

Enzyme de conversion de l'angiotensine : de la resténose après angioplastie à la néphropathie diabétique

Beaucoup d'arguments expérimentaux, obtenus notamment chez le rat, suggèrent que l'activation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans les vaisseaux joue un rôle dans la resténose après angioplastie. Chez l'homme, la sténose de l'artère coronaire se reproduit dans 17 % à 40 % des cas dans les six mois qui suivent la dilatation d'une sténose athéromateuse ; il en est à peu près de même pour les sténoses athéromateuses de l'artère rénale. Rakugi *et al.* (Stanford, CA, USA) apportent des informations supplémentaires sur ce qui se produit après lésion traumatique de l'endothélium de l'aorte abdominale chez le rat. La lésion endothéliale active les plaquettes et entraîne une multiplication et une migration sous-intimale des cellules musculaires lisses vasculaires. Ainsi se forme une lésion fibro-proliférative faite de cellules musculaires lisses dites néointimales, de fibroblastes et de tissu conjonctif. L'activité de l'ECA augmente dans la zone lésée alors qu'elle ne se modifie ni dans l'aorte saine, ni dans le sérum. Un inhibiteur de l'ECA, le quinapril (ou d'autres produits aux propriétés identiques), réduit l'activité ECA dans la région lésée. Fait remarquable, l'ECA accrue est exprimée dans les cellules musculaires lisses néointimales et non dans les cellules endothéliales ou les monocytes-macrophages de la zone lésée [1]. Malgré les espoirs nés des observations expérimentales, un inhibiteur de l'ECA, le cilazapril, s'est révélé inefficace dans la prévention des resténoses coronaires, dans l'essai thérapeutique MERCATOR (*m/s*, n° 3, vol. 10, p. 361, [2]). Il faut cependant rappeler que cet inhibiteur a été utilisé à des doses faibles et après l'angioplastie (alors que dans les études expérimentales, l'adminis-

tration commence 7 jours avant la création de la lésion endothéliale). Rakugi *et al.* (Osaka, Japon) avancent une autre explication. Les auteurs ont étudié un polymorphisme d'insertion-délétion (I/D) dans l'intron 16 du gène de l'ECA, mis en évidence par l'équipe de Soubrier (Paris, France) [3] ; les sujets homozygotes pour la délétion (DD) ont les valeurs les plus élevées pour l'ECA sérique, les sujets homozygotes pour l'insertion (II) ont les valeurs d'ECA les plus basses, les hétérozygotes ayant des valeurs intermédiaires. Cambien *et al.* (Paris, France) ont observé un excès du génotype DD chez des sujets ayant un infarctus du myocarde par rapport à des sujets indemnes de cet accident, suggérant que ce génotype pourrait être associé à une susceptibilité accrue aux maladies vasculaires (*m/s* n° 9, vol. 8, p. 989), [4]. Ohishi *et al.* ont déterminé les mêmes génotypes chez des malades qui développent ou non une resténose après angioplastie coronaire. La fréquence de la resténose est bien plus élevée chez les sujets DD que chez les sujets II ou ID. L'hypothèse avancée est que l'effet protecteur de l'inhibiteur de l'ECA vis-à-vis de la resténose pourrait avoir été masqué dans l'ensemble de la population traitée, mais pourrait n'apparaître que chez les sujets DD, à haut risque de resténose [5]. D'autres études ont montré des associations entre certaines manifestations cardiovasculaires et le génotype ECA. La fréquence du génotype DD est plus élevée chez des malades en insuffisance cardiaque terminale due, soit à une cardiomyopathie ischémique dilatée (+63 %), soit à une cardiomyopathie dilatée idiopathique (+48 %), que des sujets témoins indemnes [6].

Une autre association vient d'être

rapportée par Marre *et al.* (Angers et Paris, France) chez les malades atteints de diabète insulino-dépendant. La présence ou non d'une rétinopathie n'est pas associée à une distribution particulière des génotypes ECA. En revanche, chez les diabétiques avec néphropathie, la fréquence du génotype II est faible et les taux plasmatiques d'ECA sont plus élevés que chez les diabétiques sans néphropathie. Ainsi, le génotype II pourrait représenter un marqueur d'un risque réduit de néphropathie au cours du diabète [7].

J.P.G.

1. Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, Wang D, Dzau VJ, Pratt RE. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury. Possible role in restenosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 339-46.
2. MERCATOR study group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? *Circulation* 1992; 86: 100-10.
3. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
4. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.
5. Ohishi J, Fujii K, Minamino T, Higaki J, Kamitani A, Rakugi H, Zhao Y, Mikami H, Miki T, Ogihara T. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nature Genet* 1993; 5: 324-5.
6. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, Taft CS, Perryman MB. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-5.
7. Marre M, *et al.* *Diabetes* 1994; 43 (sous presse).