

# UNE NOUVEAU CHALLENGE POUR ANGIOTENSINE II

**SARTANS contre IEC**

*OU LES SARTANS SONT ILS UNIQUEMENT UTILES  
DANS L'HTA*

*ET SEULEMENT SI LES IEC FONT TOUSSER ?*

- Le SRA est un système asservi sous la dépendance du système nerveux végétatif, de la pression artérielle, de la volémie et du contenu en sodium de l'urine primitive.
- Grace à l'appareil juxtaglomérulaire qui permet de conditionner le fonctionnement tubulaire d'aval et la pression intraglomérulaire d'amont.
- Le SRA permet l'adaptation à des situations aussi variées que l'orthostatisme, l'hypervolémie réelle ou relative (insuf. Card.) ou la déplétion hydrosodée.

- L'ancêtre de l'homo-sapiens, de bien avant le paléolithique se nourrissait de fruits et de la chasse. Son régime était riche en potassium et pauvre en sodium... et ses reins étaient adaptés à la situation.
- A partir du néolithique (soit environ 10 000 ans), l'agriculture, puis le sel (pour conserver les aliments) ont fait leur apparition, mais le rein n'a pas eu le temps d'évoluer et continue à éliminer du potassium et à retenir du sodium comme chez les ancêtres...
- La situation ne fait qu'empirer, et l'homme « moderne » continue à fonctionner avec des reins et un SRA préhistoriques... Là est son malheur !

# Pour une bonne compréhension:

## Se souvenir que :

- Le cœur est une pompe qui peut:
  - mal se remplir (IC diastolique)
  - ou mal se vider (IC systolique)
  - est alimentée par les artères coronaires...
- Le rein est:
  - une « passoire à nouilles »
    - retenant les grosses molécules et les cellules,
  - suivie de plusieurs pompes
    - qui réabsorbent tout ce qui est indispensable pour maintenir l'homéostasie du milieu intérieur... (eau et Na par ex.)
    - Comme avec toutes les pompes, avec l'eau on « réabsorbe » aussi des grenouilles ( Urée par ex.)

# 1° ANGIOTENSINE II



## PHYSIOLOGIE

**SARTANS**  
**in vitro**  
**et**  
**chez l'animal.**



(Autres Enzymes)

**Peptides  
Natriurétiques**

ANGIOTENSINOGENE (1-10)

Voie tissulaire

Rénine

(inactifs)

ANGIOTENSINE I

Nep

A(1-7)

Eca

**BRADYKININE**

(inactifs)

**ECA = kininaseII**

ANGIOT.II (1-8)

AIII

AIV(3-8)

AT?

**B1-2**

AT2

**AT1**

AT3?

AT4

VD

Natriurèse  
AntiProlif.

VD

Natriurèse

AT2 like ?  
Mémoire...

Croiss. neurites

**S - VASOPRESSINE - ENDOTHELIN - ALDOSTERONE**

ANGIOTENSINOGENE

Rénine

ANGIOTENSINE I

Eca

ANGIOTENSINE II

BRADYKININE

B1-2

AT2

AT1

NO

ALDOSTERONE

Importance discutée

**b BLOQUANT**

- Chymases
- Cathepsine G
- Elastase

- Tonine
- t-Pa (activ. Tiss. du plasminogène)

(Autres Enzymes» 50%)

ANGIOTENSINOGENE

Rénine

ANGIOTENSINE I

~~Eca~~

ANGIOTENSINE II

IEC

Substance P...  
BRADYKININE

B2 B1

AT2

AT1

NO - PGI2- tPA

ALDOSTERONE

MAIS IL EXISTE  
UN ECHAPPEMENT...

Voie tissulaire

L'inhibition de ECA  
entraîne une  
accumulation  
de bradykinine...

Oedèmes- inotrope +

ANGIOTENSINOGENE

Rénine

ANGIOTENSINE I

Eca

ANGIOTENSINE II

BRADYKININE

B1-2

AT2

AT1

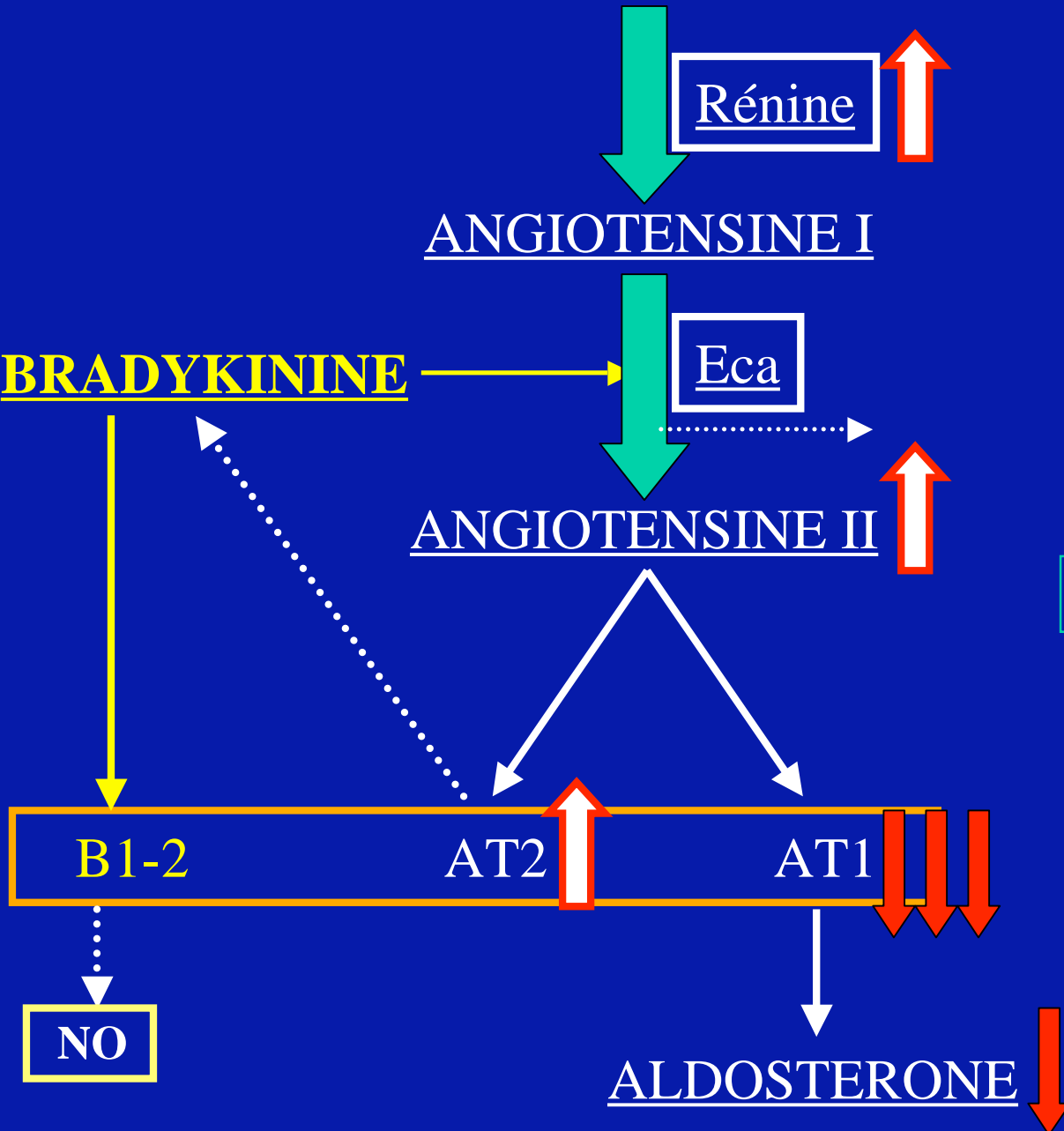
NO

ALDOSTERONE

Le blocage  
des AT1  
entraîne  
une stimulation  
des AT2.

SANS ECHAPPEMENT...

SARTANS



# ANGIOTENSINOGENE

**OMAPATRILAT**

Rénine

## Peptides Natriurétiques

- A (atrial, ANF)
- B (ventric. BNP)
- C (endothélium)

ANGIOTENSINE I

Angiot.(1-7)

**BRADYKININE**

~~Eca~~

~~Nep~~

Pept.inactifs

ANGIOTENSINE II

## Stimulus :

- Distension (Volémie, Natrémie)

**B1-2**

AT2

AT1

**NO**

ALDOSTERONE

## Effets :

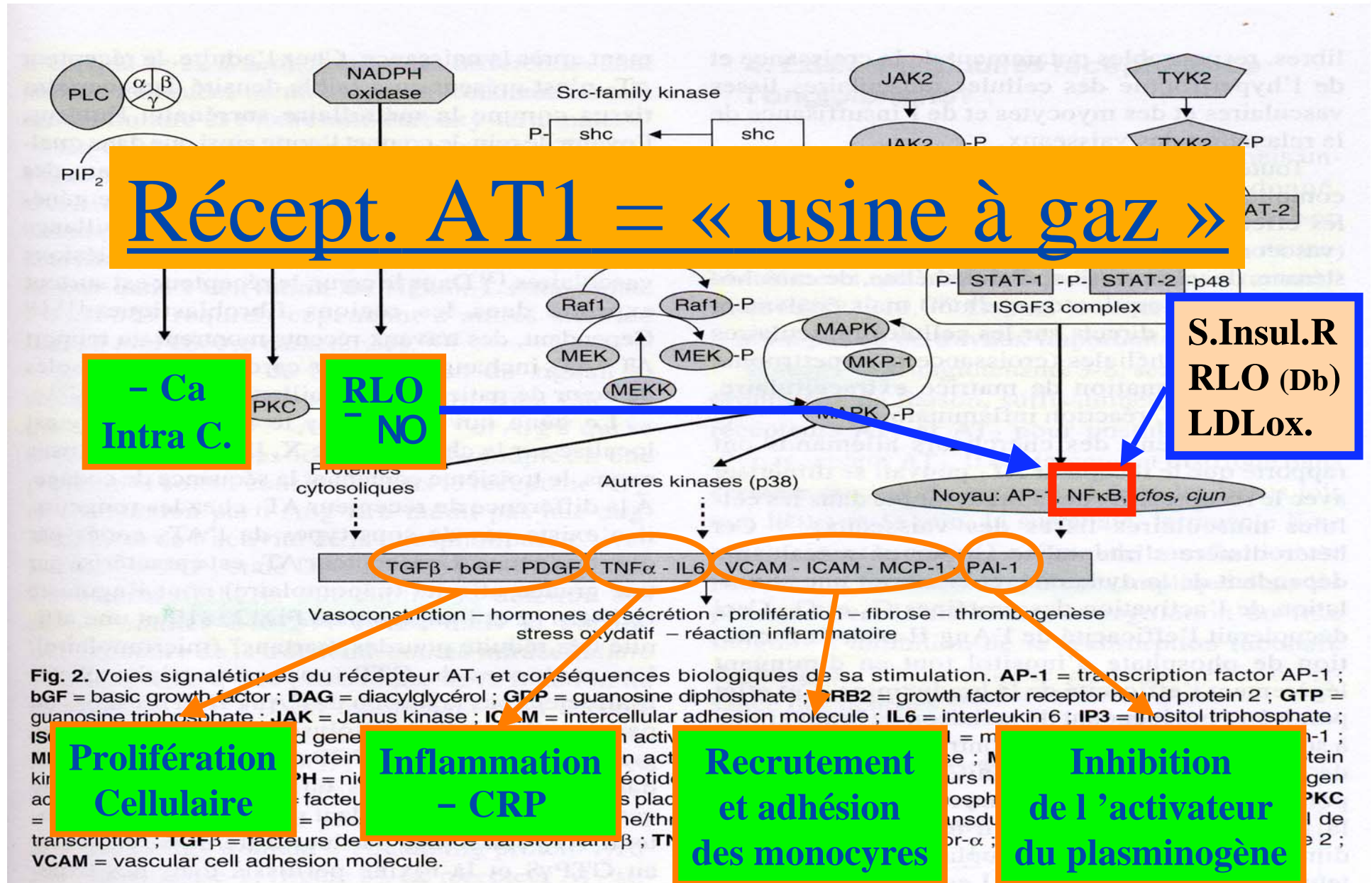
- Vasodilatation
- - Elimination eau, Na
- - Fact. de croissance

# HISTOIRE DE RECEPTEURS D ' AII

- Mise en évidence par hasard fin des années 80 de récepteurs d ' AII différents de ceux déjà connus, suite à une campagne anti- vivisection en Suisse...
- AT1 et AT2 s 'opposent en tout hormis qu 'ils appartiennent à la classe des serpentines.  
Ils activent le système des protéines « G » comme de nombreux autres récepteurs...

**SARALAZINE (pept.) antagoniste non spécifique (et agoniste si rénine basse)**

# MEDIATION ET EFFETS DES AT1



# PARTICULARITES DES AT2

- **Leur quantité augmente dans les tissus lésés;**

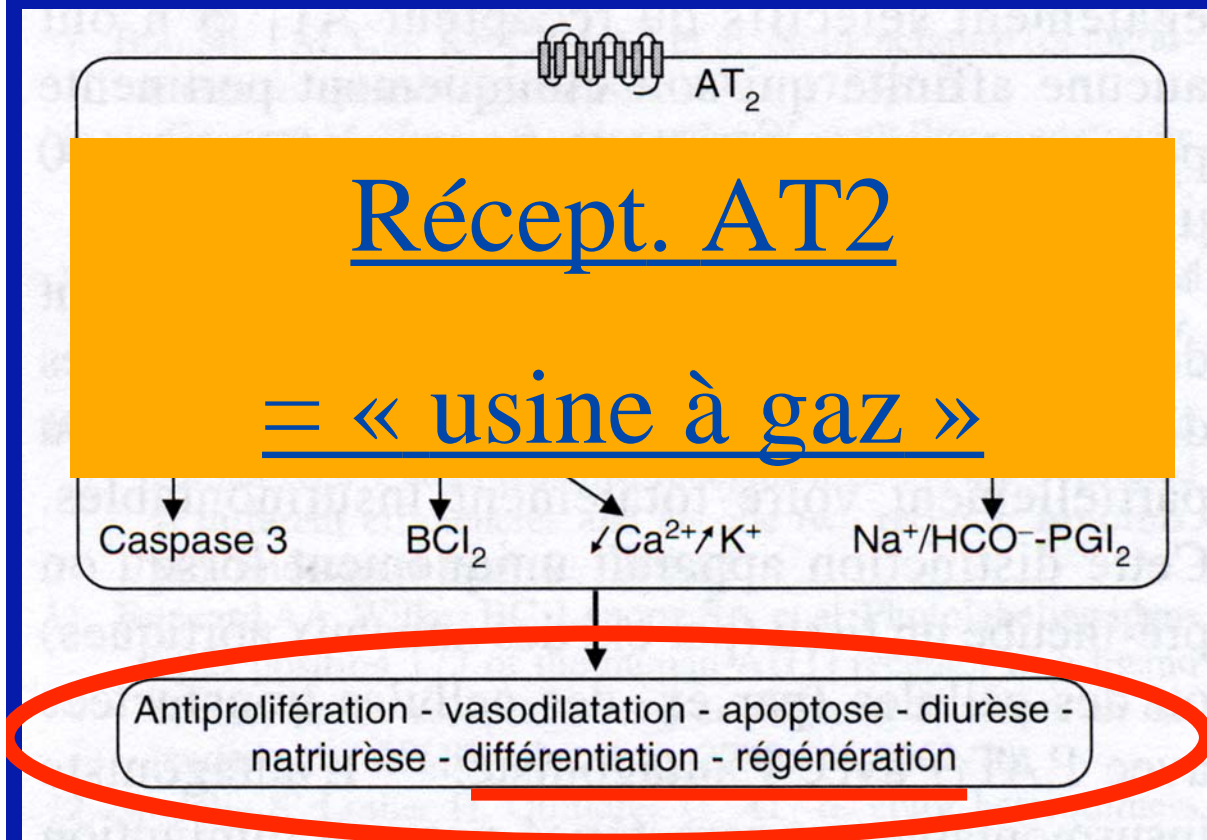
par ex: neurone, idm, insuffisance cardiaque, lésions vasculaires (après cathétérisme...)

sont présents dans le - **Cœur**: oreillettes, myocytes et fibroblastes.

- **Rein**: art rénales, lobaires, arquées.

- **Vaisseaux**: C endothéliales des gros Vx.

- Un peu dans la medullosurrénale et les noyaux gris centraux.



Effets inverses  
des AT1

D'après Marc de Gasparo in DRUGS  
2002 vol 62 special issue 1

Effets de la Bradykinine

Vaisseaux

Reins  
SR

Cœur

Intima  
Media

	AT1	AT2
	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Vasoconstriction</li> <li>-Sécrétion d' Endothéline, et Vasopressine</li> <li>-Active le <math>\Sigma</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Vasodilatation (NO ?)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Réabsorption de Na</li> <li>-Sécrétion d' Aldostérone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<math>\uparrow</math> Natriurèse</li> <li>-Développement des reins et voies urinaires</li> <li>-Production de PGI2, NO et bradykinine rénales</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activité inotrope, chronotrope + , arythmogène</li> <li>-<math>\uparrow</math> Ca intraC, <math>\downarrow</math> K intraC</li> </ul>	<p><i>Normalement absents dans les ventricules</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-<math>\downarrow</math> courant Ca, <math>\uparrow</math> courant K</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hypertrophie, Prolifération CML et myocytes</li> <li>-<math>\uparrow</math> Matrice extraC.</li> <li>-<math>\uparrow</math> Fibrose card. et vasc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antiprolifératif, inhibiteur de croissance C.</li> <li>-<math>\uparrow</math> Apoptose</li> <li>-Différentiation, réparation C.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Formation d' Anions superoxydes</li> <li>-Stimule PAI-1</li> </ul>	

# Genotypes et Expression des AT1 et AT2

## • Il existe un polymorphisme important des gènes codant AT1 (et AT2)

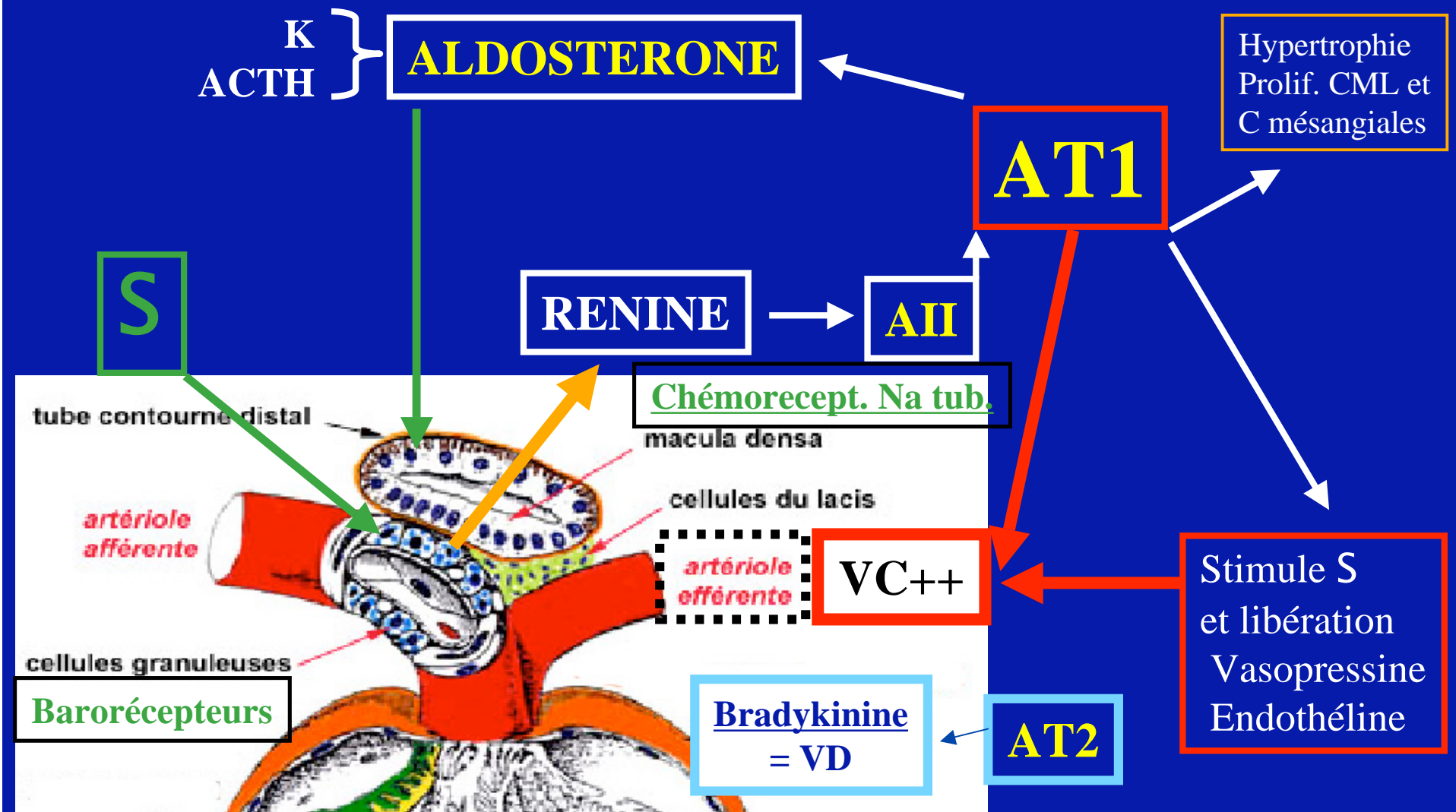
- Certains génotypes d ' AT1 (CC) et de l 'ACE (DD) semblent responsables d 'un risque accru d 'HTA et d 'IDM... Chez le diabétique en particulier...

## • Facteurs modifiant la transcription du gène codant AT1 (dans l 'HTA)

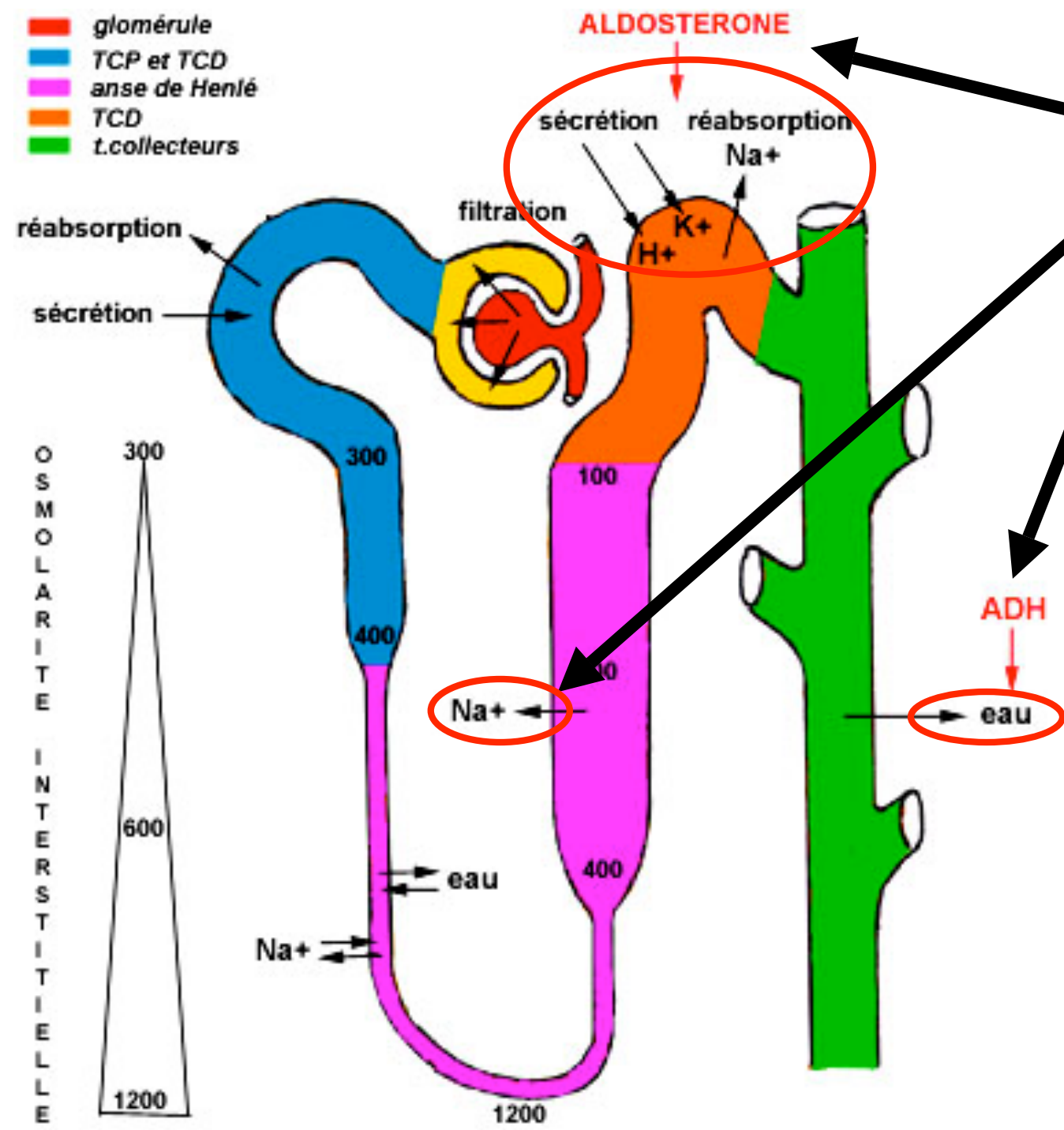
- Vasculaires: - Surcharge Na<sup>+</sup> (AII<sup>-</sup>)<sup>+</sup> AT1 – et inversement...
- Hormonaux: par ex - Insuline<sup>+</sup> AT1 – (cf le Syndrome de résistance à l 'insuline...)
  - Oestrogènes<sup>-</sup> la transcription du gène d 'AT1 (cf la ménopause...)
- L 'Hypercholestérolémie – la transcription des récepteurs AT1 des plaquettes...(athérome)
- Tout ceci reste à préciser en détails...

# ANGIOTENSINE II ET REINS

- L'appareil juxtaglomérulaire règle avant tout localement le Taux de Filtration Glomérulaire (via la P. de filtration et volémie).



- glomérule
- TCP et TCD
- anse de Henlé
- TCD
- t.collecteurs



**AT1**

**- VOLEMIE.**

**Peu d' AT2**

- (Art. de moyen calibre)
- Favorisent la Natriurèse,
- le développement des reins et voies urinaires
- et la production locale de
  - prostaglandine PGI<sub>2</sub>
  - bradykinine
  - et NO rénal
- prolifération C

## Les IEC avec

- Une réduction des effets AT1 et AT2
- + accumulation de Bradykinine = VD (artériole efférente ++)  
+ effet natriurétique...

- VC et -- VD artériole efférente

• **Ont globalement des effets semblables aux Sartans:**

( blocage des AT1 et stimulation des AT2 )  
( - bradykinine, mais dégradée par ACE et - natriurèse.)

- - VC et - VD artériole efférente

**AU NIVEAU RENAL AU MOINS...**

# SARTAN + DIURETIQUE: INTERET ?

- Idem bBloquant ou IEC + Diurétique
- Le Sartan  $\bar{\text{}}$  les résistances périphériques. (~~AT1~~)
- Le diurétique  $\left\{ \begin{array}{l} \bar{\text{}} \text{ la volémie...} \\ \text{et -Rénine et Angiotensine II} \end{array} \right.$
- Effets **additifs** sur la PA et inverses sur la kaliémie.
- Doses plus faibles de chaque produit et réduction des effets secondaires.
- Sensibilise les sujets noirs à l' action du Sartan.

# La Dysfonction Endothéliale est caractérisée par:

1° La perte de la vasomotricité artérielle (NO)

2° Une perméabilité anormale de l'endothélium etc...

-Sous l'influence de divers facteurs tels que:  
LDL oxydés et Angiotensine II par ex...

-Et aboutissant à une HTA  
ou une plaque d'athérome par ex...

**- Les AT1 y jouent un rôle important.**

# AII et HYPERCHOLESTEROLEMIE,DIABETE

## AII et DYSFONCTION ENDOTHELIALE.

- Glomérulosclérose = Athérosclérose = dysfonction endothéliale au départ.
  - Le même phénomène est extrêmement probable dans la néphropathie diabétique.
- Il existe de plus en plus d'arguments en faveur d'une activation locale tissulaire du SRA dans l'hypercholestérolémie et le diabète.

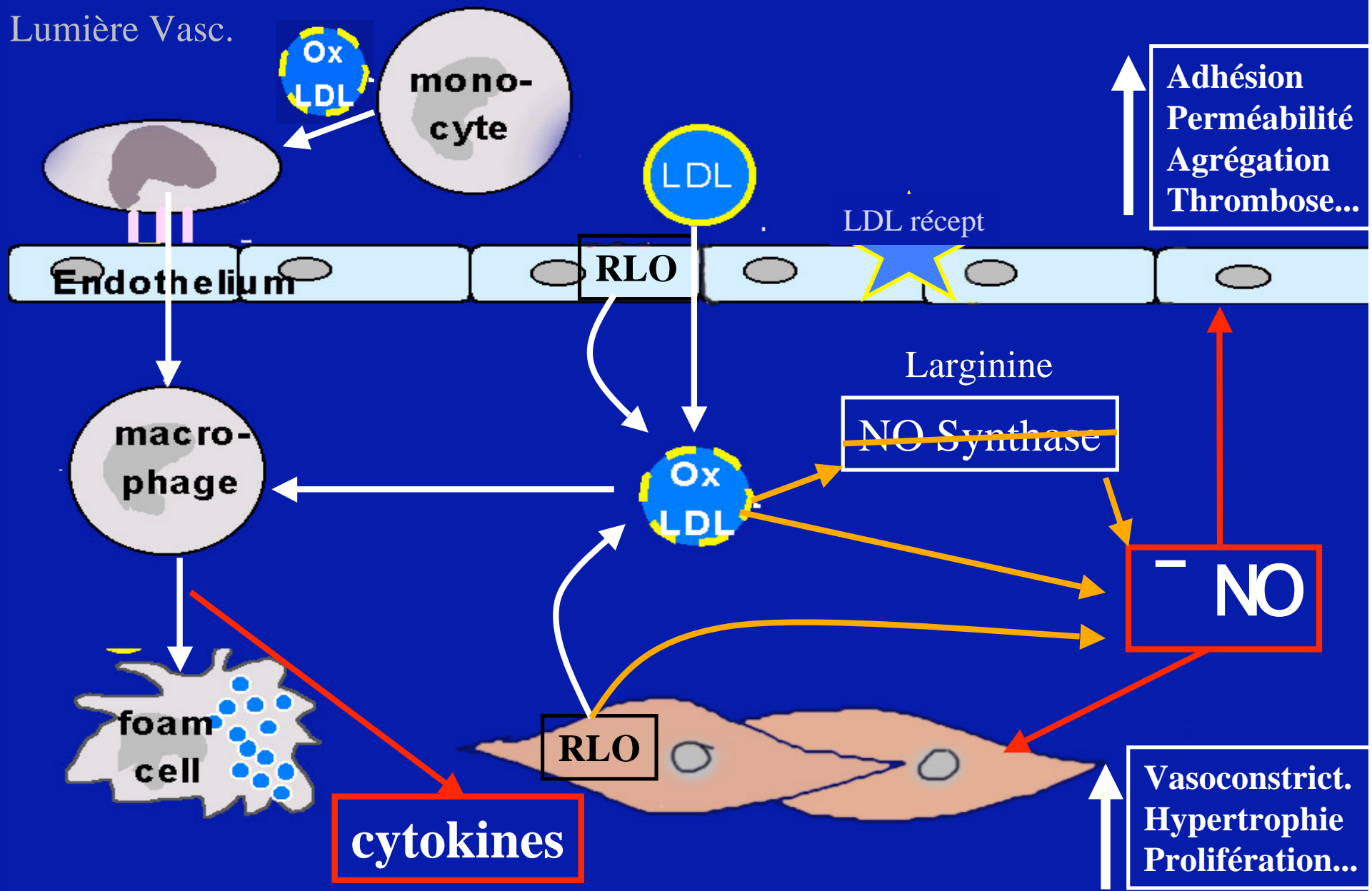
**Par ex:** -AII – les stries lipidiques chez l'homme.

- – de la production d'AII et ACE dans les parois athéroscléreuses.
- L' – du LDL est corrélée à l' – de AII, ACE et AT1...etc.

**In vitro:** - Convergence de tous les travaux: - Les lésions observées sous AII (AT1) sont les mêmes qu'avec le LDLox... Les cytokines libérées sont les mêmes...

- HyperChol. et Diabète ® – LDLox. AT1 ® – récept. de LDLox...
- Regression des lésions athéromateuses sous IEC et Sartans.
- Regression des lésions causées par AII sous Statines...

# DYSFONCTION ENDOTHELIALE et LDL

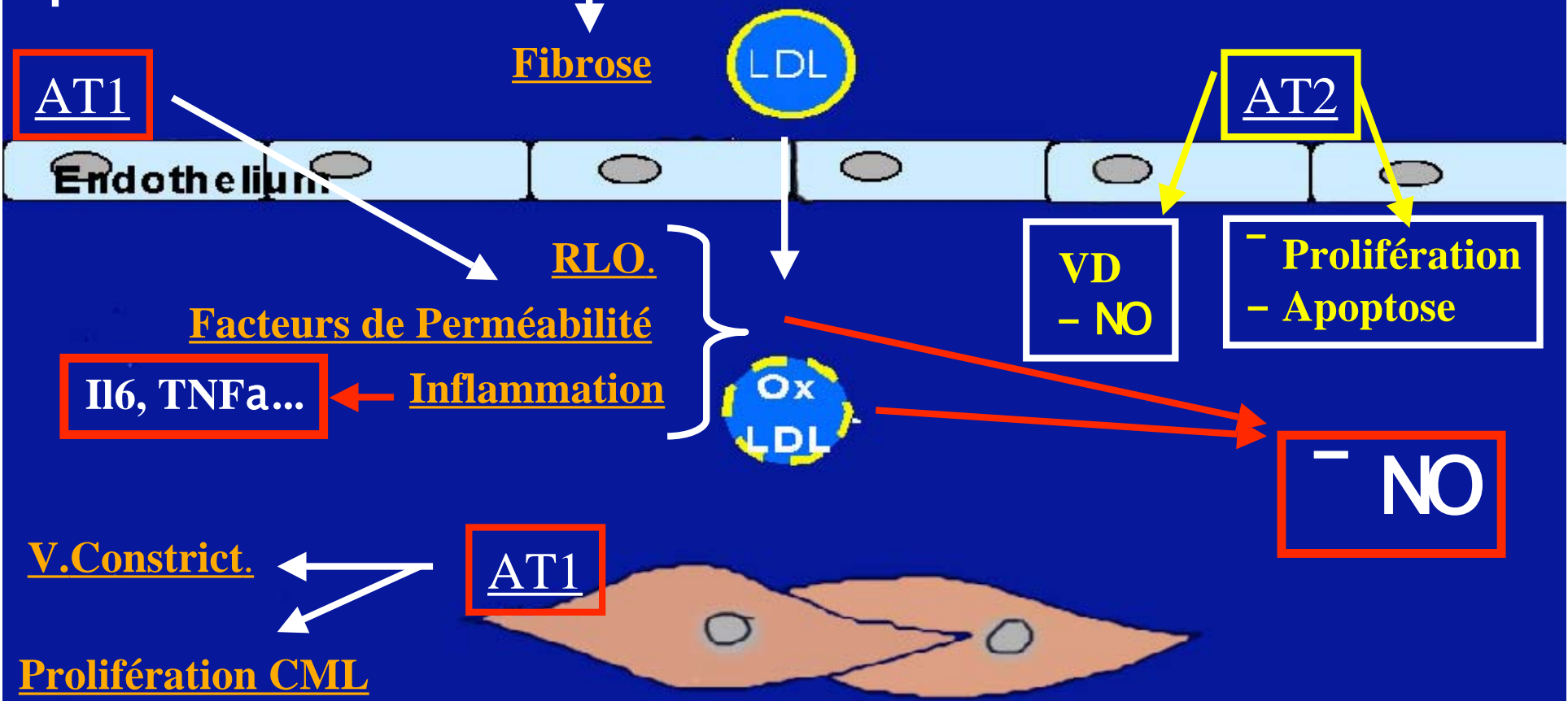


# DYSFONCTION ENDOTHELIALE ET AII

Stimule:- le Sympathique

- la sécrétion de Vasopressine  
d' Endothéline

V.Constrict.



# Hypercholestérolémie et Hyperglycémie et – de l'activité AT1

Vasoconstriction

Prolif. CML

RLO.

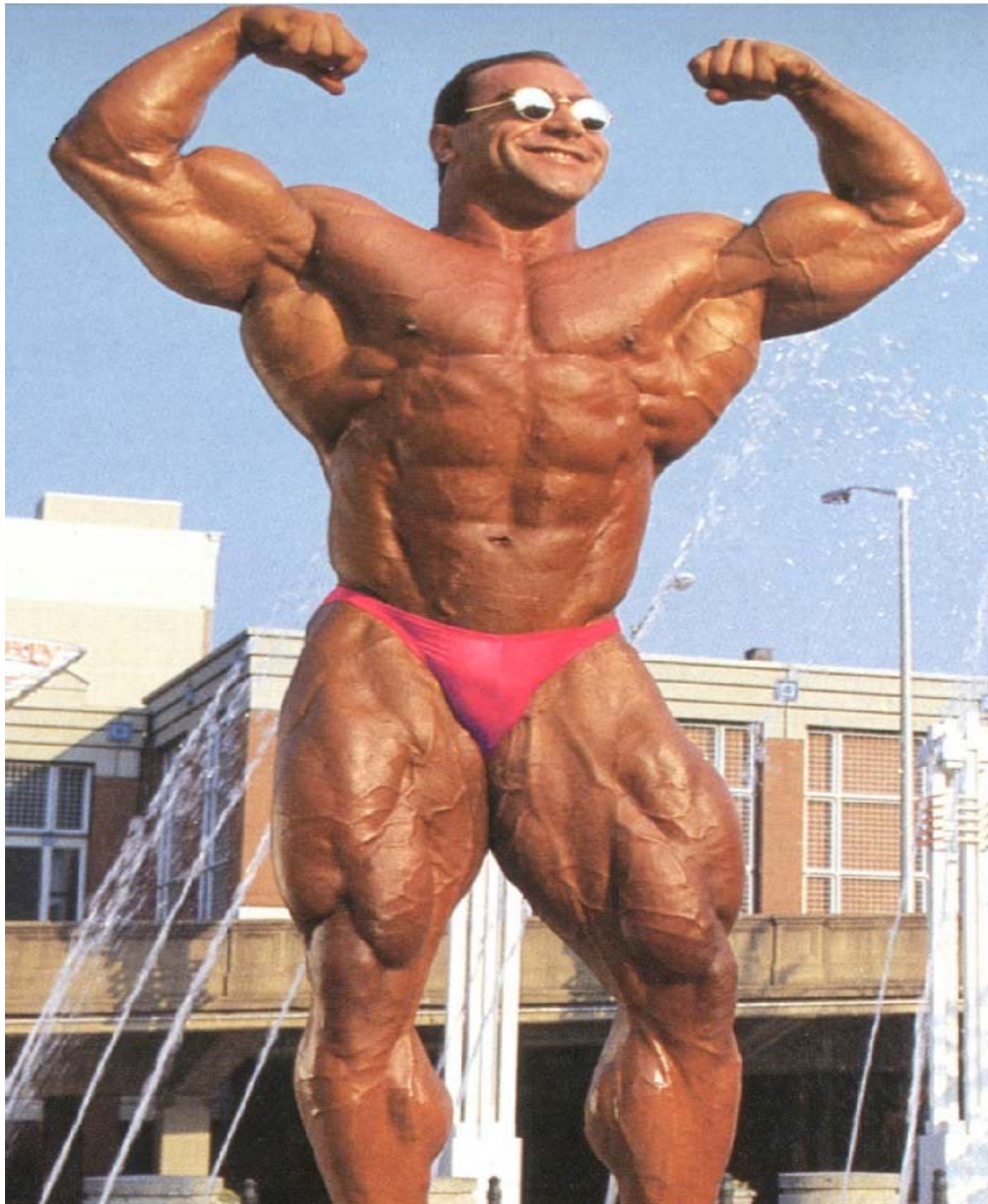
Accumul. de LDLoxydés

HTA

ATHEROME

**Athérosclérose et Glomérulosclérose**





3°

A la rencontre  
du SARTAN

**LES ETUDES  
CLINIQUES**

**SARTANS  
en pratique**

# ANGIOTENSINE II ET HTA

**HTA = la seule AMM pour les Sartans actuellement.**

## • Sartans » IEC

- IEC un peu + efficaces, pas d 'effet rebond. Potentialisation par diurétiques (si rénine <sup>-</sup>)
- Protection rénale, amélioration de la fonction endothéliale...

## • Inconvénients des Sartans: idem IEC;

- HyperK. et risque d 'insuffisance rénale aigue (sténoses rénales, bas débit...),AINS

## • Avantages des Sartans;

- Meilleure tolérance; pas d 'effet brutal, peu de toux, peu d 'oedèmes angioneurotiques (bradykinine). Elimination surtout hépatique...
- Le blocage AT1 est plus efficace/IEC même si le SRA tissulaire est très actif (athéroclérose)

## • Inconvénient des Sartans .

- AUCUNE PREUVE A CE JOUR D 'UNE REDUCTION DE LA MORBI - MORTALITE CARDIOVASCULAIRE A LONG TERME... (Etudes en cours )



# SARTANS et CŒUR.

- 1 - Dans l' HVG: (fact. De risque indépendant)
  - Les résultats avec IEC et Sartans sont comparables et > aux bbloquants,  
mais l'effet est aussi relié à la baisse de PA...(tous les anti-HTA réduisent l' HVG)
- 2 -Dans l'insuffisance cardiaque:
  - On connaît la « redoutable » efficacité des IEC et des **IEC + b-bloquants...**
  - Après les études ELITE (I et II) avec Losartan et surtout de VAL-HEFT (Valsartan Heart Failure Trial: ValS-/Placebo dans l' IC déjà traitée)  
(+ autres essais limités):
- **Globalement:**  $\bar{}$  **MORBIDITE mais non de la MORTALITE / PCB**  
Effets de IEC + Sartan > IEC seul > Sartan seul >> Placebo.
  - Effets non probants actuellement de Sartan + b-bloquant .
  - Effets « néfastes » de IEC + Sartan + b-bloquant .
- Avec l' IEC un bbloq. est préférable ( $\bar{}$  34 % mortalité). Sartan = alternative.

# SARTANS et CŒUR.

- Sous IEC: on observe par ex: une prolifération des capillaires card. ,  
(<sup>-</sup> effets AT1 et AT2 )

Cet effet n 'existe pas sous Sartans (probable stimulation AT2 avec effet antiprolifératif).

- **Il existe de plus en plus d 'arguments en faveur de la stimulation des AT2 sous Sartans dans l 'insuffisance cardiaque et le post IDM.**

## Les études en cours ou non encore publiées:

- **IDM:** VALIANT (ValS/captopril) -OPTIMAAL ( LoS/capt.)
- **IC morbimortalité:** CHARM (CandeS/Pcb) -TRANSCEND (TelmiS/Pcb)
  - ONTARGET (TelmiS/ Ramipil/les deux) chez sujets à haut risque...
- **HTA HVG morbimortalité:** VALUE (ValS/Amlodipine) LIFE (LoS/Atenolol)...
- **HTA et Démence chez le sujet >70 ans:** SCOPE (CandeS/Pcb)
- **DIABETE:** ABCD-2V (ValS/Pcb).DETAIL (TelmiS/Enalapril)

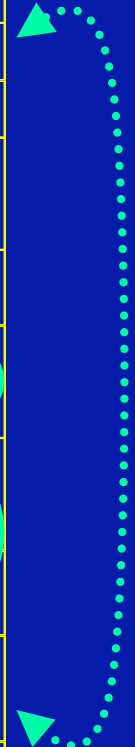
# PRESCRIPTION DES SARTANS

• Une méta-analyse de 43 études/Placebo a montré que la baisse de PA était équivalente avec les différents Sartans (Collin et al am.J. Hypertens.2000;13;428-26).

## • Précaution de prescription (idem IEC).

- Déplétion Na - Hypovolémie- ICG ® risque d 'hypotension et d 'Insuf.Rénale Aiguë...
- **AINS et Aspirine** (>3g/j): risque d 'ICG et IRA....
- **Insuff.Hépat**, Cirrhose,cholestase: risque si métabolisme Hép. et élim. Biliaire exclusive...
- **Lithémie**, et risque d 'hyperkaliémie...( idem IEC)
  
- Il existe pour tous les Sartans une relation effet/dose terminée par un plateau....  
® il est inutile de dépasser les doses recommandées...  
par ex: Tareg°80 + Thiazide12,5 mg est plus efficace que Tareg°160.
- PS: La rénine est habituellement basse chez le noir... (Efficacité réduite...)

	<u>CandeS-</u> Atacand- Kenzen	<u>EproS-</u> Teveten	<u>IrbeS-</u> Aprovel	<u>LoS-</u> Cozaar	<u>TelmiS-</u> Micardis - Pritor	<u>ValS-</u> Tareg- Nisis
<b>Liaison aux Prot.</b>	>99%	98%	96%	99%	>99%	95%
<b>Vol. de Distribution (l)</b>	6	13	70	34	500	17
<b>? vie terminale (h)</b>	9	7	13	8	24	9
<b>Caractère Insurmontable</b>	oui	<del>non</del>	oui	Oui Exp3174	oui	oui
<b>Prodrogue</b>	<del>oui</del>			<del>oui 14%</del>		
<b>Métabolisme</b>	=<10% CYP2C9	20% Glyc.Conjug	<del>++ CYP2C9</del>	14% ?	++ Glyc.Conjug	non
<b>Elimination U</b>	33%	7%	20%	35%	<del>&lt;1%</del>	30%
<b>Elimination Bile</b>	66%	80%	80%	58%	Débit.Hép 1500ml/mn	70%
<b>Clearance P . Tot .ml/mn</b>	24	130	.160	600 50 métab.	1000	33
<b>Adapt. Poso. Sujet &gt;75 ans</b>	<del>Début 4mg/j</del>	non	<del>Début 75mg/j</del>	non	non	non
<b>Particularité</b>		<del>2 prises/j</del>		Sel de K M.A. 44% uricosurie	<del>USO Cmx F&gt;H</del>	
<b>Dosages mg</b>	4,8,16	300	75,150, 300	50	40,80	40,80, 160
<b>Association Thiazidique.</b>	Cokenzen (8,16) Hytacand		Coaprovel (150,300)	Hyzaar (50,12.5) Fortzaar	Micardis plus	Cotareg (80,12.5) Nisisco



<b>IEC</b>	<b>% Fix. à Alb.</b>	<b>? vie d' accumul.</b>	<b>Métabolisme</b>	<b>Elimi- nation</b>	<b>Précautions si clear. A créat &lt; à ml/mn</b>	<b>AMM</b>
Captopril LOPRIL°	<b>30%</b>	Elimin = 2H	50 %	<b>U 95%</b>	<b>&lt; 40</b>	HTA IC IDM
Lisinopril ZESTRIL°	<b>0</b>	12 H	NON	<b>U 100%</b>	<b>&lt; 70</b>	HTA IC IDM
<b>Hydrolyse</b>	<b>en</b>	<b>métabolites</b>	<b>actifs</b>			
Enalapril RENITEC°	<b>55%</b>	11 H	100%	<b>U 100%</b>	<b>&lt; 80</b>	HTA IC
Benazipril CIBACENE°	<b>95%</b>	11 H	100%	<b>U 100%</b>	<b>&lt; 40</b>	HTA
Quinapril ACUITEL°	<b>97%</b>	2 H élim 26 H	100%	<b>U 70%</b> <b>H 30%</b>	<b>&lt; 40</b>	HTA
Fozinopril FOZITEC°	<b>97%</b>	12 H	100%	<b>U 50%</b> <b>H 50%</b>	<b>NON</b>	HTA IC
Ramipril TRIA TEC°	<b>50%</b>	15 H	100%	<b>U 50%</b> <b>H 50%</b>	<b>NON</b>	HTA IDM
Perindopril COVERSYL°	<b>30%</b>	24 H	100%	<b>?</b>	<b>?</b>	HTA IC <sub>33</sub>

	<u>CandeS-</u> Atacand- Kenzen	<u>EproS-</u> Teveten	<u>IrbeS-</u> Aprovel	<u>LoS-</u> Cozaar	<u>TelmiS-</u> Micardis - Pritor	<u>ValS-</u> Tareg-Nisis
<b>Biodisponibilité</b>	<b>40%</b>	?	<b>70%</b>	<b>33%</b>	<b>50%</b>	<b>23%</b>
<b>Vol. de Distribution (l)</b>	6	13	70	34	500	17
<b>? vie élimination (h)</b>	9	7	13	8	24	9 ?
<b>Antagoniste compétitif</b>	non	?	oui	oui	non	oui
<b>Caract. insurmontable</b>	oui	non	oui	Oui-métab	oui	oui
<b>Prodrogue</b>	oui			oui 14%		
<b>Métabolisme</b>	=<10% CYP2C9	20% Glyc.Conjug	++ CYP2C9	14% ?	++ Glyc.Conjug	<b>non</b>
<b>Elimination U / Bile</b>	<b>33/66</b>	<b>7/80</b>	<b>20/80</b>	<b>35/58</b>	<b>&lt;1/99</b>	<b>30/70</b>
<b>Clear. P . Tot .ml/mn</b>	24	130	.160	600/50m	1000	33
<b>Efficacité max semaines</b>	4	?	5	4,5	6	3
<b>% patients répondeurs</b>	16mg-55%	?	300mg-59%	50mg-52%	80mg-63%	80mg-75%
<b>Adapt. Poso. &gt;75 ans</b>	4mg/j	non	75mg/j	non	non	non
<b>Particularité</b>		2 prises/j		Sel de K M.A=14% uricosurie	UGD Cmx F>H	
<b>Dosages mg</b>	4,8,16	300	75,150, 300	50	40,80	40,80,160
<b>Association Thiazidique.</b>	Cokenzen (8,16) Hytacand		Coaprovel (150,300)	Hyzaar (50,12.5) Fortzaar	Micardis plus	Cotareg (80,12.5) Nisisco

## Sartans: Encore Bien des Inconnues...

- Absence d 'effet rebond à l 'arrêt brutal malgré l 'accumulation d 'angiot.II (réduction des AT1 ?)
- Réduction des AVC: rôle probable des AT2 cérébraux et du NO ?
- Action sur la rigidité artérielle (vieillesse), dans l 'athérome ?
- Rôle dans l 'insuffisance card., le post-IDM, le remodelage ventric...
- Tous les Sartans sont-ils égaux entre eux ? (cf Ca-bloqueurs, bbloq.)
- Place de plus en plus importante de la génétique...
  - Mais il existe tout autant d 'inconnues concernant les IEC (utilisés depuis plus de 20 ans)...

# CONCLUSION

## INTERET des SARTANS

+++ chez:

- Femme ménopausée,
- Sujet âgé (tolérance)
- Obèse et Diabétique
- ... dans toute HTA (JNC VI)  
surtout si albuminurie...

= le TRT le moins interrompu à 1 an aux USA devant IEC et

Bbloq.

## Sartans bibliographie

L 'essentiel concernant les sartans se trouve dans:

- Rôle des récepteurs AT1/AT2 de l 'angiotensine II dans les maladies cardiovasculaires.  
Revue d 'actualité. Drugs 2002, vol62, Special Issue1 (pp 1-64).
- Communications faites lors du congrès de l ' ESH (Malte nov. 2002)  
« A new dawn in cardiovascular protection » ( Blocage récept. AT1)
- VIDAL.
- Folia Août 1999 Article Variabilité dans le métabolisme des médicaments due au cytochrome P450. [http://www.cbip.be/fovia\\_Fr/1999/F26F08A.htm](http://www.cbip.be/fovia_Fr/1999/F26F08A.htm)
- Institut Pasteur  
COURS D'IMMUNOLOGIE GÉNÉRALE ET D'IMMUNOPHYSIOLOGIE  
DES INFECTIONS ( Cytokines)
- « Grandes Etudes » publiées, et résumées dans la presse cardiologique.
- Encyclopédie pratique du cœur. ed PFIZER vol3 . Chap: « Les IEC » P. de Groote,  
« Les Sartans » P.-V. Ennezat, A. Cohen-Solal + biblio...
- Le SRA et la progression de l 'insuffisance rénale Ph. Zaoui et al.  
Pathologie Science ed J. Libbey Eurotext oct 1997

# Le Cytochrome CYP 2C9 QUID ?

- Le cytochrome P450 a en fait un grand troupeau:
  - qui sert à oxyder des pro-oncogènes en oncogènes...  
et des médicaments... etc.
- Dans le troupeau P450,il existe:
  - de nombreuses familles: ex: CYP 2
  - des sous-familles.....ex: CYP 2C
  - et des isoenzymes... .....ex: CYP 2C9

CYP2C9	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
	<b>AINS</b> Phénytoïne (Dilantin°) Warfarine Fluvastatine Irbesartan (Aprovel°)...	Nifedipine	Barbituriques Rifampicine



• **Etude SCOPE** (Prague juin/2002 Société européenne et internationale d'HTA)

-SCOPE= « Study on Cognition and Prognosis in Elderly »

-4964 patients inclus >60 ans. Méthodologie critiquable ( placebo, MMSE)

La réduction de » 30% des AVC  
sous IEC, Sartans, et Statines ne  
dépend pas que  
de la TA et du Cholestérol !

Pour les sartans le rôle des AT2 cérébraux est fortement suggéré...  
Cf la dysfonction endothéliale et ses conséquences...

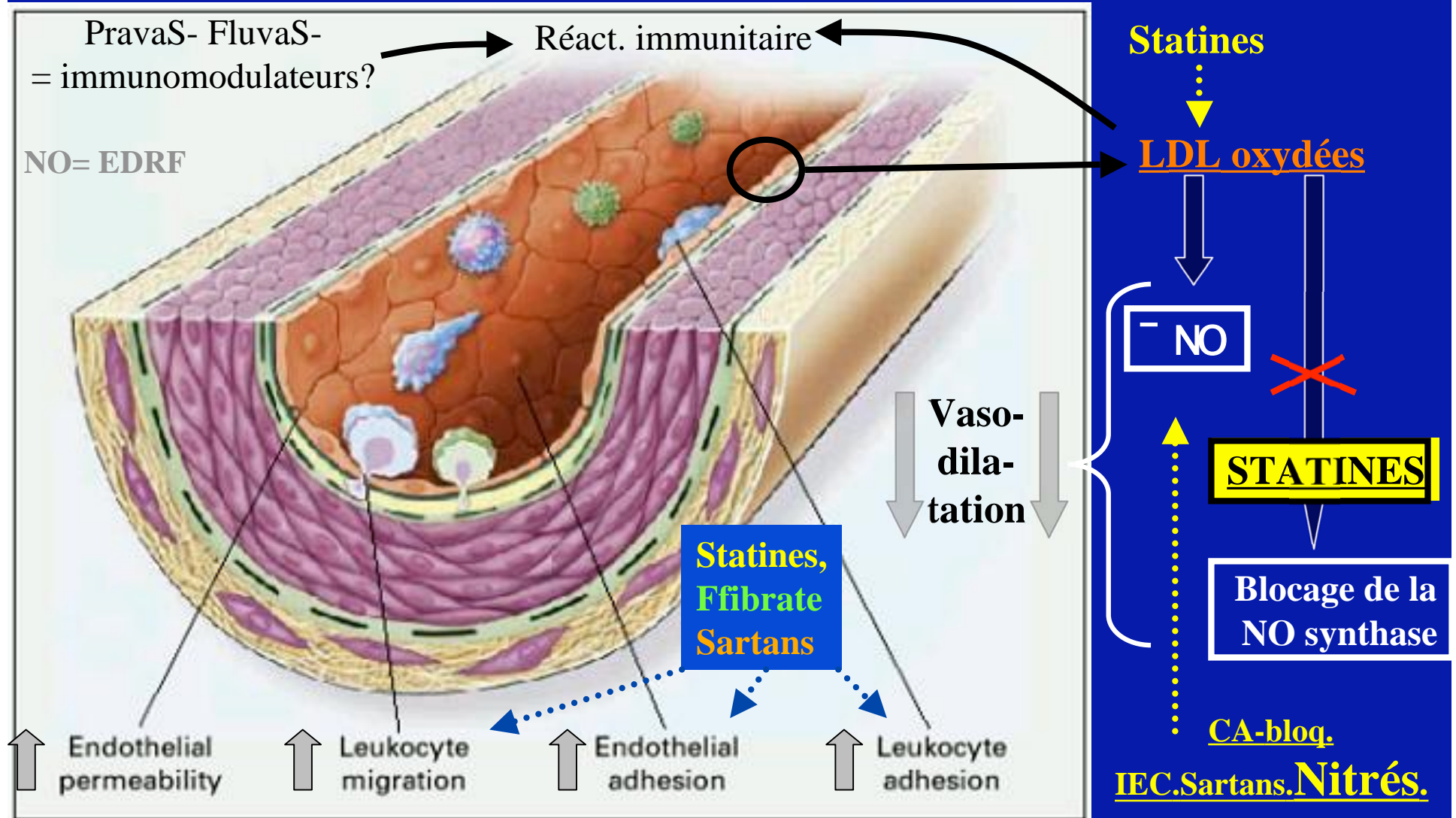
• **Etude**

Périne

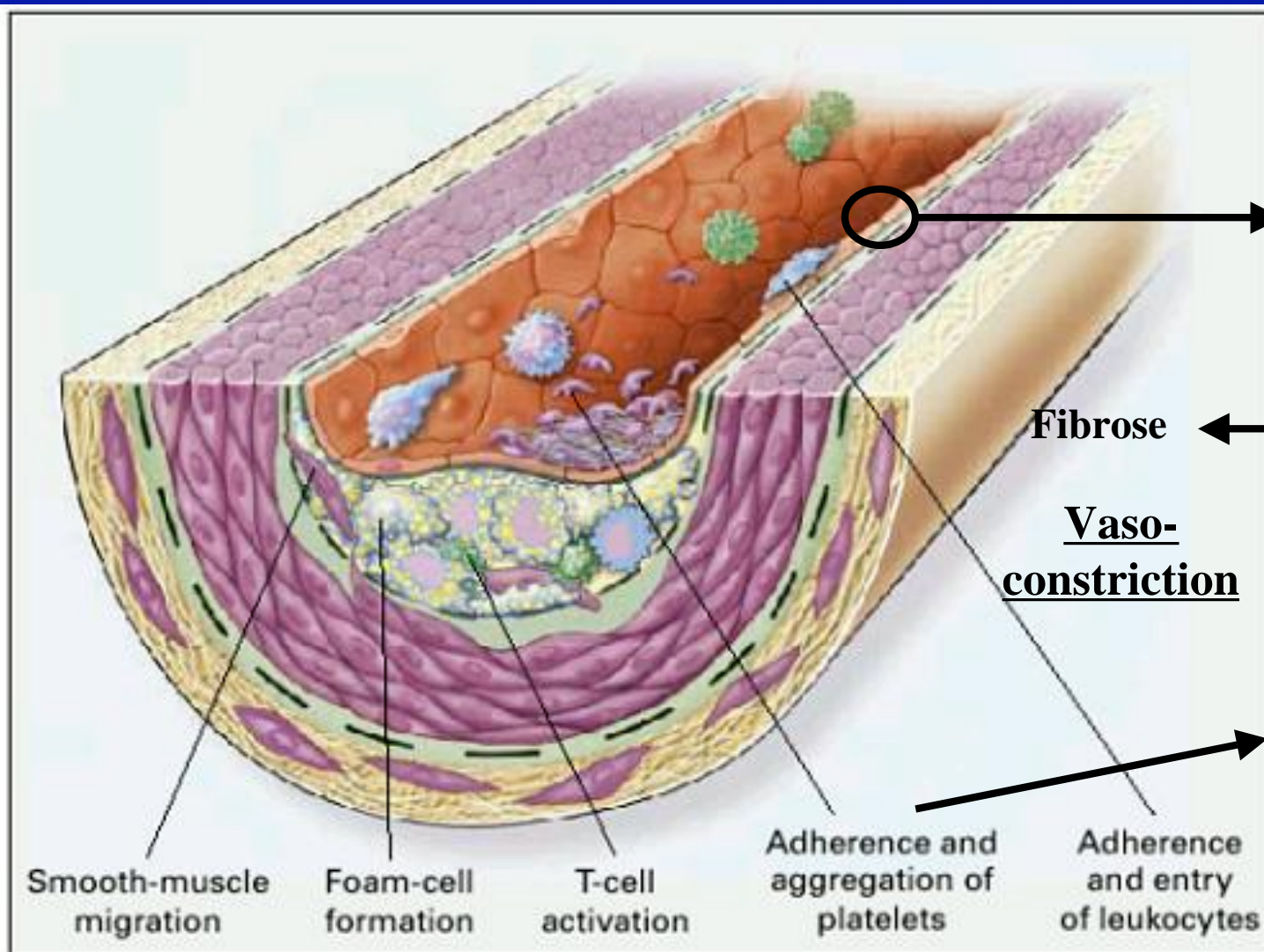
**La diminution de 25 à 40% des AVC sous statines** (méta-analyse) est  
peut être autant liée aux effets pléiotropes qu'à la  $\downarrow$  du LDL...(cf HPS )

# La première étape du processus inflammatoire de l'athérosclérose est la **dysfonction endothéliale** (d'après Ross N Engl J Med; 1999).

Rôle de : LDL oxydés, Radic. Libres, Inflammation, Infection, Fact. mécaniques, PCR...



Les conséquences de l'inflammation sont l'accumulation de lymphocytes T et macrophages dans la paroi artérielle, la formation de cellules spumeuses, des modifications de la perméabilité endothéliale et des modifications de l'adhésivité plaquettaire (d'après Ross).



(IEC)

Sartans

– sensibilité à angiotensine II

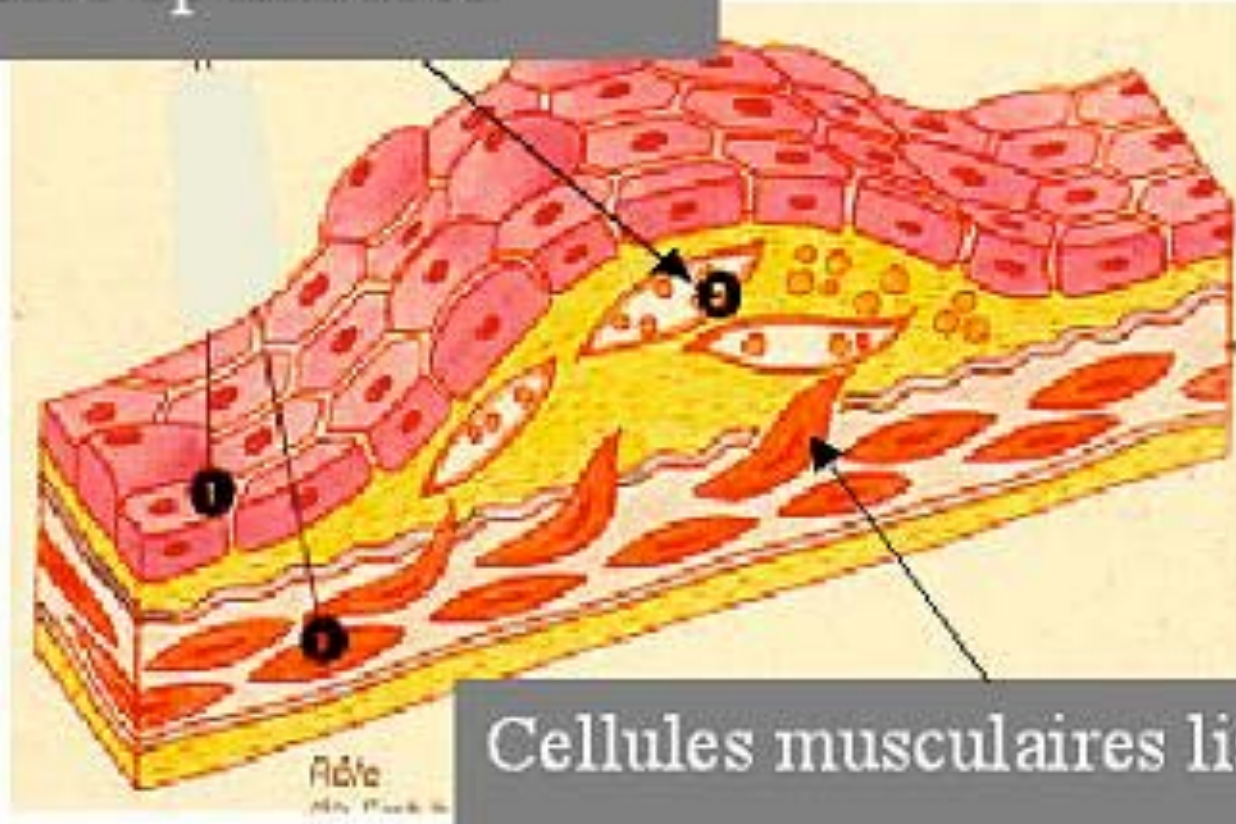
– Endothéline 1

FFibrate

– PDGFactor

Sartans

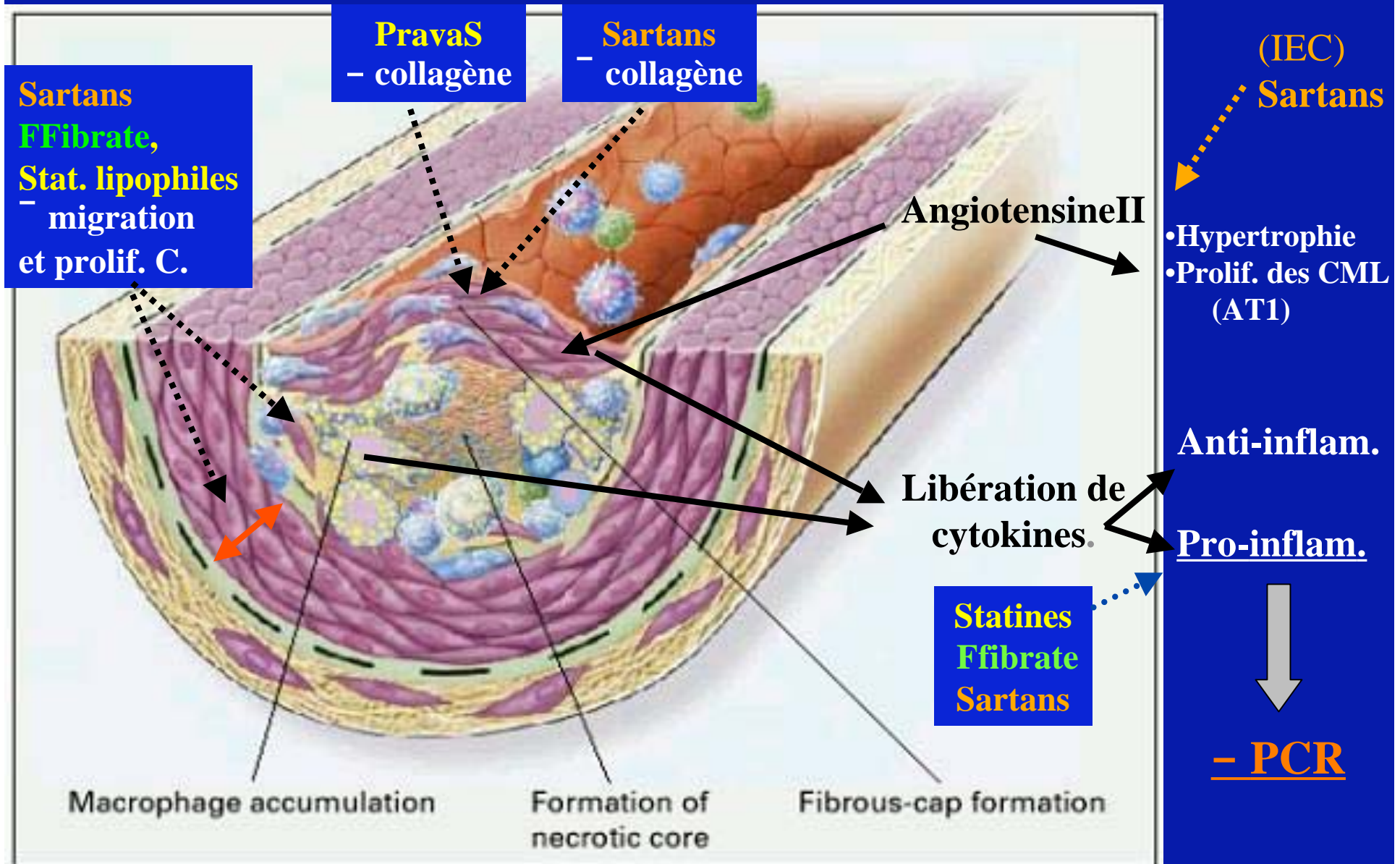
## Cellules spumeuses



## Cellules musculaires lisses

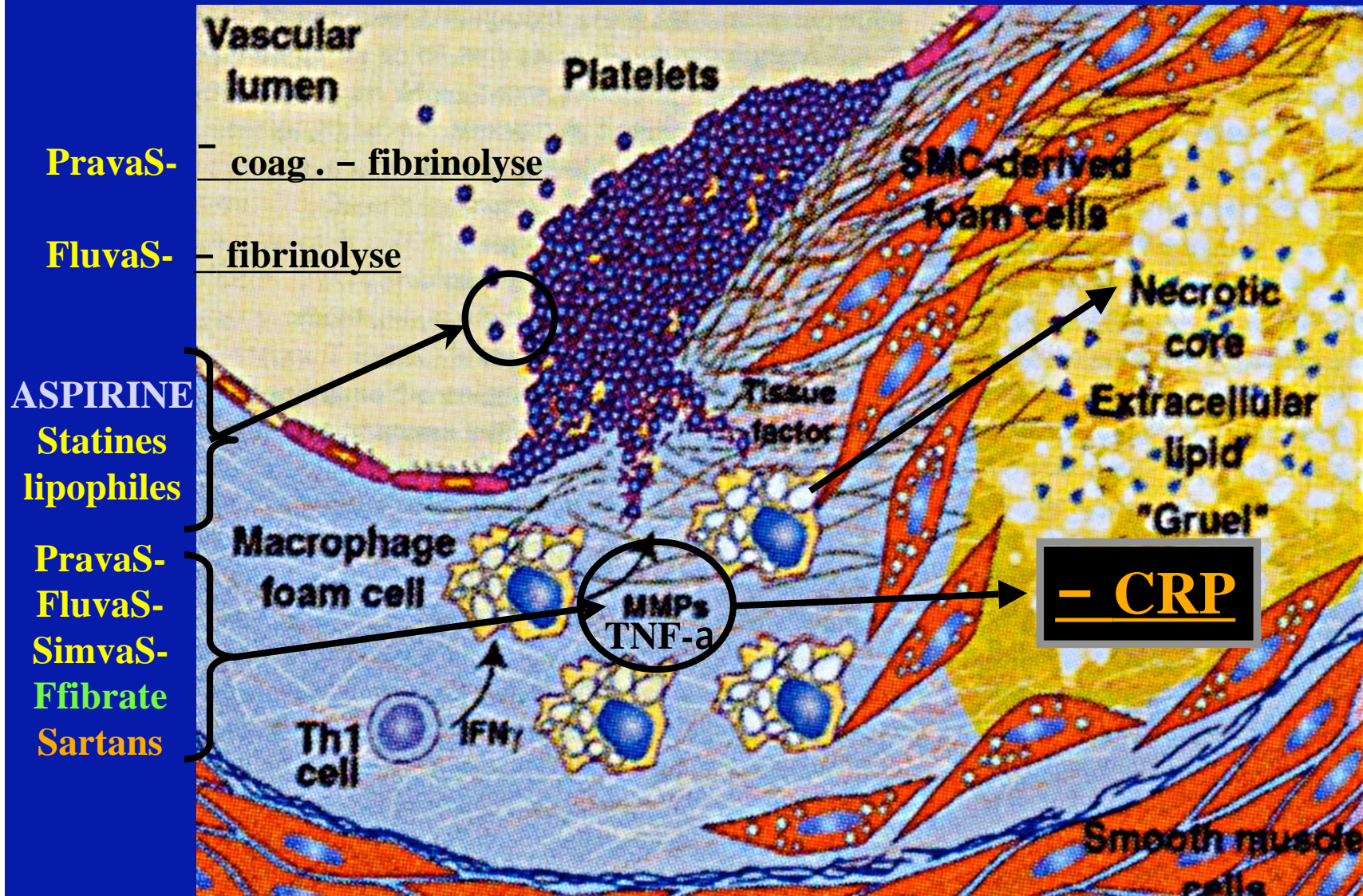
La cellule spumeuse est un macrophage ou une cellule musculaire lisse ayant migré dans l'intima et chargée d'esters de cholestérol.

Les cellules spumeuses forment un centre nécrotique recouvert par la chape fibreuse, riche en cellules musculaires lisses sécrétant du collagène (d'après Ross).



Le centre nécrotique est la conséquence de l'accumulation de lipides, macrophages, de l'activité protéolytique et de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

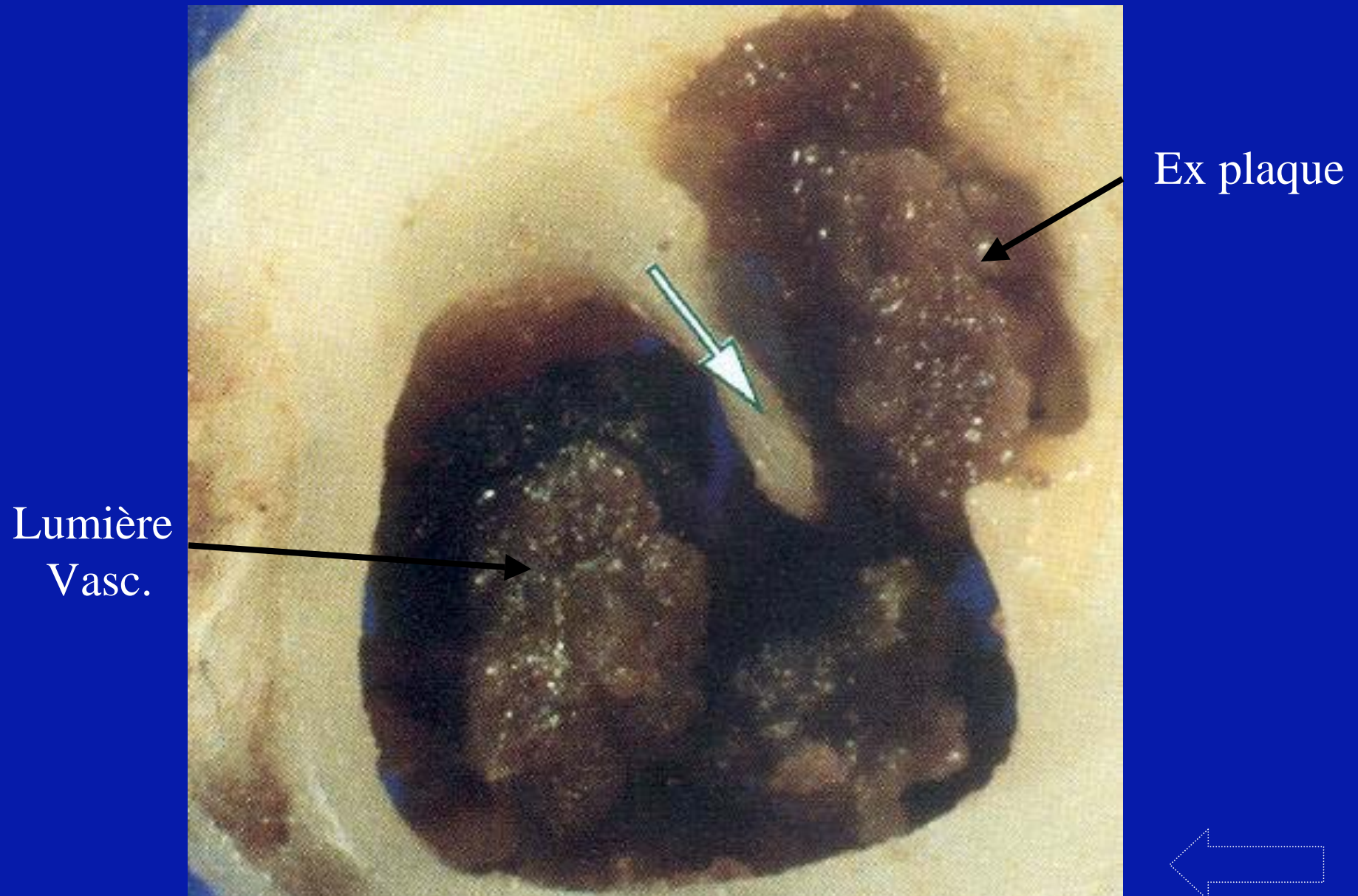
Ce type de lésion est susceptible de se transformer en plaque instable (d'après Ross).

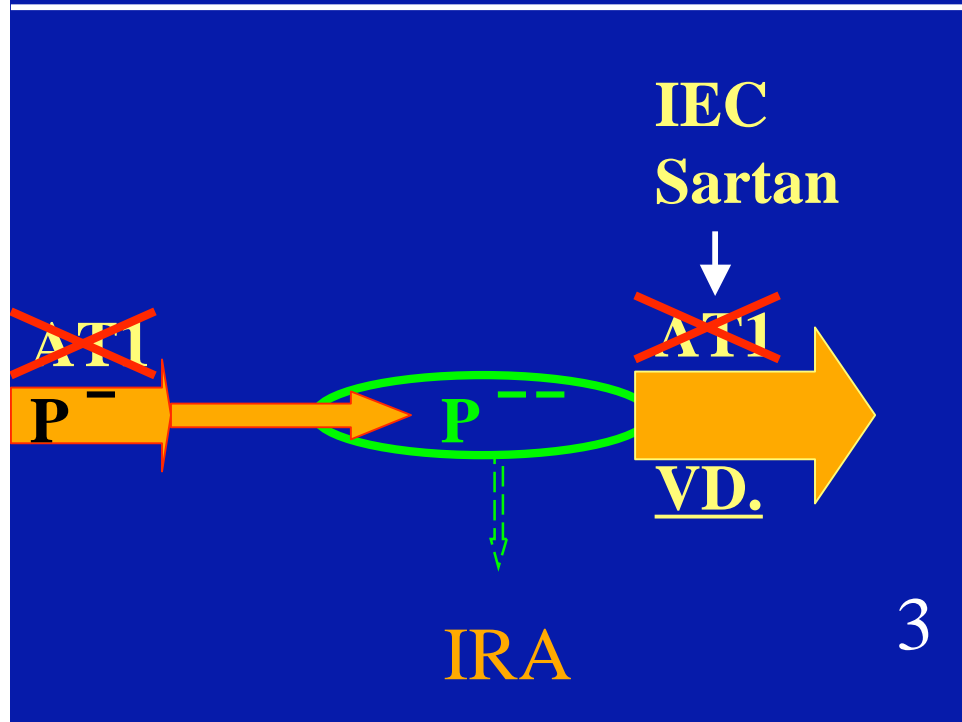
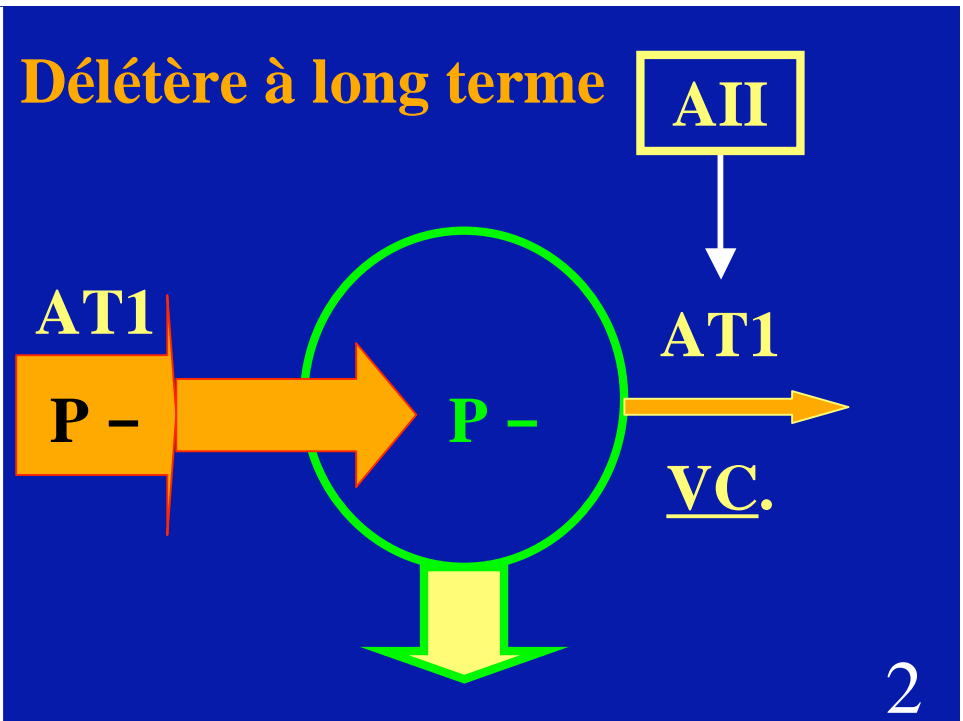
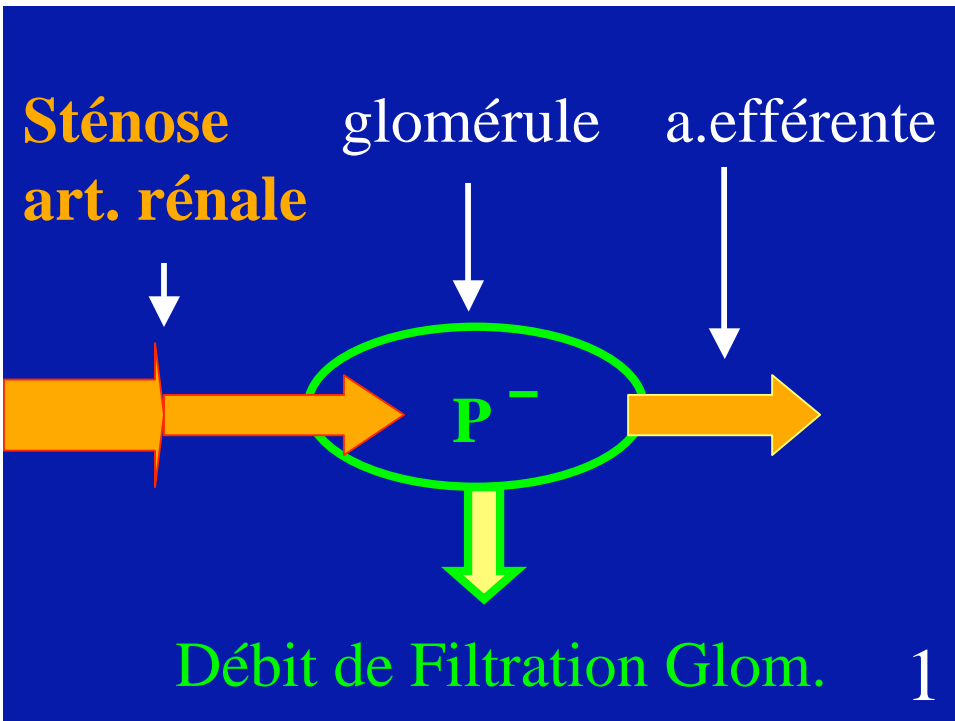


## Hémorragie intra plaque



- La rupture de plaque met en contact des substances thrombogènes avec le sang, responsable d'une agrégation plaquettaire et **d'une thrombose**.

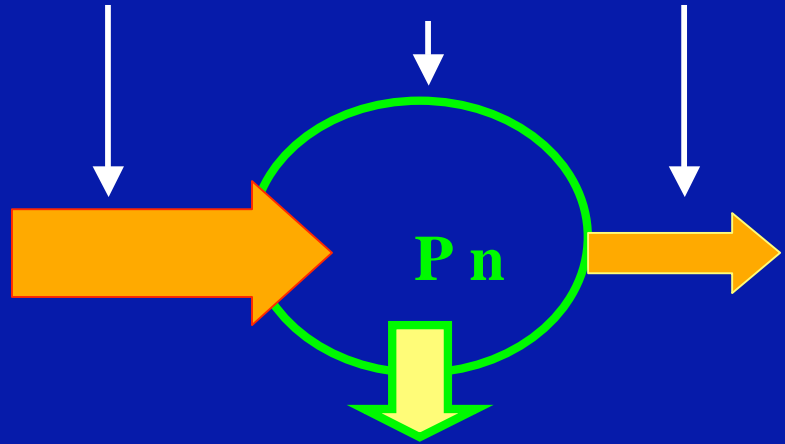




Dans les sténoses rénales bilat.,  
la néphroangiosclérose sévère, **et**  
**l'hypovolémie** réelle (déshydratation)  
ou relative (IC.)  
**Un minimum d'angiotensine et**  
**d'AT1 disponibles sont**  
**nécessaires au fonctionnement**  
**rénal**



a.afférente    glomérule    a.efférente

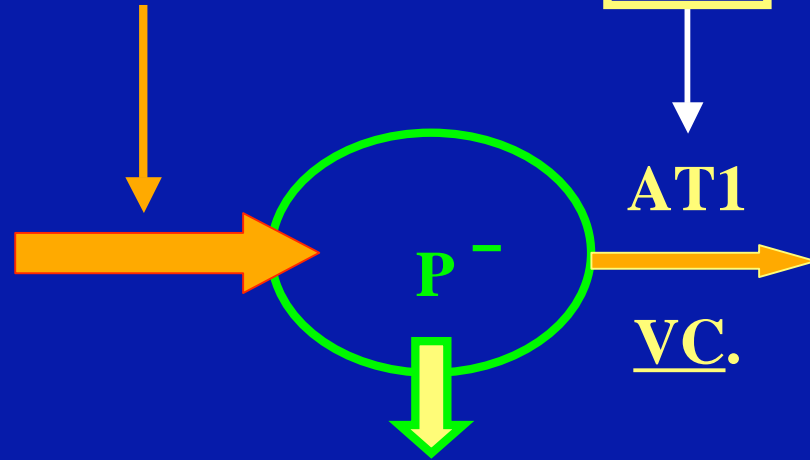


Débit de Filtration Glom.

1

**HYPOVOLEMIE**

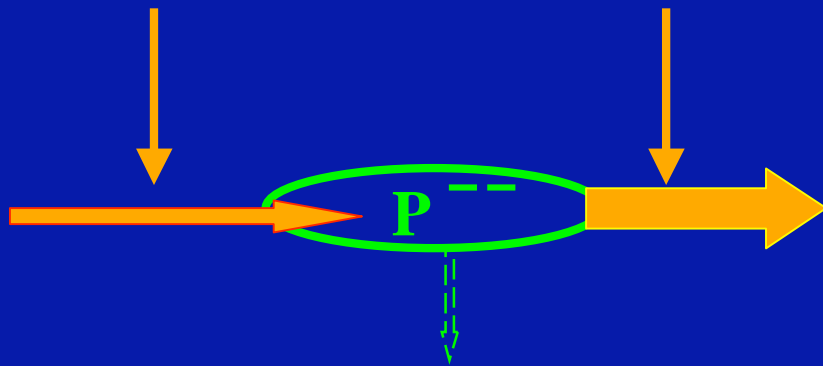
**AII**



2

**+ AINS**

**+ IEC Sartan**



**IRA**

3

Les AINS <sup>-</sup> les prostaglandines vasodilatatrices de l'art. afférente (effet médié par Cox 2).

**Si hypovolémie efficace :**  
(diurétiques, insuff. Card. Insuff. rénal)

**Risque d'Insuff. Rénale hémodynamique**



# Metabolic Consequences of Insulin-Resistance

## Dyslipidemia

- efflux of free fatty acids from adipose tissue ↑
- secretion of apoB and triglycerides ↑
- hepatic lipase activity ↓
- lipoprotein lipase activity ↓
- clearance of triglycerides ↓

hypertriglyceridemia

small dense LDL

low HDL-C

## Thrombophilia

- PAI-1 ↑

**Insulin -  
resistance**

## Dysfonction endothéliale

cytokines proinflam- CRP -

## Hyperuricemia

## Hypertension

- sympathomimetic activity ↑
- Na<sup>+</sup> retention ↑

AT1 -

## Glucose intolerance

- hyperinsulinemia
- (postprandial) hyperglycemia

# LA RESISTANCE à l'INSULINE semble diminuer sous IEC et Sartans.

- Des données issues des essais montrent une  $\bar{\quad}$  de l'apparition du Db II:
  - **HOPE** (ramipril)      RRR 35% / Pcb
  - **CAPPP** (captopril)      25% / bbloquant)
  - **LIFE** (losartan)      25% / Aténolol
  - **SCOPE** (candesartan)      20% / groupe contrôle
- Mécanisme:
  - Rôle de la Bradykinine, du blocage des AT1 ou des deux ?

• **LIFE** (Losartan Intervention For Endpoint Reduction)

**Losartan/Aténolol dans HTA + HVG** ecg.: 9193 pts 55 à 80 ans

- Idem pour  $\bar{\bar{}}$  IDM et mortalité CV.
- **Losartan > Atenolol** pour  $\bar{\bar{}}$  AVC, ICard et HVG écho.
- Losartan:  $\bar{\bar{}}$  de l'apparition d'un Db type II  
et efficacité ++ dans le Db II. / Atenolol

# Les cytokines: QUID ?

- Définition:

= **Eléments du langage universel d'échange d'informations entre les cellules.** (description initiale dans l'immunité)

- <sup>1</sup> Hormones - Origine unique... (cellules spécialisées)
  - Cellules cibles... (ex: les oestrogènes)

- Classification:

- **Interleukines** ( IL1 - IL23 ):Immunité, inflammation, hématopoïèse...
- **Interférons**: regroupe les cytokines à activité antivirale.
- Par effet de classe: par ex. les **facteurs de croissance**... (...GF...)
- Par effet propre: par ex. Tumor Necrosis Factor (TNF)

- Certaines cytokines inhibent les autres... (ex: IL10 et IL1)
- Action sur le foie pour fabriquer des prot.inflam. Ex: IL6... et CRP...
- Rôle de la génétique: ex:Diabète I, Lupus et TNF - PR, Crohn et IL10...



# Etudes ELITE

- **ELITE I** ( Evaluation of losartan In The Elderly ) Lancet 1997  
722 pts > 65 ans, NYHA III ou IV, FEVG £ 40%...

Tableau V : ELITE I (suivi 48 semaines).

	<b>Captopril 150 mg (n = 370)</b>	<b>Losartan 50 mg (n = 352)</b>	<b>p</b>
Insuffisance rénale aggravée	10,5 %	10,5 %	
Insuffisance cardiaque + mort	49 (13,2 %)	33 (9,4 %)	0,075 (- 32 %)
<b>Mortalité toutes causes</b>	8,7 %	4,8 %	0,035 (- 46 %)
Toux	14 (3,8 %)	0	
Angio-œdème	3	0	
Dysgueusie	6	0	

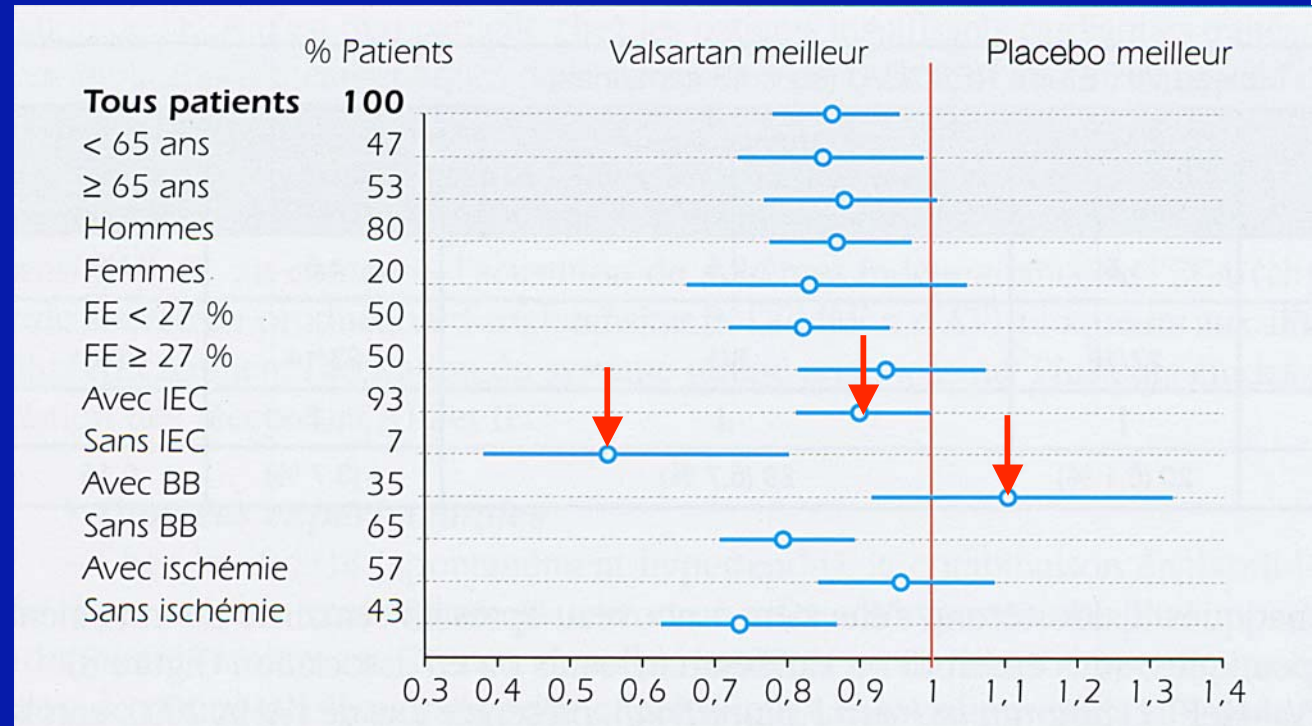
- **ELITE II** : 3152 pts > 60 ans, NYHA II ou III, FEVG £ 40%, suivi de 700 jours...
  - **Résultats décevants...**
    - Captopril 150 mg (n = 1574 ) : 250 évènements CV.
    - Losartan 50 mg (n = 1578 ) : 280 évènements CV.
- Explication proposée : « Blocage AT1 insuffisant avec 50 mg de Losartan... »<sup>3</sup>



# ETUDE VAL-HEFT. MORBI-MORTALITE

- Valsartan in heart failure trial... AHA 2000

- 5010 pts,
  - Age moyen 62 ans,
  - NYHA II à IV
  - Valsartan 320 mg max  
ou PCB
- en + du TRT habituel:  
IEC 93%  
Diurétiques 86 %  
Digoxine: 67 %  
Bbloq.: 36 %



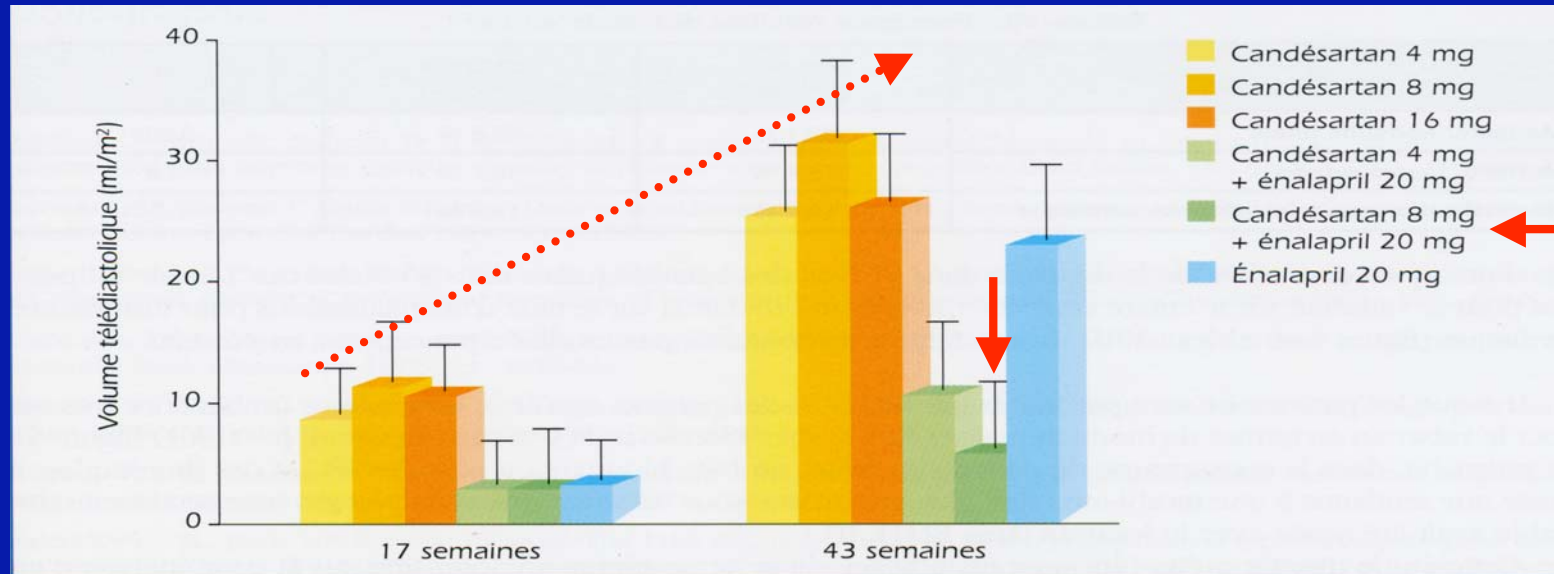
## Résultats :

- Pas de réduction de la mortalité sous Valsartan / PCB (id. Elite II)
- de la morbi-mortalité avec IEC + Diurétique + Bbloq + Valsartan



# ETUDE RESOLVD

## Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction



**Figure 3 :** Étude RESOLVD. Effets du candésartan (4, 8 ou 16 mg), de l'énalapril (20 mg) et de leur combinaison sur le remodelage ventriculaire gauche (volume télédiastolique) à 17 et 43 semaines.

Tableau VII : Étude RESOLVD (suivi 43 semaines).

	Candésartan 4, 8, 16 mg n = 327	Combinaison candésartan 4, 8 mg + énalapril** 20 mg n = 332	Énalapril 20 mg n = 109	p
Augmentation de la FEVG	1,5	2,5	1,5	NS
Augmentation volume télédiastolique/ volume téléstolique	27/18	8/1	23/14	< 0,01
Taux plasmatiques de BNP	↑	↓	↑	
Mortalité	20 (6,1 %)	29 (8,7 %)	4 (3,7 %)	0,15

**Mais dans tous les cas: les taux plasmatiques d'Aldostérone – après 43 semaines.**

## ETUDE OPTIMAAL

- 5477 pts, suivi 2,7 ans
- Captopril 150 mg / losartan 50 mg dans le post IDM
  - IDM antérieur et/ou IC à la phase aigue et/ou dysfonction VG
- Résultats:
  - 499 DC sous losartan, 447 sous captopril  $p = 0,069$ , RR 1,17
  - Idem pour réinfarctus, réhospitalisation, AVC, revascularisations,
  - Losartan mieux toléré que captopril...
- Commentaire:
  - La dose de Losartan était-elle suffisante ?