

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (ARA II)

Les objectifs du CNCI pour l'ECN 2016

- *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^{ère} intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et les interactions.*
- *Antihypertenseurs (voir item 221).*

Plan

- I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
- II. EFFETS SECONDAIRES – CONTRE-INDICATIONS DES ARA II
- III. INDICATIONS
- IV. INTRODUCTION DES ARA II
- V. TABLEAU DES POSOLOGIES

I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

A. ACTION DE L'ANGIOTENSINE II

- L'angiotensine II est sécrétée après activation du système rénine-angiotensine (voir chapitre précédent).
- Elle est produite après action de l'enzyme de conversion sur l'angiotensine I. L'enzyme de conversion inactive en plus les systèmes vasodilatateurs comme les bradykinines.
- Elle agit en stimulant des récepteurs spécifiques appelés AT₁ et AT₂.
- La stimulation des récepteurs AT₁ est responsable de la plupart des effets de l'angiotensine II, notamment la vasoconstriction, mais aussi de l'angiogenèse, nécessaire à la croissance tumorale.
- Le rôle des récepteurs AT₂ est moins connu ; leur stimulation entraînerait une vasodilatation.

B. EFFETS PERIPHERIQUES DE L'ANGIOTENSINE II *IN VIVO*

- Les effets de l'angiotensine sont essentiellement cardiovasculaires.

1-Effet vasoconstricteur (AT₁) très important, surtout lié à une vasoconstriction artériolaire

- Au niveau rénal, l'angiotensine provoque une vasoconstriction de l'artériole efférente (sortie) du glomérule, ce qui permet de maintenir une pression artérielle suffisante pour assurer la filtration glomérulaire, notamment en cas de sténose de l'artère afférente (entrée). Dans ce cas, en levant la vasoconstriction de l'artère efférente, les antagonistes de l'angiotensine II peuvent faire chuter la pression artérielle au-dessous du seuil nécessaire à la filtration et entraîner une insuffisance rénale.

2-L'angiotensine II participe directement au développement de l'hypertrophie cardiaque et des lésions athéromateuses vasculaires par son effet de type facteur de croissance (AT₁)

3-Effet sur l'aldostérone

- A doses très faibles non vasoconstrictrices, l'angiotensine II stimule la synthèse et la sécrétion d'aldostérone qui retient le sodium dans l'organisme et favorise l'élimination du potassium (effet AT₁).

C. EFFETS DES ARA II EN CLINIQUE

- Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (sartans) agissent en bloquant le récepteur AT₁ et ont des effets quasi similaires à ceux des IEC.

1-Hypotension artérielle, principalement par vasodilatation artériolaire

- Le maximum du traitement hypotenseur est atteint 4 semaines après l'instauration du traitement.

2-Effets dans l'insuffisance cardiaque, par diminution de la post-charge

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 ARA II diminuent la progression de la microalbuminurie vers la protéinurie.
- Les ARA II diminuent la progression des insuffisances rénales (diabétiques et non diabétiques).
- Les ARA II sont indiqués en 1^{re} intention chez les patients DNID hypertendus, avec protéinurie.

II. EFFETS SECONDAIRES – CONTRE-INDICATIONS DES ARA II

- Ce sont les mêmes que pour IEC ++, hormis la toux qui est un effet secondaire des IEC et non des ARA II.

A. EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX

- Hypotension artérielle (surtout si insuffisance cardiaque, déshydratation) avec effet 1^{re} dose.
- Insuffisance rénale.
- **Hyperkaliémie +++** : surveiller association avec médicaments hyperkaliémians (spironolactone ALDACTONE[®] notamment dans l'IC), éviter les AINS.
- Effet tératogène surtout aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : oligo-amnios, hypoplasie pulmonaire, retard de croissance intra-utérine, dysgénésie rénale avec anurie néonatale, décès néonatal.

B. CONTRE-INDICATIONS

- Allergie connue au médicament ; antécédent d'œdème angioneurotique.
- Grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestres).
- Sténose bilatérale de l'artère rénale, ou unilatérale si rein controlatéral non fonctionnel.
- Hyperkaliémie > 6 mmol/L.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- Allaitement.

C. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

- Les ARA II doivent être associés avec prudence aux :
 - **Diurétiques**, du fait de la potentialisation de l'excrétion sodée, en particulier chez le sujet âgé.
 - **Médicaments hyperkaliémians**.
 - Produits aplasians ou immunosuppresseurs (risque de leucopénie).
 - Médicaments néphrotoxiques : ciclosporine...
- Dans l'hypertension artérielle, l'association des ARA II avec les diurétiques et les inhibiteurs calciques est synergique :
 - COTAREG[®] = valsartan + hydrochlorothiazide (diurétiques thiazidiques).
 - HYZAAR[®] = losartan + hydrochlorothiazide (diurétiques thiazidiques).
 - EXFORGE[®] = valsartan + amlodipine (anticalciques).
- Contre-indications avec les AINS (insuffisance rénale, diminution par les AINS de l'effet vasodilatateur des ARA II) et LITHIUM (↑ lithémie).

III. INDICATIONS

- Hypertension artérielle essentielle (tous les ARA II).
- Insuffisance cardiaque par dysfonction systolique ($FEVG \leq 40\%$) en cas d'intolérance aux IEC ; ou en association avec un IEC (à la place de l'ALDACTONE[®]) chez les patients restant symptomatiques sous IEC : valsartan, losartan, candésartan.
- Chez les patients hypertendus avec HVG à l'ECG : losartan.
- Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique, et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.
- Traitement de l'atteinte rénale des patients hypertendus diabétiques de type 2, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre de la prise en charge par un médicament hypertenseur : irbésartan, losartan.

IV. INTRODUCTION DES ARA II

- 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
Valsartan	TAREG [®]	40-80-160 mg	1 cp/jour
Candésartan	ATACAND [®] ou KENZEN [®]	4-8-16-32 mg	1 cp/jour
Losartan	COZAAR [®]	50-100 mg	1 cp/jour
Irbésartan	APROVEL [®]	75-150-300 mg	1 cp/jour
Telmisartan	MICARDIS [®]	20-40-80 mg	1 cp/jour