

Les inhibiteurs de l'ECA : utiliser la médecine fondée sur les données probantes pour choisir le bon agent

par James J. DiNicolantonio, Pharm.D.
Chercheur en santé cardiovasculaire,
Saint Luke's Health System, Kansas City, Missouri

La maladie cardiovasculaire (CV) est l'une des principales causes de décès au Canada. En effet, on estime qu'environ une personne sur trois au Canada décèdera d'une maladie CV (dont beaucoup avant l'âge de 65 ans), représentant jusqu'à 32 % de tous les décès au Canada¹. Dans de nombreux cas, il est possible de prévenir les décès d'origine CV. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) font maintenant partie intégrale de l'arsenal pharmacologique pour combattre cette maladie omniprésente, et ce, depuis l'introduction du tout premier agent de cette classe, le captopril, au début des années 1980. En plus du captopril, la classe comprend maintenant le bénazépril, le cilazapril, l'énalapril, le fosinopril, le lisinopril, le périmopril, le quinapril, le ramipril et le trandolapril. Tous ces agents sont encore disponibles sous la marque d'origine, et la majorité d'entre eux sont également offerts en au moins une formule générique subséquente. La plupart des agents se retrouvent également dans une association en proportions fixes avec un diurétique².

Les inhibiteurs de l'ECA sont utilisés pour différentes indications. De façon générale, on pourrait dire qu'il s'agit d'un traitement pour l'hypertension essentielle et la réduction du risque d'événements CV². Bien que chacun

des inhibiteurs de l'ECA ait des indications semblables, le poids et la qualité de la preuve découlant d'essais cliniques varient substantiellement entre les agents individuels; et tous n'ont pas démontré un bienfait de façon concluante pour chacune des indications potentielles. Les principes de la médecine fondée sur les données probantes exigent que nous choisissons des agents de traitement dont l'efficacité a été démontrée pour l'indication pour laquelle nous l'utilisons. En ce qui a trait aux inhibiteurs de l'ECA, non seulement y a-t-il des différences majeures entre les agents sur le plan de la quantité et de la qualité des données probantes découlant des essais cliniques, mais il y a également de nombreux signes de différences pharmacologiques entre les agents provenant de publications en science fondamentale et d'essais utilisant des marqueurs de substitution. Ces différences pourraient avoir des répercussions cliniques.

La présente revue aborde quelques-unes de ces différences entre les agents et fournit une brève description des principaux essais cliniques menés avec des inhibiteurs de l'ECA dans des populations de patients variées. Ensemble, ces deux éléments mettent en évidence l'importance de n'utiliser que des inhibiteurs de l'ECA éprouvés aux doses éprouvées.

Différences pharmacologiques entre les inhibiteurs de l'ECA

Tous les inhibiteurs de l'ECA ont en commun les mécanismes d'action essentiels de la classe, soit la réduction des effets de l'angiotensine II et une augmentation des effets de la bradykinine. Toutefois, on observe également de nombreuses différences entre les agents.

Durée de l'action thérapeutique.

Chacune des molécules a un profil pharmacocinétique distinct, ce qui comprend notamment une vaste gamme de demi-vies. Sur le plan clinique, les demi-vies différentes contribuent à déterminer les durées d'action, ce qui se traduit pas des profils d'effets variables (p. ex. : réduction de la tension artérielle) au fil du temps et dicte le nombre de doses quotidiennes devant être administrées pour obtenir les résultats visés pour toute la durée de la période de 24 heures. Le Tableau 1 résume les demi-vies des différents inhibiteurs de l'ECA³. Le périmopril et le trandolapril ont les plus longues demi-vies, tandis que le captopril a la plus courte.

Spécificité tissulaire. Les inhibiteurs de l'ECA exercent leurs effets thérapeutiques par le biais d'une modulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ce système existe non seulement au plan de la circulation, mais aussi

Tableau 1

Demi-vies des inhibiteurs de l'ECA³

Agent	Demi-vie (heures)	Dose typique
Bénazépril	11	2 fois par jour
Captopril	2	3 fois par jour
Cilazapril	10	1 fois par jour
Énalapril	11	2 fois par jour
Fosinopril	12	1 fois par jour
Périndopril	> 24	1 fois par jour
Quinapril	2-4	1 fois par jour
Ramipril	8-14	1 fois par jour
Trandolapril	16-24	1 fois par jour

à l'intérieur des tissus des organes. On pense qu'un aspect important de l'activité thérapeutique des inhibiteurs de l'ECA serait leur action au plan des tissus⁴. Chacun des inhibiteurs de l'ECA a un degré de lipophilicité différent, ce qui influence leur capacité à pénétrer les tissus pour exercer leurs effets thérapeutiques localement. La Figure 1 présente l'affinité tissulaire de plusieurs inhibiteurs de l'ECA⁵. La plus forte affinité tissulaire signalée dans cette analyse était avec le périndopril, et la plus faible avec le captopril.

Effets pléiotropes indépendants de la tension artérielle. De nombreuses études ont démontré des différences entre les inhibiteurs de l'ECA à l'égard des effets sur les divers marqueurs inflammatoires, oxydatifs, athérogènes, athérotrombotiques et profibrinolytiques. Par exemple, une étude a comparé les effets pléiotropes de l'énalapril à ceux du périndopril chez 90 patients normotendus présentant une coronaropathie⁶. Dans cette étude, le traitement par le périndopril a donné lieu à des réductions substantiellement supérieures des taux plasmatiques de lipoprotéines de basse densité oxydées, de protéines C réactives, de protéine chimiotactique monocyttaire-1, de fibrinogènes et d'inhibiteurs de l'activateur

du plasmogène-1, de même qu'à une hausse du taux d'interleukine-10, comparativement à l'énalapril.

Effets sur le monoxyde d'azote. Le monoxyde d'azote (NO) est un puissant vasodilatateur endogène qui joue des rôles bénéfiques importants dans la modulation du risque CV⁷. Augmenter ses concentrations ou son niveau d'activité est l'une des façons de contribuer aux effets antihypertenseurs de certains médicaments. Tous les inhibiteurs de l'ECA augmentent l'activité du NO, mais les données probantes suggèrent des différences significatives à l'intérieure de la classe. Dans une étude examinant les effets de plusieurs inhibiteurs de l'ECA différents sur la production de NO dans l'aorte de rats, l'ordre de puissance était périndopril > trandolapril ≈ quinapril ≈ ramipril ≈ énalapril⁸.

Spécificité pour la bradykinine. Un des mécanismes clés de l'action thérapeutique des inhibiteurs de l'ECA est l'augmentation de l'activité de la bradykinine. En effet, certains spécialistes affirment qu'il s'agit là du mécanisme d'action primaire, puisque l'inhibition de la formation de l'angiotensine II n'est que transitoire avec ces agents et que les concentrations d'angiotensine II reviennent au niveau de départ avec le temps⁹. Il a été démontré que la

bradykinine contribue au maintien d'une tension artérielle normale¹⁰. Elle produit une vasodilatation coronarienne et artérielle et améliore la relaxation et la contraction VG en contexte d'insuffisance cardiaque globale¹¹. Elle contribue également à promouvoir la survie myocardique après l'ischémie myocardique¹².

Les données probantes suggèrent que les différents inhibiteurs de l'ECA ont une incidence variable sur l'activité de la bradykinine. La sélectivité relative des inhibiteurs de l'ECA pour les récepteurs de la bradykinine par rapport aux récepteurs de l'angiotensine II diffère significativement d'un agent à l'autre; le périndopril présente la plus forte sélectivité tandis que l'énalapril a la plus faible (Figure 2)¹³.

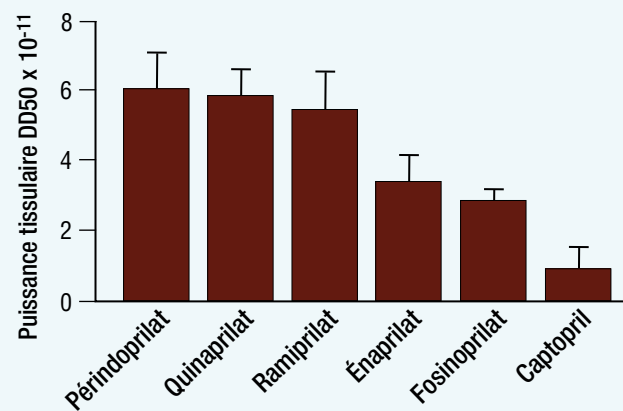
Données probantes tirées des essais cliniques sur les inhibiteurs de l'ECA

L'utilisation actuelle des inhibiteurs de l'ECA pour la réduction du risque CV dans le spectre de la maladie CV découle de nombreuses années d'observation de leurs bienfaits dans les essais cliniques avec des populations de patients variées.

Pour l'insuffisance cardiaque et après un infarctus du myocarde (IM). La première population dans laquelle les inhibiteurs de l'ECA ont démontré des réductions significatives de la morbidité et mortalité d'origine CV a été avec les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. L'étude marquante à cet égard a été l'étude CONSENSUS évaluant l'énalapril qui démontrait une réduction de 27 % de la mortalité globale au cours de la période de suivi moyenne de 188 jours¹⁴. Plusieurs autres études signalant des réductions significatives de la morbidité et de la mortalité avec les inhibiteurs de l'ECA, incluant le périndopril, ont ensuite été publiées^{15,16}.

Dans la population des patients ayant subi un IM, les trois études les plus connues sont l'étude SAVE¹⁷ qui évaluait le captopril chez les patients

Figure 1

Affinité tissulaire de différents inhibiteurs de l'ECA⁵

présentant des signes de dysfonction ventriculaire gauche après un IM et les études AIRE¹⁸ et TRACE¹⁹ qui évaluaient le ramipril et le trandolapril, respectivement, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque après un IM. Une méta-analyse de ces trois études a démontré une réduction relative de 26 % de la mortalité globale avec l'inhibition de l'ECA dans cette population²⁰. D'autres inhibiteurs de l'ECA ont également été étudiés dans le cadre d'études d'envergure dans des populations ayant subi un IM, y compris le périndopril qui a été associé à une réduction du risque relatif de 62 % pour le paramètre primaire mixte regroupant les décès, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou le remodelage ventriculaire gauche chez des patients âgés dont la fonction ventriculaire gauche était maintenue après un infarctus (étude PREAMI)²¹. D'autres agents ont aussi démontré des bienfaits significatifs en contexte de traitement après un IM, y compris le fosinopril (étude FAMIS)²² et le lisinopril (étude GISSI-3)²³.

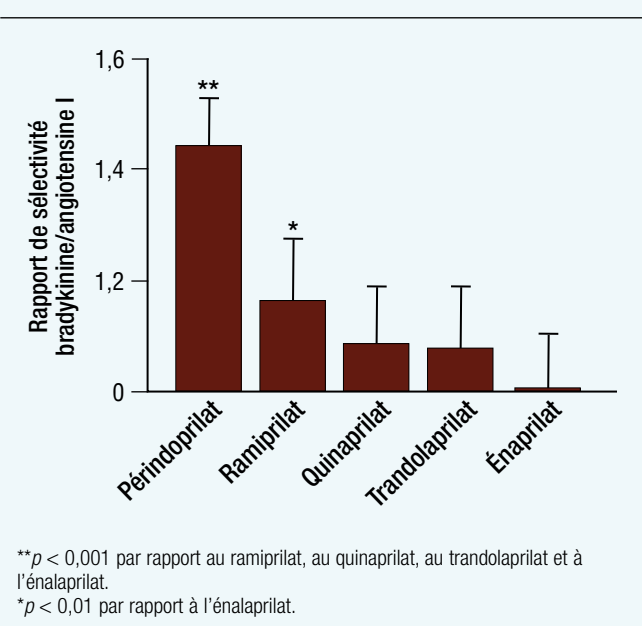
Populations à risque plus étendues.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pour réduire le risque CV dans un vaste éventail de patients à risque pour des événements CV repose largement sur

les résultats positifs de deux études dans des populations à risque : l'étude HOPE avec le ramipril²⁴ et l'étude EUROPA avec le périndopril²⁵. L'étude HOPE avait recruté des patients présentant une maladie vasculaire ou du diabète plus un autre facteur de risque CV, sans indication claire d'une faible fraction d'éjection ou d'une insuffisance cardiaque. L'étude EUROPA incluait des patients présentant une coronaropathie stable sans insuffisance cardiaque apparente. Dans l'étude HOPE (n = 9 297), le ramipril 10 mg/jour a été associé à une réduction du risque relatif de 22 % pour les événements CV majeurs (décès d'origine CV, AVC non mortel ou IM non mortel; Figure 3a), tandis que dans l'étude EUROPA (n = 13 655), la réduction du risque relatif avec le périndopril 8 mg/jour pour le même paramètre CV mixte était de 20 % (Figure 3b).

Un autre inhibiteur de l'ECA, le trandolapril 4 mg/jour, a été évalué de façon semblable dans l'étude PEACE (n = 8 290) chez des patients présentant une coronaropathie stable et une fonction ventriculaire gauche normale ou légèrement affaiblie²⁶. Dans cette

Figure 2

Spécificité relative de l'inhibiteur de l'ECA pour les récepteurs de bradykinine par rapport aux récepteurs d'angiotensine I¹³

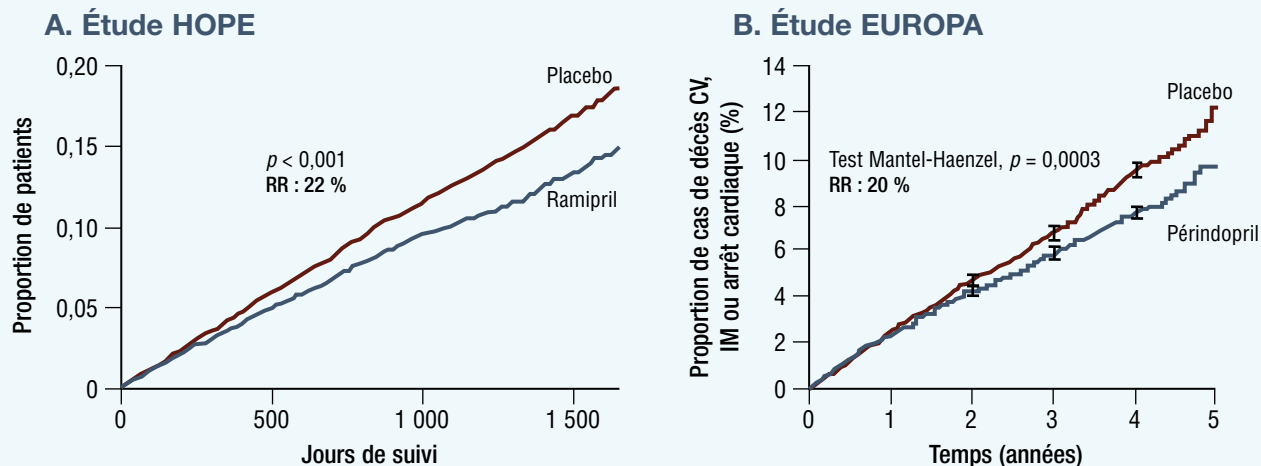
étude, il n'y a pas eu de différence significative au plan du paramètre CV mixte primaire. L'étude QUIET, qui évaluait le quinapril chez des patients présentant une coronaropathie sans dysfonction systolique ventriculaire gauche, a également été associée à un résultat négatif. Dans cette étude, le quinapril n'a pas été associé à un bienfait significatif pour le paramètre mixte primaire des événements ischémiques (décès d'origine cardiaque, arrêt cardiaque avec réanimation, IM non mortel, pontage aorto-coronarien, angioplastie coronaire ou hospitalisation pour angine de poitrine).

Discussion et conclusions

Les inhibiteurs de l'ECA sont des composantes essentielles de la réduction du risque CV pour de nombreuses populations de patients différentes. Bien que tous les agents offerts sur le marché aient en commun les mêmes mécanismes d'action fondamentaux (promotion des bienfaits de la bradykinine et inhibition des effets néfastes de l'angiotensine II),

Figure 3

Réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaire avec le ramipril et le périndopril : études HOPE et EUROPA^{24,25}



il existe tout de même de nombreuses différences entre les agents qui pourraient avoir des répercussions cliniques. Cela comprend notamment la durée d'action, l'affinité tissulaire, les effets sur le monoxyde d'azote et la spécificité pour les récepteurs de bradykinine.

De plus, la médecine fondée sur les données probantes exige que nous choissions des agents de traitement dont les bienfaits ont été démontrés sans présumer d'un effet de classe. Il convient également de ne pas présumer qu'un produit générique subséquent aurait exactement les mêmes effets que l'agent original étudié. Ainsi, quand vient le temps de prescrire un inhibiteur de l'ECA pour un patient particulier, l'agent retenu devrait en être un qui a démontré de façon concluante des bienfaits pour ce type de patient et cet agent devrait être prescrit à la dose éprouvée.

Selon la prépondérance des bienfaits et des différences de mécanisme démontrés dans les essais cliniques, il semblerait que le périndopril 8 mg/jour et le ramipril 10 mg/jour soient les plus utiles et les plus polyvalents des inhibiteurs de l'ECA disponibles à l'heure actuelle.

Le développement de cet article a été commandité par une subvention éducative de Servier Canada inc. Les auteurs avaient une indépendance éditoriale complète concernant le développement de cet article et sont responsables de son exactitude. Le commanditaire n'a exercé aucune influence dans le choix du contenu ou des documents publiés.

Références :

- 2009 Suivi des maladies du coeur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. Agence de la santé publique du Canada. Consulté en ligne en août 2014 à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-fra.pdf>.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. www.hc-sc.gc.ca Consulté le 8 août 2014.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et coll. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(16):1454-70.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et coll. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16(2):149-60.
- Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialogues Cardiovasc Med* 2004; 9:71-89.
- Krysiak R, Okopień B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Rep* 2008; 60(4):514-23.
- Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(4):304-10.
- Comini L, Bachetti T, Cargnoni A, et coll. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharmacol Res* 2007; 56(1):42-8.
- Cecconi C, Francolini G, Olivares A, et coll. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577(1-3):1-6.
- Duka A, Duka I, Gao G, et coll. Role of bradykinin B1 and B2 receptors in normal blood pressure regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(2):E268-74.
- Cheng CP, Onishi K, Ohte N, et coll. Functional effects of endogenous bradykinin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7):1679-86.
- Liu SQ, Tefft BJ, Zhang D, et coll. Cardioprotective mechanisms activated in response to myocardial ischemia. *Mol Cell Biomech* 2011; 8(4):319-38.
- Cecconi C, Francolini G, Olivares A, et coll. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577(1-3):1-6.
- [Aucun auteur mentionné]. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-35.
- Flammang D, Waynberger M, Chassing A. Acute and long-term efficacy of perindopril in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71:48E-56E.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et coll. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006 Oct; 27(19):2338-45. Epub 2006 Sep 8.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et coll. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10):669-77.
- [Aucun auteur mentionné]. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875):821-8.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et coll. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670-6.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L, et coll. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9215):1575-81.
- Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. 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 (PRE-AMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166(6):659-66.
- Borghesi C, Marino P, Zardini P, et coll. Short- and long-term effects of early foscipril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosipril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am Heart J* 1998; 136(2):213-25.
- [Aucun auteur mentionné]. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343(8906):1115-22.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et coll. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53.
- Fox KM; EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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(9386):782-8.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et coll. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20):2058-68.
- Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et coll. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87(9):1058-63.