

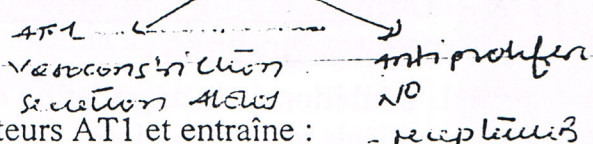
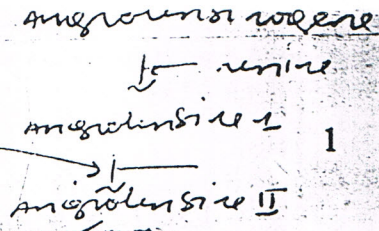
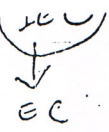
Recepteurs 3×10^7

NO
voro isobolaleve
natriurèse
biurèse

Docteur Rank BENCHERIF
Maître Assisat en
Médecine Interne
C.H.U. de BATNA
Bat 05/04557

IEC

peptide inactif



I. Rappel physiologique :

- L'angiotensine II agit par l'intermédiaire des récepteurs AT1 et entraîne :
 - Vasoconstriction
 - Rétention hydrosodée par augmentation de l'aldostérone.
 - Augmentation de la fraction de filtration rénale par contraction de l'artériole efférente plus que artériole afférente.
 - Stimulation sympathique par stimulation des récepteurs AT1 présynaptiques entraînant la libération de norepinephrine.
 - Action trophique : Hypertrophie artérielle et cardiaque.
- La Bradykinine entraîne une vasodilatation et une augmentation de la natriurèse.
- L'AT II peut aussi être fabriquée par la voie des chymases.

II. Classification et pharmacocinetique :

- Les IEC peuvent être classés selon :
- Structure chimique :
 - Molécules porteuses d'un radical sulfhydryle : Captopril, Zofenopril
 - Molécules porteuses d'un radical phosphinyle : Fosinopril
 - Molécules porteuses d'un radical carboxyl : La majorité des autres IEC.
- Demi-vie :
 - Demi-vie courte : Captopril
 - Demi-vie > 12 heure permettant une administration en 1 prise/j.
- Elimination :
 - Rénale : La majorité des IEC. Nécessité de diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale
 - Hépatique : Trandolapril, Fosinopril
- Prodrogue :
 - La majorité des IEC sont administrés en tant que prodrogue qui sera activé dans le foie. Ces molécules ont une meilleure biodisponibilité.
 - Le Captopril et le Lisinopril sont administrés sous forme active.
- Affinité pour l'EC tissulaire : Le Quinapril et le Bénazépril ont la plus forte affinité.

III. Pharmacodynamie :

A. Effets hormonaux :

1. Effet sur le système rénine angiotensine aldostérone :

- Les IEC empêchent la transformation d'angiotensine 1 en angiotensine 2 (Cf. supra).
- Formation et une accumulation plasmatique de rénine et d'angiotensine 1.
- Diminution de la synthèse d'aldostérone.

2. Effets sur le système kallibréine-kinine et sur le système des prostaglandines :

- L'inhibition de la dégradation de la bradykinine, substance douée de propriétés vasodilatatrices.
- L'augmentation du taux de bradykinine pourrait agir sur la production de prostaglandines vasodilatatrices (PGI2 et PGE2).
- L'augmentation du taux de bradykinine est responsable d'un effet secondaire invalidant : la toux.

3. Effets sur les catécholamines circulantes :

- La diminution des catécholamines circulantes : Cf. supra

B. Effets cardio-vasculaires :

- Baisse de la PAS et PAD.
- Chez l'insuffisant cardiaque :
 - vasodilatation artérielle et veineuse responsable d'une diminution de la post-charge, mais aussi de la pré charge.
 - La chute de la pression artérielle est habituellement peu importante
 - Augmentation nette du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque et d'une chute de la pression capillaire pulmonaire.
- A l'inverse des vasodilatateurs artériels, les IEC n'entraînent pas de tachycardie réflexe.
- Effets pleiotropes : Stabilisation de la plaque d'athérosclérose, restauration de la dysfonction endothéliale (par blocage de la dégradation de bradykinine et stimulation de la synthèse de NO), action anti-oxydante et action anti-thrombotique.

C. Effets rénaux :

- Les IEC augmentent le débit sanguin rénal, sans modifier la filtration glomérulaire, du fait d'une chute du tonus vasculaire des artéioles afférentes.
- Augmentation de la diurèse.

IV. Contre-indications :

- Une allergie connue aux IEC
- Grossesse.
- Sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose sur rein unique
- insuffisance rénale sévère (créatininémie >200 µmol/ L). Dans les formes modérées, les IEC peuvent parfois être prescrits, à faible dose et sous surveillance biologique stricte.
- Hyperkaliémie > 5.5mEq/L

V. Effets indésirables et précautions d'emploi :

- Insuffisance rénale :
 - insuffisance rénale fonctionnelle réversible, par diminution de la perfusion rénale.

- On la rencontre le plus souvent en cas : de sténose d'une ou des deux artères rénales, insuffisance cardiaque sévère, d'hypovolémie induite par un régime désodé strict ou un traitement diurétique préalable.
- **L'hypotension artérielle :**
 - Cet effet indésirable est retrouvé généralement dès la première dose chez les patients avec activité rénine plasmatique élevée (déplétion sodée, traitement diurétique).
 - On préconise de débiter le traitement par de petites doses (Captopril 6,25 mg), avec surveillance tensionnelle.
 - Diminuer éventuellement les doses de diurétiques avant de débiter un traitement par IEC.
- **L'hyperkaliémie :** survenant le plus souvent en cas d'association à une supplémentation potassique ou des diurétiques épargneurs de potassium, ou en présence d'une insuffisance rénale préexistante.
- **La toux :** La toux sèche est l'effet indésirable le plus fréquent des IEC (10%) imposant souvent l'arrêt du traitement
- **Oedème angioneurotonique :** Rare mais grave.
- **Les dysgueusies :** Ils sont signalés surtout avec le Captopril. Ils disparaissent en général après quelques semaines de traitement.
- **Effet tératogène :** Surtout lorsque l'IEC est administré pendant le 2 et 3ème trimestre de la grossesse : Oligamnios, RCIU, MIU, anurie néonatale.
- **Effets spécifiques aux molécules portant un radical soufre :** Eruption cutanée, neutropénie, syndrome néphrotique.

VI. **Interactions médicamenteuses :**

- Certaines interactions médicamenteuses sont à connaître :
- **Sels de potassium et diurétiques épargneurs potassiques :** Cette association diurétique épargneurs de potassium - IEC n'est pas formellement contre-indiquée, elle impose simplement une surveillance de la kaliémie, de plus elle est même indiquée dans l'insuffisance cardiaque de stade 3.
- **AINS :**
 - Ils diminuent l'effet hypotenseur des IEC.
 - Risque d'insuffisance rénale aiguë par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par l'AINS.
- **Neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques :** Comme pour tout autre hypotenseur, ce type d'association majore le risque d'hypotension orthostatique.
- **Insuline et sulfamides hypoglycémiantes :** Certains cas d'amélioration de la tolérance au glucose ont été rapportés avec le Captopril ou l'Enalapril, exposant au risque d'hypoglycémie.
- **Lithium :** L'introduction des IEC chez un patient traité par lithium peut entraîner une élévation de la lithémie.

VII. Surveillance d'un traitement par IEC :

- TA, diurèse,
- Kaliémie, Créatininémie : 7 à 15 jours, après le début du traitement. Si la créatininémie s'élève de plus de 20 à 30 %, il est recommandé d'arrêter l'IEC.

VIII. Principaux IEC :

Captopril (Lopril), Ramipril (Triatec), Quinapril (Acuitel), Cilazapril (Justor), Enalapril (Renitec), Trandolapril (Odrick), Perindopril (Coversyl), Fosinopril, Lisinopril, Benazepril.

IX. Indications :

- Hypertension artérielle :
 - L'indication électorale des IEC est représentée par l'hypertension à rénine élevée, ce qui correspond généralement à l'hypertension essentielle du sujet jeune.
 - Ils sont moins efficaces dans les HTA à rénine basse (sujets noirs, sujets âgés)
 - CAPPP : IEC vs diu +/- BB. Equivalence. Augmentation des AVC.
 - STOP 2 : IEC ou IC vs BB ou D : Equivalence.
- L'insuffisance cardiaque congestive :
- Post-infarctus : Ils réduisent le remodelage du VG après IDM.
- Prévention primaire et secondaire des événements cardio-vasculaires
- Néphropathie diabétique Ils retardent la survenue de la microalbuminurie et le passage vers la macroprotéinurie, et l'insuffisance rénale dans le diabète type 1 et 2.

X. Antagonistes de l'angiotensine II :

- IDEM.
- Indications :
 - HTA.
 - Insuffisance cardiaque. Cf. questions
- Principaux produits : Losartan (Cozaar), Valsartan (Tareg), Irbesartan (Aprovel), Candesartan (Atacand), Tasosartan, Eprosartan.