

Implications physiopathologiques et cliniques des récepteurs AT₁/AT₂ de l'angiotensine II dans l'hypertension essentielle

Michel Burnier

Division d'Hypertension et de Médecine Vasculaire, CHUV, Lausanne, Suisse

Abstract

Pathophysiological and Clinical Implications of AT₁ and AT₂ Angiotensin II Receptors in Essential Hypertension

The renin-angiotensin system exerts a cardinal role in the maintenance of blood pressure and in the regulation of water and sodium excretion through its multiple effects on the vasculature, the kidneys, the heart, the adrenal glands and the brain. Over the last 30 years, blockade of the renin-angiotensin cascade with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors has proved to be a major advance in the treatment of hypertension and the prevention of its cardiovascular complications. The recent development of specific, orally active angiotensin AT₁ receptor antagonists has provided further insights into the role of the various angiotensin receptor subtypes in the regulation of blood pressure. Even more importantly, these new specific antagonists have provided the opportunity to effectively block the renin-angiotensin system in hypertensive patients with an efficacy comparable to that of other antihypertensive agents but with a tolerability profile similar to that of placebo. Numerous clinical studies have now demonstrated the potential benefits of these agents in the management of essential hypertension. We now need to know whether these agents are capable of reducing the cardiovascular morbidity and mortality associated with hypertension. To this purpose, several large clinical trials are ongoing and we are eager to read their results.

Résumé

Parce que l'angiotensine II est une hormone essentielle au contrôle de la pression artérielle et au maintien de la balance hydrosodée, le blocage du système rénine-angiotensine s'est progressivement imposé comme un développement essentiel dans la prise en charge des patients hypertendus. En effet, l'inhibition de ce système hormonal s'est non seulement révélée être une approche efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle mais aussi une manière efficace de diminuer la morbidité associée à ce facteur de risque cardiovasculaire. Le développement récent des antagonistes spécifiques des récepteurs AT₁ a encore ouvert de nouvelles voies dans la mesure où ces antagonistes ont permis d'approfondir le rôle des différents récepteurs de l'angiotensine II dans le

maintien de la pression artérielle et la genèse de certaines formes d'hypertension. Enfin, les nouveaux antagonistes des récepteurs AT₁ nous permettent de baisser la pression artérielle aussi efficacement que les autres agents antihypertenseurs mais avec une bien meilleure tolérance. Il reste maintenant à démontrer que cette classe d'antihypertenseurs diminue la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Pour ce faire, de grands essais cliniques sont en cours dont on attend avec impatience les résultats.

1. Introduction

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un élément clé dans la régulation physiologique de la pression artérielle ainsi que dans le maintien de la balance hydro-électrolytique. Ces fonctions importantes du SRA sont liées aux multiples propriétés de l'angiotensine II, le principal peptide effecteur de ce système hormonal. Par ailleurs, l'hyperactivité du SRA qui entraîne une production excessive d'angiotensine II, est associée au développement de l'hypertension artérielle et à la physiopathologie de plusieurs affections comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique ou le diabète. En conséquence, le blocage de la cascade du SRA s'est progressivement imposé comme une cible efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle mais aussi pour diminuer la morbidité et la mortalité des patients à haut risque cardiovasculaire ou souffrant d'insuffisance cardiaque et pour retarder la progression de l'insuffisance rénale dans le cas de néphropathie diabétique ou non-diabétique. L'objectif de ce chapitre est d'exposer les différents mécanismes physiologiques par le biais desquels l'angiotensine II participe au contrôle de la pression artérielle, de discuter le rôle de l'angiotensine II et de ses récepteurs dans le développement des formes expérimentales d'hypertension et finalement de présenter les données démontrant l'intérêt du blocage des récepteurs AT₁ de l'angiotensine dans le traitement de l'hypertension artérielle.

2. Rôle de l'angiotensine II dans la régulation de la pression artérielle

L'angiotensine II contribue à la régulation de la pression artérielle par ses effets multiples sur les

vaisseaux, les reins, le cœur, les glandes surrénales et le système nerveux. La majorité des propriétés connues de l'angiotensine est expliquée par la stimulation des récepteurs AT₁ alors que certaines fonctions mises en évidence plus récemment telles que l'inhibition de la croissance cellulaire ou la stimulation de l'apoptose, ont été attribuées à l'activation des récepteurs AT₂ (tableau I).^[1,2]

Au niveau vasculaire, l'angiotensine II est avant tout un puissant vasoconstricteur périphérique. L'angiotensine II induit également une constriction du système veineux. Par la vasoconstriction artérielle et la diminution de la capacitance du réseau veineux, l'angiotensine permet de maintenir la pression artérielle dans des situations aiguës comme l'hémorragie sévère.^[3] Dans les vaisseaux, il a aussi été montré que l'angiotensine II stimule l'apoptose des cellules endothéliales, un effet qui semble impliquer surtout les récepteurs AT₂, augmente le facteur tissulaire ainsi que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2) et stimule l'adhésion des leucocytes.^[4] L'angiotensine II aurait donc des effets pro-thrombotiques et pro-inflammatoires.

Tous les composants du SRA sont présents en abondance dans le rein, où le système est essentiel pour la régulation de la filtration glomérulaire, du flux sanguin rénal et de la réabsorption de sodium.^[5] En effet, l'effet primaire de l'angiotensine sur les vaisseaux rénaux se situe au niveau des artéries afférentes et efférentes avec une action prépondérante sur l'artéiole efférente, ce qui permet à l'angiotensine de maintenir le débit de filtration glomérulaire relativement constant. En plus de ces propriétés hémodynamiques, l'angiotensine favorise la croissance des cellules musculaires et mésangiales et la formation de collagène

Tableau I. Fonctions et localisation des récepteurs de l'angiotensine II

Récepteur	Actions	Localisation
AT₁	Vasoconstriction Augmente la rétention sodée Supprime la sécrétion de rénine Stimule la sécrétion d'endothénine Stimule la sécrétion de vasopressine Active le système nerveux sympathique Induit une hypertrophie des myocytes Stimule la fibrose vasculaire et cardiaque Activité inotrope/contractile Activité chronotrope/arythmogène Stimule PAI-1 Stimule la formation d'anions superoxyde	Vaisseaux, cerveau, cœur, reins, surrénales, nerfs
AT₂	Effet anti-prolifératif, inhibiteur de la croissance Participe à la différenciation cellulaire Réparation tissulaire Apoptose Vasodilatation (NO?) Participe au développement du rein et des voies urinaires Contrôle de la natriurèse Stimule les prostaglandines rénales Stimule la production rénale de bradykinine et de NO	Surrénales, cœur, cerveau, myomètre, fœtus, tissus lésés
AT₃	?	Neuroblastome amphibien
AT₄	Vasodilatateur Stimule PAI-1	Cerveau, cœur, vaisseaux Poumons, prostate, surrénales, reins

NO = monoxyde d'azote; **PAI-1** = l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

dans le glomérule. Enfin, des récepteurs AT₁ de l'angiotensine ont été localisés au niveau des tubules rénaux où l'angiotensine II augmente la réabsorption de sodium. Cet effet anti-natriurétique est encore amplifié par la capacité de l'angiotensine II à stimuler la sécrétion d'aldostéron par la glande surrénale ce qui a pour effet d'augmenter la réabsorption du sodium dans le tubule distal du rein. L'angiotensine II est aussi un élément clé du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire. En augmentant la sensibilité de ce rétrocontrôle, l'angiotensine II règle la pression artérielle à long terme. A ce titre, la capacité de supprimer ou de stimuler la production d'angiotensine II en réponse aux changements de l'apport sodé représente une étape déterminante pour garder une pression artérielle normale quel que soit le contenu en sel du régime alimentaire.^[6]

Dans le rein, la plupart des effets de l'angiotensine sont liés à l'activation des récepteurs AT₁. Toutefois, des données plus récentes suggèrent que les récepteurs AT₂ jouent également un rôle dans le contrôle de la relation pression-natriurèse.^[7] L'activation des récepteurs AT₂ stimulerait aussi la production de prostaglandines, de bradykinine et de monoxyde d'azote dans le rein.^[8]

Sur le cœur, l'angiotensine II a une influence directe et indirecte. La composante indirecte est liée aux propriétés vasoconstrictrices de l'hormone ce qui produit d'abord une augmentation de la charge ventriculaire puis à long terme, le développement d'une hypertrophie ventriculaire. L'angiotensine II produit également une vasoconstriction coronaire qui, chez l'animal, provoque classiquement des foyers de nécrose myocardique.^[9] Les effets directs

se caractérisent par un effet trophique et mitogénique au niveau des cardiomyocytes et des fibroblastes, par une action inotope positive et pro-arythmogène.^[10] Ils sont liés à la stimulation des récepteurs AT₁ présents en abondance sur les cardiomyocytes, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et le tissu de conduction.^[10]

Enfin, l'angiotensine II interagit avec les autres systèmes neuro-hormonaux dont le système sympathique, la vasopressine et l'endothéline. L'interaction avec le système sympathique se situe au niveau pré-synaptique où des récepteurs AT₁ ont été localisés.^[11] L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion de vasopressine au niveau central ainsi que la sécrétion d'endothéline. Ces interactions neuro-humorales potentialisent les propriétés vasculaires, trophiques et arythmogéniques de l'angiotensine II.

Ces multiples facettes de l'angiotensine II illustrent donc bien pourquoi cette hormone tient une place aussi prépondérante dans la régulation de la pression artérielle que ce soit à court ou à long terme. Elles expliquent aussi les raisons pour lesquelles tant d'efforts sont réalisés pour obtenir un blocage efficace et persistant du système rénine-angiotensine.

3. Rôle des récepteurs de l'angiotensine II dans l'hypertension artérielle à partir des données des modèles expérimentaux

Les premières expériences animales qui ont permis de démontrer le rôle de l'angiotensine II dans la genèse de l'hypertension artérielle ont été réalisées par Brunner et al. et Gavras et al. il y a 30 ans.^[12,13] Ces auteurs ont administré de la saralasine, un antagoniste peptidique, non-spécifique des récepteurs de l'angiotensine II à des rats rendus hypertendus à la suite de la pose d'un clip sur l'artère rénale ; les rats avaient soit un seul rein (one-kidney one-clip) soit leurs deux reins (two-kidney one-clip). Dans le modèle hypertendu avec deux reins, une réduction importante de la pression artérielle a été obtenue lors de l'administration intraveineuse de saralasine alors que dans le

modèle à un rein, le blocage des récepteurs de l'angiotensine n'a pas induit de baisse significative de la pression artérielle. Toutefois, lorsque ces rats "one-kidney one-clip" étaient maintenus sous un régime pauvre en sel, la saralasine produisait également une chute importante de la pression réversible par l'administration de sel. Ces expériences ont donc clairement établi le rôle hypertenseur de l'angiotensine II dans un modèle d'hypertension à rénine élevée (two-kidney one-clip). Elles démontrent également que dans les modèles à rénine basse, une déplétion sodée peut créer des conditions dans lesquelles l'angiotensine II devient une hormone importante pour la genèse de l'hypertension.

Au cours des trente années qui suivirent, de multiples expériences ont reproduit ces résultats en utilisant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou, plus récemment, des antagonistes spécifiques non-peptidiques des récepteurs AT₁ de l'angiotensine. Ces expériences ont retrouvé de manière très reproductible une baisse de la pression artérielle dans les modèles d'hypertension artérielle à rénine élevée alors que dans les modèles d'hypertension à rénine basse, comme par exemple l'hypertension induite par l'administration d'acétate de déoxycorticostérone et de sel, le blocage du SRA n'a pas d'effet substantiel à moins que les animaux ne reçoivent une diète pauvre en sel.^[14] Les études conduites avec les antagonistes spécifiques des récepteurs de l'angiotensine ont permis de conclure que c'est surtout l'activation des récepteurs AT₁ qui est responsable de l'augmentation de la pression artérielle dans ces modèles d'hypertension.^[14] Toutefois, certaines études suggèrent que l'activation des récepteurs AT₂ induite par les taux élevés d'angiotensine II circulante lors du blocage des récepteurs AT₁, contribue aussi à la baisse de la pression artérielle observée lors de l'administration des antagonistes AT₁. Dans le rein, une stimulation des récepteurs AT₂ produit en effet une augmentation de la production de bradykinine et de monoxyde d'azote, deux substances qui possèdent une forte activité vasodilatatrice.^[8,15]

Les nouvelles techniques de transgenèse ont permis d'étudier le rôle du SRA dans la régulation

de la pression artérielle sous un nouvel angle. Ainsi, les souris déficientes en angiotensinogène,^[16] en enzyme de conversion de l'angiotensine^[17] ou en récepteur AT₁ de l'angiotensine II^[18,19] ont une pression artérielle plus basse que les souris normales. Cela nous indique que l'action de l'angiotensine II est nécessaire au maintien de la pression artérielle de la souris dans des conditions normales. En revanche, l'absence du récepteur AT₂ ne semble pas avoir d'effet marqué sur la pression artérielle des souris bien que les souris déficientes en récepteurs AT₂ aient une sensibilité augmentée à l'action vasopressive de l'angiotensine II.^[20] Certains groupes ont cependant décrit une augmentation de la pression artérielle chez les souris déficientes en AT₂.^[21] En accord avec cette observation qui suggère que les récepteurs AT₂ contribuent au maintien de la pression artérielle, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à des souris dépourvues de récepteurs AT₁ entraîne une augmentation paradoxale de la pression artérielle qui pourrait s'expliquer par la perte de l'effet hypotenseur produit par l'activation des récepteurs AT₂.^[19] Il faut cependant relever que ces animaux génétiquement modifiés développent aussi de nombreuses autres anomalies en partie liées à la perte d'activité du système rénine-angiotensine. Ainsi, les souris déficientes en angiotensinogène ou en récepteurs AT₁ présentent-elles des anomalies sévères de la morphologie du rein et des voies urinaires caractérisées entre autres par une atrophie papillaire, des anomalies vasculaires au niveau des artéries, une atrophie tubulaire, un défaut de la capacité de concentration des urines et souvent une hydronéphrose qui serait due à une absence de développement de l'appareil péristaltique des voies urinaires pendant la période périnatale.^[22] Ces souris présentent également des défauts de régulation d'autres systèmes hormonaux qui participent au contrôle de la pression artérielle tels que la vasopressine ou l'endothéline.

D'autres investigateurs ont choisi la voie de la surexpression des gènes pour tenter d'élucider le rôle du SRA dans la genèse de l'hypertension et de ses complications. Ainsi, Smithies et al. ont mesuré

chez la souris les modifications de la pression artérielle induite par une "titration" des gènes de l'angiotensinogène et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.^[23] La titration du gène de l'angiotensinogène s'accompagne d'une variation importante de la pression puisque les souris avec une seule copie du gène ont une pression artérielle moyenne normale de 122mm Hg alors que les souris porteuses de 4 copies du gène sont hypertendues avec une pression moyenne de 147mm Hg. En revanche, la titration du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ne s'accompagne d'aucune modification de la pression artérielle malgré des variations importantes de l'activité de l'enzyme entre les différents groupes de souris. Dans d'autres expériences, une composante du système rénine-angiotensine est surexprimée dans un organe spécifique pour étudier les répercussions locales d'une surproduction d'angiotensine II. Ainsi la surexpression du récepteur AT₁ dans le cœur de souris produit une hypertrophie cardiaque et un remodelage du cœur.^[24] De même, une surexpression du gène de l'angiotensinogène dans le cœur entraîne une hypertrophie ventriculaire sans modification de la pression artérielle.^[25] Cette hypertrophie est liée à une augmentation de la production locale d'angiotensine II et peut être prévenue par l'administration d'un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II. Ce type d'expériences confirme donc le rôle délétère de concentrations élevées d'angiotensine II au niveau tissulaire.

En résumé, qu'elles soient de type pharmacologique ou génétique, les études expérimentales démontrent de manière unanime que l'angiotensine II est non seulement un élément déterminant de la régulation de la pression artérielle mais aussi un facteur important dans la genèse de certaines formes d'hypertension et de leurs complications.

4. Les récepteurs de l'angiotensine, cibles d'un traitement pharmacologique antihypertenseur

C'est également au début des années 1970 que furent réalisées les premières expériences cliniques

démontrant l'intérêt du blocage des récepteurs de l'angiotensine II comme cible d'un traitement anti-hypertenseur.^[26-28] Ces études initiales ont été conduites avec la saralasine, l'antagoniste peptidique des récepteurs de l'angiotensine II. Parmi les douze patients qui ont reçu de la saralasine pour la première fois, huit avaient une rénine de base élevée et quatre avaient une rénine basse. Comme attendu, le blocage des récepteurs de l'angiotensine II a produit une baisse importante de la pression artérielle chez les huit patients à rénine élevée et pratiquement aucune modification de la pression lorsque la rénine était basse. Cependant, chez les non-répondeurs, l'administration de furosémide potentialisait l'effet antihypertenseur de la saralasine, confirmant ainsi chez l'homme, l'interaction très forte liant l'activité du SRA et le niveau de charge sodée. La saralasine a aussi été utilisée chez un patient se présentant avec une hypertension maligne et une décompensation cardiaque.^[29] Chez ce patient, une perfusion de saralasine a amélioré presque immédiatement la dyspnée et a permis de réduire la pression artérielle de manière efficace en association avec le furosémide. Ce cas unique a défini les bases de l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans l'insuffisance cardiaque. Par la suite, plusieurs études cliniques ont démontré sur de plus grands groupes de patients hypertendus, l'efficacité du blocage des récepteurs de l'angiotensine II dans la prise en charge de l'hypertension essentielle.

A partir de 1976, le concept du blocage des récepteurs de l'angiotensine pour le traitement de l'hypertension était bien établi. Toutefois, la nature peptidique de la saralasine ne permettait pas une administration orale. En outre, à dose élevée, la saralasine avait un effet agoniste positif qui pouvait entraîner une augmentation paradoxale de la pression artérielle. Dès lors, on attendait avec impatience un antagoniste non-peptidique actif oralement. Dans l'attente des antagonistes non-peptidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été développés et ont pris progressivement le dessus avec le succès qu'on leur connaît.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion bloquent le SRA par diminution de la génération d'angiotensine II. Contrairement aux antagonistes des récepteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne sont pas spécifiques puisqu'ils interfèrent avec le métabolisme d'autres peptides comme la bradykinine ou la substance P. L'accumulation de ces peptides est d'ailleurs responsable des effets secondaires les plus fréquents (toux, angio-oedème) des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En outre, il a progressivement été démontré que tous les composants du SRA sont présents dans les tissus si bien que l'angiotensine II peut être générée indépendamment du blocage du système circulant. A cela s'ajoute le fait que l'angiotensine peut être produite par d'autres voies enzymatiques (chymase, tonine, cathepsine...) en particulier dans certains tissus comme le cœur.^[30] Dès lors, même avec un blocage efficace de l'enzyme de conversion, il s'avère difficile d'obtenir une diminution importante et persistante des taux circulants et tissulaires d'angiotensine II. Ces limites relatives des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne devraient pas être rencontrées avec les antagonistes spécifiques des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II qui bloquent l'activité du peptide quelle qu'en soit l'origine.

Depuis les années 90, plusieurs antagonistes non-peptidiques des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, actifs par voie orale ont été développés et mis sur le marché avec, pour principale indication, le traitement de l'hypertension artérielle (tableau II).^[2] Ces nouveaux antagonistes diminuent la pression artérielle dans l'hypertension essentielle de type modérée à sévère et cela, indépendamment de l'âge ou du sexe du patient. En revanche, les populations de race noire répondent moins bien à une monothérapie d'antagoniste AT₁ que les patients hypertendus de race blanche. De par leur profil pharmacologique, la plupart des antagonistes AT₁ abaissent la pression artérielle de manière harmonieuse durant les 24 heures de la journée. Les études comparatives ont démontré que cette nouvelle classe de médicaments est aussi efficace que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du calcium, les bêta-bloquants ou les

Tableau II. Caractéristiques des antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine

Médicament (métabolite actif)	Effet de la nourriture	Métabolite actif	Demi-vie (h)	Dosage recommandé pour l'HTA (mg/jour)
Losartan (EXP-3174)	Non	Oui	2 (6-9)	50-100
Valsartan	Oui (-40 %)	Non	9	80-160
Irbé sartan	Non	Non	11-15	150-300
Candésartan cilexétil				
TCV-116	Non	Oui	3,5-4	4-16 (32)
CV-11974			3-11	
Telmisartan	Non	Non	24	40-80
Eprosartan	Non	Non	5-7	400-800

HTA = hypertension artérielle.

diurétiques. L'effet hypotenseur des antagonistes AT₁ est potentialisé par l'adjonction d'une faible dose de diurétiques comme c'est le cas pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

La caractéristique principale des nouveaux antagonistes des récepteurs AT₁ est l'excellente tolérance clinique.^[31] En effet, le profil des effets secondaires de ces antagonistes est pratiquement identique à celui d'un placebo. En particulier, les antagonistes AT₁ ne produisent pas de toux. L'hypotension de la première dose n'est pas un problème avec ces antagonistes car leur action antihypertensive est progressive et d'apparition

plus lente que celle observée avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les effets secondaires liés à la perte d'activité de l'angiotensine II, tels que le développement d'une insuffisance rénale chez un patient avec une sténose de l'artère rénale sur un rein unique, ne sont pas prévenus par l'utilisation des antagonistes AT₁ (tableau III). Il faut donc garder les mêmes précautions d'utilisation chez les patients à risque de développer une insuffisance rénale en raison du blocage du système rénine-angiotensine. Le blocage des récepteurs AT₁ s'accompagne d'une augmentation des taux circulants d'angiotensine II qui peuvent dès

Tableau III. Comparaison du profil des effets secondaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes spécifiques des récepteurs AT₁

Mécanisme	Antagoniste des récepteurs AT ₁	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Inhibition de l'ECA		
Toux	—	+
Angio-cédème	?	+
Inhibition de l'effet de l'angiotensine II		
Insuffisance rénale aiguë (sténose de l'artère rénale ou insuffisance cardiaque sévère)	+	+
Diminution de l'hématocrite dans l'érythrocyte post-transplantation	+	+
Toxicité fœtale	+	+
Hypertension de rebond à l'arrêt	—	—
Diminution de l'effet de l'aldostéron		
Hyperkaliémie	±	+
Diminution de la pression artérielle		
Hypotension à la première dose	—	±
Vertiges	±	±
Interactions médicamenteuses		
Rétention sodée avec les AINS	+	+

AINS = anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; **ECA** = enzyme de conversion de l'angiotensine.

lors activer les récepteurs AT_2 qui ne sont pas bloqués. Aujourd’hui, on ne sait pas si cette activation des récepteurs AT_2 a des conséquences cliniques bénéfiques ou néfastes à long terme. Finalement, la clairance des antagonistes des récepteurs AT_1 est surtout hépatique et dans une moindre mesure rénale. De ce fait, il n'est souvent pas nécessaire d'adapter les doses en cas d'insuffisance rénale chronique. Il faut néanmoins être prudent chez les patients souffrant d'une hépatopathie.

5. Conclusions

Le SRA a une place très importante dans la régulation de la pression artérielle que ce soit à court ou à long terme. Depuis plus de 20 ans, le blocage du système rénine-angiotensine s'est imposé comme une approche extrêmement efficace et favorable dans le traitement de l'hypertension artérielle. Aujourd’hui, la mise sur le marché des antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine nous amène une étape plus loin puisqu'elle nous permet d'obtenir les mêmes résultats sur le plan de l'efficacité mais avec une tolérance nettement améliorée. Les antagonistes des récepteurs AT_1 présentent donc de nombreuses qualités que l'on attendrait d'un anti-hypertenseur idéal. Il reste toutefois à démontrer que cette nouvelle classe diminue la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients hypertendus. Pour tenter de répondre à cette question, plusieurs grands essais cliniques sont en cours telles que les études LIFE [Losartan Intervention For Endpoint reduction (Effet du losartan sur la réduction des événements cardiovasculaires)] et VALUE [The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (Evaluation à long terme du valsartan)].^[2] Les résultats de ces essais sont attendus avec impatience car ils permettront de définir la place exacte de ces antagonistes dans la prise en charge des patients hypertendus.

Acknowledgements

Dr M. Burnier has received research grants from MSD, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Astra-Zeneca, and Boehringer Ingelheim.

Références

1. Johnson CI. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens* 1992; 10 Suppl: S13-26
2. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001; 103: 904-12
3. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol* 1990; 259: R865-77
4. Grant SL, Griendling KK. Vascular effects of angiotensin II and AT_1 receptor blockade. In: Epstein M, Brunner HR, editors. *Angiotensin II receptor antagonists*. Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc, 2001: 235-256
5. Navar GL, Imig JD, Zou L, et al. Intrarenal production of angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997; 17: 412-42
6. Hall JE, Guyton AC, Smith Jr MJ, et al. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. *Am J Physiol* 1980; 239: F271-80
7. Lo M, Liu KL, Lantelme P, et al. Subtype 2 of angiotensin II receptors controls pressure-natriuresis in rats. *J Clin Invest* 1995; 95: 1394-7
8. Siragy HM, Carey RM. The subtype-2 (AT_2) angiotensin receptor regulates renal cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate and AT_1 receptor-mediated prostaglandin E2 production in conscious rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 1978-82
9. Gavras H, Brown JJ, Lever AF, et al. Acute renal failure, tubular necrosis and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II. *Lancet* 1971; 2: 19-22
10. Gavras I, Gavras H. Cardiac effects of angiotensin II and AT_1 receptor blockade. In: Epstein M, Brunner HR, editors. *Angiotensin II receptor antagonists*. Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc, 2001: 215-22
11. Schwieder JH, Kahan T, Nussberger J, et al. Influence of the renin-angiotensin system on sympathetic neurotransmission in canine skeletal muscle in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991; 343: 166-72
12. Brunner HR, Kirsman DJ, Sealey JE, et al. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 1971; 174: 1344-6
13. Gavras H, Brunner HR, Vaughan Jr ED, et al. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* 1973; 180: 1369-72
14. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-51
15. Siragy HM, Carey RM. The subtype 2 (AT_2) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 264-9
16. Tanimoto K, Sugiyama F, Goto Y, et al. Angiotensinogen-deficient mice with hypotension. *J Biol Chem* 1994; 269: 31334-7
17. Krege JH, John SWM, Langenbach LL, et al. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice. *Nature* 1995; 375: 146-8
18. Sugaya T, Nishimatsu S, Tanimoto K, et al. Angiotensin II type 1a receptor-deficient mice with hypotension and hyperreninemia. *J Biol Chem* 1995; 270 (32): 18719-22
19. Oliveira MI, Kim HS, Ito M, et al. Reduced growth, abnormal kidney structure, and type 2 (AT_2) angiotensin receptor-mediated blood pressure regulation in mice lacking both AT_{1A} and AT_{1B} receptors for angiotensin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95 (26): 15496-501

20. Hein L, Barsh GS, Pratt RE, et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor in mice. *Nature* 1995; 377 (6551): 744-7
21. Siragy HM, Inagami T, Ichiki T, et al. Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT₂) angiotensin receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96 (11): 6506-10
22. Miyazaki YY, Ichikawa I. Role of the angiotensin receptor in the development of the mammalian kidney and urinary tract. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 128 (1): 89-97
23. Smithies O. Theodore Cooper Memorial lecture. A mouse view of hypertension. *Hypertension* 1997; 30 (6): 1318-24
24. Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, et al. Overexpression of angiotensin II type1 receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97 (2): 931-6
25. Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 31 (6): 1324-30
26. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar1-Ala8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973; 2: 1045-8
27. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al. Hypertension in man, exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ Res* 1974; 34 Suppl 1: 35-43
28. Gavras H, Ribeiro AB, Gavras I, et al. Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension. *N Engl J Med* 1976; 295: 1278-83
29. Gavras H, Flessas A, Ryan TJ, et al. Angiotensin II inhibition: treatment of congestive cardiac failure in a high-renin hypertension. *JAMA* 1977; 238: 880-92
30. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 Suppl 3: S13-22
31. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Saf* 1999; 21 (1): 23-33

Correspondance et offprints: *Michel Burnier*, Division d'Hypertension et de Médecine Vasculaire, CHUV, Av. P. Decker, Lausanne, 1011, Switzerland.
E-mail: Michel.Burnier@chuv.hospvd.ch