

1 - LE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE (SRA) , L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (ECA) ET LES RECEPTEURS AT1

Système endocrinien étagé, qui fait intervenir en série ou en parallèle divers organes qui interagissent les uns sur les autres --> cf schéma

Le SRA est un des facteurs

- de maintien et de régulation de la pression artérielle (c'est le facteur hormonal essentiel),
- de maintien de la filtration glomérulaire,
- et de rétention sodée.

Il est impliqué :

- dans plusieurs types d'HTA
- dans l'insuffisance cardiaque
- et très probablement dans l'athérogenèse

De plus, notion plus récente : on dissocie 2 systèmes:

- . SRA circulant, responsable d'adaptation à la demande
- . SRA tissulaires : coeur ,
parois artérielles
système nerveux central
surrénales
oeil,

qui assureraient un tonus basal (systèmes autocrines et paracrines permettant une action de l'Angio2 au niveau de la cellule ou au voisinage de la cellule qui la produit).

L'enzyme de conversion (ECA):

- catalyse la transformation de l'Angio I --> Angio II
- mais c'est aussi la bradykininase II, une des enzymes catabolisant la bradykinine en peptides inactifs.
Rôle de la bradykinine : --> natriurèse,
--> vasodilatation par augmentation EDRF
--> production de prostaglandines vasodilatatrices PGe2 et PGI

L'angiotensine II peut être produite, en quantité mal connue chez l'homme, par d'autres voies, indépendantes de l'enzyme de conversion, utilisant en particulier la chymase humaine.

Les effets de l'angiotensine II s'exercent par le biais de récepteurs

- récepteurs AT1 : action de l' AII sur les fonctions cardiovasculaires, connues et potentiellement délétères sur le système cardiovasculaires (vasoconstriction puissante, sécrétion d'aldostérone et rétention sodée, stimulation sympathique, promotion de la croissance cellulaire, prolifération de la matrice extracellulaire, synthèse de collagène)
- alors que les récepteurs AT2 et les autres sous groupes n'ont pas montré d'effet nocif encore identifié.

On a pu mettre au point des antagonistes sélectifs de ces récepteurs AT1.

2 - EFFETS DE L'ADMINISTRATION D'UN IEC

2 - 1 - SUJET NORMAL EN REGIME NORMOSODE :

2 - 1 . 1 - EFFETS HORMONAUX

- a / diminution de la formation d'angio II

- diminution de la stimulation sympathique et des catécholamines circulantes: diminution de la vasoconstriction, effet préférentiel dans les territoires musculaire et rénal
- diminution de l'aldostérone: réduction de la réabsorption Na, augmentation de la kaliémie
- diminution de l'HAD : réduction de la réabsorption d'eau
- augmentation de la sécrétion de rénine

- b / augmentation de la bradykinine

- augmentation de la natriurèse
- vasodilatation
- augmentation de Pg E2 et Pg I 2 : vasodilatation (en partie inhibée / AINS qui inhibent leur synthèse)

2 - 1 . 2 - EFFETS HEMODYNAMIQUES

- > baisse de la pression artérielle, systolique et diastolique, d'environ 10 %
- en s'opposant à son augmentation sous l'effet de l'Angio II
- en favorisant sa baisse par la bradykinine

2 - 1 . 3 - EFFETS SUR LA FONCTION RENALE

- l'angiotensine II exerce une action vasoconstrictrice sur les artéioles afférentes et surtout efférentes, entraînant une diminution du flux sanguin rénal

- les prostaglandines vasodilatatrices assurent une protection au niveau de l'artériole afférente
- la vasoconstriction s'exerce de ce fait surtout au niveau de l'artériole efférente, permettant une régulation du débit rénal, et le maintien relatif de la filtration glomérulaire en cas de baisse importante de la pression artérielle systémique

. si fonction rénale normale : pas de modification de la créatinémie

2 – 2 - SUJET HYPERTENDU OU INSUFFISANT CARDIAQUE

2 – 2 . 1 - EFFETS HORMONAUX

- * à court terme : il y a une relation entre le taux de rénine plasmatique et l'action hypotensive
- * mais ce n'est plus vrai à long terme : baisse de la PA même chez les patients à rénine basse, ce qui a amené à considérer d'autres points d'action:
 - l'augmentation de la bradykinine
 - la vasodilatation / EDRF
 - l'augmentation des prostaglandines
 - le rôle du SRA tissulaire; il semble déterminant; on le considère de plus en plus comme le site d'action essentiel pour le long terme
- . effet en amont : augmentation de la sécrétion de rénine : car il n'y a plus de rétrocontrôle négatif de l'Angio I
- . en aval :
 - baisse du taux des catécholamines circulantes , intérêt surtout chez l'insuffisant cardiaque où cela s'accompagne d'une resensibilisation des β récepteurs
 - et diminue le risque rythmique
- baisse de la sécrétion d'aldostérone et tendance à hyperkaliémie mais échappement après plusieurs mois, ce qui amène à envisager l'association avec un antialdostérone
- baisse du taux d'ADH

SI DEPLETION SODEE PREEXISTANTE: augmente la production de rénine et augmente l'effet hypotenseur
--> démarrer avec des doses plus faibles.

2 – 2 . 2 - EFFETS HEMODYNAMIQUES

. HTA essentielle :

- > contenant : vasoconstriction diminue, vasodilatation augmente, réduction de l'hypertrophie vasculaire
---->baisse résistances vasculaires
- >contenu : baisse rétention Na H₂O, différence avec les autres vasodilatateurs artériels :
- . au long cours : augmentation DC 15 %
- pas de tachycardie réactionnelle
- . pas d'échappement par rétention hydrosodée
- Si on majore la posologie, l'effet devient maximal et n'augmente plus; c'est la durée d'action qui augmente

Insuffisance cardiaque :

I Cardiaque : il y a baisse de la pression de perfusion avec baisse de la Pr artérielle, du débit cardiaque, de la volémie efficace

L'organisme met en œuvre ses moyens de défense :

- intrinsèques : hypertrophie, et dilatation ventriculaire
- neurohumoraux : stimulation du système sympathique : tachycardie + vasoconstriction artériolaire
- stimulation du SRAA : vasoconstriction + augmentation volémie
- pour augmenter Pr art, DC, et volémie efficace

mais cela --> augmentation post-charge : résistance à l'éjection augmente
---->augmentation pré-charge : stase pulmonaire et dyspnée

d'où aggravation des conditions de travail d'un VG déjà bien défaillant et aggravation de la lésion myocardique

L'administration d'un IEC = vasodilatation artérielle et veineuse

--> artérielle: diminution post-charge : baisse de la pression artérielle, résistances vasculaires : baisse de 1/3
-----> augmentation DC de 30 %

et ----> augmentation débits régionaux plus marquée :

- au niveau du rein : + 60 % , augmentation natriurèse
- au niveau du cerveau: tolère mieux une pression artérielle basse
- au niveau du coeur: augmentation du débit coronaire

--> veineuse : diminution pré-charge : baisse de la pression capillaire pulmonaire et diminution de la dyspnée.

---> et diminution de la dilatation et de l'hypertrophie myocardiques

et là encore : différence avec les autres VD artériels ou veineux :

- pas de tachycardie réactionnelle
- pas d'échappement lié à une rétention hydrosodée (car blocage de la stimulation de sécrétion de l'aldostérone cf + loin)
- diminution de la stimulation sympathique

2 – 2 . 3 - EFFETS SUR LA FONCTION RENALE

si fonction rénale normale :

- pas de modification de la créatinémie

si insuffisance rénale préexistante :

- augmentation de la créatininémie à court terme, mais réduction de l'évolutivité de l'insuffisance rénale à long terme

- risque d'hyperkaliémie

- et baisse de l'élimination des IEC, donc la concentration plasmatique augmente et cercle vicieux qui démarre et peut aller assez vite

si clairance de la créatinine < 30 ml/min --> doses plus faibles et surveiller.

si sténose artère rénale, ou toute baisse de pression de perfusion rénale (p ex : insuffisance cardiaque sévère) la pression de filtration glomérulaire est fonction

- de la pression artérielle : abaissée et donc rénine augmentée

- de l'action de vasoconstriction de Angio II sur l'artériole efférente du glomérule

IEC : abaisse la pression artérielle et lève la vasoconstriction artériolaire efférente

--> filtration glomérulaire diminue et --> insuffisance rénale :

augmentation de la créatininémie plus ou moins réversible et risque même d'occlusion de l'artère rénale.

- C'est un test diagnostique : augmentation rénine plasmatique après IEC

- Donc : prudence en particulier si on suspecte une possible sténose artérielle rénale, si rein unique ou sténoses bilatérales, et éviter la déplétion sodée préalable..

- Si aspirine en plus, réduction ou suppression de l'effet de vasodilatation des prostaglandines

2 – 2 . 4 REDUCTION DES NOUVEAUX CAS DE DIABETE

L'administration prolongée d'IEC réduit l'apparition de nouveaux cas de diabète.

3 - LES PRODUITS (tableau 1)

captopril : LOPRIL°, CAPTOLANE ° comprimés à 25 mg et 50 mg : 3 à 2 prises par jour

contient un radical SH

absorption digestive rapide, baisse de 30 % si alimentation associée

concentration plasmatique maximum de 1h à 1h 30 après la prise puis décroissance rapide

fixation protéique 30 %

des métabolites actifs

élimination : 70 % rénale : baisse de la dose si insuffisance rénale

ne pas > 150 mg car on n'aurait pas plus d'action, mais plus d'effets secondaires

Effets secondaires qu'on a pensé être liés au radical SH, mais ce n'est pas démontré, et qui sont rares avec les posologies actuellement proposées : - troubles du goût - neutropénie, éosinophilie

énalapril : RENITEC° : comprimés à 5 et 20 mg, 1 à 2 prises par jour

absorption digestive rapide, non modifiée par la prise de nourriture,

fixation protéique 80 %

L'énalapril est une prodrogue : doit être hydrolysée en un métabolite actif, l'énalaprilate

--> action plus retardée : 4-6 heures

--> durée plus longue : 24 heures

élimination rénale 2/3, inférieure en cas d'insuffisance rénale.

lisinopril : PRINIVIL° - ZESTRIL° cp à 5 et 20 mg, 1 prise par jour

Un peu plus long que le RENITEC, couvre les 24 heures, et n'est pas une prodrogue

ramipril : TRIATEC° cp à 1,25, 2,5 et 5 mg Semble avoir des effets tissulaires marqués

périndopril : COVERSYL°

quinapril : AQUITEL° - KOREC°

bénazepril : CIBACENE° BRIEM°

trandolapril : GOPTEN° ODRIK gélules à 0,5 - 2 mg

cilazapril : JUSTOR° cp à 0,5, 1, 2,5 mg

fosinopril : FOZITEC° cp à 10mg, sécables, et 20 mg

moexipril : MOEX° cp à 7,5 et 15 mg

imidapril : TANATRIL° cp à 5 et 10 mg

zofenopril : ZOFENIL° c à 15 et 30 mg

Ils n'ont pas de particularités supplémentaires majeures. Il y a des différences modérées, physicochimiques, pharmacocinétiques, dans l'affinité, dans l'effet sur le SRA circulant et au niveau tissulaire, sur la bradykinine et la synthèse de prostaglandines, amenant chacun à justifier son existence. Le bénazepril, le fozinopril et l'imidapril ont

une élimination double, hépatique et rénale, qui facilite leur utilisation chez l'insuffisant rénal. Une durée d'action de 24 heures est la règle

4 -EFFETS SECONDAIRES

4 – 1 . Liés au mode d'action

- * hypotension artérielle, surtout orthostatique : - asthénie, vertiges, ++ si déplétion sodée préalable
- * modification de la fonction rénale : insuffisance rénale progressive avec augmentation de la créatininémie et de la kaliémie
++ si déplétion sodée préalable (régime désodé trop strict, ou diurétique),
ou si sténose bilatérale des artères rénales (p ex : néphroangiosclérose) parfois latente +++

peut être aigue

s'auto aggrave car l'élimination de l'IEC s'en trouve ralentie et son action augmente, et sa durée d'action aussi

→Prudence: chez sujet âgé, ou insuffisant cardiaque, et démarrer avec des doses faibles

- *hyperkaliémie si apport de sels de K,
ou si diurétique d'épargne potassique,
ou si insuffisance rénale;
bien souvent plusieurs facteurs (diabétique +) et hypoaldostéronisme .
Peut aller très vite : exemple: chez un gros infarctus avec IVG sévère, réaction péricardique, traité par HEPARINE, et INDOCID; l'addition d'un IECpeut ---> K à 7mmol en une nuit .

* toux +++

sèche et isolée, surtout au décubitus; on incrimine une accumulation de bradykinine et de prostaglandines, et sa suppression par un AINS est un argument dans ce sens; touche 5 % à 10% au moins des sujets traités et parfois intolérable... Le diagnostic est fait par une épreuve d'arrêt sur une semaine suivie de réintroduction: la toux réapparaît en 3 jours

* réaction d'hypersensibilité : angio oedème, oedème de Quincke, urticaire et oedème angioneurotique de la face ± oedème de QUINCKE, dès les premières semaines du traitement, chez des sujets sans antécédents de cet ordre

* favorisent une hypoglycémie chez les diabétiques traités par hypoglycémiant oraux ou l'insuline, en augmentant la sensibilité à l'insuline

4 – 2 .Non spécifiques

- * troubles cutanés : rashes maculo-papuleux ± prurigineux
- * troubles digestifs
- * " du goût: dysgueusies

5 –INDICATIONS

5 - 1 – HTA

Essentielle sévère ou modérée (cf cours HTA). Ils diminuent l'apparition d'un diabète de type II.

- potentialisation * par diurétique, et l'IEC contribue à l'épargne potassique
- * par inhibiteur calcique

pas de gain rentable si on ajoute un bêtabloquant

HTA rénovasculaire, avec prudence (vu plus haut)

. HTA maligne

. HTA + insuffisance cardiaque

. Crise hypertensive

5 – 2 -INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DYSFONCTION SYSTOLIQUE DU VG ASYMPTOMATIQUE

. Dans l'insuffisance cardiaque, le système sympathique et le S RAA sont activés. Les IEC diminuent la post charge et la précharge, et atténuent les effets délétères de cette stimulation.

. En addition aux diurétiques et aux digitaliques, améliorent la survie :

- dans sa durée, significativement augmentée (énalapril)

- et dans sa qualité: gain de une à deux classes fonctionnelles

diminution des signes physiques

augmentation de la tolérance à l'effort et de la VO2,

" " " fraction d'éjection (fonction systolique)

amélioration de la fonction diastolique en cas d'hypertrophie
réduction des arythmies ventriculaires, inconstante

5 – 3 - POST INFARCTUS

à la phase aiguë: réduction du volume nécrosé (captopril, lisinopril)

. dans les jours qui suivent: prévention du remodelage : amélioration de la survie en cas de dysfonction VG (captopril, ramipril, trandolapril). Ils réduisent la distension de la zone infarctée et ++ de la zone restante, et l'hypertrophie de celle-ci. Cela se traduit par une réduction de l'IVG et de la mortalité

5 - 4 - MANIFESTATIONS DE L'ATHEROSCLEROSE

* on sait que le génome de l' ECA est polymorphe et qu'une des variantes, présente chez 1/4 des patients mâles, blancs, l'allèle DD, s'accompagne d'un taux d'enzyme plus important et aussi d'un risque d'infarctus nettement + élevé.

* l'Angiotensin II agit sur la structure de la paroi artérielle, et du myocarde et entraîne une hyperplasie et une hypertrophie des cellules musculaires lisses, et une augmentation des protéines matricielles (collagène, fibronectine) d'où une rigidité artérielle augmentée.

* l' Angiotensin II active aussi l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI - 1)

* et contribue à l'oxydation du cholestérol LDL

* la bradykinine : favorise la libération de NO par la cellule endothéliale, inhibant l'adhésion plaquettaire et la prolifération des cellules musculaires lisses

Des études cliniques ont montré :

- une réduction de la récurrence d'infarctus (captopril, lisinopril)

- un effet préventif des événements cardiovasculaires chez des patients à haut risque, effet spécifique, indépendant de la baisse de PA (ramipril à 10 mg, étude HOPE avec des pts à risque très élevé ; péridopril à 8 mg, étude EUROPA avec des pts à risque moyen ; mais pas le trandolapril, étude PEACE). On ne peut donc parler d'effet de classe.

5 - 5 -DIABETE : néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant

Préviennent et freinent la progression de la néphropathie diabétique, chez les diabétiques insulino-dépendants, à pression artérielle normale, par baisse de la pression capillaire intraglomérulaire, par vasodilatation post-glomérulaire (captopril, bédazépril). Cela au prix cependant d'un abaissement net de la pression artérielle, mais se souvenir qu'on considère un diabétique comme hypertendu à partir de 14/9...

5 - 6 - INSUFFISANCE RENALE TOUTES CAUSES

Certains freinent l'évolution là aussi, en particulier en cas de protéinurie (ramipril)

6 - CONTRE-INDICATIONS

- la grossesse : ne pas utiliser pour HTA gravidique , ni l'allaitement, arrêter si grossesse débutée sous IEC+++
- accident allergique préalable à un IEC

7 -ASSOCIATIONS

7 – 1 Possibles

- diurétiques de l'anse ou thiazidiques (cf tableau) qui potentialisent très efficacement leur action, avec de faibles doses

- antihypertenseurs centraux

- anticalciques : efficace ; une association est commercialisée en France :

- trandolapril + vérapamil (2 - 180) (TARKA° LP, OKADRIK° LP)

- bêtabloquants , mais dans l'HTA, cette association n'apporte pas grand chose de plus

- alpha bloquants

7 – 2 A surveiller ou dangereuses

- K et diurétique d'épargne K : risque d'hyperkaliémie, surtout si bas débit rénal

cependant, dans l'insuffisance cardiaque évoluée, sous surveillance stricte, l'association IEC+ Aldactone° peut apporter un bénéfice

- anti inflammatoires non stéroïdiens: diminution de l'efficacité car antagonisent la production de prostaglandines et peuvent aggraver une insuffisance rénale

- lithium : l'IEC peut élever la lithémie et ---> intoxication

- IEC + trop de diurétique

- captopril + immunosuppresseurs ou neutropéniants

- héparine : possible effet antialdostérone avec hyperkaliémie

- hypoglycémifiants : insulines, sulfamides : majoration discrète de l' effet

- tricycliques, neuroleptiques : effets additifs sur la baisse de PA

- corticoïdes : diminution de l'effet hypotenseur

8 - PRECAUTIONS D'EMPLOI – SURVEILLANCE

- Tous les IEC ne sont pas équivalents ; selon l'indication, choisir un produit qui a montré un bénéfice dans des études et qui a donc une AMM en rapport
- Avoir une créatininémie, et une kaliémie de référence, et les surveiller quelques jours puis quelques mois après le début du traitement
- éviter la déplétion sodée préalable, réduire ou arrêter les diurétiques ; éviter diurétiques épargneurs de potassium en début de traitement
- débiter avec des doses faibles, le soir, allongé, pour réduire l'effet hypotensif
- insuffisance cardiaque : p ex captopril 1/4 cp à 25 mg x 3 / j puis on augmentera jusqu'à la dose maximale tolérée ou recommandée par l'AMM
- HTA : moins de risque d' hypotension, mais une posologie faible suffit parfois
- Surveillance de la PA couché et debout
- Vérifier fonction rénale et électrolytes 1-2 semaines après chaque augmentation de dose, puis à 3 mois puis à intervalles de 6 mois
- Arrêter le traitement si dégradation sérieuse de la fonction rénale et réfléchir à l'ensemble de la prescription
- Éviter les AINS
- si anesthésie nécessaire, expansion volumique préalable, et arrêt 48 h avant préférable
- si oedème de Quincke préalable: éviter
- Si insuffisance rénale : diminuer les doses en fonction de la clairance de la créatinine et surveiller d'encore plus près

ex : lisinopril (cp à 20 et à 5 mg)	clairance ml/min	posologie mg / jr
	70 à 30	10 à 5
	30 à 10	5 à 2,5
	< 10 ou dialysé	2,5

Référence : Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease ; European Society of Cardiology. European Heart Journal (2004) 25, 1454-70

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (1)

	LOPRIL° (CAPTOLANE°) CAPTOPRIL GNR	RENITEC°	COVERSYL°	PRINIVIL° (ZESTRIL°)	TRIA TEC°	ACUITEL° (KOREC°)
produit	captopril	enalapril	perindopril	lisinopril	ramipril	quinapril
dose/cp	25-50 mg	5-20 mg	2 - 4 mg	5 - 20 mg	1,25-2,5-5mg	5-20 mg
T 1/2 (h)	0,7-1,9	34	30	40	40	3
Métabolites	9-12					
élimin rein	+	+	+	+	+	+
délai (h)	0,5	2-4	1-2	2	1-2	2
durée (h)	12	24	24	24	24	24
posologie	50 x 2	20 x 1	4 x 1	20 x 1	2,5 x 1	20 x 1
indic HTA	+	+	+	+	+	+
indic I Card	+	+	+	+	-	+
indic post infarctus	+	+		+	+	
indic prév I Rénale	+					

ASSOCIATIONS AVEC HYDROCHLOROTHIAZIDE ou INDAPAMIDE DANS HTA

	ECAZIDE° CO-RENITEC° (CAPTEA°)	PRETERAX° BIPRETERAX	PRINZIDE° (ZESTORETIC°)	COTRIATEC°	ACUILIX° (KORETIC°)	
Dose / cp						
IEC	captopril	énalapril	périndopril	lisinopril	ramipril	quinapril
mg	50	20	2 - 4	20	5	20
Diur	HCTZ	HCTZ	indapamide	HCTZ	HCTZ	HCTZ
mg	25	12,5	0,625 - 1,25	12,5	12,5	12,5
durée h	24	24	24	24	24	24
monoprise	+	+	+	+	+	+

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (2)

	CIBACENE°	GOPTEN° (BRIEM°)	JUSTOR° (ODRIK°)	FOZITEC°	MOEX°
produit	bénazepril	trandolapril	cilazapril	fozinopril	moexipr
dose/cp	5 -10 mg	0,5 - 2mg	0,5-1-2,5 mg	10 - 20 mg	7,5 - 15mg
T 1/2 (h)	22	4	9	12	
métabolites	9-12				
élimin rein	+	+	+	+	1/2
délai (h)	1-30	4	2	3	
durée (h)	24	16- 24	30	24	
posologie	10 x 1	2 x 1	2,5 x 1	10 x 1à2	7,5 à 15
indic HTA	+	+	+	+	+
indic I Card	-	-	+	+	-
indic post infarctus		+			
indic prév I Rénale	+				

ASSOCIATIONS AVEC HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS HTA

	CIBADREX° (BRIAZIDE°)	FOZIRETIC
Dose / cp		
IEC	bénazepril	fosinopril
mg	10	20
Diur	HCTZ	HCTZ
mg	12,5	12,5
durée h	24	24
monoprise	+	+

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (3)

	TANATRIL°	ZOFENIL°
produit	imidapril	zofenopril
dose/cp	5-10 mg	15-30 mg
T 1/2 (h)	2	5,5
métabolites		
élimin rein	1/2	1/2
délai (h)	7	
durée (h)	24	24
posologie	5 à 10	15 à 30
indic HTA	+	+
indic I Card	-	
indic post infarctus		+
indic prév I Rénale		

ASSOCIATIONS AVEC HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS HTA

	ZOFENIL DUO°
Dose / cp	
IEC	zofenopril
mg	30
Diur	HCTZ
mg	12,5
durée h	24
monoprise	+

ARA II OU AT I BLOQUEURS

ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS AT1 DE L' ANGIO II

L'angiotensine II peut être produite, en quantité mal connue chez l'homme, par d'autres voies, indépendantes de l'enzyme de conversion, utilisant en particulier la chymase humaine. Il peut donc se produire un échappement sous IEC lors de prescriptions de longue durée. La mise au point d'antagonistes sélectifs des récepteurs AT1 a fait espérer un effet plus marqué

Par rapport aux IEC, un premier avantage : pas de toux....

Mêmes précautions qu'avec les IEC, mêmes contre-indications, une tolérance rénale à peine meilleure.

1 - EFFETS DE L'ADMINISTRATION D'UN ARA 2

Ils assurent un blocage compétitif des récepteurs AT1 de l' Angiotensine II.

On perd avec cette approche le bénéfice de la diminution de dégradation de la bradykinine, qui participait aux effets des IEC.

Deuxièmement, le blocage des récepteurs AT1 entraîne une élévation de la rénine, par suppression de l'effet rétroactif négatif de l' Angiotensine II. Il y a élévation de l'angiotensine II et surexposition + surexpression des récepteurs AT2 à l'angiotensine II ; on ne connaît pas encore bien les effets de cette stimulation au long cours (effet antiprolifératif bénéfique ou effets hétérogènes dont certains délétères ?).

Un blocage combiné du SRAA est possible, en associant un IEC et un ARA2.

Une action sur les récepteurs adrénergiques a aussi été mise en évidence.

Comme avec les IEC, on observe une réduction des nouveaux cas de diabète sous traitement.

2 – LES PRODUITS (tableau 1)

Losartan	COZAAR°	cp à 50 mg et 100 mg
Irbésartan	APROVEL°	cp à 75, 150, 300 mg
Valsartan	TAREG°	NISIS° gél 40, 80, 160 mg
Candesartan	KENZEN°	ATACAND° cp à 4, 8, 16, 32 mg
Telmisartan	MICARDIS°	PRITOR° cp à 20, 40, 80 mg
Olmesartan	OLMETEC°	ALTEIS cp à 10, 20 et 40 mg
Eprosartan	TEVETEN°	cp à 300 mg

Tous sauf le dernier sont actifs avec une monoprise.

Les modalités de prescription sont semblables à celles des IEC.

3- EFFETS SECONDAIRES

Il y a moins de toux qu'avec les IEC et d'une manière générale, la tolérance est meilleure.

4 - INDICATIONS EN 2008

4- 1 HTA

C'est leur principale AMM.

Efficacité antihypertensive équivalente mais pas supérieure à celle des IEC, pour une meilleure tolérance mais un coût bien supérieur, une grande partie des IEC étant générique. Même bénéfice de l'association d'une faible dose de diurétique (hydrochlorothiazide, 12,5 mg) (tableau 1)

Losartan : effet protecteur cardiovasculaire chez le sujet présentant une HVG, avec en particulier réduction des AVC; effet supérieur à celui de l'aténolol, à baisse tensionnelle équivalente.

Irbésartan, losartan, valsartan : effet protecteur vis à vis de la fonction rénale chez le diabétique hypertendu

Candesartan : diminution des AVC chez l'hypertendu âgé

Pas de réduction de l'incidence d'infarctus qui parfois semble même être majorée, différence donc péjorative avec le ramipril et le péridopril

4- 2 DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les études effectuées montrent :

Seuls : Efficacité équivalente mais pas supérieure pour losartan, valsartan, candesartan; intérêt seulement en cas d'intolérance aux IEC

En association avec IEC dans le but de bloquer aussi complètement que possible le SRAA : morbidité moindre ; candesartan : mieux sur la mortalité.

* Candesartan : AMM en cas de contreindication à l'IEC , à la posologie cible de 32 mg, ou en association avec l'IEC chez les patients restant symptomatiques sous IEC

* Valsartan : AMM en cas de contreindication à l'IEC .

4 – 3 NEPHROPATHIE DU DIABÉTIQUE DE TYPE II

Irbésartan, losartan, valsartan, telmisartan : néphroprotecteurs chez le patient diabétique de type 2 avec microalbuminurie, et ralentisseur de la progression de la néphropathie, indépendamment de l'effet antihypertenseur, et de manière pas supérieure aux IEC. De plus, ne réduisent pas les décès CV à la différence des IEC.

4 – 4 APRES L'INFARCTUS

Valsartan : effet identique à celui du captopril, AMM en cas de contre-indication ; échec du losartan

4 – 5 LOSARTAN ET MALADIE DE MARFAN

Le losartan et l'irbésartan ont montré dans une petite étude un bénéfice dans la Maladie de Marfan, en freinant l'évolution du diamètre de l'aorte ascendante, et cela est en cours d'étude.

5 - CONTRE-INDICATIONS

- la grossesse : surtout le premier trimestre ; ne pas utiliser pour HTA gravidique , ni l'allaitement, arrêter si grossesse débutée sous ARA 2

6 -ASSOCIATIONS

Comme pour les IEC :

- diurétiques de l'anse ou thiazidiques (cf tableau) qui potentialisent très efficacement leur action, avec de faibles doses
- les autres associations vues avec les IEC , notamment Inhibiteurs calciques

Association commercialisée EXFORGE^o amlodipine + valsartan : 5mg/80 mg,
5mg/160mg,
10mg/160 mg

7 – ASSOCIATION IEC –ARA II

Utilisée dans certaines néphropathies protéinuriques, et sans consensus . La surveillance doit être rapprochée.

INHIBITEUR DIRECT DE LA RENINE

Aliskiren RASILEZ^o cp à 150 et 300 mg (non encore commercialisé en France NOVARTIS)

Cette molécule nonpeptidique se fixe sur le site actif de la rénine et bloque le clivage de l'angiotensinogène en angiotensineI.

Efficace par voie orale, monoprise.

Demi vie 40 h.

Elimination par les selles.

Effets indésirables : diarrhée et possibles éruptions cutanées.

Pas d'ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale légère.

Contreindiqué encas degrossesse ou même de projet de grossesse.

AMM européenne : HTA essentielle, utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs