



UE / ENSEIGNANT : UE 15 Appareil cardiovasculaire / Leven

DATE : 20/02/2024

GROUPE : Moysan Perrine, Goulesque Aziliz, Couty Jeanne

REMARQUES : Très peu de changements par rapport à l'année dernière.

INHIBITEUR DE LA NÉPRILYSINE

Table des matières

I) Physiopathologie	2
II) Historique	2
1) Inhibiteur de la néprilysine monothérapie	2
2) Inhibiteur de la néprilysine + IEC (qui bloque le SRAA)	3
III) Médicaments existants	3
A) <i>Mécanisme d'action</i>	3
B) <i>Schéma bilan explicatif :</i>	3
IV) Effets utiles en clinique	4
V) Pharmacocinétique utile en clinique	5
A) <i>Absorption : orale rapide</i>	5
B) <i>Métabolisation :</i>	5
C) <i>Elimination :</i>	5
VI) Population particulières	5
Populations particulières	5
Précautions d'emploi	5
Surveillance	5
VII) Contre indications	6

I) Physiopathologie

Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) est au cœur de la physiopathologie de l'IC.

Le blocage du SRAA par les IEC ou les ARA 2 améliore donc la morbi-mortalité.

Lors de l'activation du SRAA on a également l'activation du système orthosympathique :

- Rétention de sodium et d'eau.
- Vasoconstriction

Cela permet de compenser l'insuffisance cardiaque et de maintenir l'homéostasie.

Le système des peptides natriurétiques régule les effets délétères de la suractivation du SRAA.

Au moment où il y a activation du SRAA et du système orthosympathique, la rétention hydrosodée et la vasoconstriction augmentent la précharge et la post charge ventriculaires. Le cœur droit et le cœur gauche ont donc plus de travail à fournir pour entraîner la circulation.

Cela augmente le stress sur la paroi ventriculaire, le cœur doit se contracter plus fort et s'opposer à plus de pression pour faire circuler le sang.

L'étirement de la paroi ventriculaire augmente la production du pré-pro-BNP (précurseur du BNP) qui est donc un marqueur de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

- **BNP** (Brain Natriuretic Peptide) : entraîne une natriurèse et une vasodilatation.
- NT-proBNP : pas d'effet physiologique connu.

Le BNP est clivé en BNP et NT-proBN.

Au niveau des oreillettes, l'étirement lié au surcroît de travail augmente la production d'ANP, qui a des effets plus ou moins semblables au BNP.

La **néprilysine**, une enzyme, dégrade l'ANP, le BNP (donc ils ont une demi-vie courte), mais également l'ATII, l'endothéline, la vasopressine et la bradykinine.

II) Historique

Pour tirer partie de ce système des peptides natriurétiques à l'effet protecteur, on cherche à augmenter l'effet de ce système.

1) Inhibiteur de la néprilysine monothérapie

Augmente la natriurèse et augmente l'ANP, en s'opposant à la dégradation de BNP.

Cela a permis de diminuer la pression artérielle mais seulement de façon transitoire car la néprilysine est aussi responsable de la dégradation de l'Angiotensine 2.

On accumule donc ici ANP, BNP et Angiotensine 2. Or le SRAA a un effet majeur, et les effets de l'Angiotensine 2 ont largement dépassé les effets des peptides natriurétiques. L'effet sur la PA est alors nul, car inhiber la néprilysine favorise la suractivation du SRAA.

2) Inhibiteur de la néprilysine + IEC (qui bloque le SRAA)

Cette association permet d'augmenter la natriurèse, l'ANP et le BNP mais augmente aussi le nombre de cas d'angio-oedème.

Le problème est que la néprilysine clive aussi la bradykinine. Donc l'inhibition de la néprilysine augmente l'accumulation de la bradykinine due aux IEC (Inhibiteur de l'enzyme de Conversion), ce qui était trop dangereux.

III) Médicaments existants

Sacubitril / Valsartan (Entresto®)

Sacubitril : promédicament du sacubitrilat, **inhibiteur de la néprilysine**.

Valsartan : **ARA II** (Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine II) grâce à lui, on empêche l'emballement du SRA

A) Mécanisme d'action

Cette association est la bonne car :

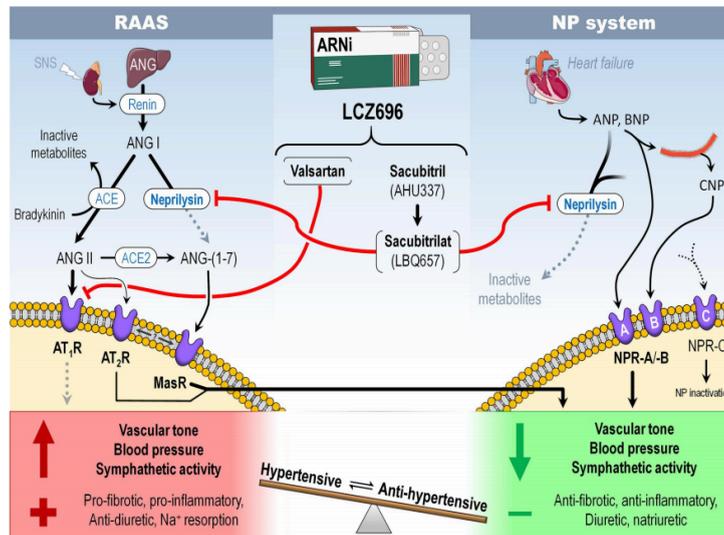
Le Sacubitril (inhibiteur de la néprilysine) permet de maintenir et d'amplifier l'effet du système des peptides natriurétiques : on augmente ANP et BNP en inhibant leur dégradation, catalysées par la néprilysine.

Le Valsartan, lui, bloque les récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il évite les EI de l'accumulation d'AT2 non dégradée par la néprilysine. Mais il ne bloque pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine et permet la dégradation de la bradykinine : on bloque l'action de l'angiotensine 2 mais pas la production des différentes hormones. Ainsi il n'y a pas d'accumulation de bradykinine. Ce qui n'est donc pas dégradé par la néprilysine, va l'être par l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui continue à fonctionner.

Au final, on additionne tous les effets positifs.

Toute seule si on bloque la néprilysine cela ne fonctionne pas car il y a une suractivation du système rénine angiotensine et si on bloque le système rénine angiotensine, il faut le bloquer avec un ARA II car il faut pouvoir éliminer la bradykinine.

B) Schéma bilan explicatif :



Le valsartan est un ARAII, il va donc bloquer le récepteur de l'angiotensine 2 sans accumuler la bradykinine (essentiellement AT1, responsable d'une augmentation du tonus vasculaire, de la pression artérielle et d'une augmentation de l'activité sympathique.).

De l'autre côté, avec l'augmentation de la pression sur les parois ventriculaires et atriales, on a une augmentation de la libération des peptides natriurétiques, qui devraient être dégradés très vite. Or le sacubitril est converti en sacubitrilat qui inhibe l'enzyme.

Ainsi, il y a une accumulation et ils peuvent exercer leurs effets physiologiques. La somme de ces effets, plus l'activation de AT2 diminue le tonus vasculaire, la pression artérielle et l'activation du système sympathique. Il y a également des effets sur le remodelage et sur la fibrose.

On a ainsi une réduction de l'activité du SRAA et un système protecteur qui compense les effets délétères de la suractivation.

IV) Effets utiles en clinique

Insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite

Etude **PARADIGM-HF**:

Étude randomisée, contrôlée et multicentrique. Elle a été conduite sur 8.442 patients avec une FEVG < 40% avec des IC de classe NYHA allant de II à IV (insuffisance cardiaque avancée et symptomatique).

Elle opposait l'association de Sacubitril/valsartan à l'énalapril (IEC; référence).

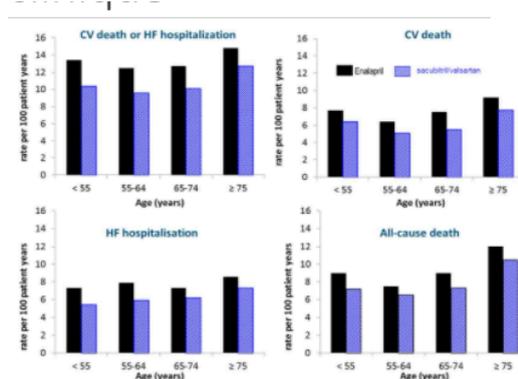
La durée du suivi a été de 27 mois seulement car elle a été arrêtée prématurément grâce aux résultats préliminaires positifs.

Le critère de jugement principal de l'étude est un critère composite: hospitalisation + décès de cause Cardiovasculaire.

En noir sur le graphique ci-dessous: mortalité avec énalapril ; en bleu : mortalité avec l'association sacubitril/valsartan.

L'étude a montré que l'association sacubitril/valsartan entraîne une :

- Diminution de 20% du critère de jugement principal (hospitalisation et décès de cause CV)
- Diminution 16% décès toutes causes (info la + importante de cette étude d'après lui)
- Diminution 20% décès de cause cardio vasculaire



V) Pharmacocinétique utile en clinique

A) Absorption : orale rapide

La biodisponibilité valsartan est supérieure aux autres formes galéniques. Il y a une conversion rapide sacubitril en sacubitrilat sous l'action des estérases.

Tmax : 1,5 à 3h pour le valsartan et le sacubitrilat.

T1/2 : 5 à 10h pour le valsartan et le sacubitrilat.

Ces différents temps sont du même ordre de grandeur ce qui permet 2 prises par jour malgré la différence entre les deux composés.

B) Métabolisation :

Pas de métabolisation par le CYP450 (avantage car moins de risques d'interactions)

Peu ou pas d'interaction pharmacocinétique entre eux.

C) Élimination :

Urinaire et biliaire pour le valsartan.

Tubulaire pour le sacubitrilat (donc élimination rénale active).

VI) Population particulières

Populations particulières : la dose initiale doit être réduite si:

- DFG < 60 ml/min/m²
- Insuffisance hépatique (Child-Pugh B)
- Sujet âgé

Dans tous les cas, il faut faire une titration, et augmenter la posologie toutes les 2 à 4 semaines.

Ce traitement, dans une population atteinte d'IC symptomatique avec une FE<40%, remplace un IEC ou un ARAII.

On ne mélange pas les 2 et surtout, on ne met pas d'IEC car on ne veut pas que le patient soit traité à la fois par un inhibiteur de néprilysine et par un IEC de l'angiotensine à cause du risque d'angio-oedème.

Précautions d'emploi

Traitement indiqué à la place d'un traitement par IEC ou ARAII

Attendre **36h** après l'arrêt d'un IEC si substitution IEC → sacubitril/valsartan

→ éviter risque d'angio-oedème

Pas d'association à un traitement par ARAII

Surveillance:

- fonction rénale
- kaliémie (car ARAII donc action sur SRAA)
- tension artérielle
- marqueurs cardiaques: BNP inutile, utiliser le **NT-proBNP** (non dégradé par la néprilysine donc sa demi-vie d'élimination ne dépend pas du traitement et on peut suivre le traitement). Le BNP est massivement augmenté en cas de décompensation aiguë.

Chez le patient traité par sacubitril-valsartan le BNP ne sert à rien car il est élevé de toute façon, même chez le patient qui n'est pas en train de décompenser.

Il faut donc prendre le NT-proBNP (qui n'est pas un substrat de la néprilysine, donc sa ½ vie ne dépend pas du traitement, mais sa vitesse de production dépend toujours de la souffrance cardiaque) pour suivre l'insuffisance cardiaque. (*à Brest on va pouvoir doser le NT-proBNP !*)

VII) Contre indications

- Hypersensibilité
- Utilisation concomitante d'IEC. L'association valsartan/sacubitril ne doit être administrée que 36h après l'arrêt de l'IEC.
- ATCD angio-oedème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA2.

- Angio-oedème héréditaire ou idiopathique.
- Insuffisance hépatique sévère (due au valsartan++), cirrhose biliaire ou cholestase
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse car le valsartan est contre-indiqué (foeto-toxique).

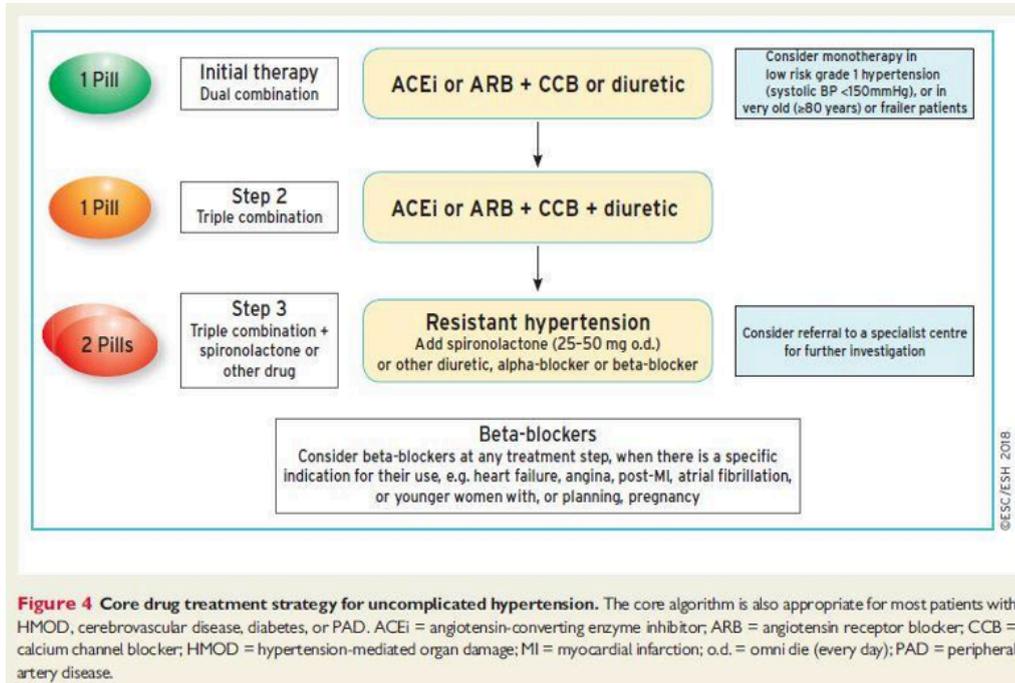


Schéma + explication médicament du diabète qui sont utilisés dans l'IC, en s'opposant à réabsorption du glucose