



UE / ENSEIGNANT : UE 26 Appareil cardiovasculaire / Leven

DATE : 20/02/24

GROUPE : Aziliz Goulesque, Perrine Moysan, Jeanne Couty

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

Pharmacologie des inhibiteurs du SRAA

Table des matières

I.	Rappels physiopathologiques.....	2
	A. Système rénine-angiotensine.....	2
	B. Effets physiologiques.....	3
	1) ↑ résistances artérielles périph(angiotensine).....	3
	2) ↓ excrétion urinaire Na ⁺ ; ↑ excrétion urinaire de K ⁺	3
II.	Médicaments du SRAA.....	5
	A. Médicaments existants : IEC, ARA2.....	5
	B. Mécanisme d'action.....	5
	C. Effets utiles en clinique.....	6
	D. Variabilité de la réponse.....	6
III.	Interactions médicamenteuses	
	A. Situations à risque, déconseillées, contre-indications.....	7
	B. Effet indésirables.....	8

Première ligne de traitement de l'insuffisance cardiaque et va parler de la majorité des médicaments en première intention dans le traitement de l'HTA.

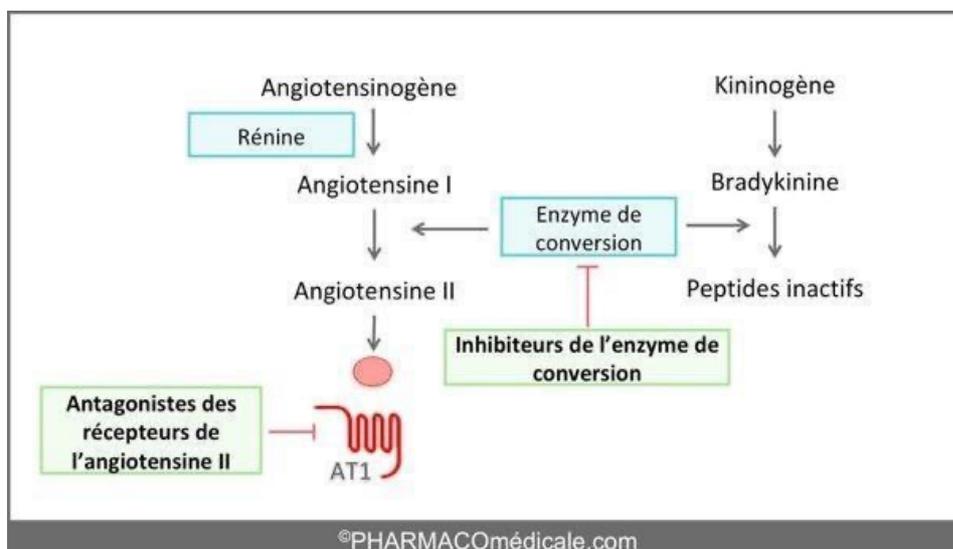
I) Rappels physiopathologiques

A) Système rénine angiotensine

Système de régulation de TA le plus efficace.

Ce système hormonal comprend :

- La **rénine** (production rénale stimulée par le système sympathique)
- L'**angiotensinogène** (production hépatique)
- L'**angiotensine I**
- l'**Enzyme de Conversion de l'Angiotensine = ECA** (endothéliale, *lit vasculaire pulmonaire*)
- L'**angiotensine II** → distribuée dans les organes via la circulation sanguine. C'est elle qui a un effet.



Rectangles bleus : enzymes

La rénine est une **protéase** clivant l'**angiotensinogène** en **angiotensine I**.

I. La libération de rénine peut se faire selon plusieurs mécanismes :

- ↑ par diurétiques de l'anse.
- ↑ par IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et ARA II, s'opposent au rétrocontrôle négatif.
- ↓ par les AINS (= tous les anti-inflammatoires qui ne sont pas des corticoïdes),

via l'inhibition des COX (= inhibition de la synthèse des prostaglandines).

- ↓ par les b-bloquants antagonistes adrénergiques.

C'est donc un système avec rétrocontrôle.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (convertit l'angiotensine 1 en angiotensine 2) Localisation : surface membranaire des cellules endothéliales (poumon ++)

Substrats : angiotensine I, bradykinine.

Il existe d'autres enzymes capables de convertir :

- L'Angiotensinogène → Angiotensine I (protéases autres que la rénine)
- L'Angiotensine I → Angiotensine II (cathepsine G, tonine)
- L'Angiotensinogène → Angiotensine II (cathepsine G, chymases)

(Donc si on ne bloque que l'ECA on abolit pas tout à fait la production d'Angiotensine II, il y a tout de même une petite production)

Récepteurs de l'angiotensine 2: RCPG :

2 Sous-types principaux : AT1, AT2

AT1 : **majorité des effets physiologiques** de l'angiotensine II c'est celui dont on cherche à diminuer l'activité car il augmente l'HTA (surtout lui à retenir).

AT2 : rôle moindre voire opposé (antiprolifératif, pro-apoptotique, vasodilatateurs, antihypertenseur).

B) Effets physiologiques de l'activation du SRAA

On a une régulation à court terme et à long terme de la PA.

Impact artériel et rénal. Donc effet sur la volémie !

1) ↑ Résistances artérielles périphériques (angiotensine II)

- Stimulation de la vasoconstriction artérielle directe liée à l'angiotensine II
- ↑ la neurotransmission adrénergique au niveau central (+ libérée, donc reste + lgtps dans fente synaptique) : augmentation de la libération NA, et avec une inhibition recapture de NA.
- Effet direct sur le SNC : ↑ décharges sympathiques, ↑ vasopressine (= l'hormone anti-diurétique = ADH). entraîne une rétention d'eau.

- Augmentation de la libération d'adrénaline par la médullosurrénale.
→ augmentation du SRAA

2) Diminution de l'excrétion urinaire Na⁺ ; augmentation excrétion urinaire de K⁺

Si on garde du Na⁺, on garde de l'eau

- Stimulation :
 - Des échangeurs Na⁺/K⁺ du tubule proximal, ce qui a pour conséquence la rétention de Na⁺ donc rétention d'eau
 - Des symporteurs Na⁺/K⁺/2Cl⁻ de la branche ascendante de Henlé.
 - La libération d'aldostérone (minéralocorticoïde) par la corticosurrénale,
 - Diminution du débit sanguin rénal : vasoconstriction niveau rénal + augmentation du tonus sympathique systémique.
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) :
 - Vasoconstriction artérioles afférentes et efférentes du glomérule (au niveau d'un néphron sain) = même débit de filtration glomérulaire
 - Sujet sain : résultante nulle.
 - HTA rénovasculaire : effet sur artériole efférente prédomine → angiotensine II
↑ DFG, car la pression dans le glomérule est augmentée. On stimule donc la fonction rénale, ce qui permet de la conserver = effet protecteur.

Sténose bilatérale artères rénales + blocage brutal SRAA (avec des médicaments) = insuffisance rénale aiguë (IRA).

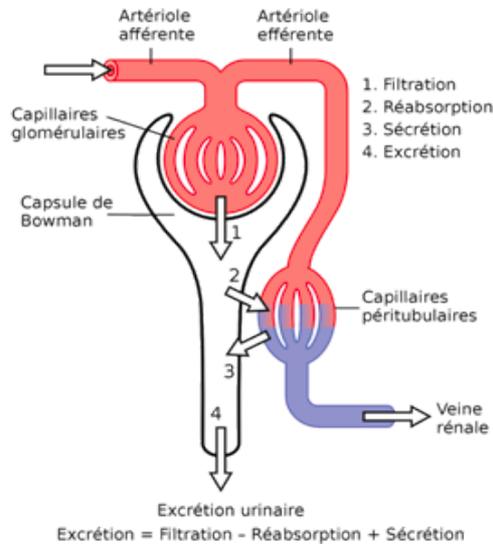
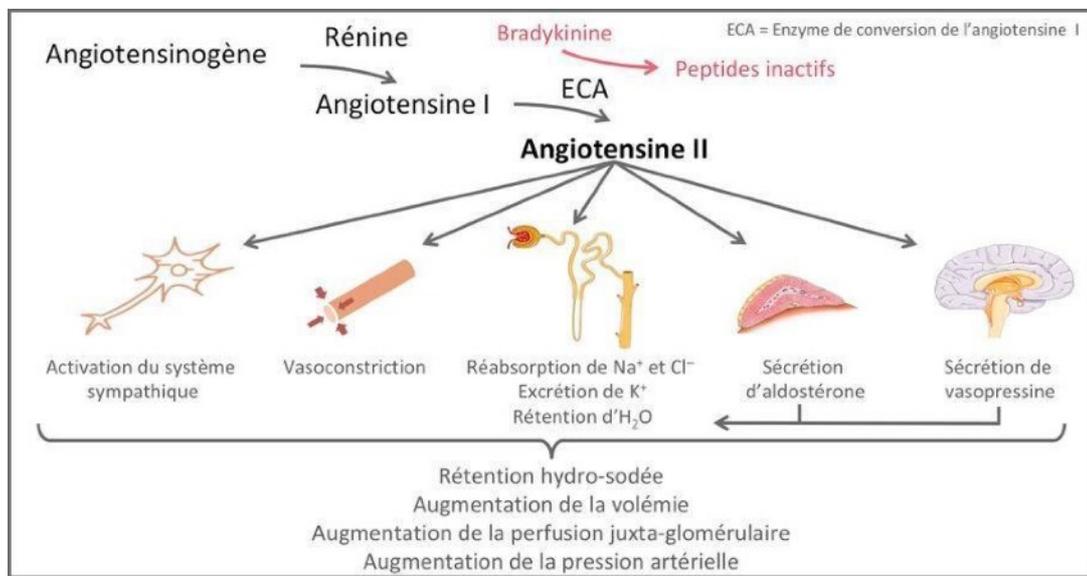


Schéma bilan :



L'angiotensinogène est produit au niveau hépatique.

schéma tiré du collède de Pharmaco

Donc on a de la rétention d'eau entraînée par le sodium mais aussi par les antidiurétiques.

II) Médicaments du SRAA

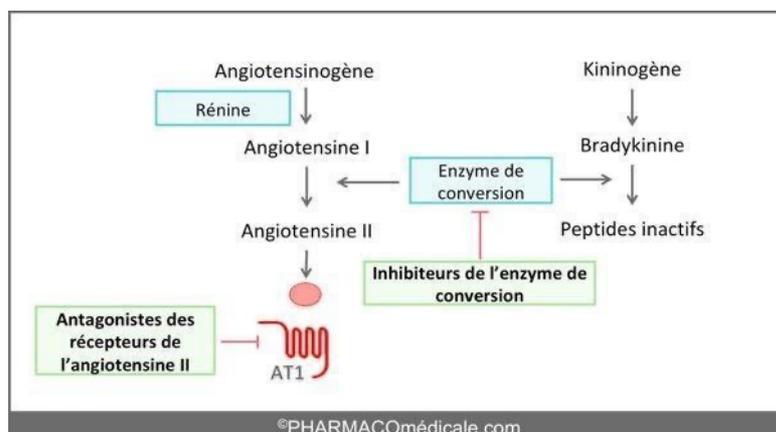
A) Médicaments existants : IEC, ARA2

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : IEC -> Dénomination Commune

Internationale (DCI) = finissent tous en “-pril”

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : ARA II -> DCI finit en “sartan”
= Donc soit on bloque la conversion soit un bloque le récepteur par lequel l'angiotensine produit ses effets
 - Tous sont indiqués en **1ère intention dans l'HTA**
 - Autres indications, selon les molécules : insuffisance cardiaque, post-IDM récent, néphropathie diabétique.
- = donc si on instaure un traitement par IEC dans une indication qui n'est pas l'hypertension artérielle, on ne va pas directement mettre la personne en hypotension sévère.

B) Mécanisme d'action



IEC

- Vont inhiber la conversion angiotensine I → angiotensine II.
- Augmentation des concentrations de bradykinine.(qui pourra donner lieu à des Effets Indésirables)
- Effet hypotenseur modeste chez sujet sain (car le SRAA est peu activé donc son blocage ne change pas grand chose). Au contraire, si activité rénine élevée : effet hypotenseur immédiat et soutenu (car opposition à un mécanisme compensatoire). = *peu effet chez sujet sain, très efficace chez personnes atteintes*
- Ex : insuffisants cardiaques, patients traités par natriurétiques.

ARA II

- Ce sont des inhibiteurs compétitifs, avec une lente dissociation du récepteur : effet durable du blocage des récepteurs de l'Angiotensine 2
- 10.000 fois **plus sélectifs pour AT1** (on les bloque donc plus que les AT2) que pour AT2 (pratique car AT1 effet mineur avec des effets différents, mais en saturant AT1 et avec autant d'angiotensine II en circulation on active plus d'AT2 car l'angiotensine II ne trouvera de la place que sur ce récepteur).

Différences IEC/ ARA II :

- Diminution activité AT1 > avec ARA II car il existe des voies de synthèse accessoire d'angiotensine II (toute l'angiotensine II n'est pas synthétisée par l'enzyme de conversion)
- ARA II permettent l'activation des récepteurs AT2.
- IEC augmente les concentrations d'autres substrats de l'enzyme de conversion (bradykinine).

→ conséquences minimales sur la prise en charge thérapeutique (c'est pas avec ce genre de critères qu'on va choisir l'un ou l'autre)

IEC et ARA2 sont interchangeable ++

C) Effets utiles en clinique

L'hypertension artérielle: On va entraîner une diminution des résistances artérielles périphériques, sans augmentation de la FC ni augmentation du tonus sympathique, pour compenser la vasodilatation.

Risque surajouté d'hyperkaliémie si : insuffisance rénale, supplémentation K+, association diurétique épargneur K+ . Si on utilise un IEC ou un ARA II, on augmente le risque d'hyperkaliémie.

Insuffisance cardiaque : (car effet sur la volémie)

Initiation posologie modérée, augmentation progressive (pour ne pas s'opposer violemment aux mécanismes compensateurs).

- Diminution de la post-charge, diminue les contraintes pariétales
- Diminution de la dilatation ventriculaire car le cœur a moins d'efforts à fournir pour le même effet.

Post IDM (infarctus du myocarde) récent :

IEC diminue la mortalité, ils sont **débutés** en post-infarctus et préviennent le remodelage ventriculaire

Néphropathies diabétiques protéinuriques :

Diminution de la filtration glomérulaire car diminution de la pression artérielle + dilatation artérioles efférentes glomérule.

Pharmacocinétique :

Majorité des IEC: pro-médicaments inactifs, activés par hydrolyse hépatique.

IEC et ARA II : tous administrés en une prise quotidienne sauf captopril

D) Variabilité de la réponse

Notes pour le tableau qui suit :

- Les PG (prostaglandines) préservent la perfusion rénale (vasodilatation).
- Thiazidiques = diurétiques de l'anse : poussent l'organisme à éliminer du Na⁺ → élimination d'eau → fait baisser la volémie.
- Lithium ("*titre de Nirvana aussi...*") (= ion lithium Li³⁺) : donné aux patients atteints de troubles bipolaires. On risque de s'accumuler avec l'association lithium IEC ou ARA2 entraîne un surdosage en lithium.

Particularité d'être simplement un ion : Associé aux ARA II ou IEC on s'oppose à son élimination, on augmente sa réabsorption. Le risque est une toxicité car il n'a rien à faire dans l'organisme.

S'il y a un risque d'hyperkaliémie il y a aussi un risque de bradycardie.

Les AINS s'opposent à la production locale de prostaglandines (bloque la cyclo-oxygénase) au niveau rénal et diminuent ainsi la perfusion glomérulaire par vasoconstriction. Additionné au blocage du SRAA (néphroprotecteur) peuvent entraîner un sur risque d'insuffisance rénale.

Sels K ⁺ , diurétiques épargneurs K ⁺	Risque d'hyperkaliémie
AINS	Risque majoré IR, hyperkaliémie
Diurétiques de l'anse, thiazidiques	Risque hypotension, IRA si déplétion hydrosodée
Lithium	↑ lithiémie par ↑ réabsorption proximale

III) Interactions médicamenteuses

A) Situations à risque, déconseillées, contre-indications

A risque / Déconseillées :

- Insuffisance cardiaque, traitement intensif par diurétiques, régimes désodés, diarrhées, vomissements : sur-risque d'hypotension. (*en commun : pertes liquidiennes et ioniques donc majorent le risque d'hypotension*) (pour l'IC : lié à l'activité importante du système rénine-angiotensine).
- Si la fonction rénale dépendante SRAA (ex: IC congestive sévère): risque d'hypotension sévère. (seulement si on bloque brutalement le SRA : on vous incite à la prudence, on commence à faibles doses et on augmente progressivement). Les posologies vont dépendre de la fonction rénale donc on les adapte et on peut les changer si la fonction rénale change.
- les médicaments sont à élimination rénale : adapter les posologies à la fonction rénale + surveillance biologique.
- Anesthésie : augmentation du risque d'hypotension artérielle. (*très technique*)
- Lors de l'injection de produits de contraste iodés car ils augmentent le risque d'IRA, interruption des traitements 24H avant.

Contre - indications (CI) :

- Sténose bilatérale des artères rénales (CI car SRA préserve le rein, si blocage on part en IR)
- ATCD oedème angioneurotique avec les IEC (manifestation d'hypersensibilité). Mécanisme immuno-allergique : c'est en partie lié à l'accumulation de bradykinine. Possible décès par oedème des VAS.
- Grossesse (que ce soit les IEC ou les ARA II car foetotoxique) car on a un passage placentaire de ces médicaments -> hypotension artérielle foetale, oligoamnios, retard de croissance, MFIU
- Allaitement: passage dans le lait maternel.

--> lecrat.fr

EN PRATIQUE

Tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) sont contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.

- **En prévision d'une grossesse**

- Il est souhaitable de changer le traitement et d'envisager une alternative thérapeutique.

= LE centre de référence sur les agents tératogènes : si patiente enceinte ou allaitante, info à jour, référencés.

E) Effets indésirables

EI communs aux IEC et ARA II	EI spécifiques des IEC	EI spécifiques de l'olmésartan (ARA II)
<p>* <u>Hypotension</u> : fréquent, gravité modérée (peut faire tomber le patient)</p> <p>* <u>Hyperkaliémie</u> : rare, gravité variable</p> <p>* <u>IRA</u> : peu fréquent/rare mais grave. Si prise en charge adaptée: peu de séquelles en général. Plus particulièrement IR fonctionnelle.</p> <p>* <u>Oedème angioneurotique</u> : rare mais grave (potentiellement fatal car obstruction des voies aérienne). Lié à l'accumulation de bradykinine. Devient CI formelle aux Inibiteurs enzymes de conversion (IEC).</p> <p>* <u>Foetotoxicité</u> : exceptionnel mais très</p>	<p>* <u>Toux sèche</u> : qui dure, fréquent mais bénin. Liée à l'accumulation de bradykinine.</p> <p>* <u>Modification du goût, rash cutanés</u> : rare et bénin.</p> <p>* <u>Neutropénie</u> : rare mais grave</p>	<p>* <u>Entéropathie grave</u> : très rare (<1/ 10.000) mais grave.</p> <p>* <u>Olmésartan</u> (<i>très mauvais médicament, le prof ne valide pas du tout, pas encore retiré du marché</i>) : pas d'impact démontré sur la survenue d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC) ni sur la mortalité.</p> <p>→ Toutes spécialités à base d'olmésartan sont déremboursées depuis 2017.</p> <p>→ risque d'entéropathie et de nécrose spécifique de cet ARA II.</p>