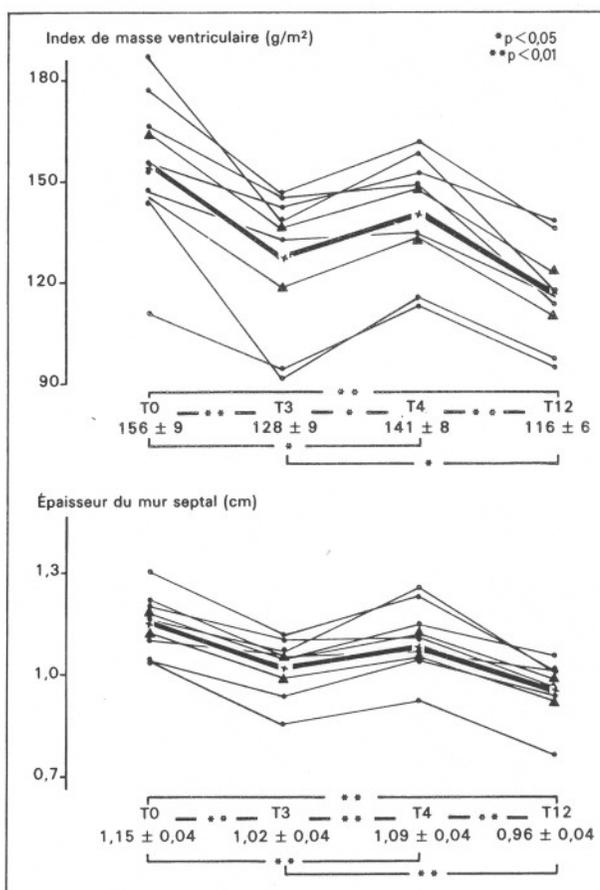


Fig. 3. — Diminution de la masse cardiaque sous perindopril.

Le perindopril a diminué de façon significative la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique et la pression artérielle moyenne. Aucun effet sur la fréquence cardiaque n'a été observé.

Les mesures hémodynamiques ont mis en évidence une augmentation significative du diamètre et de la compli-ance de l'artère humérale (fig. 1). Le traitement actif par le perindopril entraîne une diminution de la masse cardiaque portant sur l'épaisseur du septum et du mur postérieur du ventricule gauche (fig. 3).

Lors de la deuxième période placebo, les mesures de la pression artérielle et de l'hémodynamique du bras retrouvent leur valeur de base alors que la masse cardiaque qui avait diminué significativement, sous perindopril reste inférieure aux valeurs de base.

Lors de la dernière phase de l'étude (9 mois de traitement), la compli-ance artérielle reste élevée et la masse cardiaque diminue.

La présente étude montre que chez les patients hypertendus, le perindopril augmente la compli-ance et le diamètre de l'artère humérale durant un traitement à long terme, par des modifications de la paroi artérielle qui sont un effet direct du médicament. Ces changements sont indépendants de ceux de la pression artérielle. Les modifications artérielles semblent affecter principalement le muscle lisse et sont dissociées des effets cardiaques lors de l'arrêt du traitement.

RÉFÉRENCES

1. Aspar R., Journo H., Lacolley P., et coll. — Treatment for one year with perindopril : effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J. Hypertension*, 1988, 6 (suppl. III), S33-S40.
2. Benetos A., Santoni J.Ph., Pannier B., Safar M. — Arterial effects of acute inhibition of the renin-angiotensin system. *J. Hypertension* (sous presse).
3. Dzau V. — Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 1988, 77 (suppl. I), I4-I13.
4. Folkow B. — Cardiovascular structural adaptations : its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1973, 55, 3S-22S.
5. Levy B., Michel J.B., Salzmann J., et coll. — Arterial effects of angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular and spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension*, 1988, 6 (suppl. III), S23-S26.
6. Re R., Rovigatti U. — New approaches to the study of the cellular biology of the cardiovascular system. *Circulation*, 1988, 77 (suppl. F), F4-I17.
7. Safar M. — Therapeutical trials and large arteries in hypertension! *Am. Heart J.*, 1988, 115, 702-710.
8. Safar M., Bouthier J., Levenson J., Simon A.C. — Peripheral large arteries and the response to antihypertensive treatment. *Hypertension*, 1983, 5 (suppl. III), 63-68.

