

# 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.

#### c) 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.

#### d) 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<sup>+</sup>.

## **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 hydro sodée ;

\* augmentation de la kaliémie.

– Diminution de la stimulation sympathique et des catécholamines circulantes :

\* diminution de la consommation O<sub>2</sub> 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 PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> :

\* vasodilatation ;

\* effet en partie inhibé par l'indométacine, inhibant la synthèse des PG ;

\* cette augmentation de synthèse des PG expliquerait l'efficacité anti hypertensive des IEC

chez les sujets à activité rénine basse.

– Augmentation de l'activité rénine plasmatique.

### **2. Effets hémodynamiques**

• Diminution de la pré charge et de la post charge par effet vasodilatateur.

• Augmentation du débit plasmatique rénal.

• Pas de modification du débit de filtration glomérulaire.

• Augmentation du débit cérébral.

• Débit coronaire conservé, MVO<sub>2</sub> (consommation maximale d'O<sub>2</sub>) constamment diminuée.

• Absence de tachycardie réflexe (pas d'activation du réflexe sympathique).

• Action bénéfique sur le remodelage ventriculaire dans le post infarctus.

• Diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche de l'hypertendu.

## **D/ Indications**

### **1. Insuffisance cardiaque (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.

**2. Infarctus du myocarde :** Les IEC sont surtout utiles en cas d'IDM antérieur étendu avec une FEVG inférieure à 40% et chez les diabétiques, ils réduisent significativement la morbi mortalité cardiovasculaire.

### **3. 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 :
  - 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).

### **C/ Effets indésirables**

- Hypotension artérielle.
- **Insuffisance rénale fonctionnelle :**
  - Réversible avec l'arrêt du traitement : la vasodilatation des artéoles 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'hypo perfusion 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.

### **F/ Contre-indications**

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