

INHIBITEURS DE L'ENZYME  
DE CONVERSION (IEC)

Les objectifs du CNCI pour l'ECN 2016	Plan
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en 1<sup>ère</sup> intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et les interactions.</li> <li>▪ Antihypertenseurs (voir item 221).</li> </ul>	<p>I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>II. EFFETS SECONDAIRES – CONTRE-INDICATIONS</p> <p>III. INDICATIONS</p> <p>IV. INTRODUCTION DES IEC</p> <p>V. TABLEAU DES POSOLOGIES</p>

*D'après la conférence d'experts 2004 de la Société Européenne de Cardiologie sur l'utilisation des IEC dans les maladies cardiovasculaires.*

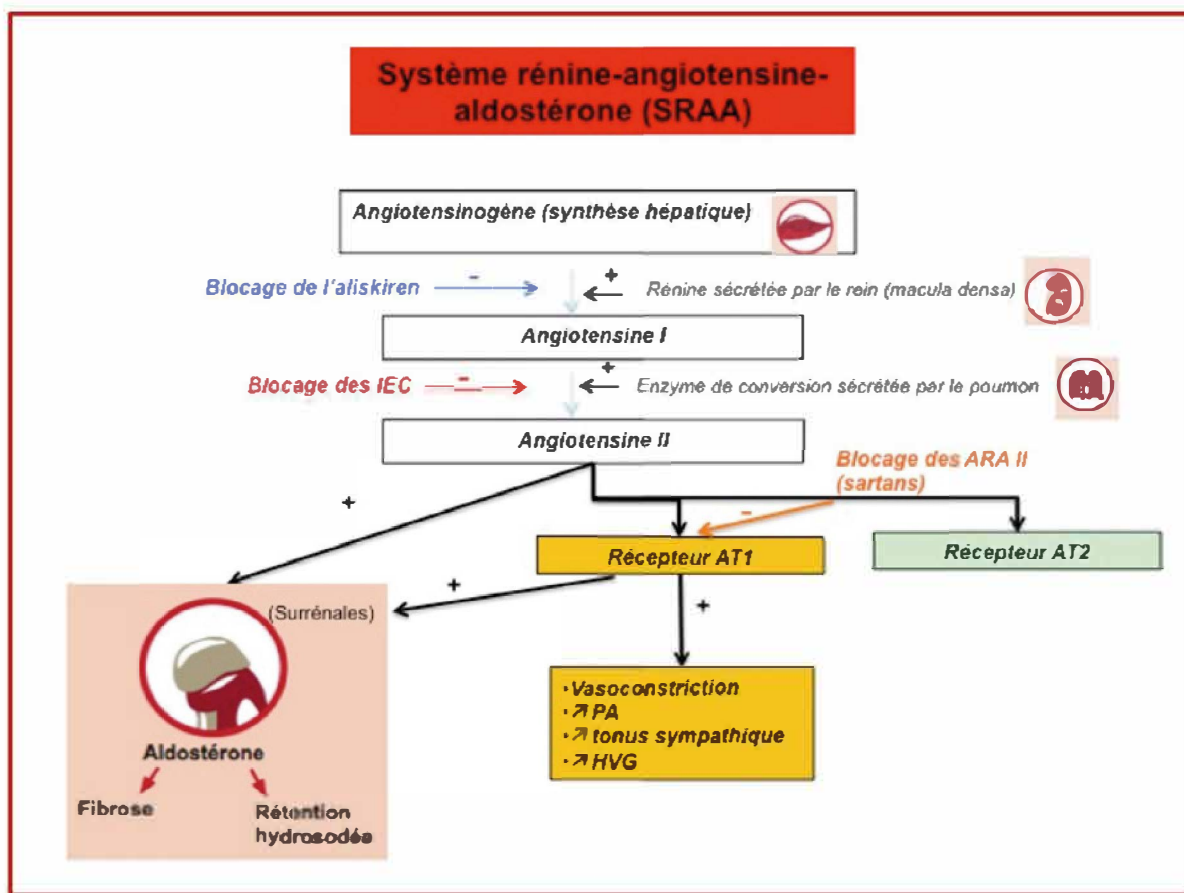
## I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### A. LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

- C'est un système essentiel dans l'homéostasie de la pression artérielle et de l'équilibre ionique. Il est autorégulé (*biofeedback*).
- Si la pression artérielle baisse, la pression dans l'artère afférente du glomérule diminue. Cette diminution est détectée par le système juxta-glomérulaire, ce qui entraîne une sécrétion de rénine.
- La rénine transforme l'angiotensinogène (synthétisé par le foie) en angiotensine I.
- **L'angiotensine I est transformée en angiotensine II qui est la molécule active par l'enzyme de conversion (synthétisée par les poumons).** L'enzyme de conversion inactive en plus les systèmes vasodilatateurs comme les bradykinines.
- L'angiotensine II a **2 actions** : d'une part elle est puissamment **vasoconstrictrice** et, d'autre part, elle entraîne une sécrétion d'**aldostérone**.
- L'aldostérone agit sur le tubule en augmentant la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium.
- Au total, la vasoconstriction et la rétention sodée entraînent une augmentation de la pression artérielle qui, par *feedback négatif*, diminue alors la sécrétion de rénine.

### B. MECANISME D'ACTION DES IEC

- Les IEC inhibent de manière compétitive la liaison de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine I au niveau vasculaire et au niveau tissulaire. Les IEC diminuent les concentrations d'angiotensine II. La vasoconstriction diminue, de même que la sécrétion d'aldostérone et donc la rétention hydro-sodée.
- Les IEC inhibent aussi les kininases qui catalysent la dégradation des bradykinines. Cette accumulation de bradykinines non dégradées est à l'origine de la toux engendrée sous IEC, de la formation de substances vasodilatatrices et de libération de NO.



- La levée de l'inhibition des systèmes vasodilatateurs (bradykinines) entraîne également une vasodilatation.

## C. EFFETS DES IEC EN CLINIQUE

### 1-Effets sur la pression artérielle

- Les IEC entraînent une baisse de la PA qui est d'autant plus importante que le système rénine-angiotensine-aldostérone est plus activé (par exemple, dans les hypertension artérielles à rénine haute et dans l'insuffisance cardiaque).
- La baisse de la pression artérielle est due à la diminution de la rétention hydro-sodée (baisse de l'aldostérone) et à la vasodilatation artérielle. Elle ne s'accompagne pas de tachycardie réflexe (interaction avec les barorécepteurs ?).

### 2-Effets dans l'insuffisance cardiaque

- La vasodilatation artérielle entraîne une baisse de la post-charge du ventricule gauche, ce qui conduit à une **augmentation du débit cardiaque**.
- La rétention hydro-sodée diminue, ce qui entraîne une diminution des signes congestifs.
- Enfin, l'action tissulaire des IEC permet de limiter les modifications géométriques du ventricule gauche (**remodelage ventriculaire**), ce qui a un effet bénéfique sur la fonction ventriculaire gauche.
- Mais :**
  - Dans l'insuffisance cardiaque, le système rénine-angiotensine-aldostérone est très activé, ce qui est un mécanisme compensateur de la baisse de la pression artérielle secondaire à la chute du débit cardiaque.

- Les IEC vont donc brutalement interrompre cette compensation, il se produit alors une baisse de la pression artérielle qui peut être très importante et brutale, en particulier après la 1<sup>ère</sup> prise de médicament.

*Donc, dans l'insuffisance cardiaque, l'instauration d'un traitement par IEC doit se faire sous surveillance médicale (surveillance de la pression artérielle) en commençant par la posologie la plus basse.*

*N.B. : les IEC ont peu d'effet sur le débit cardiaque en cas de fonction VG normale.*

### 3-Autres effets

- Diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le patient hypertendu.
- Amélioration de la fonction endothéliale.
- Retard du développement et de la progression de l'athérosclérose.

### 4-Effets rénaux

- Les IEC augmentent le débit sanguin rénal en diminuant les résistances vasculaires  
 $\Rightarrow \nearrow$  natriurèse  $\Rightarrow \searrow$  rétention hydro-sodée.
- Les IEC **diminuent la progression de la microalbuminurie vers la protéinurie.**
- Les IEC **diminuent la progression des insuffisances rénales (diabétiques et non diabétiques).**

### 5-Effets métaboliques et ioniques

- Risque **d'hyperkaliémie** (diminution de l'aldostérone) +++++.
- Il ne semble pas y avoir d'action des IEC sur le métabolisme glucidique et lipidique.

## D. PHARMACOCINETIQUE

- Les divers produits sur le marché ont leur pharmacocinétique propre.
- Le captopril LOPRIL<sup>®</sup> est un produit directement actif, tandis que l'énalapril RENITEC<sup>®</sup> et le lisinopril ZESTRIL<sup>®</sup> sont des « prodrogues » qui doivent d'abord être métabolisées pour être actives.
- **L'élimination des IEC est essentiellement rénale ; les posologies doivent être diminuées en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\leq 30$  mL/minute).**

## II. EFFETS SECONDAIRES – CONTRE-INDICATIONS

### A. EFFETS SECONDAIRES

- Hypotension artérielle (surtout si insuffisance cardiaque, déshydratation) avec effet 1<sup>ère</sup> dose.
- Toux sèche (5-10% des cas) :
  - Secondaire à l'accumulation de bradykinines dans les poumons.
  - Non dose-dépendante, elle apparaît en général entre 7 jours et quelques mois après le début du traitement.
  - CAT : éliminer une autre cause de toux (OAP, pathologie pulmonaire), arrêt du traitement, proposer un traitement par antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II).
- Insuffisance rénale (voir encadré).
- **Hyperkaliémie +++ : surveiller association avec médicaments hyperkaliémiant (spironolactone ALDACTONE<sup>®</sup> notamment dans l'IC), éviter les AINS.**
- Leucopénie, thrombopénie.
- Rash, œdèmes angioneurotiques (allergie ; action vasodilatatrice des bradykinines).
- Perte du goût (agueusie).
- Effet tératogène surtout aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres : oligo-amnios, hypoplasie pulmonaire, retard de croissance intra-utérine, dysgénésie rénale avec anurie néonatale, décès néonatal.

### Moyen mnémotechnique pour les effets secondaires des IEC : « CHARLOTTE »

- Céphalées
- Hyperkaliémie
- Agueusie
- Rénale insuffisance
- Leucopénie
- Œdème angioneurotique
- Toux
- TA hypo (hypotension)
- Eruption cutanée

### IEC ET INSUFFISANCE RENALE

- L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication (**au contraire**), mais nécessite une adaptation des doses et une surveillance stricte de la fonction rénale :
  - En cas d'hypovolémie ou de sténose de l'artère rénale, l'activation du SRAA a pour but de maintenir un certain degré de perfusion rénale : l'artériole efférente se contracte sous l'effet de l'angiotensine II pour maintenir un certain débit de filtration glomérulaire (DFG). Les IEC vont bloquer la synthèse d'angiotensine II, empêcher la vasoconstriction de l'artériole efférente, induire une diminution du DFG et faire chuter la perfusion rénale « de manière physiologique ».
  - Ainsi, une augmentation transitoire de 10-15% de la créatininémie est fréquente au début d'un traitement par IEC ; elle ne doit pas faire arrêter celui-ci ++++.
  - La fonction rénale retrouve en général par la suite son niveau pré-IEC.
  - L'insuffisance rénale aiguë est plus fréquente chez les patients hypovolémiques (déplétés par diurétiques, diarrhée), en cas de sténose bilatérale des artères rénales, ou unilatérale avec rein controlatéral non fonctionnel, chez le transplanté rénal, en cas d'hyponatrémie.
  - L'insuffisance rénale est en général réversible à l'arrêt des IEC.
- En cas de sténose unilatérale, les IEC vont faire brutalement chuter la pression artérielle, mais ne sont pas contre-indiqués. Néanmoins, une surveillance stricte de la fonction rénale s'avère nécessaire.
- Dans les autres causes d'insuffisance rénale, les IEC peuvent être utilisés, mais il faut surveiller la créatininémie et arrêter le traitement si celle-ci augmente de façon significative.

### B. CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue au médicament ; antécédent d'œdème angioneurotique.
- Grossesse.
- Sténose bilatérale de l'artère rénale, ou unilatérale si rein controlatéral non fonctionnel.
- Hyperkaliémie > 6 mmol/L.

### C. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

- Les IEC doivent être associés avec prudence aux :
  - **Diurétiques**, du fait de la potentialisation de l'excrétion sodée, en particulier chez le sujet âgé.
  - **Médicaments hyperkaliémisants**.
  - Produits aplasants ou immunosuppresseurs (risque de leucopénie).
  - Médicaments néphrotoxiques : ciclosporine...

- Dans l'hypertension artérielle, association des IEC synergique avec :
  - Les diurétiques thiazidiques : PRETERAX<sup>●</sup> = périndopril + indapamide ; COTRIATEC<sup>●</sup> = ramipril + hydrochlorothiazide.
  - Les inhibiteurs calciques : LERCAPRESS<sup>●</sup> = énalapril + lercanidipine ; COVERAM<sup>●</sup> = périndopril + amlodipine.
- Contre-indications avec les AINS (insuffisance rénale, diminution par les AINS de l'effet vasodilatateur des IEC) et LITHIUM (↑ lithémie).

### III. INDICATIONS

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, même asymptomatique.
- Post-infarctus.
- Néphropathie diabétique.
- En prévention secondaire chez les patients cardiovasculaires (ATCD IDM, AVC, AOMI) ou diabétiques.

### IV. INTRODUCTION DES IEC

- Débuter à faibles doses.
- Doubler la posologie toutes les 2 semaines.
- Atteindre la dose maximale tolérée.
- Surveillance : PA, FC, urée, créatininémie, kaliémie.

### V. TABLEAU DES POSOLOGIES

D.C.I.	Spécialité	Dosage	Posologie/jour Nombre de prises
<b>CAPTOPRIL</b>	LOPRIL <sup>●</sup>	25 et 50 mg	HTA : 50 à 100 mg/jour 2 à 3/jour Insuffisance cardiaque : 50-100 mg/jour
<b>ENALAPRIL</b> « Prodrogue »	RENITEC <sup>●</sup>	5 et 20 mg	HTA : 20 mg/jour 2 prises/jour Insuffisance cardiaque : 5-20 mg/jour
<b>LINISOPRIL</b> « Prodrogue »	ZESTRIL <sup>●</sup>	5 et 20 mg	HTA : 20 mg/jour, 1 prise/jour
<b>PERINDOPRIL</b> « Prodrogue »	COVERSYL <sup>●</sup>	5 et 10 mg	HTA : 4 à 8 mg/jour, 1 prise/jour Insuffisance cardiaque : 4 à 8 mg/jour
<b>RAMIPRIL</b> « Prodrogue »	TRIA TEC <sup>●</sup>	1,25-2,5-5 et 10 mg	HTA : 1,25 à 10 mg/jour, 1 prise/jour Post-IDM : 1,25 à 10 mg/jour, 2 prises/jour