

BRADYKININE ET PROTECTION CARDIOVASCULAIRE

RÔLE DU PÉRINDOPRIL, UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

LANCELLOTTI P (1), ANCION A (2), D'ORIO V (2), GACH O (2), MARÉCHAL P (2), KRZESINSKI JM (3)

RÉSUMÉ : L'endothélium joue un rôle primordial en tant qu'élément du continuum cardiovasculaire. Les facteurs de risque comme l'hypertension et les dyslipidémies déséquilibrent l'homéostasie angiotensine II – bradykinine, ce qui entraîne une dysfonction endothéliale et des modifications de la structure vasculaire favorisant l'athérosclérose et les thromboses. Le but du traitement des facteurs de risque doit être la prévention et la restauration de la fonction endothéliale, mais tous les médicaments à visée cardiovasculaire ne sont pas capables d'inverser la dysfonction endothéliale et les anomalies structurelles vasculaires. L'augmentation des taux de bradykinine est un effet de la prise des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), et représente un élément fondamental de leur mode d'action. La protection cardiovasculaire observée avec les IEC, et non avec les sartans, peut s'expliquer rationnellement par les effets spécifiques de la bradykinine sur l'endothélium. Dans la classe pharmacologique des IEC, c'est probablement le périndopril qui produit les effets les plus puissants sur la bradykinine, ce qui peut expliquer, au moins en partie, la supériorité documentée de ce médicament dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires.

MOTS-CLÉS : *Système rénine-angiotensine – Bradykinine – Inhibiteur de l'enzyme de conversion – Fonction endothéliale - Périndopril*

BRADYKININ AND CARDIOVASCULAR PROTECTION. ROLE OF PERINDOPRIL, AN INHIBITOR OF ANGIOTENSIN CONVERSION ENZYME

SUMMARY : The endothelium plays a vital role as part of the cardiovascular continuum. Risk factors such as hypertension and dyslipidemia unbalance angiotensin II - bradykinin homeostasis, leading to endothelial dysfunction and changes in vascular structure that promote atherosclerosis and thrombosis. When dealing with risk factors, treatment should focus on the prevention and restoration of endothelial function. Not all cardiovascular drugs are able to reverse vascular and structural endothelial dysfunction. Increasing levels of bradykinin is an effect of the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is), and also a fundamental part of their mode of action. The cardiovascular protection observed with ACE-I, and not with sartans, can be explained rationally by the specific effects of bradykinin on the endothelium. In the pharmacological class of ACE-Is, perindopril likely produces the strongest effects on bradykinin, which may explain, at least in part, the documented superiority of this drug in the prevention and treatment of cardiovascular disease.

KEYWORDS : *Renin-angiotensin system – Bradykinin – Angiotensin converting enzyme inhibitor – Endothelial function - Perindopril*

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV), principale cause de décès dans de nombreux pays, prennent la forme d'un continuum CV. Sur le plan clinique, ce continuum débute avec l'apparition de divers facteurs de risque comme l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, l'hyperglycémie, l'inflammation et le tabagisme. Ces facteurs de risque peuvent progressivement entraîner un déséquilibre de l'homéostasie de l'endothélium et, secondairement, une dysfonction endothéliale. Les mécanismes sous-jacents à la dysfonction endothéliale sont complexes et incluent une réduction de la production de substances vasodilatatrices et une augmentation des dérivés vasoconstricteurs produits par l'endothélium lui-même, la surproduction de radicaux

libres, l'activation de réactions inflammatoires et immunitaires, et un déséquilibre local de la coagulation et de la fibrinolyse.

L'endothélium est composé d'une monocouche de cellules endothéliales. Il constitue une barrière physique entre le sang et les tissus. Depuis le rapport avant-gardiste du lauréat du Prix Nobel 1998, Robert Furchgott, à propos du rôle essentiel de l'endothélium sur la relaxation vasculaire en réponse à l'acétylcholine (1), une collection impressionnante de preuves a permis de déclarer, aujourd'hui, que l'endothélium vasculaire joue un rôle primordial via la production de monoxyde d'azote (NO). Le NO est produit et libéré de manière basale ou sous l'influence d'agonistes tels que l'acétylcholine, la bradykinine (BDK), la substance P, la sérotonine et autres agonistes, ou encore sous l'effet de forces mécaniques telles que les forces de cisaillement (2). Toute perturbation affectant l'intégrité de l'endothélium en tant que barrière physique et sa capacité à fabriquer, libérer, métaboliser des substances vasoactives, va provoquer une dysfonction endothéliale. Cette dernière est le principal moteur du développement et de la progression des maladies CV, en particulier les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le rôle de l'angiotensine II (AT2) dans les complications CV est

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service,
(2) Chef de Clinique, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service de Néphrologie, Transplantation, Hypertension, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

bien connu et s'explique, notamment, par ses effets vasoconstricteurs liés à son action agoniste sur les récepteurs de type 1. L'équilibre AT2 - BDK est un régulateur important de l'homéostasie endothéliale. Dans le présent article, nous nous concentrerons sur le rôle de l'AT2 et de la BDK dans le maintien de la fonction endothéliale et sur la manière de corriger, cliniquement, tout déséquilibre au niveau de ces substances vasoactives chez le patient avec HTA.

LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE EST LE MOTEUR DU CONTINUUM CARDIO-VASCULAIRE

On considère que la dysfonction endothéliale est un mécanisme courant affectant profondément la fonction et la structure vasculaires, y compris la fonction vasomotrice et la promotion de l'athérosclérose et des thromboses chez les patients qui présentent des facteurs de risque. Ce mécanisme contribue ainsi à la survenue d'événements CV chez les patients atteints d'HTA et, de manière plus générale, chez les patients qui présentent une athérosclérose.

L'activation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) augmente les taux d'AT2 et diminue les taux de BDK. L'inhibition de l'ECA inverse ce processus. En modifiant l'équilibre physiologique de ce système, les facteurs de risque CV initient des actions néfastes qui restent longtemps inaperçues. Le système rénine-angiotensine (SRA) se déséquilibre progressivement en faveur de l'AT2 et au détriment de la BDK. Sur le plan clinique, la vasoconstriction artérielle est le premier effet délétère de la surproduction d'AT2. Cette vasoconstriction artérielle peut provoquer une HTA ou favoriser son développement. La correction de cette surproduction permet d'abaisser efficacement la pression artérielle (PA). Le contrôle de l'HTA (important facteur de risque CV) est le premier bénéfice que l'on peut obtenir grâce au traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'inhibition de l'ECA tissulaire et plasmique entraîne une diminution de l'AT2 et une augmentation de la BDK, rééquilibrant ainsi la balance AT2 - BDK, ce qui entraîne une restauration du tonus vasculaire et de la fonction endothéliale.

Lerman et Zeiher ont réalisé une méta-analyse des études longitudinales portant sur les conséquences pronostiques de la dysfonction endothéliale (3). Cette méta-analyse a inclus environ 2.500 patients présentant une maladie coronaire athérosclérotique ou à haut risque

CV. Les résultats, évalués sur une large gamme de suivis (de 1 à 92 mois), incluaient les événements CV majeurs. Les auteurs ont observé qu'une dysfonction endothéliale, tant au niveau coronaire que de la circulation périphérique, pouvait prédire, de manière significative, la survenue d'événements CV et ce, indépendamment des facteurs de risque CV traditionnels (3). Ces études suggèrent que la présence d'une dysfonction endothéliale est un facteur pronostique pertinent chez les patients coronariens à haut risque.

L'ANGIOTENSINE II ET L'ENDOTHÉLIUM

L'AT2 exerce de nombreuses actions touchant la fonction endothéliale. Elle stimule les récepteurs au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et les métalloprotéases matricielles, ce qui peut expliquer l'augmentation de la perméabilité vasculaire et le remodelage vasculaire (4-6). Elle régule à la hausse les récepteurs endothéliaux des LDL oxydés (LDLox), stimule la capture des LDLox et augmente la génération d'espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species, ou ROS) médiées par les LDLox et l'apoptose des cellules endothéliales (7). Elle accroît l'expression de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1, favorisant ainsi les thromboses (8). Elle favorise un état inflammatoire, en induisant l'expression de la COX-2 et en augmentant la production de cytokines dont le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α) (5, 6). Elle diminue le NO dérivé de l'enzyme constitutive NO synthétase endothéliale (eNOS, endothelial Nitric Oxide Synthase), en promouvant un découplage d'eNOS par le biais d'une S-glutathionylation dépendant des monocytes (9). De plus, l'activation des récepteurs de type 2 de l'AT2 contribue, également, au remodelage vasculaire induit par ce médiateur (10). Lorsqu'ils ne sont pas suffisamment contrebalancés par la BDK, ces effets moléculaires de l'AT2 entraînent une dysfonction endothéliale.

LA BRADYKININE ET L'ENDOTHÉLIUM

Deux récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G, le récepteur 1 de la BDK (B1R) et le récepteur 2 de la BDK (B2R) agissent comme médiateurs des effets hémodynamiques systémiques et des effets endothéliaux localisés de la BDK. Le B2R est abondamment exprimé, de manière constitutive, dans l'endothélium, alors que le B1R est exprimé à de faibles niveaux et régulé à

la hausse en réponse à un stress tel que l'ischémie/reperfusion, l'inflammation chronique ou l'hyperglycémie liée à un diabète (11,12). Dans les cellules endothéliales, l'activation du récepteur B2R par la BDK induit la libération de NO, de prostacycline, d'EDHF (pour Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor) et de l'activateur du plasminogène tissulaire, lesquels exercent diverses actions physiologiques sur le système CV (notamment une régulation du tonus vasculaire et du débit sanguin local au niveau des organes), la coagulation, la fibrinolyse et l'équilibre hydro-électrolytique (13). L'activation du B1R induit, également, une vasodilatation médiée par le NO (14). Des études expérimentales ont démontré le rôle protecteur des B2R sur les fonctions CV grâce à ses effets antagonistes sur l'activation des récepteurs de type 1 de l'AT2 (15). Contrairement à l'AT2, la BDK provoque une vasodilatation, diminue les ROS et a des effets anti-inflammatoires, anti-fibrinolytiques et anti-thrombotiques (16).

Il a été démontré que la vasodilatation induite par la BDK résulte d'au moins deux voies : la libération de NO et de prostaglandines induite par la BDK et l'hyperpolarisation de la membrane par la voie EDHF (17,18). Il a aussi été démontré que les effets anti-inflammatoires et la diminution des ROS induits par la BDK sont médiés par la libération de NO. La libération de NO est responsable non seulement des effets anti-inflammatoires, mais également des effets anti-apoptotiques de la BDK (16).

L'équilibre entre fibrinolyse et coagulation au niveau vasculaire, qui détermine la formation et la dégradation des thrombus, est maintenu par l'équilibre entre le t-PA (tissu Plasminogen Activator – activateur du plasminogène tissulaire) et le PAI-1 (type 1 Plasminogen Activator Inhibitor – inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène) (19). Les augmentations du PAI-1 et les diminutions du t-PA sont associées à la formation de thrombus et sont un facteur de risque majeur de survenue d'événements CV (20). Or, la BDK augmente la concentration de t-PA indépendamment des autres voies moléculaires (21, 22) et possède, dès lors, de fortes propriétés anti-thrombotiques (Figure 1).

CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE

Plusieurs facteurs de risque CV, dont l'HTA et les dyslipidémies, entraînent une trop grande activation de l'AT2, déséquilibrant le couple AT2 – BDK. Ceci provoque une migration accrue des monocytes vers le sous-endothélium où ils se différencient en macrophages. Les lipides tra-

versent l'endothélium où ils sont pris en charge puis oxydés par les macrophages. Ceux-ci produisent des cytokines pro-inflammatoires et du TNF- α , responsables de l'inflammation de la paroi vasculaire. La capture en continu des lipides par les macrophages provoque une hypertrophie de ces derniers et la formation de cellules spumeuses (23). Ces cellules spumeuses sont les premiers signes caractéristiques prédictifs de l'athérosclérose. A ce stade, les lésions peuvent encore disparaître complètement. Sous l'influence de l'AT2, les cellules musculaires lisses de la media se multiplient, s'hypertrophient et migrent en direction de l'endothélium, en formant une capsule fibreuse autour de l'accumulation de lipides. Au début, cette capsule fibreuse stabilise la plaque aux dépens d'une réduction de la lumière artérielle (sténose). L'AT2 augmente la thrombogénèse et l'agrégation plaquettaire. Une rupture de la capsule fibreuse entraîne rapidement une agrégation plaquettaire et la formation d'un thrombus qui peut obstruer l'artère *in situ* ou migrer et créer une obstruction en aval.

Les événements du continuum CV sont étroitement liés au développement d'une dysfonction endothéliale. Cette dernière constitue donc une cible centrale dans la lutte contre les maladies CV (Figure 2).

TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE

Etant donné que l'altération de la fonction endothéliale favorise l'athérosclérose et les événements CV chez les patients qui présentent des facteurs de risque, l'amélioration d'une fonction endothéliale altérée est un objectif de traitement important. Les antihypertenseurs doivent, dès lors, posséder, en plus de leur propriété de réduction de la PA, des propriétés spécifiques supplémentaires de restauration de la fonction endothéliale. En raison du rôle majeur du SRA dans le maintien de la fonction endothéliale, les inhibiteurs du SRA paraissent être des médicaments à privilégier. Les diurétiques et les β -bloquants ont apporté peu de preuves de leur capacité à atténuer la dysfonction endothéliale chez les patients hypertendus ou souffrant d'une maladie coronaire. En revanche, les inhibiteurs du SRA, plus particulièrement les IEC, et les antagonistes calciques s'accompagnent d'effets bénéfiques au niveau de la dysfonction endothéliale chez ces patients (24). Ces effets bénéfiques varient selon la classe pharmacothérapeutique considérée.

La possibilité que les IEC puissent améliorer la fonction endothéliale a été évoquée suite à la publication des rapports d'études expérimen-

Figure 1. Mode d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

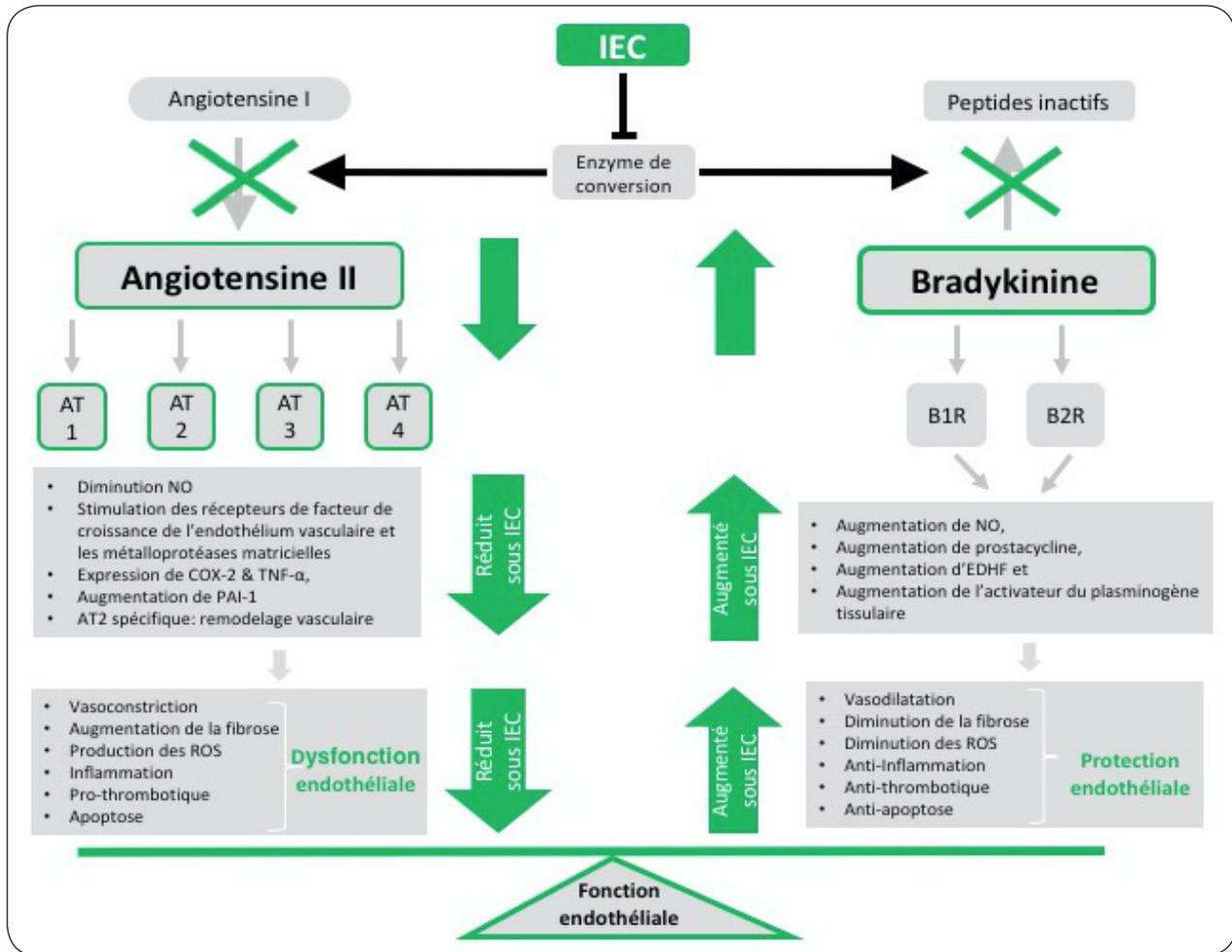
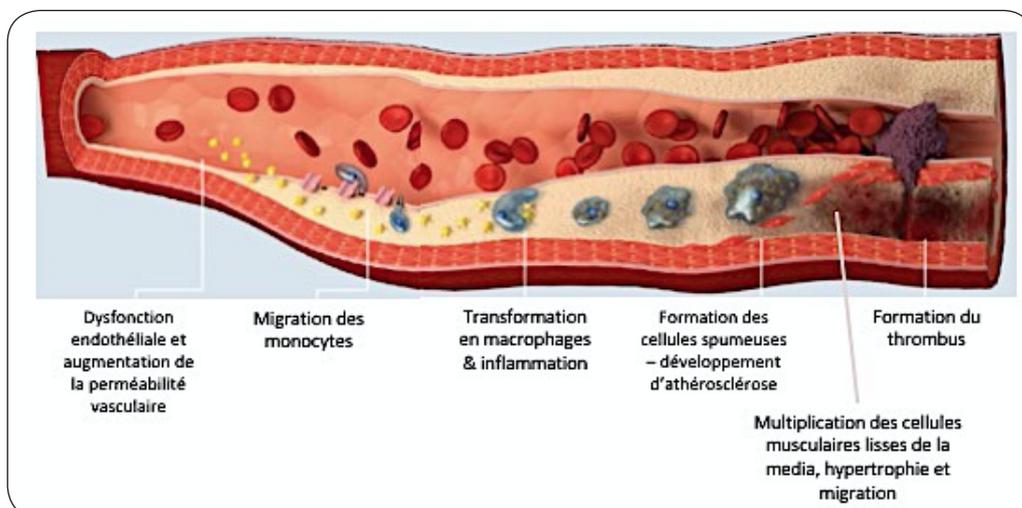


Figure 2. Conséquences physiopathologiques de la dysfonction endothéliale



tales ayant démontré que le SRA, et notamment l'AT2, joue un rôle décisif en inhibant la production et l'activité du NO, principalement par l'induction de la génération de ROS (25). La participation de l'AT2 n'est, cependant, pas la seule explication de l'efficacité des IEC sur la fonction endothéliale. La littérature scientifique semble, en effet, indiquer une supériorité significative de cette classe pharmaco-thérapeutique par rapport aux antagonistes des récepteurs de type 1 de l'AT2. Outre les effets des IEC sur l'AT2, la diminution des concentrations de BDK induite par ces médicaments joue également un rôle essentiel. Comme décrit ci-dessus, la BDK a des effets significatifs sur l'endothélium. La capacité des IEC à augmenter la concentration tissulaire de BDK en bloquant la dégradation de celle-ci est un mécanisme de protection vasculaire important, en particulier en présence de facteurs de risque CV ou de maladie coronaire qui provoquent une dysfonction endothéliale. Chez ces patients, la surexpression chronique de l'ECA tissulaire perturbe l'équilibre AT2 - BDK, avec une concentration d'AT2 accrue et une concentration tissulaire de BDK diminuée. Il en résulte une dysfonction endothéliale majeure. L'étude PERTINENT a bien documenté l'implication de la voie bradykinergique dans les réponses endothéliales à l'inhibition de l'ECA. Il s'agit d'une étude secondaire à l'étude EUROPA (EUropean Trial on Reduction of Cardiac Events with Perineopril in stable CAD) qui a recruté 1.200 patients souffrant d'une maladie coronaire stable. Dans cette étude, une forte augmentation, significative, de la concentration plasmatique de BDK était observée un an après un traitement par péridopril 10 mg (IEC), par rapport au placebo. Cette augmentation a restauré le taux de BDK jusqu'à atteindre une concentration physiologique normale, comparable à celle des volontaires en bonne santé (26).

Cet effet des IEC sur l'équilibre AT2 - BDK varie largement d'un IEC à l'autre. L'ECA possède deux sites catalytiques différents, l'un clivant l'angiotensine I, l'autre inactivant la BDK. Les IEC ont une affinité plus importante pour le site de liaison de la BDK que pour celui de l'angiotensine I, ce qui soutient l'idée que ces médicaments sont essentiellement des inhibiteurs de la dégradation de la BDK, plutôt que des inhibiteurs de la production d'AT2. Le péridopril est l'IEC ayant la meilleure sélectivité pour le site de liaison de la BDK, comparativement à l'énalapril, au quinapril, au ramipril et au trandolapril. Grâce à la combinaison d'un caractère lipophile, d'une affinité tissulaire élevée et d'un rapport de sélectivité BDK/angiotensine I élevé, le péridopril peut offrir une inhibition plus complète et de plus longue durée du métabolisme de la

BDK que d'autres IEC. Il semble donc avoir un plus grand impact physiologique. Une étude de comparaison directe («head-to-head») avec le ramipril, le quinapril, le trandopril et l'énalapril a montré que le péridopril était l'IEC le plus puissant en termes de diminution de l'apoptose endothéliale induite par les lipopolysaccharides. Ces résultats sont conformes à ceux de l'étude PERTINENT qui faisait état d'une diminution de 31 % de l'apoptose dans les cellules veineuses de l'endothélium ombilical humain chez des patientes traitées par péridopril (26). Alors que l'apoptose est un marqueur de la mort des cellules endothéliales, les cellules progénitrices endothéliales circulantes (CEPC pour Circulating Endothelial Progenitor Cells) sont un marqueur important de la régénération endothéliale (27). Dès lors, pour éviter totalement une dysfonction endothéliale, le traitement optimal devrait non seulement empêcher l'état inflammatoire et l'apoptose, mais également stimuler la production de CEPC. Il a été démontré que le péridopril augmente le nombre de CEPC chez le rat spontanément hypertendu dans un modèle expérimental d'ischémie des pattes arrière, alors que le losartan (ARA) n'influence pas le nombre de CEPC (28,29).

De plus, le péridopril fait régresser les altérations structurelles, comme cela a été démontré dans le cadre de l'étude DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization ExcessTiffness) qui a révélé un effet du péridopril sur la rigidité artérielle, indépendant de la diminution de la PA. Chez les 57 patients hypertendus atteints de diabète, l'augmentation de la dose de péridopril entraînait une augmentation de l'élasticité carotidienne et une réduction significative du diamètre interne de l'artère carotide et du module d'élasticité de Young. Une analyse de régression séquentielle a confirmé que ces paramètres, exprimant la rigidité carotidienne, étaient liés, de manière significative, à la dose du péridopril et non à la PA de 24 heures (30).

L'amélioration des altérations vasculaires fonctionnelles et structurelles par le péridopril contribue à la prévention de l'athérosclérose, comme cela a été montré par l'étude PERSPECTIVE (Perindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by IntraVascular ultrasound Evaluation) (31). Cette étude portait sur 118 patients inclus dans l'étude EUROPA et a évalué, à l'aide de l'échographie intra-coronaire (méthode IVUS), la progression de l'athérosclérose dans des segments d'artères coronaires contenant des plaques non calcifiées ou des plaques calcifiées. Une analyse *post hoc* des effets du péridopril, par rapport au placebo, sur la progression ou la régression de l'athéro-

sclérose sur la base du degré de calcification a montré que : (i) les plaques coronariennes non calcifiées ou peu calcifiées (0 %-25 %) régressaient sous périndopril, mais ne se modifiaient pas sous placebo (respectivement : $0,33 \pm 1,74$ versus $-0,03 \pm 1,66$; $p=0,04$); que (ii) les plaques modérément calcifiées (25 %-50 %) ne se modifiaient pas; et que (iii) les plaques fortement calcifiées (50 %-100 %) progressaient de manière similaire dans les deux groupes. La conclusion importante que l'on peut tirer de cette étude est que les plaques non calcifiées sont susceptibles de régresser avec un traitement par périndopril. L'étude PERSPECTIVE est la seule étude ayant prouvé qu'un IEC est capable de prévenir la progression de l'athérosclérose coronaire *in vivo*.

LE PÉRINDOPRIL À TRAVERS LE CONTINUUM CARDIOVASCULAIRE

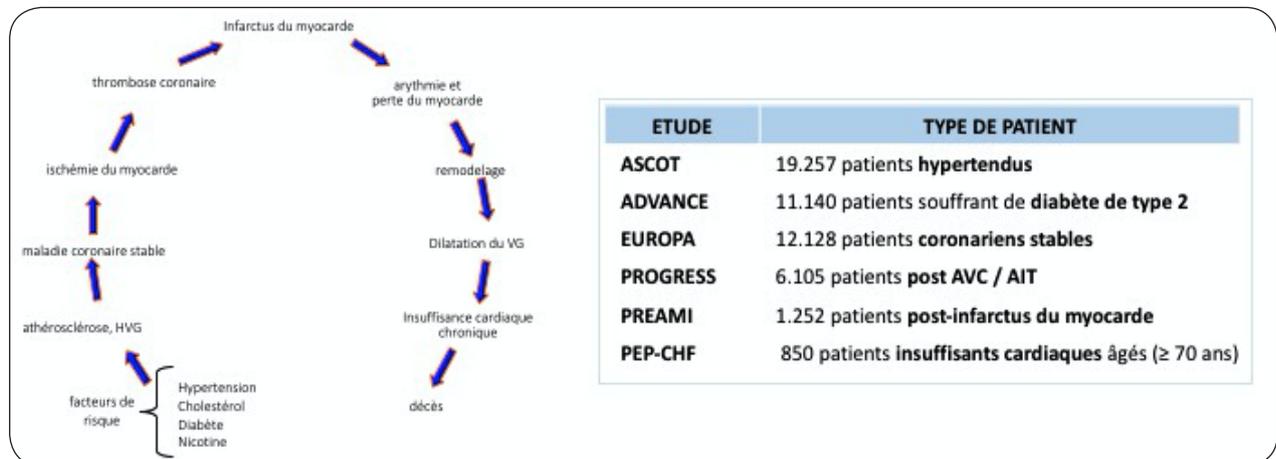
L'IEC périndopril a des effets restaurateurs marqués sur la dysfonction endothéliale, et cela se traduit par des bénéfices cliniques pour les patients à tous les stades du continuum CV. Il offre plusieurs avantages. Le premier réside dans ses propriétés vasodilatatrices par le biais de la libération de NO, ce qui contribue à normaliser le tonus vasculaire; il est l'IEC ayant la plus haute affinité pour l'ECA tissulaire. Le second est le fait qu'il possède une durée d'action prolongée sur 24 heures. Il assure donc un contrôle du SRA en continu sur la période de 24 heures entre deux doses et empêche ainsi à l'AT2 d'exercer librement ses effets néfastes.

Le troisième avantage, non négligeable, du périndopril est qu'en rétablissant l'équilibre AT2 – BDK en faveur de la BDK, il corrige la dysfonction endothéliale. Chez le patient hypertendu, des essais cliniques à grande échelle ont montré que les traitements à base de périndopril diminuent la morbi-mortalité ainsi que la survenue d'un AVC, d'une insuffisance rénale et d'un diabète de type 2, comparativement à d'autres traitements antihypertenseurs. Chez le patient à un stade plus avancé du continuum CV, la prise de périndopril, en plus d'autres traitements standards, améliore encore davantage le pronostic à long terme des maladies coronaires. Le périndopril diminue également le remodelage cardiaque après un infarctus du myocarde et améliore les symptômes et le pronostic des patients en insuffisance cardiaque diastolique. Les résultats actuels des études ASCOT-BPLA, ADVANCE, PROGRESS, EUROPA, PREAMI et PEP-CHF confirment les bénéfices cliniques du périndopril au cours du continuum CV, ralentissant ainsi la progression des maladies CV et améliorant le pronostic des patients.

L'étude ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm) a inclus des patients hypertendus ($n=19.257$) présentant un risque CV modéré. Ils ont reçu, de manière aléatoire, un traitement antihypertenseur par amlodipine + périndopril si nécessaire ou par β -bloquant + diurétique si nécessaire. Cet essai a été arrêté prématurément, après une durée médiane de 5,5 ans, parce que le groupe amlodipine/périndopril présentait une diminution de 11 % de la mortalité toutes causes confondues ($p = 0,0247$) par rapport au groupe β -bloquant/diurétique. Dans le groupe amlodipine/périndopril, la PA moyenne était inférieure de $2,7/1,9$ mmHg à celle du groupe β -bloquant/diurétique. Cette différence ne pouvait, cependant, pas rendre compte entièrement des différences au niveau des résultats cliniques (32). L'étude secondaire «Conduit Artery Functional Evaluation» d'un sous-groupe de 2.199 patients de l'étude ASCOT-BPLA a montré que, malgré des diminutions similaires de la PA dans l'artère brachiale, la PA aortique centrale et la pression pulsée aortique centrale étaient significativement plus basses dans le groupe amlodipine/périndopril que dans le groupe β -bloquant/diurétique (respectivement $24,3$ et $23,0$ mmHg, $p = 0,0001$ dans les deux cas) (33). De plus, la pression pulsée aortique centrale était liée, de manière significative, à un risque accru d'événements ou d'interventions CV et au développement d'une insuffisance rénale. Ces observations laissent supposer que la réduction de la pression pulsée aortique centrale, induite par l'association périndopril/amlodipine, interrompt le processus physiopathologique, ralentissant ainsi la progression du continuum CV chez le patient hypertendu.

Outre l'étude ASCOT-BPLA, l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation) a évalué les bénéfices cliniques d'un traitement antihypertenseur de fond par une association fixe périndopril/indapamide, ajouté à la prise en charge standard, dans une cohorte de 11.140 patients diabétiques de type 2 (29) (Figure 3). Sur une durée moyenne de 4,3 ans, le traitement par l'association fixe de périndopril/indapamide diminuait de 9 % l'incidence du principal critère d'évaluation composite des événements macrovasculaires (AVC non mortel, IDM non mortel et décès d'origine CV) et des événements microvasculaires (néphropathie ou rétinopathie nouvellement diagnostiquée ou aggravation d'une rétinopathie) par rapport au placebo ($p = 0,05$). La mortalité d'origine CV et la mortalité toutes causes confondues étaient également diminuées, respectivement de 18 et

Figure 3. Principales études réalisées avec le périmdopril



14 %, ($p = 0,05$ dans les deux cas). Dans l'étude ADVANCE, les effets bénéfiques de l'association fixe de périmdopril et d'indapamide sur le principal critère d'évaluation étaient similaires chez les patients hypertendus et non hypertendus (34).

Les maladies coronaires sont une conséquence de la dysfonction endothéliale et de l'athérosclérose. Les résultats de l'étude EUROPA ont fourni des preuves de l'efficacité du périmdopril en prévention secondaire chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable. Des patients avec une maladie coronarienne avérée et bien documentée, mais sans HTA non contrôlée ou insuffisance cardiaque ($n=12.218$), ont reçu, de manière randomisée, du périmdopril ou un placebo, en plus d'autres traitements préventifs standards (β -bloquants, hypolipémiants et agents antiplaquettaires). Après 4,2 ans, en moyenne, on observait une diminution significative de 20 % du principal critère d'évaluation (mortalité d'origine CV, IDM non mortel ou arrêt cardiaque réanimé) en faveur du périmdopril ($p < 0,001$) (35, 36). Comme mentionné ci-dessus, les IEC ne sont pas efficaces de manière égale contre les maladies cardiovasculaires. Dans ce cadre, les observations de l'étude PERTINENT montrent que les résultats de l'étude EUROPA peuvent être attribués, au moins partiellement, à l'action restauratrice du périmdopril sur la fonction endothéliale et à l'inhibition du continuum physiopathologique délétère (26).

Bien que l'abaissement de la PA soit une prévention primaire efficace chez le patient hypertendu, les risques d'AVC et d'événements CV majeurs sont plus élevés chez le patient souffrant d'une maladie vasculaire cérébrale déjà

installée. L'étude PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) fut la première étude à grande échelle sur le rôle de l'inhibition de l'ECA en prévention secondaire de l'AVC chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire cérébrale. Les patients ($n=6.105$), présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT (accident ischémique transitoire), ont reçu, de façon aléatoire, un traitement à base de périmdopril ou un placebo en plus de leur traitement standard. Il n'y avait pas de critères tensionnels pour l'entrée dans l'étude, bien que les patients avec une HTA non contrôlée pouvaient recevoir des antihypertenseurs autres que des IEC. Après 3,9 ans en moyenne, la réduction relative du risque (RRR) d'AVC était de 28 % dans le groupe recevant un traitement à base de périmdopril par rapport au groupe placebo ($p = 0,0001$). Le traitement à base de périmdopril s'accompagnait également d'une diminution de 27 % du nombre d'événements CV majeurs (IDM non mortel ou décès dû à une maladie CV) et d'une diminution de 38 % du nombre d'IDM non mortel (37, 38). L'étude PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) a montré que le remodelage du ventricule gauche (VG) survient après un IDM chez les patients âgés avec une fonction VG préservée et que le périmdopril peut empêcher ces modifications. Après 12 mois, le principal critère d'évaluation composite, incluant le décès, l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque et le remodelage du VG, montrait une réduction relative du risque de 38 % en faveur du périmdopril ($p = 0,001$) (39).

Bien que l'insuffisance cardiaque représente l'un des stades terminaux du continuum

CV, une prise en charge efficace des patients à ce stade peut encore améliorer le pronostic. L'étude PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) a été conçue pour mieux comprendre les effets de l'inhibition de l'ECA dans l'insuffisance cardiaque diastolique. Les patients (n = 870), âgés de plus de 70 ans et avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque diastolique, ont reçu, de manière aléatoire, du périndopril ou un placebo, en plus du traitement standard. Après un an, le taux d'événements était inférieur à celui attendu et a réduit la puissance statistique de l'étude, mais le périndopril révélait toujours une nette tendance à diminuer les principaux critères d'évaluation (mortalité toutes causes confondues, hospitalisation non programmée en lien avec une insuffisance cardiaque avec un suivi minimum de 1 an) (40).

CONCLUSION

Une des priorités en prévention CV est de corriger/atténuer la dysfonction endothéliale, moteur du continuum CV. Le déséquilibre de l'homéostasie de l'endothélium dépendant de la balance AT2I – BDK favorise l'athérosclérose et les thromboses. Tous les médicaments CV ne sont pas capables d'inverser la dysfonction endothéliale et les anomalies structurelles vasculaires. En ce qui concerne les inhibiteurs du SRA, les IECs paraissent supérieurs aux sartans de ce point de vue, compte tenu de leurs effets sur la BDK, même si ceux-ci peuvent entraîner des manifestations indésirables comme une toux irritative (41). Parmi les IECs, le périndopril agit tant sur les aspects moléculaires et fonctionnels de la dysfonction endothéliale que sur la rigidité artérielle. Il produit les effets les plus puissants sur la BDK, ce qui peut expliquer, au moins en partie, l'efficacité documentée de ce médicament dans la prévention et le traitement des maladies CV.

BIBLIOGRAPHIE

- Furchgott RF, Zawadzki JV.— The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, **288**, 373-376.
- Lüscher TF, Barton M.— Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*, 1997, **20**, II3-II10.
- Lerman A, Zeiher AM.— Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, 2005, **111**, 363-368.
- Watanabe T, Barker TA, Berk BC.— Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension*, 2005, **45**, 163-169.
- Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, et al.— Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest*, 2002, **82**, 747-756
- Arenas IA, Xu Y, Lopez-Jaramillo P, et al.— Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **286**, C779-C784.
- Li DY, Zhang YC, Philips MI, et al.— Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res*, 1999, **84**, 1043-1049.
- Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al.— Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation*, 1993, **87**, 1969-1973.
- Kossmann S, Hu H, Steven S, et al.— Inflammatory monocytes determine endothelial nitric-oxide synthase uncoupling and nitro-oxidative stress induced by angiotensin II. *J Biol Chem*, 2014, **289**, 27540-27550.
- 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.
- Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M.— The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, **21**, 92–96.
- Kuhr F, Lowry J, Zhang Y, et al.— Differential regulation of inducible and endothelial nitric oxide synthase by kinin B1 and B2 receptors. *Neuropeptides*, 2010, **44**, 145–154.
- Su JB.— Kinins and cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*, 2006, **12**, 3423-3435.
- Su JB, Hoüel R, Héloire F, et al.— Stimulation of bradykinin B(1) receptors induces vasodilation in conductance and resistance coronary vessels in conscious dogs: comparison with B(2) receptor stimulation. *Circulation*, 2000, **101**, 1848-1853.
- Su JB.— Different cross-talk sites between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, **15**, 319-328.
- Taddei S, Bortolotto L.— Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, **16**, 309-321.
- Baudin B, Berard M, Carrier JL, et al.— Vascular origin determines angiotensin I-converting enzyme expression in endothelial cells. *Endothelium*, 1997, **5**, 73–84.
- Taddei S, Versari D, Cipriano A, et al.— Identification of a cytochrome P450 2C9-derived endothelium-derived hyperpolarizing factor in essential hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**, 508–515.
- Bentley JP, Asselbergs FW, Coffey CS, et al.— Cardiovascular risk associated with interactions among polymorphisms in genes from the renin-angiotensin, bradykinin, and fibrinolytic systems. *PLoS One*, 2010, **5**, e12757.

20. Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, et al.— Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**, 2019–2023.
21. Rahman AM, Murrow JR, Ozkor MA, et al.— Endothelium-derived hyperpolarizing factor mediates bradykinin-stimulated tissue plasminogen activator release in humans. *J Vasc Res*, 2014, **51**, 200–208.
22. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, et al.— Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*, 1998, **97**, 2222–2229.
23. Hansson GK.— Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1685–1695.
24. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S.— Effects of antihypertensive treatment on endothelial function. *Curr Hypertens Rep*, 2011, **13**, 276–281.
25. Viridis A, Neves MF, Amiri F, et al.— Role of NAD(P)H oxidase on vascular alterations in angiotensin II-infused mice. *J Hypertens*, 2004, **22**, 535–542.
26. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al.— Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*, 2007, **577**, 1–6.
27. Goon PK, Boos CJ, Lip GY.— Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab*, 2005, **51**, 531–538.
28. Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C.— Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc Drug Ther*, 2010, **24**, 331–339.
29. You D, Cochain C, Loinard C, et al.— Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: role of antihypertensive agents. *Hypertension*, 2008, **51**, 1537–1544.
30. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al.— Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*, 2006, **48**, 80–86.
31. Bruining N, deWinter S, Roelandt J, et al.— Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/ regression studies. *Coron Artery Dis*, 2009, **20**, 409–414.
32. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al.— ASCOT Investigators. — Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 2005, **366**, 907–913.
33. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.— CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, **113**, 1213–1225.
34. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.— ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829–840.
35. Fox KM.— Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, **362**, 782–788.
36. Scheen AJ, Legrand V.— L'étude clinique du mois. L'étude EUROPA: protection cardio-vasculaire avec le péridopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 713–716.
37. PROGRESS Collaborative Group.— Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, **358**, 1033–1041.
38. Scheen AJ.— Etude clinique du mois. Protection secondaire de l'accident vasculaire cérébral par le péridopril : l'étude PROGRESS. *Rev Med Liege* 2001, **56**, 792–795.
39. Ferrari R.— Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 659–666.
40. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al.— The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2338–2345.
41. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 414–422.

Conflits d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Patrizio Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be