Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

HP-05

Dr Alain COMBES
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

A/ Rappels de physiologie du système rénine-angiotensine-aldostérone

1. Les enzymes

a) La rénine

– Synthétisée sous forme active par les cellules épithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule, la rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine I.
– La sécrétion de rénine est stimulée par l'activation du système nerveux sympathique, la baisse de pression de perfusion dans l'artériole afférente, la diminution de la concentration en sodium dans le tubule distal et la baisse des taux plasmatiques d'angiotensine II.

b) L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

– Elle existe sous 2 formes : l'une membranaire présente à la surface des cellules et l'autre circulante dans le sang. La forme membranaire est retrouvée dans de nombreux tissus et organes : endothélium vasculaire, épithélium digestif et rénal, cellules inflammatoires, macrophages. La forme circulante résulte du clivage de la forme membranaire.
– L'ECA clive l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade également la bradykinine, substance vasodilatatrice, en produits inactifs.

2. Les substrats

a) Angiotensinogène

– Protéine proche de l'antithrombine III, synthétisée par le foie, il est le peptide précurseur du système.

b) Angiotensine I

– C'est le produit du clivage de l'angiotensinogène par la rénine.
– C'est un peptide de 10 acides aminés qui va être le substrat de l'ECA.

3. Les effecteurs du système

a) L'angiotensine II

– C'est le produit du clivage de l'angiotensine I par l'ECA. C'est un polypeptide de 8 AA.
– C'est un puissant vasoconstricteur agissant au niveau de la cellule musculaire lisse vasculaire.
– Ce peptide exerce également une action antinatriurétique au niveau du tube contourné proximal.
– C'est l'un des facteurs induisant la formation d'aldostérone.
– Enfin, l'angiotensine II exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine.

b) L'aldostérone

– L'aldostérone est synthétisée à partir du cholestérol par les cellules glomérulées de la surrénale sous l'effet de 3 stimuli : l'angiotensine II, l'ACTH et la kaliémie.
– Elle agit sur le tube distal du néphron en augmentant la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium et d'ions H +.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

4. Physiopathologie

– Toute situation entraînant une baisse de perfusion rénale (déshydratation, collapsus, hémorragie, sténose de l'artère rénale, insuffisance cardiaque) stimule la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire et active en cascade l'ensemble du système.
– En cas d'hyperaldostéronisme primaire, la sécrétion d'aldostérone est autonome et induit un quasi-blocage de la sécrétion de rénine.

B/ Mécanisme d'action des IEC

• En bloquant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les IEC réduisent la formation d'angiotensine II (A II) ; d'autre part, ils augmentent le taux de bradykinine vasodilatatrice en inhibant sa dégradation par l'ECA.

1. Conséquences

a) Diminution de la formation d'angiotensine II

– Diminution de la sécrétion d'aldostérone :
  * réduction de rétention hydrosodée ;
  * augmentation de la kaliémie.
– Diminution de la stimulation sympathique et des cathécholamines circulantes :
  * diminution de la consommation O2 du myocarde ;
  * diminution de la vasoconstriction artérielle.

Diminution de l'ADH :
  * diminution de la rétention hydrique.

b) Autres conséquences

– Augmentation des bradykinines :
  * vasodilatation ;
  * effet natriurétique.
– Augmentation de PGE2 et PGI2 :
  * vasodilatation ;
  * effet en partie inhibé par l'indométacine, inhibant la synthèse des PG ;
  * cette augmentation de synthèse des PG expliquerait l'efficacité antihypertensive des IEC chez les sujets à activité rénine basse.
– Augmentation de l'activité rénine plasmatique.

2. Effets hémodynamiques

• Diminution de la précharge et de la postcharge par effet vasodilatateur.
• Augmentation du débit plasmatique rénal.
• Pas de modification du débit de filtration glomérulaire.
• Augmentation du débit cérébral.
• Débit coronaire conservé, MVO2 (consommation maximale d'O2) constamment diminuée.
• Absence de tachycardie réflexe (pas d'activation du réflexe sympathique).
• Action bénéfique sur le remodelage ventriculaire dans le postinfarctus.
• Diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche de l'hypertendu.

3. Systèmes rénine-angiotensine circulant et tissulaires

• Plusieurs organes impliqués dans la régulation cardio-vasculaire comme les reins, le cœur, les surrénales, les parois vasculaires et le système nerveux central peuvent produire localement les composants du système rénine-angiotensine.
• Les IEC, en dehors de leur action sur le système circulant, agissent aussi localement sur les systèmes particuliers de ces différents organes.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

C/ Effets indésirables

- Hypotension artérielle.
- ***Insuffisance rénale fonctionnelle :***
  - Réversible avec l'arrêt du traitement : la vasodilatation des artérioles efférentes glomérulaires sous IEC fait chuter la filtration glomérulaire, si, en amont, il existe des circonstances diminuant la pression de perfusion rénale :

* sténoses bilatérales des artères rénales ;
* sténose unilatérale sur rein (fonctionnel) unique ;
* situation préalable d'hypoperfusion rénale : sujet déplété (diurétiques), en bas débit cardiaque et sous régime désodé strict.

- ***Hyperkaliémie :***
  - Favorisée par une restriction sodée, une insuffisance cardiaque, le diabète, l'association aux AINS et aux diurétiques épargneurs de potassium.
  - Elle annonce ou accompagne l'insuffisance rénale.
  - Elle contre-indique l'association des IEC aux épargneurs de potassium.
- Agueusie (surtout avec le captopril).
- Toux spasmodique, fréquente, irritative, diurne et nocturne.
- Protéinuries exceptionnelles : si glomérulopathie préexistante ou fortes doses d'IEC ; glomérulopathie extramembranaire régressive à l'arrêt du traitement.
- Neutropénies (très rares).
- Éruptions cutanées.
- Troubles digestifs rares.

D/ Indications

1. Insuffisance ventriculaire gauche (sévère, moyenne)

- Début du traitement à faibles doses avec contrôle de la PA à 30 minutes, 1 heure, puis 2 heures.
- Augmentation progressive des doses, souvent freinée par l'hypotension ou une élévation de la créatinine.
- Doses habituelles (adulte) :
  - 50 à 150 mg de Captopril ;
  - 10 à 20 mg d'énalapril ;
  - 2 à 4 mg de perindopril.
- Les IEC réduisent très significativement la mortalité des IVG sévères, en améliorent la tolérance fonctionnelle et sont aujourd'hui l'un des piliers du traitement.

N.B. : Les IEC traitent toutes les formes d'IVG (en particulier les cardiopathies ischémiques et les régurgitations valvulaires).
L'efficacité sur la tolérance fonctionnelle à l'effort est retardée de quelques semaines (phénomène d'amplification).

2. Hypertension artérielle

- Traitement de toutes les formes d'HTA, même à rénine basse (sujets âgés et de race noire : moindre efficacité).
- Contre-indication chez la femme enceinte ou en cas de sténose des artères rénales (sténose bilatérale ou sténose unilatérale sur rein unique).
- L'aggravation de la fonction rénale après introduction des IEC chez un hypertendu doit faire rechercher une sténose des artères rénales.
- Les doses sont plus élevées que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, et également augmentées progressivement. Mais une réponse insuffisante au traitement (en deux prises) ne doit pas faire augmenter les doses.
- Associations :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– synergique avec les diurétiques ;
– possibles avec les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques.

- Effets particuliers :
  – diminution de l'HVG de l'hypertendu ;
  – diminution de l'altération de la fonction rénale du diabétique ;
  – traitement de la crise hypertensive (Captopril 25 mg sublingual).

E/ Interactions médicamenteuses

1. Diurétiques

- Les diurétiques thiazidiques et de l'anse potentialisent l'effet antihypertenseur des IEC.
- L'association des IEC aux diurétiques épargneurs de potassium est contre-indiquée.

2. Inhibiteurs calciques

- Synergie.

3. AINS

- Réduction de l'activité antihypertensive.
- Risque d'hyperkaliémie.
- Risque d'insuffisance rénale.

4. Héparine

- Possible effet antialdostérone avec hyperkaliémie.

F/ Contre-indications

- Sténose bilatérale des artères rénales (ou unilatérale sur rein unique).
- Choc cardiogénique.
- Grossesse, allaitement.
- Œdème angioneurotique.
- Hypersensibilité connue.

G/ Présentation – posologie – pharmacocinétique *(voir tableau)*

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

DCI	Captopril	Énalapril	Perindopril	Ramipril	Quinapril	Tanatril
Nom commercial	Lopril, Captopril, Captolane, Captirex	Renitec Énalapril	Coversyl	Triatec	Acuitel Korec	Imidapril
Fixation protéique	++	+++	+++	+++	+++	++
1/2 vie	2 h	33 h	30 h	10-20 h	2 h	2 h
Métabolisation hépatique	+	+	+	+	+	+
Élimination rénale	50 % intact 50 % métabolisé	100 %	70 %	60 %	60 %	50 %
Posologie HTA IC	50 – 100 mg/j 25-75 mg/j	10-30 mg/j 5-20 mg/j	4-8 mg/j 2-4 mg/j	2,5-5 mg/j 1,25-2,5 mg/j	20-40 mg/j 5-20 mg/j	5-20 mg
Présentation	cp 25 et 50 mg	cp 5 et 20 mg	cp 2 et 4 mg	cp 1,25-2,5 et 5 mg	cp 5 et 20 mg	cp 5 et 10 mg
DCI	**Bénazépril**	**Trandolapril**	**Fosinopril**	**Cilazapril**	**Lisinopril**	**Moexipril**
Nom commercial	Cibacène Briem	Odrik Gopten	Fozitec	Justor	Prinivil Zestril	Moex
Fixation protéique	+++	+++	+++	+++	++	+
1/2 vie	3 – 20 h	16-24 h	30 h	30 -50 h	40 h	30 h
Métabolisation hépatique	+	+	+	+	+	+
Élimination rénale	80 %	33 %	80 %	90 %	100 % intact	90 %
Posologie HTA IC	5-10 mg/j	2 mg/j	10-20 mg/j	2,5 mg/j	10-30 mg/j 5-20 mg/j	7,5 à 15 mg
Présentation	cp 5 et 10 mg	cp 0,5 et 2 mg	cp 10 et 20 mg	cp 2,5 mg	cp 5 et 20 mg	cp 7,5 et 15 mg

Association à des diurétiques :

- Captopril + hydrochlorothiazide : Captéa, Ecazide
- Énalapril + hydrochlorothiazide : Co-Rénitec
- Lisinopril + hydrochlorothiazide : Prinzide, Zestorectic
- Quinapril + hydrochlorothiazide : Acuilix, Koretic
- Bénazepril + hydrochlorothiazide : Briazide, Cibadrex
- Périndopril + indapamide : Prétérax, Biprétérax
- Fosinopril + hydrochlorothiazide : Foziretic
- Trandolapril + vérapamil : Ocadrik, Tarka.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier