

# Comparaison des effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II

R. Asmar<sup>1</sup>, O. Madonna<sup>2</sup>, A.-M. Brisac<sup>3</sup>, A. Benetos<sup>4</sup>, S. Laurent<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institut de Recherche et Formation Cardiovasculaire, 21 boulevard Delessert, 75016 Paris, France; <sup>2</sup>Laboratoire Johnson and Johnson; <sup>3</sup>INSERM U337/Laboratoire de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine Paris VI; <sup>4</sup>INSERM U337/Service de Médecine I, Hôpital Broussais; <sup>5</sup>INSERM U337/Service de Pharmacologie, Hôpital Broussais

Tirés-à-part : R. Asmar

Texte reçu le 15 juin 1997 et accepté le 10 mars 1998

**Résumé :** Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle et de l'homéostasie hydroélectrolytique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été les premiers médicaments largement utilisés en thérapeutique. Les antagonistes de l'angiotensine II, classe plus récente de médicaments bloquant le SRAA, se sont avérés utiles et bien tolérés chez les hypertendus et peut-être aussi chez les insuffisants cardiaques. Cette revue générale fait état des similitudes et des différences entre ces deux types de médicaments avec un développement particulier pour les effets sur le cœur, les vaisseaux, le rein (rôle de ces médicaments comme néphroprotecteurs), le cerveau, le profil hormonal et enfin les effets indésirables potentiels. La place des antagonistes de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque congestive sera précisée par de nombreuses études actuellement en cours.

**Mots-clés :** inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II.

Comparison between angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists

**Summary:** The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in blood pressure regulation and fluid and electrolyte homeostasis. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) were the first of the RAAS blocking agents to be widely used in the treatment of hypertension and congestive heart failure. Angiotensin II receptor antagonists, another class of pharmacological blockers of the RAAS, have more recently been shown to be safe and useful in hypertension and perhaps also in heart failure. This review deals with the similarities and differences between these two classes of drugs with particular emphasis on the effects of the drugs on the heart, the blood vessels, the kidney (role of the drugs as nephroprotective), the brain, the hormonal profile and finally the potential adverse effects. The place of angiotensin II antagonists in congestive heart failure remains to be more precisely defined.

**Key words:** angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists.

## Introduction

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle et de l'homéostasie hydro-sodée. Depuis une quarantaine d'années déjà, les chercheurs et les scientifiques se sont intéressés à mieux comprendre le fonctionnement du SRA<sup>1</sup>. Ils ont développé successivement plusieurs instruments d'étude pharmacologiques, devenus ensuite des armes thérapeutiques. Ainsi, après les années 70 qui ont vu l'arrivée sur le marché des  $\beta$ -bloquants, les années 80 ont été celles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les années 90 celles des antagonistes de l'angiotensine II (AII).

Il existe une logique et une continuité dans ce développement<sup>2-5</sup>, permettant aujourd'hui l'exploration de l'ensemble du SRA. L'effecteur principal du SRA est l'AII, impliquée dans le déterminisme de l'HTA, du fait de ses propriétés vasoconstrictrices, de rétention hydro-sodée par l'intermédiaire de la sécrétion de l'aldostérone et de stimulation du système sympathique (Figs 1 et 2). L'AII est également impliquée dans le remodelage vasculaire et cardiaque, et est responsable de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, de l'hypertrophie des myocytes cardiaques et de la stimulation de la synthèse du collagène.

Les IEC s'opposent globalement à la formation de l'AII et les antagonistes de l'AII à la fixation de l'AII sur ses récepteurs. Nous possédons ainsi plusieurs clefs de blocage du SRA<sup>6</sup>. Cependant, notre soif de connaissance n'est pas apaisée, car de nombreuses questions ne sont pas encore

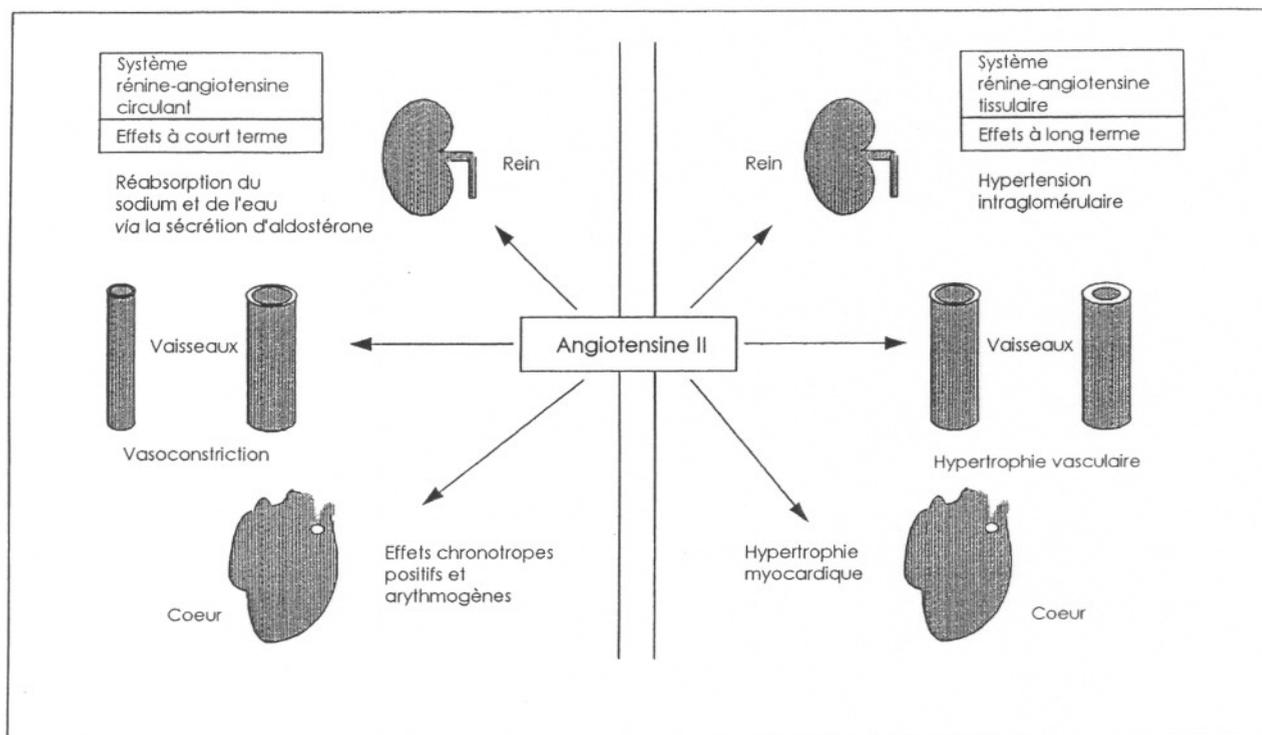


Fig. 1. Rôles relatifs des systèmes rénine-angiotensine circulant et tissulaire.

élucidées. Sommes-nous actuellement capables de bloquer complètement le SRA dans toutes les pathologies ? Pourquoi ne peut-on pas normaliser plus de patients hypertendus avec l'utilisation des médicaments du SRA ? Les propriétés des IEC mises en évidence au niveau du coeur, du rein ou du métabolisme glucidique seront-elles extrapolables aux antagonistes de l'AII, compte-tenu de la différence de leurs mécanismes d'action ? Ces différences seront-elles plus importantes au niveau tissulaire qu'au niveau circulant, auront-elles un retentissement plus marqué dans les effets à long terme au niveau des organes cibles que dans la régulation à court terme de l'homéostasie ?

**Mécanismes d'action des IEC et des antagonistes de l'AII**

**Angiotensine II**

Les IEC bloquent la production de l'AII à partir de l'AI. L'inhibition de l'enzyme de conversion s'accompagne d'une absence de réponse à l'AI et d'une suppression de la production d'AII.

Sur le plan hormonal, le blocage lève le rétrocontrôle négatif de l'AII sur la sécrétion de rénine et abaisse la sécrétion d'aldostérone. Le SRA subit le rétrocontrôle négatif de l'AII qui exerce un tonus freinateur, permanent,

sur la sécrétion de rénine. Ainsi, l'inhibition de l'enzyme de conversion s'accompagne donc d'une élévation du taux circulant de rénine et de la production de l'AI.

Le degré d'inhibition de l'enzyme se calcule en faisant le rapport de l'AI accumulée en amont de l'enzyme, sur l'AII, supprimée en aval de l'enzyme. Cette inhibition est quasi totale en aigu mais elle n'est que de 50 à 60 pour cent en traitement chronique, et dans certaines études les taux plasmatiques d'AII reviennent à la normale ou ne sont pas modifiés alors que les IEC induisent un effet antihypertenseur<sup>7</sup>.

Si les IEC empêchent la transformation de l'AI en AII, les antagonistes de l'AII s'opposent à la fixation de l'AII sur ses récepteurs et inhibent ainsi son activité membranaire et intracellulaire<sup>8</sup>.

**Voie de la chymase**

Des données récentes montrent que, malgré une inhibition complète de l'enzyme de conversion, il peut exister, dans certains tissus, une production d'AII à partir de l'AI, par la chymase, enzyme très spécifique de la formation d'AII (Fig. 3).

La voie de la chymase est notamment présente chez l'homme, au niveau du coeur et des vaisseaux<sup>9-11</sup>.

Une inhibition chronique de l'enzyme de conversion par les IEC s'accompagne d'une augmentation marquée des

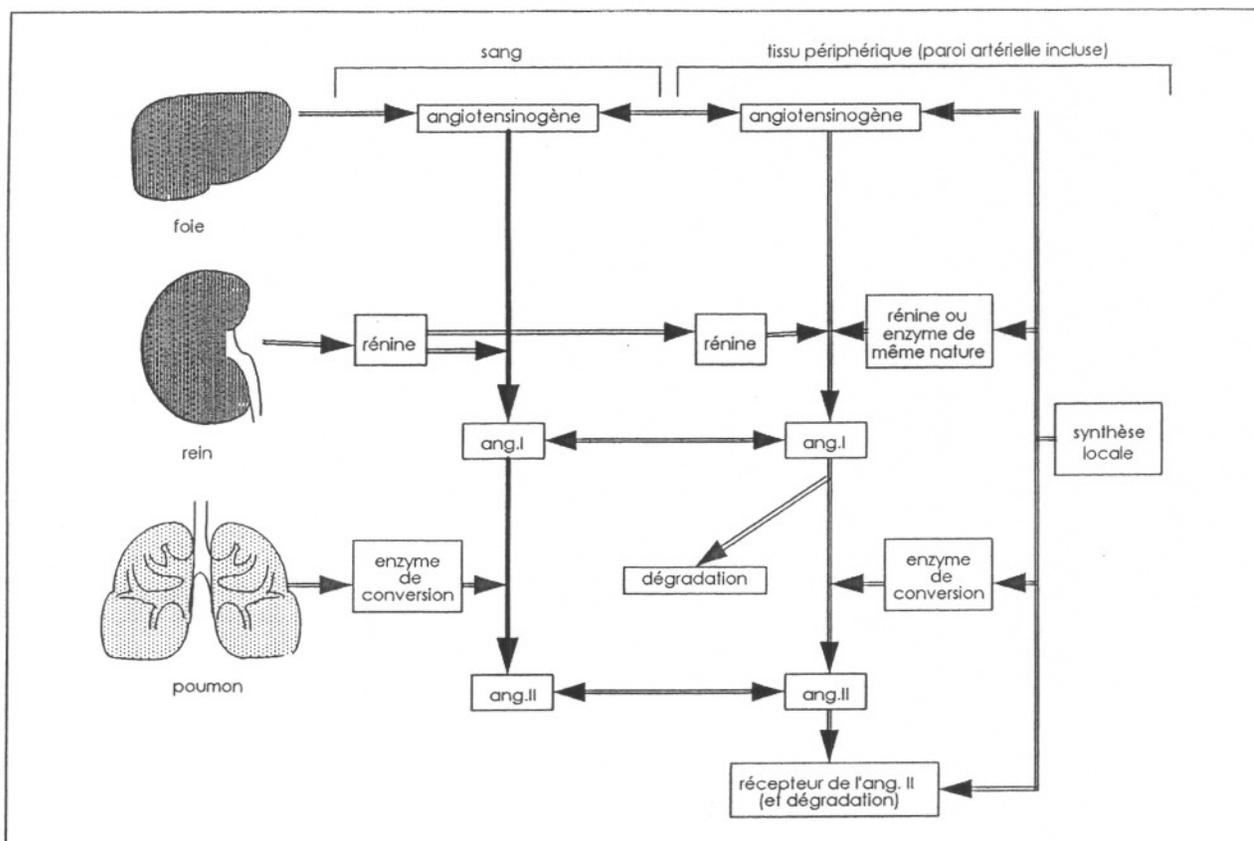


Fig. 2. Schéma des relations entre le SRA circulant et la formation de l'angiotensine dans les tissus.

taux circulants d'AI qui pourrait alors être transformée en AII au niveau des tissus qui synthétisent et stockent la chymase. L'existence de cette autre voie importante de synthèse de l'AII laisse donc supposer un blocage plus complet des effets de l'AII par les antagonistes de l'AII que par les IEC.

### Récepteurs de l'AII

Deux types de récepteurs principaux ont été mis en évidence chez l'homme, les  $AT_1$  et les  $AT_2$ <sup>4,12</sup>. Il existe des sous-types chez l'animal ( $AT_{1a}$  et  $AT_{1b}$ ) et d'autres types de récepteurs, comme les  $AT_3$  et  $AT_4$ <sup>13,14</sup>. La répartition de ces récepteurs est très variable selon les espèces. Chez l'homme, on trouve des récepteurs  $AT_1$  et  $AT_2$  au niveau du muscle lisse vasculaire, du coeur, du rein, des surrénales et du cerveau notamment. Les médicaments actuellement développés en clinique sont des bloqueurs sélectifs des  $AT_1$ -récepteurs<sup>2</sup>. Ainsi le losartan est le premier antagoniste sélectif et spécifique, non peptidique, des récepteurs de l'AII, actif par voie orale et se fixant exclusivement sur les  $AT_1$ -récepteurs. Il possède un métabolite actif principal (le E3174), responsable d'une grande partie de son activité<sup>15,16</sup>.

La plupart des effets de l'AII semblent être médiés par les récepteurs  $AT_1$ <sup>3,17-19</sup>. Les récepteurs  $AT_2$  sont exprimés de manière plus importante dans les tissus embryonnaires. On discute actuellement de leur implication à plusieurs niveaux. Au niveau central, ils pourraient être impliqués dans les phénomènes de mémorisation et dans l'augmentation du flux sanguin cérébral. Ils interviendraient dans la régulation cyclique de l'ovulation<sup>20</sup> et dans la cicatrisation du derme par la stimulation de la collagène synthétase. Les conséquences les mieux connues de l'implication des  $AT_2$  sont actuellement la croissance embryonnaire et la différenciation tissulaire. Un de leurs rôles importants pourrait être une action anti-proliférative<sup>21</sup> capable de limiter la formation vasculaire néo-intimale après une lésion endothéliale.

D'autre part, il est également important de noter l'existence d'un phénomène de balance dans l'équilibre des récepteurs  $AT_1$  et  $AT_2$  en fonction de différentes situations physiologiques ou pathologiques. Dans l'insuffisance cardiaque par exemple, on observe une diminution du nombre de récepteurs  $AT_1$  et une augmentation du nombre de récepteurs  $AT_2$ <sup>22,23</sup> ; c'est l'inverse au cours de la grossesse.

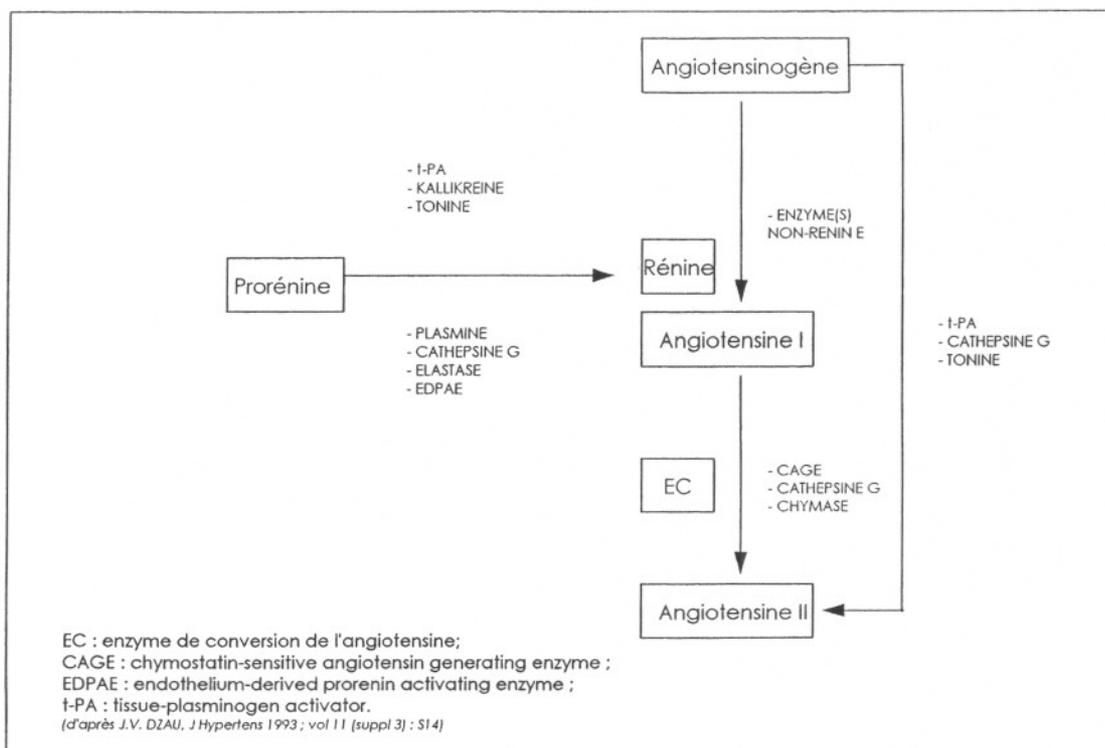


Fig. 3. Les différentes voies de production de l'angiotensine II.

Le blocage de l'AII s'effectue au niveau circulant et au niveau tissulaire. Les antagonistes de l'AII s'opposent aux effets de l'AII quelles que soient ses voies de production, notamment toutes les autres voies dites alternes permettant la formation d'AII à partir de l'AI, mais aussi directement à partir de l'angiotensinogène<sup>24,25</sup> (Fig. 4).

### Angiotensine-(1-7)

Une inhibition chronique de l'enzyme de conversion augmente les taux circulants d'A-(1-7), ce qui suggère la participation de ce nouveau peptide aux mécanismes d'action des IEC. Cet effet n'est pas retrouvé en aigu.

Une administration chronique d'A-(1-7) induit des effets antihypertenseurs comparables à ceux décrits avec les IEC<sup>26,27</sup> et plusieurs études montrent l'existence d'un lien entre A-(1-7) et prostanoides vasodilatateurs (prostaglandine et/ou NO)<sup>28</sup>. L'A-(1-7) augmente la libération de prostacycline par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses<sup>29,30</sup>. L'A-(1-7) pourrait aussi potentialiser la libération des kinines<sup>28</sup>.

Après administration chronique d'IEC, il existe une corrélation inverse entre les taux plasmatiques d'A-(1-7) et la pression artérielle diastolique<sup>7</sup>.

### Kinines-NO

L'enzyme de conversion de l'AI est également la kininase 2, responsable en partie de la dégradation des kinines en peptides inactifs.

L'inhibition de l'enzyme de conversion s'accompagne donc de l'augmentation de l'activité des kinines. Les kinines ont un effet vasodilatateur, en agissant sur des récepteurs endothéliaux, puis par la voie des phospho-inositides. L'activation endothéliale de cette voie intracellulaire par les kinines s'accompagne d'une libération du composé nitrique (NO), qui va relaxer les cellules musculaires lisses pariétales, sous-jacentes. Un tonus vasodilatateur dépendant des kinines a été montré chez l'homme, au niveau de la circulation coronaire<sup>31</sup>.

Les faibles taux de kinines circulantes et les problèmes techniques relatifs à la mesure de l'activité de la bradykinine rendent difficile la mise en évidence d'un effet de potentialisation des kinines en relation avec l'inhibition de l'enzyme de conversion. Néanmoins, des études récentes ont pu démontrer la participation des kinines dans les effets cardiovasculaires des IEC, avec quatre types d'arguments expérimentaux :

1. les IEC potentialisent l'action des kinines,

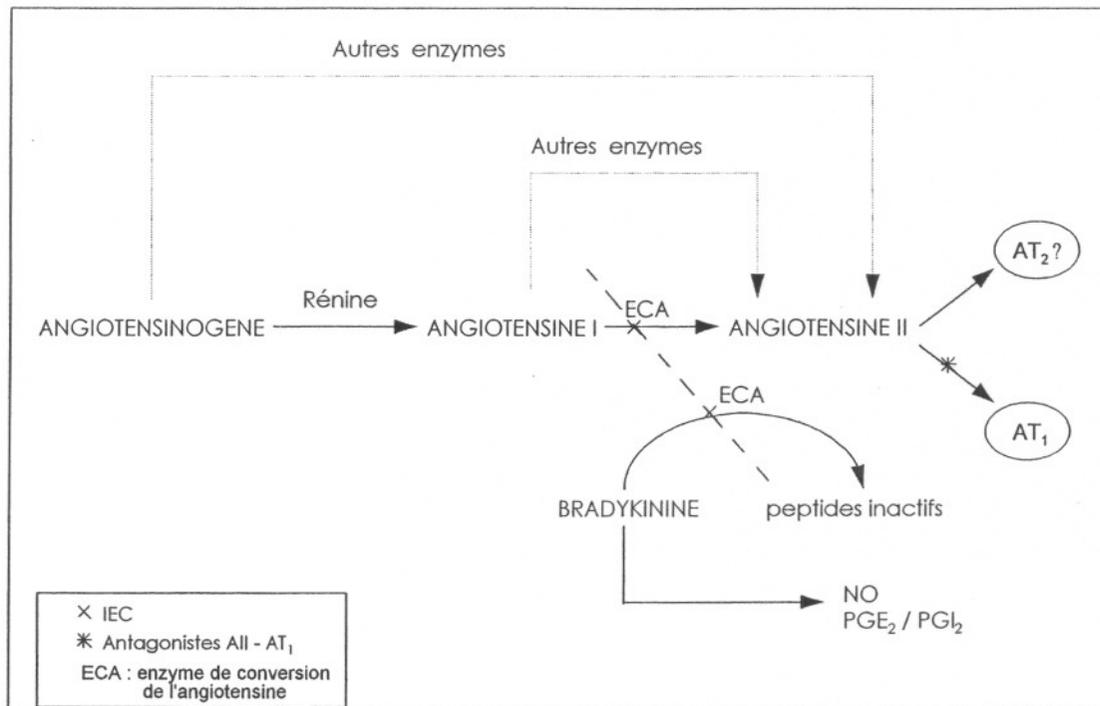


Fig. 4. Point d'impact des IEC et des antagonistes de l'angiotensine II.

2. les IEC augmentent les taux circulants et tissulaires des kinines,
3. de nombreux effets des IEC miment ceux des kinines,
4. dans de nombreuses situations, les antagonistes des kinines préviennent ou atténuent les effets des IEC.

Néanmoins, ces données expérimentales n'ont pu être confirmées chez l'homme pour des raisons méthodologiques.

A la différence des IEC, les antagonistes de l'AII n'ont pas d'effet sur les bradykinines et auraient moins d'effets directs sur la production de NO ; toutefois, cette notion n'est pas confirmée dans plusieurs études<sup>32-36</sup> dont les résultats suggèrent une participation du monoxyde d'azote (NO) à l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'AII.

D'éventuels effets sur la prostacycline sont également controversés.

### Autres mécanismes d'action

D'autres mécanismes d'action ont été décrits pour les IEC et comprennent notamment l'interaction du SRA avec le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Ceci a été suggéré par certains auteurs comme explication possible de la baisse de la fréquence cardiaque observée parfois après administration aiguë d'IEC.

## Pharmacologie dans l'hypertension artérielle

### Effets sur la pression artérielle (Fig. 5)

Alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion étaient initialement testés dans des modèles d'hypertension rénovasculaire pour leurs effets hypotenseurs, il est apparu qu'ils avaient également un effet hypotenseur chez le rat spontanément hypertendu à rénine normale. Ultérieurement, les IEC ont fait la preuve de leur efficacité à baisser, voire à normaliser la pression artérielle même chez l'animal en régime normosodé, après un traitement prolongé, et cela d'autant plus que l'animal est jeune.

Cet effet hypotenseur des IEC<sup>37</sup> serait principalement en rapport avec l'inhibition du rôle vasoconstricteur qu'exerce l'AII sur la circulation périphérique. Cependant, certains auteurs ont souligné l'importance des autres mécanismes d'action évoqués précédemment. On a ainsi pu observer que, par rapport à l'inhibition de l'enzyme de conversion sérique, l'inhibition du SRA tissulaire joue également un rôle dans la baisse tensionnelle observée sous traitement par IEC.

Les études évaluant les courbes dose-réponse<sup>38</sup> ont montré que l'effet antihypertenseur des IEC administrés en aigu était essentiellement dû à l'inhibition de l'AII. En traitement chronique, cette courbe dose-réponse n'a pas été clairement établie et cela en raison de l'inhibition du SRA tissulaire, dont l'importance du rôle ne peut être quantifiée.

	IEC	antagonistes AT <sub>1</sub>
Pression artérielle	↓	↓
Résistances vasculaires	↓	↓
Fréquence cardiaque	=	=
Débit cardiaque	= ↑	= ↑
Compliance artérielle	= ↑	?

Fig. 5. Effets hémodynamiques des IEC et des antagonistes AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.

de manière précise en clinique. Des données récentes suggèrent aussi la participation de l'A-(1-7) et de la prostacycline à l'effet antihypertenseur des IEC en administration chronique<sup>7,26</sup>.

Plusieurs études ont évalué les effets et la durée d'action sur la pression artérielle de différents IEC en traitement chronique dans l'HTA essentielle. Elles ont été comparées et complétées par des méta-analyses. Malgré les difficultés méthodologiques d'une telle approche, il semblerait que les IEC de courte durée d'action (captopril et quinapril) présentent un rapport pic/vallée suffisant (supérieur à 50 pour cent selon les recommandations de la FDA) à condition qu'ils soient donnés en bi-prise, alors que les autres IEC présentent un rapport pic/vallée satisfaisant avec une mono-prise quotidienne. Il est à souligner ici l'importance des difficultés méthodologiques pour arriver à de telles conclusions car les protocoles des études analysées sont inhomogènes et la méthodologie employée pour l'analyse peut faire l'objet de nombreuses critiques<sup>39,40</sup>.

Les antagonistes de l'AII ont également démontré expérimentalement leur action antihypertensive<sup>41,42</sup>. En termes de normalisation des chiffres de pression artérielle chez l'homme, les antagonistes de l'AII ont une efficacité comparable aux autres principales classes d'antihypertenseurs, avec une normalisation de 50 à 60 pour cent des cas d'HTA légère à modérée, en monothérapie<sup>43,44</sup>. Ceci correspond en moyenne à une diminution d'une dizaine de mmHg pour la PAD. Le losartan semble efficace en une prise unique journalière avec un rapport vallée/pic aux alentours de 70 pour cent. La prise unique s'accompagne d'une baisse progressive des chiffres, maximale en 5 à 6 h. La posologie optimale est de 50 mg et le doublement de la dose n'apporte guère d'efficacité supplémentaire. L'efficacité maximale du traitement chronique apparaît après 3 à 6 semaines de traitement et semble se maintenir en chronique. Il n'y a pas d'effet sur la fréquence cardiaque. Comme avec

les IEC, la réponse tensionnelle est plus faible chez les sujets de race noire.

Les études de pharmacodynamie réalisées chez le volontaire sain confirment la différence de mécanisme d'action entre les IEC et les antagonistes de l'AII. Ces derniers s'opposent aux effets des perfusions d'AI et d'AII, alors que les IEC s'opposent uniquement aux effets des perfusions d'AI<sup>45</sup>. La réponse vasodilatatrice à la bradykinine est potentialisée par les IEC, mais pas par les antagonistes de l'AII.

## Organes cibles

### Coeur (Fig. 6)

L'hypertension artérielle provoque une hypertrophie avec augmentation de la masse cardiaque, et, parallèlement, des modifications phénotypiques des cardiomyocytes (élévation globale de la biosynthèse protéique concernant toutes les protéines cellulaires et plus encore les protéines contractiles). Cette augmentation de la biosynthèse est probablement en rapport avec une augmentation de la déformation de chaque cellule cardiaque due aux contraintes mécaniques excessives. Elle augmente la taille des myocytes et leur contenu en protéines contractiles. Elle est considérée comme un phénomène adaptatif où l'augmentation de masse tend à normaliser les contraintes au niveau de chaque cellule. La biosynthèse du facteur natriurétique par le coeur constitue un excellent marqueur de contrainte cardiaque. La fibrose cardiaque sous-endocardique est également un marqueur de l'état myocardique. Cette fibrose gêne la propagation de la dépolarisation, favorisant ainsi l'apparition des foyers ectopiques et les troubles du rythme. Elle participe également à la diminution de la compliance ventriculaire gênant son remplissage diastolique. Une telle fibrose est liée à une activation fibroblastique secondaire à la production de facteurs de croissance par les cellules cardiaques, dans

Effets sur le tissu cardiaque	Conséquences physiopathologiques
- effets cellulaires directs	- effets inotrope et chronotrope positifs - dysfonction diastolique
- stimulation sympathique	- effet inotrope positif - induction de troubles du rythme
- vasoconstriction coronarienne	- ischémie sous-endocardique
- expression des proto oncogènes	- hypertrophie et remodelage myocardique - dépôt de collagène interstitiel

Fig. 6. Effets cardiaques de l'angiotensine II.

laquelle l'AII est impliquée. Ces phénomènes prédominent au niveau des couches sous-endocardiques.

De nombreuses preuves expérimentales indiquent que le SRAA joue un rôle important dans le développement de l'hypertension et de l'hypertrophie cardiaque<sup>46,47</sup>. L'AII joue un rôle en tant qu'effecteur des systèmes circulants et local ; elle peut influencer la fonction cardiaque de nombreuses manières<sup>48</sup> : par des phénomènes de croissance et de contraction au niveau du myocyte, par l'augmentation du collagène dans la matrice extra-cellulaire, par des altérations de la conduction tissulaire, par un retentissement au niveau des cellules musculaires lisses des artères coronaires (hypertrophie, vasoconstriction, modification des sécrétions endothéliales), par la stimulation de la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques.

De nombreuses études ont montré un effet des IEC sur la structure et la fonction du myocarde. Les IEC possèdent, parallèlement à l'effet antihypertenseur, un effet sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche<sup>37,49,50</sup>. Cet effet a été clairement démontré, et serait en relation avec l'effet antihypertenseur, mais aussi avec l'inhibition du SRAA circulant et de l'effet de l'AII sur le myocarde, et avec l'inhibition du SRA myocardique tissulaire.

Ces effets bénéfiques des IEC sur la fonction et la structure cardiaques s'expliquent par leur action sur la post-charge en diminuant les résistances périphériques mais aussi sur la pré-charge en augmentant la capacité veineuse sans modifier la volémie ni la fréquence cardiaque et sans effet inotrope négatif majeur. Ces bénéfices cardiaques sont donc liés à l'effet vaso-dilatateur, sans stimulation des barorécepteurs ni effet dépresseur myocardique.

Chez l'animal, les IEC préviennent l'hypertrophie myocardique et l'augmentation du collagène liée à l'âge. Chez l'homme, de nombreux travaux ont montré que le traitement chronique par IEC est accompagné d'une amélioration de la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche et d'un effet bénéfique sur la structure myocardique.

Si avec les IEC il a déjà été démontré expérimentalement et cliniquement, une limitation des conséquences cardiaques de l'action de l'AII, avec les antagonistes de l'AII, ceci a été démontré uniquement sur le plan expérimental<sup>43,51,52</sup>, et les données cliniques sont encore limitées. Il est à noter qu'avec ces derniers, une tendance à la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche a été décrite par échographie cardiaque, sur de petites séries de patients.

L'AII et l'aldostérone induisent une fibrose myocardique qui peut être bloquée par les IEC ou les antagonistes de l'AII ; il reste difficile, cependant, de préciser lequel des deux récepteurs à l'AII (AT<sub>1</sub> ou AT<sub>2</sub>) est responsable de la fibrose.

Dans le domaine de l'hypertension expérimentale, la réduction de l'hypertrophie cardiaque semble comparable après utilisation des IEC ou des antagonistes de l'AII. Par contre, dans le cas de l'hypertrophie cardiaque secondaire à une sténose aortique, les IEC semblent plus puissants, laissant envisager un rôle à une participation du système des kinines.

#### Artères de conduction et de résistance (Fig. 7)

Dans l'hypertension artérielle, on peut constater deux sortes d'anomalies vasculaires : (1) les anomalies fonctionnelles telles que la réduction de la vasodilatation artérielle de certains lits vasculaires en relation avec un dysfonctionne-

Effets vasculaires	Conséquences physiopathologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasoconstriction artérielle</li> <li>- diminution de la compli- ance artérielle</li> <li>- augmentation des résistances artériolaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation du travail cardiaque (par l'intermédiaire de la postcharge)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasoconstriction veineuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation de la précharge</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasoconstriction rénale</li> <li>- vasoconstriction splanchnique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- redistribution des flux sanguins régionaux</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertrophie vasculaire</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>activation des proto oncogènes</li> <li>production de facteurs de croissance</li> <li>activité mitogène</li> </ul> </div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- amplification de la vasoconstriction (pérennisation de l'HTA)</li> </ul>

(d'après HIRSCH A.T., *Journal of Cardiology* 1990 ; 66 (suppl. II) : 221-320)

Fig. 7. Effets vasculaires de l'angiotensine II.

ment endothélial, (2) les anomalies structurales liées à un remodelage vasculaire notamment au niveau artériolaire<sup>53</sup>. L'élévation des résistances vasculaires est liée aux modifications structurales que l'on peut mesurer par une modification du rapport diamètre de la lumière/épaisseur de la média. Le remodelage associe une diminution des diamètres internes à une augmentation de l'épaisseur pariétale, traduisant la réorganisation des cellules musculaires lisses de la média. Ce remodelage est un phénomène adaptatif à l'élévation de la pression et a pour but de maintenir la contrainte pariétale, ceci au prix des phénomènes d'hyperplasie et d'hypertrophie de la média, pérennisant en fait le processus hypertensif. Au niveau des gros vaisseaux, le remodelage est moins important mais comporte toujours une hypertrophie de la média au niveau des cellules musculaires lisses, associée ou non à une hyperplasie et à une augmentation de la trame de collagène.

L'AII est connue pour agir sur la vasoconstriction, l'hypertrophie et la prolifération vasculaires<sup>48,54</sup>. Elle stimule l'expression de proto-oncogènes, celle de gènes de facteurs de croissance et est responsable de la synthèse des ADN et des protéines des facteurs de croissance.

L'AII intervient au niveau vasculaire par l'intermédiaire des facteurs de croissance<sup>48</sup>. Il semble que son action résulterait du compromis entre les effets prolifératifs liés au BFGF (basic fibroblast growth factor) et les effets anti-prolifératifs liés au TGF (transforming growth factor)  $\beta$ . Lors

d'une atteinte de l'intégrité pariétale, la prédominance de la stimulation du BFGF serait responsable de l'hyperplasie.

L'AII en priorité, mais aussi d'autres facteurs comme la contrainte mécanique, interviennent sur le potentiel trophique de la paroi artérielle. L'AII augmente la biosynthèse protéique et l'expression des proto-oncogènes impliqués dans l'augmentation génique globale et notamment celle du PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes).

D'autre part, l'AII, facteur hypertrophiant, agit en synergie avec des facteurs de croissance, tels que le PDGF, pour augmenter le rythme de la prolifération des cellules musculaires lisses. L'AII augmente aussi la production du collagène et inversement les activateurs de la voie du GMP cyclique tels que le facteur natriurétique, les dérivés nitrés, freinant la prolifération des cellules musculaires lisses. Les signaux pathologiques sur la paroi artérielle sont de types mécanique et hormonaux. Les premiers interviennent pour adapter la tension de la paroi artérielle (loi de Laplace) et provoquent une augmentation des contraintes, de la masse musculaire lisse et de la sécrétion de collagène. Les variations du flux modifient également la structure artérielle par le biais de l'endothélium ; la diminution du flux s'accompagne d'une diminution du calibre du vaisseau et d'une diminution de l'épaisseur de la paroi artérielle, correspondant à une diminution de la trophicité globale de la média.

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont montré que les IEC améliorent la structure et la fonction de l'artère de moyen et gros calibre mais aussi des petites artères<sup>55,56</sup>. En effet, parallèlement à la baisse des résistances vasculaires artériolaires, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont montré un effet sur la distensibilité et la compliance des artères de moyen et gros calibre. Il est important de souligner à ce niveau, la différence de l'effet observé en fonction de l'artère considérée (artère de type élastique ou de type musculaire). En effet, la majorité des études analysant l'effet des IEC sur l'artère de gros calibre, a porté plutôt sur des artères de type musculaire (avant-bras) et peu d'études ont porté sur des artères élastiques (carotide). Cette distinction est importante car peu d'études ont montré un effet bénéfique structural sur des artères de type élastique en clinique<sup>57</sup>.

Les études expérimentales d'une part et les études cliniques d'autre part portant sur les artères de résistance (biopsie sous-cutanée) ont montré que le traitement chronique par IEC abaisse l'hypertrophie pariétale artérielle, sans modifier le nombre de cellules mais en réduisant la taille de chacune d'entre elles. Cette diminution de l'hypertrophie pariétale est généralement accompagnée d'une normalisation de la compliance artérielle et de la motricité des petits vaisseaux. L'accumulation du collagène n'est pas modifiée par un traitement à court terme, mais probablement par un traitement de plus longue durée ; en effet, les IEC, donnés à titre préventif, peuvent diminuer l'hypertrophie pariétale et prévenir l'enrichissement en collagène de la paroi artérielle, sans modifier le contenu en élastine<sup>58</sup>.

De très nombreux travaux expérimentaux ont analysé l'effet trophique et préventif des IEC sur la prolifération néointimale, notamment après lésions endothéliales, ou dans les modèles de prévention de l'athérosclérose. Les IEC semblent présenter un effet bénéfique et préviennent en partie le développement de ces lésions prolifératives et des plaques d'athérome. Ainsi, les IEC abaissent les contraintes mécaniques, bloquent la production de l'AII, et ont des effets majeurs sur la biologie de la paroi artérielle, en particulier sur la trophicité des cellules musculaires et la sécrétion de collagène.

Les effets vasodilatateurs ou antihypertenseurs des IEC sont diminués en présence d'un antagoniste des kinines et bloqués en cas d'inhibition de la NO synthase par la L-Name, un effet retrouvé, au moins dans certaines conditions expérimentales, pour les antagonistes de l'AII<sup>33-36</sup>. De plus, des études expérimentales ont suggéré que les IEC pouvaient bloquer (et/ou reverser) la progression de la dysfonction endothéliale<sup>59-61</sup>, un effet intervenant potentiellement dans le traitement de nombreuses pathologies (athérosclérose, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète ...), présentant une altération de la paroi artérielle.

Les études cliniques, cependant, ont apporté des résultats décevants chez des patients hypertendus<sup>62,63</sup>. En revanche, chez des patients normotendus présentant une insuffisance coronaire, l'administration d'IEC restaure, en partie, la vasodilatation coronarienne liée à l'endothélium<sup>64</sup>.

Les antagonistes de l'AII ont des propriétés vasodilatrices marquées. Leur action est nettement sensible à la déplétion en sel et en volume circulant.

Avec ces derniers, on a pu mettre en évidence expérimentalement une diminution de l'hypertrophie vasculaire et de la prolifération des cellules musculaires lisses<sup>65</sup>. Les antagonistes utilisés étant de type AT<sub>1</sub> sélectif, il est suggéré par certains groupes que la persistance de stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub> puisse participer à cet effet anti-prolifératif, en modulant la croissance cellulaire et hyperplasique induite par l'action de l'AII au niveau de ses récepteurs AT<sub>1</sub>. De tels effets anti-prolifératifs au niveau de l'intima, dose-dépendants, ont été constatés avec plusieurs antagonistes de l'AII, tous de type AT<sub>1</sub> sélectif, ce qui n'est pas le cas avec le PD 123 177, inhibiteur sélectif des récepteurs AT<sub>2</sub>. Cependant, le récepteur AT<sub>2</sub> pourrait médier des effets 'pro-prolifératifs' dans certaines conditions<sup>66</sup>. Finalement, les conséquences d'une stimulation des récepteurs de l'AT<sub>2</sub> sur la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (anti-prolifératif ou pro-prolifératif) pourraient dépendre de leur cycle cellulaire.

La modification du remodelage vasculaire dans le contexte de l'HTA n'apparaît pas uniquement liée à une diminution des chiffres de pression artérielle<sup>52</sup> sous traitement mais à un effet propre structural additionnel.

Les données en pathologie humaine au niveau des gros vaisseaux sont encore insuffisantes. On a constaté pour l'instant, en utilisation chronique, l'absence d'effet des antagonistes de l'AII sur des grosses artères comme la carotide ou la fémorale commune mais une tendance à l'amélioration des capacités de distension et de compliance de l'artère radiale.

#### *Rein* (Fig. 8)

Au niveau intra-rénal, l'AII est également responsable des phénomènes de vasoconstriction locale. Elle induit préférentiellement une augmentation de la constriction des artérols efférentes, générant ainsi une augmentation de la pression intra-glomérulaire initialement compensatrice et destinée à maintenir la filtration glomérulaire. Par la suite, il apparaît des phénomènes d'hyper-filtration glomérulaire et d'hyper-perfusion qui, associés à l'hypertension, vont entraîner des altérations glomérulaires, d'évolution de plus en plus sévère, responsables des anomalies de la fonction rénale et à plus ou moins long terme, d'insuffisance rénale chronique.

A côté de l'AII circulante, il existe un SRA intra-rénal, localisé au niveau vasculaire, glomérulaire et tubulaire. On retrouve à tous ces niveaux des récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub>. La

Effets sur les tissus rénaux	Conséquences physiopathologiques
- vasoconstriction artériolaire ( $\alpha$ -afférentes et efférentes, prédominance sur $\alpha$ -efférentes)	- augmentation de la pression intraglomérulaire - maintien de la filtration glomérulaire - réduction éventuelle du débit sanguin rénal avec augmentation de la fraction filtrée
- contraction des cellules mésangiales	- modulation de la filtration glomérulaire
- effets trophiques sur les cellules musculaires lisses et les cellules mésangiales	- hypertrophie et prolifération
- réabsorption tubulaire proximale de $\text{Na}^+$ (stimulation de l'échangeur $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ )	- augmentation du volume plasmatique

Fig. 8. Effets rénaux de l'angiotensine II.

distribution de ces récepteurs est assez complexe<sup>68</sup>. L'effet principal de l'AII, par l'intermédiaire de ses récepteurs  $\text{AT}_1$ , est de réduire l'excrétion rénale de sodium, en augmentant sa réabsorption péri-tubulaire et tubulaire. Elle entraîne une constriction vasculaire plus localisée au niveau des artères efférentes que des artères afférentes et une diminution du flux sanguin rénal.

Les études expérimentales ont montré que l'hypertension intraglomérulaire est un élément très important dans la progression des néphropathies et qu'elle peut être réduite par les IEC avec un ralentissement associé de la détérioration de la fonction rénale. Parmi les premiers cas décrits chez l'homme, on peut citer le maintien et la récupération de la fonction rénale chez des patients sclérodermiques (captopril). Grâce aux études cliniques menées ultérieurement, on a pu progressivement discerner un effet néphroprotecteur des IEC, notamment chez les diabétiques, avec amélioration significative du pronostic rénal.

Chez l'hypertendu à fonction rénale normale, les IEC sont capables de diminuer simultanément la pression artérielle et la microalbuminurie, à court terme comme à long terme, en maintenant filtration glomérulaire et flux sanguin rénal à des valeurs stables.

Actuellement, on peut penser que les IEC s'avèrent utiles dans le traitement ou la protection rénale de plusieurs types de pathologies :

- le diabète (insulino-dépendant surtout mais le diabète non insulino-dépendant également), qu'il y ait une néphropathie avérée avec macroprotéinurie, ou seulement une microprotéinurie associée ou non à une HTA,
- les néphropathies glomérulaires non diabétiques avec HTA,
- et peut-être les néphropathies glomérulaires sans HTA.

Ils sont également utiles dans le traitement des syndromes néphrotiques. Il faut, dans toutes ces indications, tenir compte de leurs précautions d'emploi, adapter les doses d'IEC au niveau de la fonction rénale et surveiller créatininémie et kaliémie.

Les antagonistes de l'AII respectent le débit de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal. Ils ont une action natriurétique modérée. On a également pu montrer que chez les sujets avec une protéinurie importante (supérieure à 2 g/24 h), non diabétiques, les antagonistes de l'AII sont responsables, parallèlement à la baisse tensionnelle, d'une diminution importante de la protéinurie, de l'excrétion fractionnelle de l'albumine et des IgG. Dans ce cas, comme avec les IEC, la filtration glomérulaire reste inchangée.

Les effets néphroprotecteurs connus des IEC devraient pouvoir être retrouvés également avec les antagonistes de

l'AII AT<sub>1</sub>-sélectifs<sup>69,70</sup> ; des études supplémentaires dans ce domaine sont attendues.

Au niveau rénal, l'action des récepteurs AT<sub>2</sub> n'est pas encore bien élucidée. Ils semblent intervenir dans la réabsorption hydrique tubulaire mais l'utilisation des antagonistes des AT<sub>2</sub>-récepteurs ne s'accompagne pas de modification hémodynamique rénale. Comme pour les autres organes, ils seraient également impliqués dans le processus de maturation du rein foetal.

### Cerveau

Au niveau cérébral, tous les composants du SRA sont présents. L'AII est impliquée dans la régulation du métabolisme des fluides, de l'appétit en sel, de la libération d'ADH et dans la régulation centrale de la fonction cardiovasculaire.

Les récepteurs de l'AII ont été localisés dans de nombreux territoires du cerveau, avec une distribution hétérogène des récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub>. La plupart des effets de l'AII semblent médiés par le récepteur AT<sub>1</sub>. On a mis en évidence expérimentalement un rôle préventif du blocage des AT<sub>1</sub> sur les accidents vasculaires cérébraux chez le rat Stroke Prone SHR<sup>71,72</sup>.

Divers rôles ont été proposés pour les récepteurs AT<sub>2</sub>, notamment dans les processus de mémorisation, d'apprentissage et peut-être dans le contrôle du débit cérébral. Beaucoup de récepteurs AT<sub>2</sub> sont présents dans le cerveau immature, ce qui suggère qu'ils jouent un rôle dans la maturation cérébrale. Ils pourraient participer au développement des fonctions sensorielles et motrices.

Dans le cadre de l'hypertension, il est important, avec tout antihypertenseur, de ne pas générer une baisse tensionnelle

trop brutale, notamment chez le sujet âgé et dans les suites d'un accident vasculaire cérébral. Les IEC et les anti-AII ne possèdent pas d'action antihypertensive brutale.

### Effets neuro-hormonaux (Fig. 9)

L'administration d'un IEC libère le rétrocontrôle négatif de l'AII sur la libération de rénine par les cellules juxtaglomérulaires rénales, ce qui augmente l'activité rénine plasmatique et le taux de rénine active. Parallèlement, l'administration d'un IEC est accompagnée de l'augmentation du taux d'AI, qui semble secondaire à l'augmentation du taux de rénine active, plutôt qu'à une accumulation de l'AI non transformée en AII. L'administration aiguë et à court terme d'un IEC abaisse les taux plasmatiques d'aldostérone et augmente la natriurèse. Lors d'un traitement chronique, il n'y a pas de rétention hydro-sodée avec les IEC, alors qu'elle existe avec les autres vasodilatateurs directs tels que les  $\alpha$ -bloquants. L'inhibition de l'enzyme de conversion n'est plus de 100 pour cent, mais se situe aux alentours de 60 pour cent et est variable selon les études. Le taux d'AII est abaissé, mais on a décrit, lors des traitements au long cours, des retours à un niveau élevé. Sous traitement chronique, le taux d'aldostérone semble revenir à des valeurs presque similaires à celles observées à l'état de base.

L'administration au long cours d'un IEC stimule la production de l'enzyme de conversion chez les patients hypertendus, cependant cette augmentation n'a pas de traduction clinique et l'enzyme reste en partie inhibée.

Les effets des antagonistes de l'AII résultent de l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub><sup>73,74</sup>. On observe également une suppression du rétro-contrôle négatif sur la rénine. Il en

	IEC	antagonistes AT <sub>1</sub>
Neurotransmission sympathique	↓	↓
Angiotensine II	↓	↑
Angiotensine I	↑	↑
Activité rénine plasmatique	↑	↑
Aldostérone	= ↓	= ↓
Kinines sanguines	= ↑	=
Kinines urinaires	↑	?
NO	↑	?

Fig. 9. Effets neurohormonaux des IEC et des antagonistes AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.

résulte, en aigu, une augmentation de l'activité rénine-plasmatique, responsable elle-même d'une augmentation de la production de l'AII, alors que l'aldostéronémie diminue. Ces effets sont observés de manière plus importante au pic de l'effet médicamenteux.

En traitement chronique, il apparaît un abaissement progressif de la synthèse d'AII. La diminution de l'aldostéronémie devrait persister sur un plan théorique, mais dans les mesures des expérimentations cliniques, elle est souvent peu marquée, voire inexistante. Lors d'un traitement chronique de plusieurs semaines, les taux de noradrénaline restent inchangés.

Au long cours, la persistance d'une élévation de la concentration d'AII dans le cadre de l'utilisation d'antagonistes sélectifs des récepteurs AT<sub>1</sub>, est capable d'activer de manière intense les récepteurs AT<sub>2</sub>. Les conséquences cliniques d'une telle stimulation ne sont pas encore clairement établies.

### Tolérance clinique et biologique

Dans le cadre de l'hypertension artérielle, maladie souvent peu symptomatique, notamment dans ses formes habituelles légères à modérées, le critère fondamental d'une bonne observance médicamenteuse passe par une tolérance clinique et biologique exemplaire. La traduction se fait en termes de qualité de vie.

Les IEC ne modifient pas le taux de cholestérol total, du VLDL et du LDL cholestérol, ni des triglycérides et augmenteraient même les concentrations d'apolipoprotéines plasmatiques. Ils ne modifient pas la glycémie et pourraient prévenir les modifications lipidiques et glycémiques induites par les diurétiques. Par ailleurs, ils semblent améliorer la sensibilité à l'insuline.

L'administration aiguë des IEC peut provoquer une kaliurèse transitoire directe, accompagnant la natriurèse, mais à moyen et long terme, les IEC positivent le bilan potassique. Ce phénomène est expliqué par la suppression de l'aldostérone, qui constitue le facteur principal de la rétention de potassium. On peut observer une légère augmentation de la kaliémie chez les sujets à fonction rénale normale ; elle impose une surveillance et une éventuelle adaptation en cas d'insuffisance rénale ou d'association thérapeutique pouvant provoquer une hyperkaliémie.

Il est important de ne pas procéder sans surveillance à une association de type anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS : inhibition du système des prostaglandines) et l'héparinothérapie majore le risque d'hyperkaliémie par effet inhibiteur de l'héparine sur la synthèse d'aldostérone.

Parmi les effets secondaires, les plus fréquemment observés sous IEC, on note :

1. Les effets secondaires liés au blocage du SRA :

- hypotension artérielle marquée notamment en cas de déplétion sodée ;
- oligo-anurie et insuffisance rénale essentiellement en présence de sténose bilatérale des artères rénales ;
- hyperkaliémie.

2. Les effets secondaires liés à l'inhibition de l'enzyme de conversion :

- toux qui serait en relation avec l'accumulation de bradykinine ou de substance P secondaire à l'inhibition de l'enzyme de conversion ;
- oedème angioneurotique, effet secondaire exceptionnel qui serait lié également à l'accumulation de bradykinine et qui n'a été observé qu'avec quelques IEC.

3. Les effets secondaires liés à la molécule :

- éruptions cutanées, dysgueisie ;
- troubles hématologiques ;
- protéinurie (quelques cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses).

L'existence des effets indésirables liés à l'utilisation des IEC, tels que la toux et, beaucoup plus rarement, l'oedème angioneurotique, ont fait rechercher une alternative et ont ainsi beaucoup contribué au développement de la classe des antagonistes des récepteurs de l'AII. La tolérance clinique sous antagonistes de l'AII est excellente<sup>75-77</sup>. Les effets indésirables cliniques sont mentionnés avec une fréquence comparable à celle du placebo. C'est notamment le cas pour la toux, notée dans une étude spécifique<sup>78</sup> à une fréquence trois fois inférieure à celle des IEC.

Sur le plan biologique, on ne note pas d'effet particulier des antagonistes de l'AII sur les métabolismes glucidique et lipidique. Une amélioration possible de la sensibilité à l'insuline a été décrite, comme avec les IEC.

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

1. hyperkaliémie (l'élévation de la kaliémie reste cependant rare (inférieure à 2 pour cent des cas pour le losartan) ; elle ne nécessite en général pas d'arrêt du traitement) ;
2. détérioration de la fonction rénale avec augmentation modérée de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement, en particulier en cas d'HTA traitée par des diurétiques ou avec insuffisance rénale ;
3. l'administration du losartan (antagoniste de l'AII) s'accompagne, en aigu comme en chronique, d'une

baisse modérée de l'uricémie associée à une élévation transitoire de l'uricosurie.

L'association du losartan avec d'autres médicaments tels que cimétidine, phénobarbital, warfarine, n'a pas entraîné d'interactions cliniquement significatives.

La surveillance des hypertendus recevant des antagonistes de l'AII est assez simple et tout à fait superposable à celle des patients recevant des IEC, nécessitant uniquement des bilans classiques de suivi de l'hypertension. Il n'y a pas de restriction des indications chez l'insuffisant rénal, le sujet âgé ou le diabétique. Une contre-indication est imposée par l'AMM dans le cadre des sténoses bilatérales de l'artère rénale, comme avec les IEC, du fait du danger potentiel que représente la suppression brutale des effets de l'AII, potentiellement responsable d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

L'existence d'une insuffisance hépatique nécessite une diminution de moitié de la posologie du losartan, du fait de l'augmentation des concentrations sériques du losartan et de son métabolite, notée chez les cirrhotiques.

Il est recommandé, comme pour les IEC, d'éviter l'association avec des AINS capables de limiter l'effet hypotenseur, et avec les diurétiques hyperkaliémiants du fait d'un danger potentiel sur la fonction rénale.

### Pharmacologie dans l'insuffisance cardiaque congestive (Fig. 10)

L'insuffisance cardiaque est habituellement définie comme l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales (en l'absence d'hypovolémie), le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes. Nous nous limiterons ci-après aux insuffisances ventriculaires gauches de type congestives. Leur mécanisme physiopathologique est complexe et dépend de la performance du ventricule gauche et de ses caractéristiques de fonctionnement à la fois pendant l'éjection et pendant le remplissage. Celles-ci sont en relation avec la réduction de l'état inotrope de la pompe ventriculaire gauche qui reste le mécanisme essentiel des insuffisances ventriculaires. Ces altérations des performances systoliques et diastoliques sont souvent intriquées.

Trois mécanismes compensateurs sont mis en jeu :

1. stimulation noradrénergique qui provoque une tachycardie ;
2. hypertrophie ventriculaire gauche pour maintenir constantes les contraintes pariétales (loi de Laplace) ;
3. régulation de Frank-Starling.

Parallèlement il existe des mécanismes compensateurs périphériques dont les plus importants sont :

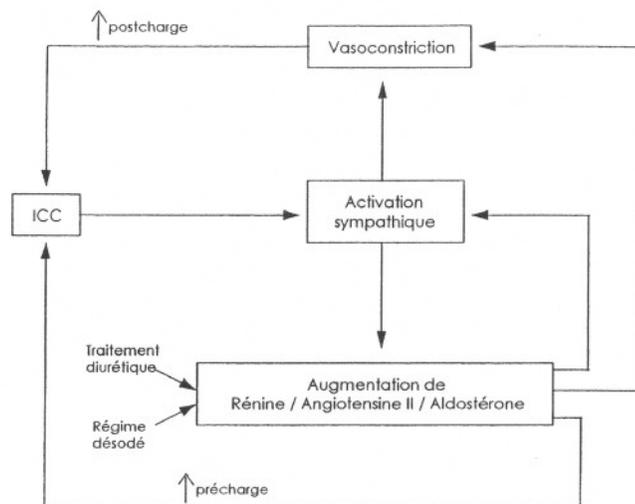


Fig. 10. Activation du SRAA dans l'insuffisance cardiaque congestive.

1. la vasoconstriction artériolaire pour préserver les débits coronaire et cérébral ;
2. l'adaptation métabolique périphérique pour assurer les besoins périphériques en oxygène ;
3. l'accroissement de la fonction veineuse améliorant le remplissage cardiaque.

L'implication des systèmes neuro-humoraux dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est essentielle. C'est ainsi qu'il a été observé :

- une élévation de la noradrénaline plasmatique qui constitue un index pronostique ;
- une augmentation du taux d'arginine-vasopressine qui semble être plus tardive et plus hétérogène et serait responsable de l'hyponatrémie des formes sévères ;
- une élévation des hormones vasoconstrictrices qui optimisent la précharge ;
- une activation compensatrice des systèmes vasodilatateurs essentiellement représentée par le facteur atrial-natriurétique et les prostaglandines ;
- une atténuation de la réponse baroréflexe.

Nous avons déjà décrit, dans un chapitre précédent, un certain nombre de propriétés de l'AII au niveau cardiaque. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque congestive, il apparaît habituellement une élévation de la rénine et de l'AII. On admet que l'activation du SRA est plus tardive que celle du système sympathique et du facteur atrial-natriurétique.

tique et qu'elle est intermittente, à savoir plus marquée en cas de décompensation de l'insuffisance cardiaque ; elle s'atténue chaque fois qu'un nouvel état stable est atteint.

Les déterminants de l'activation du SRA sont :

1. la stimulation  $\beta$ -adrénergique qui est d'autant plus importante que l'insuffisance circulatoire est sévère ;
2. la baisse de la pression de perfusion de l'artéiole afférente du glomérule ;
3. la baisse de la quantité de sodium parvenant au tube distal au niveau de la macula densa.

Parallèlement au système sérique, le SRA tissulaire semble aussi intervenir dans la régulation de l'homéostasie cardiaque et vasculaire<sup>79</sup>. Le SRA interagit avec de nombreux systèmes, stimulation du système sympathique, de la soif, de la libération d'ADH et du facteur atrial-natriurétique, augmentation de la sécrétion des prostaglandines vasodilatrices et avec les facteurs endothéliaux aux niveaux myocardique et vasculaire.

L'inhibition de l'enzyme de conversion par un IEC provoque une baisse de l'AAI et de l'aldostérone, ce qui négative le bilan sodé et atténue le syndrome congestif et provoque une vasodilatation dont le mécanisme est multiple :

- inhibition de l'action vasoconstrictrice de l'AAI ;
- diminution du tonus sympathique et augmentation du tonus parasympathique ;
- diminution de la teneur en sel des parois vasculaires ;
- augmentation de la production des substances vasodilatrices, prostaglandines et bradykinine ;
- augmentation de la rénine et de l'AI (dont le rôle serait évoqué dans une action inotrope positive ?).

Les effets hémodynamiques des IEC administrés au long cours, contrairement à ce que l'on observe en administration aiguë, se manifestent quelle que soit la valeur initiale de l'activité rénine plasmatique (même si elle est basse).

L'administration au long cours des IEC entraîne une baisse des pressions de remplissage, une augmentation du volume d'éjection systolique et de l'index cardiaque, un retour à la valeur initiale de la pression artérielle moyenne. Ces améliorations hémodynamiques évaluées dans la majorité des études au troisième mois se maintiennent à 12 mois. On note aussi une amélioration des débits régionaux et notamment des circulations cérébrale, coronaire et rénale.

Parallèlement, de très nombreuses études portant sur l'application des IEC dans l'insuffisance cardiaque et notamment dans le post-infarctus ont été publiées ces

dernières années et ont montré leur intérêt majeur sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Avec les antagonistes de l'AAI, notamment le losartan, un certain nombre de réponses favorables sont déjà connues dans l'insuffisance cardiaque congestive<sup>80,81</sup>. Sur le plan hémodynamique, avec des doses de 25 à 50 mg de losartan, on observe une amélioration du débit cardiaque, une diminution des résistances périphériques, une diminution de la pression capillaire pulmonaire, une diminution de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque.

Sur le plan hormonal, on constate une baisse des taux circulants de catécholamines et une baisse de l'aldostéronémie.

L'effet vasodilatateur peut, à long terme, être accompagné d'une amélioration des propriétés mécaniques artérielles par modification structurale pariétale comme dans le cadre de l'hypertension artérielle. L'amélioration de la fonction ventriculaire gauche est ainsi facilitée au niveau de la post-charge par une meilleure adaptation vasculaire. Le losartan a diminué significativement la mortalité chez l'insuffisant cardiaque, au cours de deux études contrôlées *vs.* placebo durant 3 mois<sup>82</sup>.

Au cours de l'étude ELITE, le losartan s'est avéré capable de diminuer significativement la mortalité (quelle qu'en soit la cause) par rapport au captopril, sans différence d'efficacité entre losartan et captopril pour réduire la mortalité par insuffisance cardiaque ou les réhospitalisations. Les effets secondaires étaient significativement moins nombreux chez les patients sous losartan. Les risques potentiels restent, comme avec les autres médicaments actifs sur le SRA, ceux d'une hypotension artérielle brutale ou d'une insuffisance rénale aiguë, surtout lorsqu'ils sont utilisés avec des diurétiques.

### **Avantages potentiels des IEC et des antagonistes de l'AAI**

Plusieurs études ont souligné l'effet bénéfique des IEC sur l'évolution des cardiopathies ischémiques, notamment dans le post-infarctus. Certains travaux ont suggéré un effet sur les anomalies fonctionnelles d'origine endothéliale de la circulation coronaire. D'autres ont montré un effet favorable des IEC sur le remodelage ventriculaire en post-infarctus et une limitation de la dilatation du ventricule gauche.

Nous avons vu précédemment l'effet bénéfique des IEC sur l'amélioration de la micro-albuminurie chez les diabétiques hypertendus et même normotendus dans des études plus récentes. Le traitement du diabétique non hypertendu est un enjeu important pour l'avenir. D'autres travaux ont évalué l'effet des IEC chez les patients porteurs d'une insulino-résistance avec une amélioration de celle-ci.

Le potentiel néphroprotecteur des IEC paraît se préciser de plus en plus, notamment avec les études montrant un

retard de l'évolution des patients diabétiques et/ou hypertendus sous IEC vers l'insuffisance rénale chronique terminale et la mise en dialyse, par rapport aux patients traités par d'autres antihypertenseurs.

Les IEC se sont également avérés utiles dans la mise en cause de la participation du SRA à certaines situations pathologiques :

- test au captopril avec dosage hormonal en aigu dans l'exploration de l'HTA ;
- test au captopril couplé à la scintigraphie rénale dans la recherche d'une sténose artérielle rénale.

Si les diurétiques et les  $\beta$ -bloquants ont bien montré qu'ils étaient capables, tout en traitant l'hypertension, de diminuer la mortalité cardiovasculaire, il n'en a pas été de même avec les IEC jusqu'à aujourd'hui. Dans la prévention primaire de l'hypertension artérielle, il faut donc attendre les résultats des études actuellement en cours afin de montrer l'intérêt des IEC en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Du fait d'une période de développement très récente pour les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II, il n'est pas possible de dresser une liste de propriétés aussi pertinentes qu'avec les IEC. L'insuffisance cardiaque reste clairement la deuxième indication à atteindre après celle de l'HTA. L'action antiprotéïnurique des Angiotensine II-antagonistes est à confirmer, comme avec les IEC, non seulement dans le cadre de la protéinurie avérée, mais également dans celui des microprotéïnuries en relation ou non avec une HTA. Un potentiel néphroprotecteur doit être envisagé également pour les antagonistes de l'Angiotensine II et justifie la mise en route d'études prospectives.

L'étude de la réponse clinique et biologique à l'administration d'antagonistes de l'Angiotensine II, dans le cas de sténose artérielle bilatérale ou de sténose artérielle sur rein unique—élément qui manque beaucoup au dossier d'enregistrement du losartan—doit être entreprise, car cette réponse est nécessaire à l'élargissement de l'utilisation de ce médicament à la population âgée. La contre-indication actuelle du médicament dans ces situations reste, en attendant, logique du fait d'une possibilité de réponse en tout ou rien, selon qu'il y ait ou non inhibition totale de l'effet de l'Angiotensine II et que les bradykinines jouent ou non un rôle.

En termes de prévention primaire dans l'HTA, le démarrage de l'étude LIFE avec le losartan versus  $\beta$ -bloquants devrait permettre de savoir d'ici quelques années si les antagonistes de l'Angiotensine II sont également capables de réduire la mortalité et la morbidité cardiovasculaires dans l'hypertension.

## Conclusion

Alors que l'on espérait presque tout connaître du SRAA après plus de 15 années d'utilisation des IEC, les progrès de

la science nous permettent d'aller toujours plus loin, notamment grâce aux techniques de biologie moléculaire et à l'exploration des phénomènes intracellulaires.

L'arrivée des antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II sur le marché n'a pas révolutionné la pratique médicale mais permet d'entrevoir de nouvelles avancées sur l'utilisation de l'inhibition du SRA dans plusieurs pathologies cardiovasculaires.

Il faut certainement répondre à la question de la prévention primaire sur la mortalité d'une manière définitive avec ces nouveaux antihypertenseurs.

Le vrai potentiel des IEC, comme celui des antagonistes de l'Angiotensine II, et leur comparaison, ne pourront être étayés que par de nouvelles études répondant à des questions très précises, notamment pour affirmer si ces deux classes pharmacologiques sont aussi deux classes thérapeutiques.

Une clarification du rôle des récepteurs  $AT_2$  est souhaitable. Si le développement de nouveaux médicaments inhibiteurs spécifiques des récepteurs  $AT_2$  ne semble pas parfaitement logique, l'utilisation d'inhibiteurs mixtes  $AT_1$  et  $AT_2$  pourrait ouvrir de nouvelles perspectives.

L'utilisation conjointe d'inhibiteurs d'enzyme de conversion et d'inhibiteurs spécifiques des récepteurs  $AT_1$  a déjà débuté et semble prometteuse, peut-être davantage dans le cadre de l'insuffisance cardiaque que dans celui de l'HTA. Son objectif est le blocage complet du SRA et l'on attend avec intérêt les résultats des études entreprises.

## Références

1. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of Angiotensin II receptors: target for drug research? *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 2): S1-S5.
2. Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1361-1368.
3. Menard J. Anthology of the renin-angiotensin system: a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 3): S3-S11.
4. Timmermans P, Wong PC, Chiu AT *et al.* Angiotensin II receptors and Angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-251.
5. Wexler RR, Carini DJ, Duncia JV *et al.* Rationale for the chemical development of angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 1992; 5: 209S-220S.
6. Burnier M, Waeber B, Brunner H. The advantages of angiotensin II antagonism. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 2): S7-S15.
7. Luque M, Martin P, Martell N *et al.* Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 799-805.
8. Chiu AT, McCall DE, Price WA *et al.* Non peptide angiotensin II receptor antagonists: VII. Cellular and biochemical pharmacology of DUP 753, an orally active

- antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 711-718.
9. Husain A. The chymase-angiotensin system in human. *J Hypertens* 1993; 13: 1155-1159.
  10. Liao Y, Husain A. The chymase-angiotensin system in humans. Biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 1995; 11 (suppl. F): 13F-19F.
  11. Urata H, Boehm KD, Phillip A et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 12696-1281.
  12. De Gasparo M, Husain A, Alexander W et al. Proposed update of angiotensin receptor nomenclature. *Hypertension* 1995; 5: 924.
  13. Chaki S, Inagami T. Identification and characterization of a new binding site for angiotensin II in mouse neuroblastoma neuro-2A cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 388-394.
  14. Hanesworth JM, Sardinia MF, Krebs LT, Hall KL, Harding JW. Elucidation of a specific binding site for angiotensin II (3-8) angiotensin IV, in mammalian heart membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1036-1042.
  15. Wong PC, Hart SD, Duncia JV et al. Non peptide angiotensin II receptor antagonists: studies with DUP 753 and EXP 3174 in dogs. *Eur J Pharmacol* 1991; 202: 323-330.
  16. Wong PC, Price WA, Chiu AT et al. *In vivo* pharmacology of DUP 753. *Am J Hypertens* 1991; 4: 288S-298S.
  17. Prescott MF, Webb RL, Reidy MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II-AT1 receptor antagonist. Effect on smooth muscle cell migration and proliferation after balloon catheter injury. *Am J Pathol* 1991; 139: 1291-1296.
  18. Wong PC, Bernard R, Timmermans P. Effect of blocking angiotensin II receptor subtype on rat sympathetic nerve function. *Hypertension* 1992; 19: 663-667.
  19. Wong PC, Hart SD, Zaspel AM et al. Functional studies of non peptide angiotensin II receptor subtype-specific ligands: DUP 753 (All-1) and PD 123 177 (All-2). *Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 584-592.
  20. Le Gall S, Feral C, Leymarie P. Renin-angiotensin system of the uterus and ovary in mammalian females. *Reprod Nutr Dev* 1993; 33: 185-198.
  21. Janiak P, Pillon A, Prost JF, Vilaine JP. Role of angiotensin subtype 2 receptor in neointima formation after vascular injury. *Hypertension* 1992; 20: 737-745.
  22. De Gasparo M, Rogg H, Brink M, Wang L et al. Angiotensin II receptor subtypes and cardiac function. *Eur Heart J* 1994; 15 (suppl D): 98-103.
  23. De Gasparo M, Whitebread S, Levens N et al. Pharmacology of A II receptor subtypes. In: Saez JM, Brownies AC, Capponi A et al. eds. *Cellular and Molecular Biology of the Adrenal Cortex* (colloque INSERM, Vol 222). London: INSERM/John Libbey Eurotext 1992; 3-17.
  24. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 1: S13-S22.
  25. Urata H, Healy B, Stewart RW et al. Angiotensin II, forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-890.
  26. Benter IF, Ferrario CM, Morris M, Diz DI. Antihypertensive actions of angiotensin (1-7) in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1995; 269: H313-H319.
  27. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Pressor and reflex sensitivity is altered in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1995; 26: 1138-1144.
  28. Brosnihan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension* 1996; 27: 523-528.
  29. Jaiswal N, Diz DI, Chappell MC, Kjosla MC, Ferrario CM. Stimulation of endothelial cell prostaglandin production by angiotensin peptides: characterization of receptors. *Hypertension* 1992; 19 (suppl. II): II49-II55.
  30. Jaiswal N, Tallant EA, Jaiswal RK, Diz DI, Ferrario CM. Differential regulation of prostaglandin synthesis by angiotensin peptides in porcine aortic smooth muscle cells: subtypes of angiotensin receptor involved. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 664-673.
  31. Groves P, Kurz S, Just H, Drexler H. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation* 1995; 92: 3424-3430.
  32. Cachofeiro V, Maeso R, Rodrigo E, Navarro J, Ruilope LM, Lahera V. Nitric oxide and prostaglandins in the prolonged effects of losartan and ramipril in hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 236-243.
  33. Cachofeiro V, Sakakibara T, Nasjletti A. Kinins, nitric oxide and the hypotensive effect of captopril and ramiprilat in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 138-145.
  34. Guan H, Cachofeiro V, Pucci ML et al. Nitric oxide and the depressor response to angiotensin blockade in hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 19-24.
  35. Kumagai H, Averill DB, Khosla MC, Ferrario CM. Role of nitric oxide and angiotensin II in the regulation of sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 476-484.
  36. Nakamoto H, Ferrario CM, Fuller SB, Robaczewski DL, Winicov E, Dean RH. Angiotensin (1-7) and nitric oxide interaction in renovascular hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 796-802.
  37. Brunel P, Agabiti-Rosei E. Effects of angiotensin-converting inhibitors on the heart and vessels in clinical and experimental hypertension. A review. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 226-243.
  39. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. Dose-response relationships of ACE inhibitors and angiotensin II blockers. *Eur Heart J* 1994; 15 (suppl D): 123-128.
  39. Myers MG. Suggested guidelines for determining the trough-to-peak ratio of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 1996; 9: 76S-82S.
  40. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996; 9: 633-643.

41. Wong PC, Price WA, Chiu AT *et al*. Non peptide angiotensin II receptor antagonists: antihypertensive activity in rats of DUP 753, and orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 726-732.
42. Wong PC, Price WA, Chiu AT *et al*. Hypotensive action of DUP 753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats. Non peptide angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 1990; 15: 459-468.
43. Dahlof B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 578-583.
44. Mallion JM, Bradstreet DC, Makris L *et al*. Antihypertensive efficacy and tolerability of once daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (suppl 1): S35-S41.
45. Cockcroft JR, Sciberras DG, Goldberg MR, Ritter JM. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibition with angiotensin II receptor antagonism in the human forearm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 579-584.
46. Linz W, Henning R, Scholkens BA. Role of angiotensin II receptor and converting enzyme inhibition in the progression and regression of cardiac hypertrophy in rats. *J Hypertens* 1992; 9 (suppl 6): 400S-401S.
47. Ruzicka M, Yuan B, Harmsen E *et al*. The renin angiotensin system and volume over-load-induced cardiac hypertrophy in rats. *Circulation* 1993; 87 (suppl 3): 921-930.
48. Dzau VJ, Pratt RE. Cardiac, vascular and intrarenal renin angiotensin systems in normal physiology and disease. In: Robertson JIS, Nicholls MG. *The Renin-angiotensin System, Biochemistry, Physiology, Pathophysiology, Therapeutics*. London: Gower Medical 1993; 4201-42011.
49. Cardillo C, Mores N, Motolese M, Folli G. Effects of benazepril on stress testing blood pressure in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 368-373.
50. Lievre M, Gueret P, Gayet C *et al*. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension* 1995; 25: 92-97.
51. Dostal DE, Baker KM. Angiotensin II stimulation of left ventricular hypertrophy in adult rat heart—mediation by the ATI receptor. *Am J Hypertens* 1992; 5: 276-280.
52. Morton JJ, Beattie EC, Mac Pherson F. Angiotensin II receptor antagonist losartan has persistent effects on blood pressure in the young spontaneously hypertensive rat: Lack of relation to vascular structure. *J Vasc Res* 1992; 29 (suppl 3): 264-269.
53. Laurent S, Vanhoutte P, Cavero I *et al*. The arterial wall: a new pharmacological and therapeutic target. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 243-257.
54. Chiu AT, Roscoe WA, Mc Call DE, Timmermans PB. Angiotensin II-1 receptors mediate both vasoconstrictor and hypertrophic responses in rat aortic smooth muscle cells. *Receptor* 1991; 1 (suppl 3): 133-140.
55. Asmar R, Pannier B, Samtoni JP, Levy B, Safar M. Reversion of cardiac hypertrophy and arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941-950.
56. Asmar R, Iannascoli F, Benetos A, Safar M. Dose optimization study of arterial changes associated with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl. 5): 13-19.
57. Benetos A, Asmar R, Vasmant D *et al*. Long lasting arterial effects of the ACE inhibitor Ramipril. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 363-368.
57. Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M *et al*. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension* 1994; 23: 74-82.
59. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension: effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991; 18: 132-141.
60. Dohi Y, Criscione L, Pfeiffer K, Luscher TF. Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension. Studies in perfused mesenteric resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 372-379.
61. Mombouli JV, Nephtali M, Vanhoutte PM. Effects of the converting enzyme inhibitor cilazaprilat on endothelium-dependent responses. *Hypertension* 1991; 18: II22-II29.
62. Creager MA, Roddy MA. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499-505.
63. Kiowski W, Linder L, Nuesch R, Martina B. Effects of cilazapril on vascular structure and function in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 371-376.
64. Pitt B. Effect of ACE inhibitors on endothelial dysfunction: unanswered questions and implications for further investigations and therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 469-473.
65. Kauffman RF, Bean JS, Zimmerman KM *et al*. Losartan, a nonpeptide angiotensin II (ang. II) receptor antagonist, inhibits neo-intima formation following balloon injury to rat carotid arteries. *Life Sciences* 1991; 49: 223-228.
66. Levy BI, Benessiano J, Henrion D *et al*. Chronic blockade of AT2-subtype receptors prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure. *J Clin Invest* 1996; 98: 418-425.
68. Ardaillou R. Angiotensin II type II receptor. Does it have a role in the normal or diseased kidney? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1364-1365.
69. Jover B, Saladini D, Nafrialdi N *et al*. Effect of losartan and enalapril on renal adaptation to sodium restriction in rat. *Am J Physiol* 1994; 36: F281-F288.
70. Lafayette RA, Mayer G, Park SK *et al*. AII receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-771.
71. Camargo MJF, Von Lutterotti N, Campbell WG *et al*. Control of blood pressure and end organ damage in maturing salt loaded stroke prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 1): 31-40.

72. Fornes P, Richer C, Vacher E, Pruneval P *et al.* Losartan's protective effects in stroke prone spontaneously hypertensive rats persist durably after treatment withdrawal. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 305-313.
73. Bauer JH, Reams GP, Wu Z, Lau-Sieckman A. Effects of losartan on the renin-angiotensin-aldosterone axis in essential hypertension. *J Human Hypertens* 1995; 9: 237-243.
74. Goldberg MR, Tanaka W, Barchowsky A *et al.* Effects of losartan on blood pressure, plasma renin activity, and angiotensin II in volunteers. *Hypertension* 1993; 35: 704-713.
75. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795.
76. Nelson E, Merrill D, Sweet C *et al.* Efficacy and safety of oral MK-954 (DUP 753), an angiotensin receptor antagonist, in essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl 6): S468-S469.
77. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH *et al.* Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Intern Med* 1995; 155: 405-411.
78. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R *et al.* Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12: 1387-1393.
79. Dzau VJ, Hirsch AT. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1990; 11: 65-71.
80. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R *et al.* Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 438-445.
81. Willenheimer R, Dickstein K, Erkarst L *et al.* Scandinavian losartan pilot mortality study in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15 (suppl): 35.
82. Klinger G, Jaraunlo N, Ikram H *et al.* Effects of losartan on exercise capacity, morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (suppl. A): 205A (abstract).