

Pharmacologie cardiovasculaire:

6. Modulateurs du système rénine-angiotensine

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



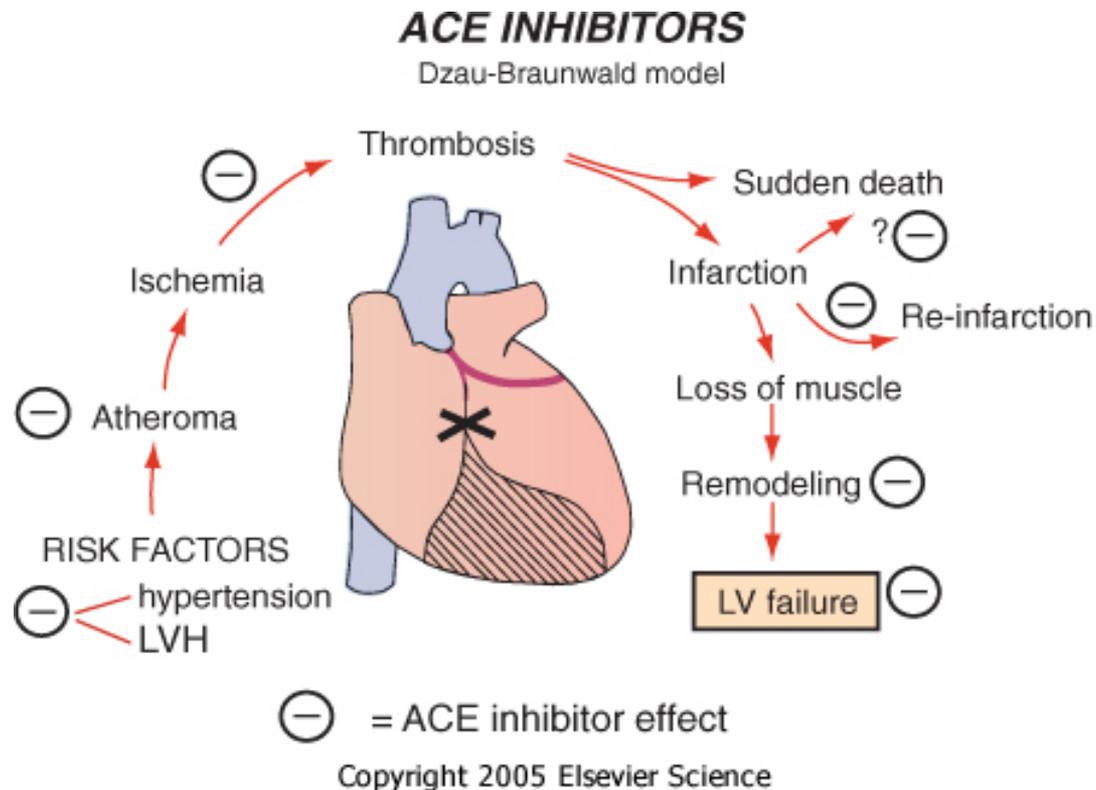
Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

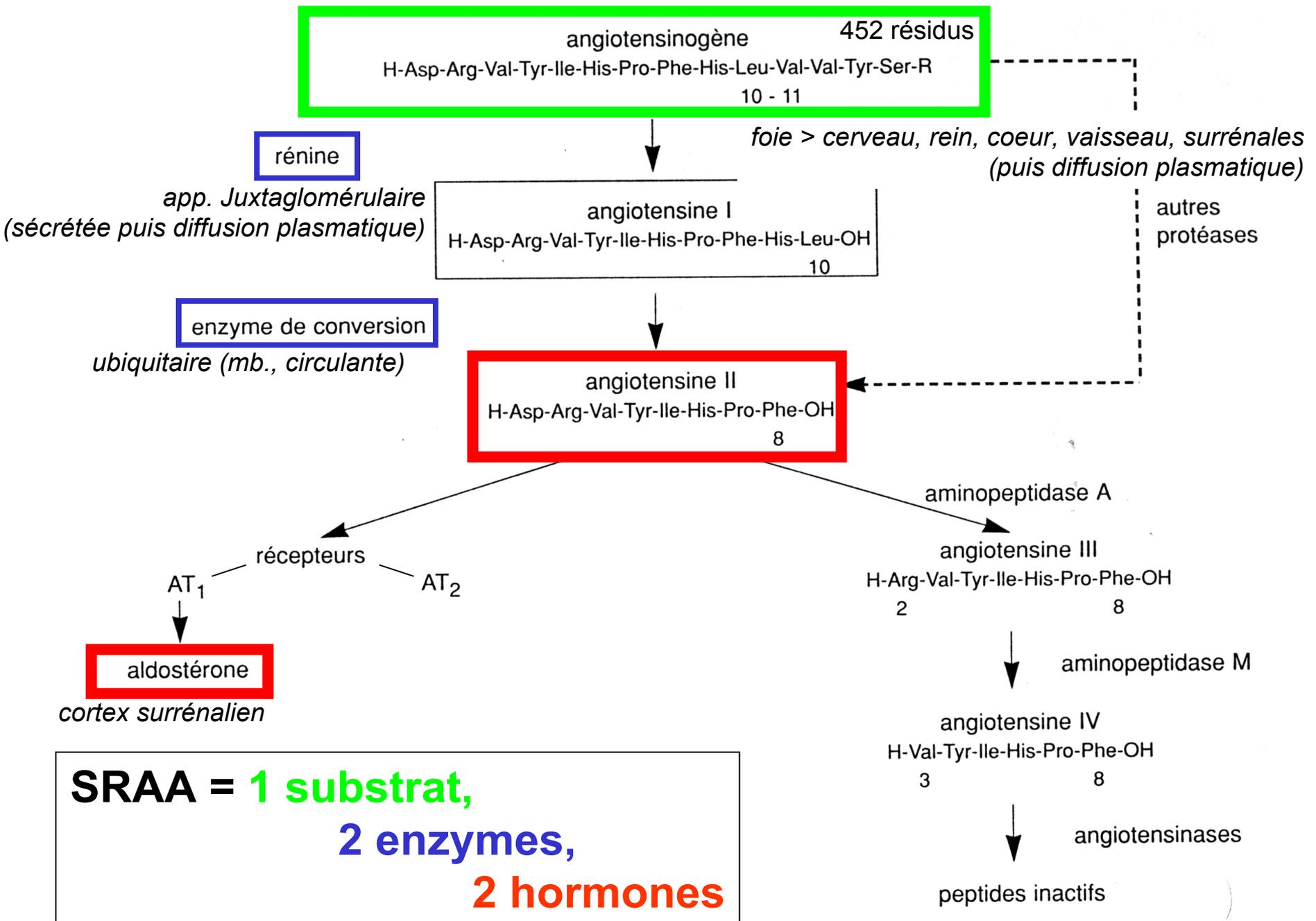


Ces diapositives sont reprises du cours donné à
l'Université catholique de Louvain par le Prof. O. Feron avec quelques additions

MODULATEURS DU SRAA:

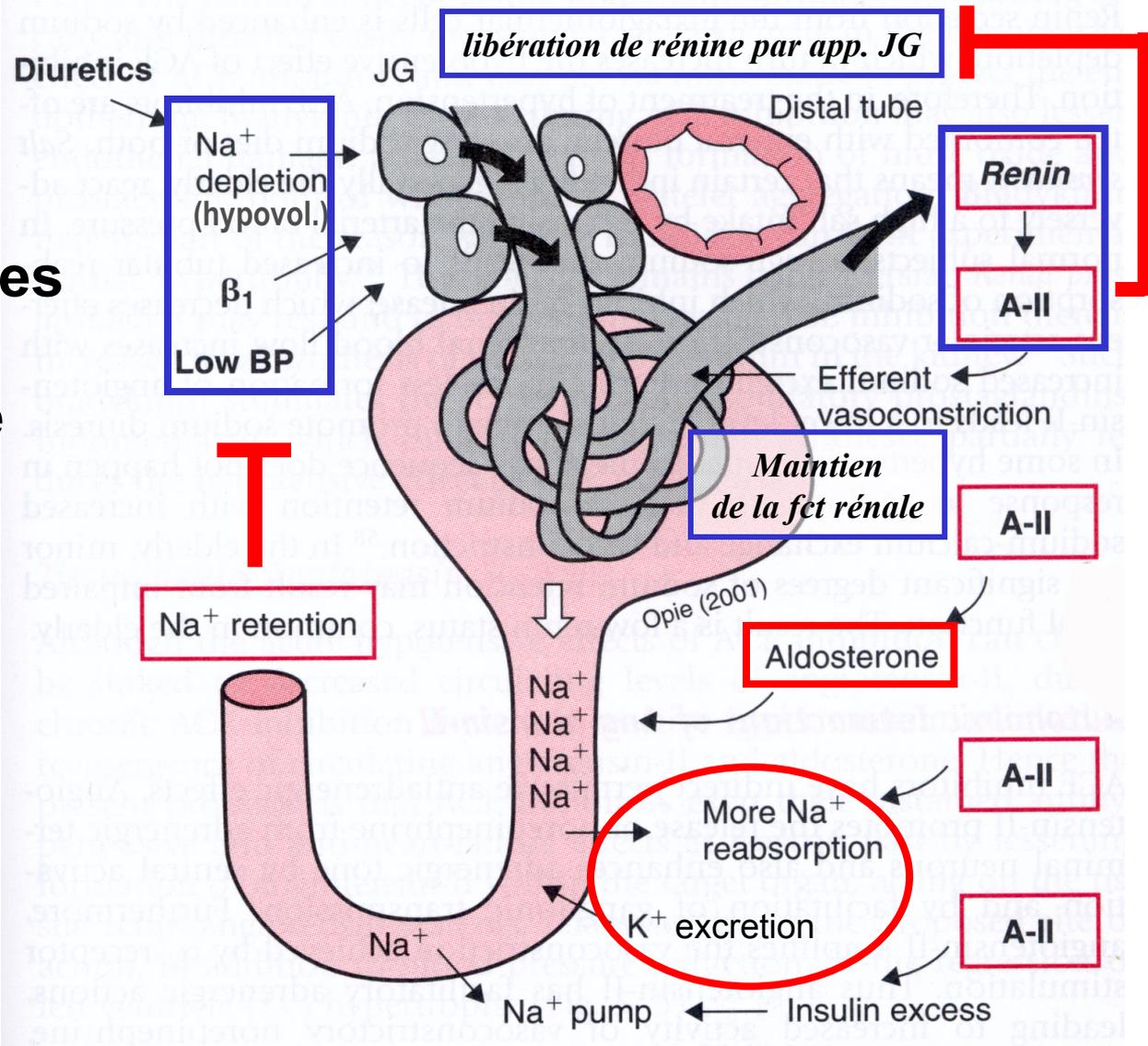
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (IECA)
- Antagonistes de l'Angiotensine (Sartans)
- Inhibiteur de la rénine



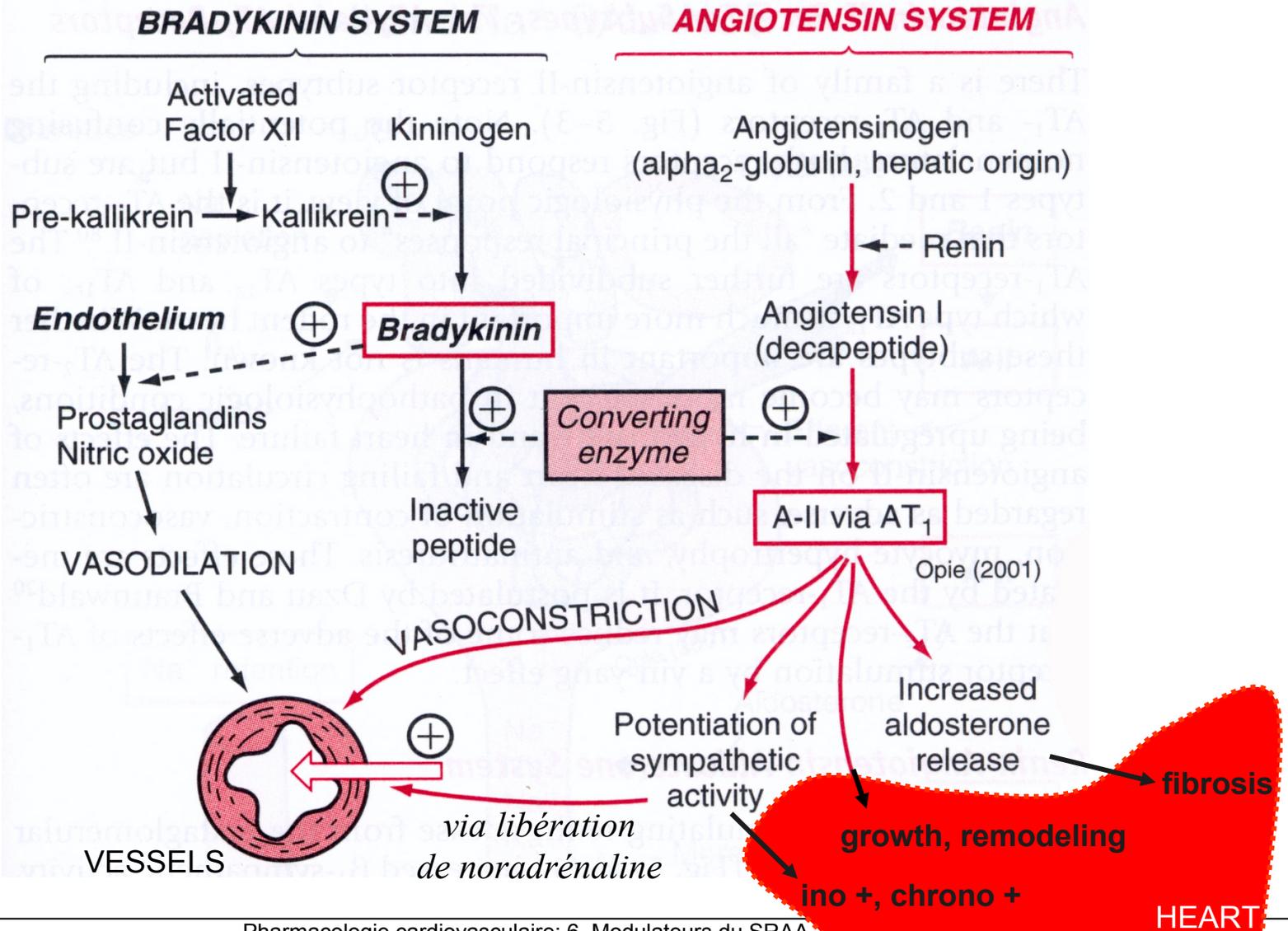


Rôles physiologiques et modulation pharmacologique du SRAA (1/2).

A-II and Na⁺ BALANCE



Rôles physiologiques et modulation pharmacologique du SRAA (2/2).

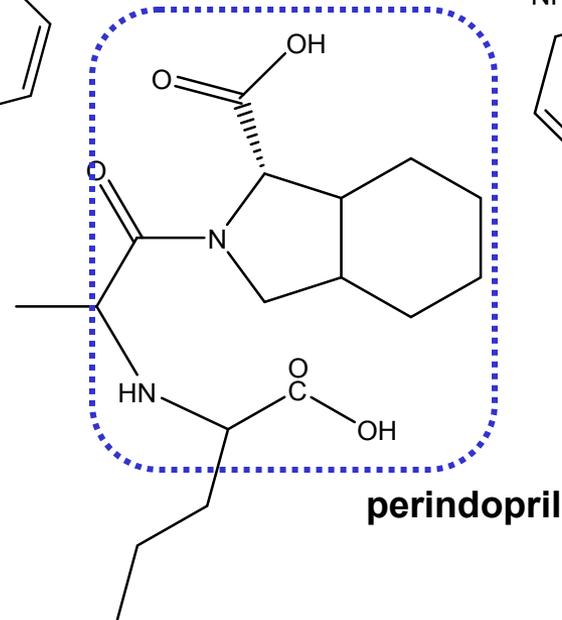
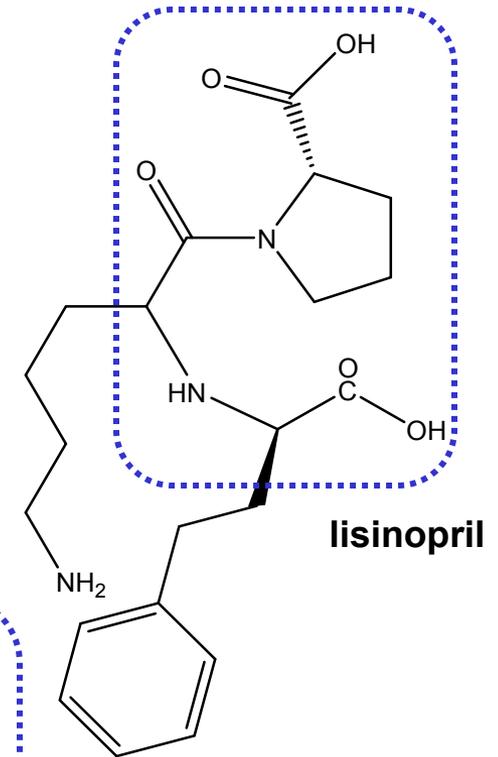
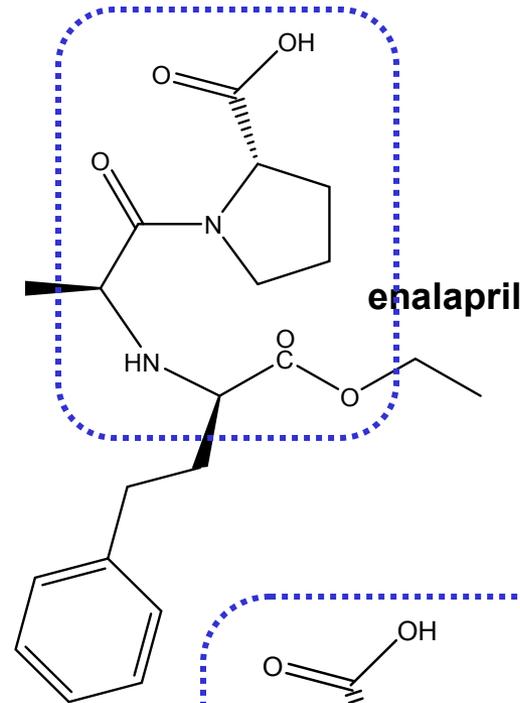
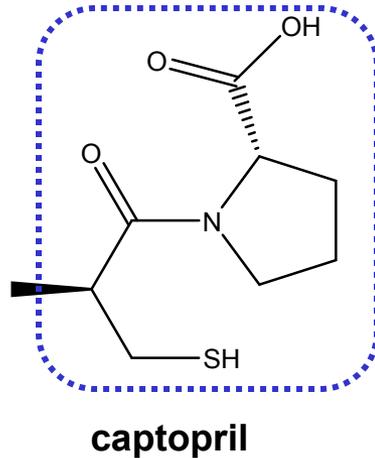


Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

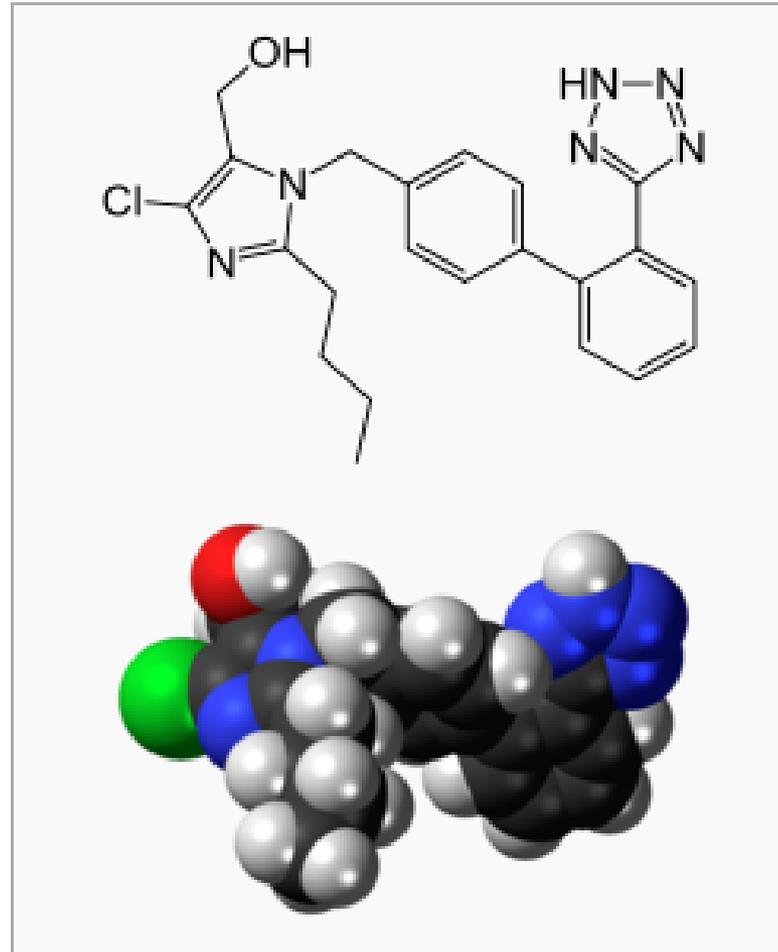


- **captopril** (premier obtenu)
- **enalapril** (dicarboxylate [prodrogue])
- **lisinopril** (longue durée de vies; pas métabolisé)
- **perindopril** (longue durée de vie)

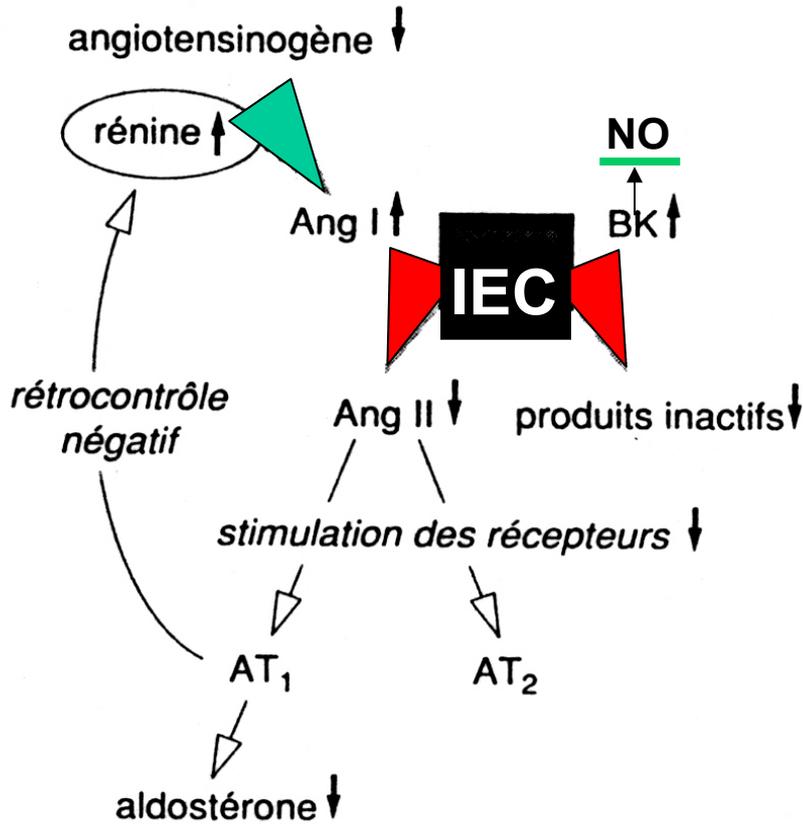


Antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (récepteur AT1)

Losartan



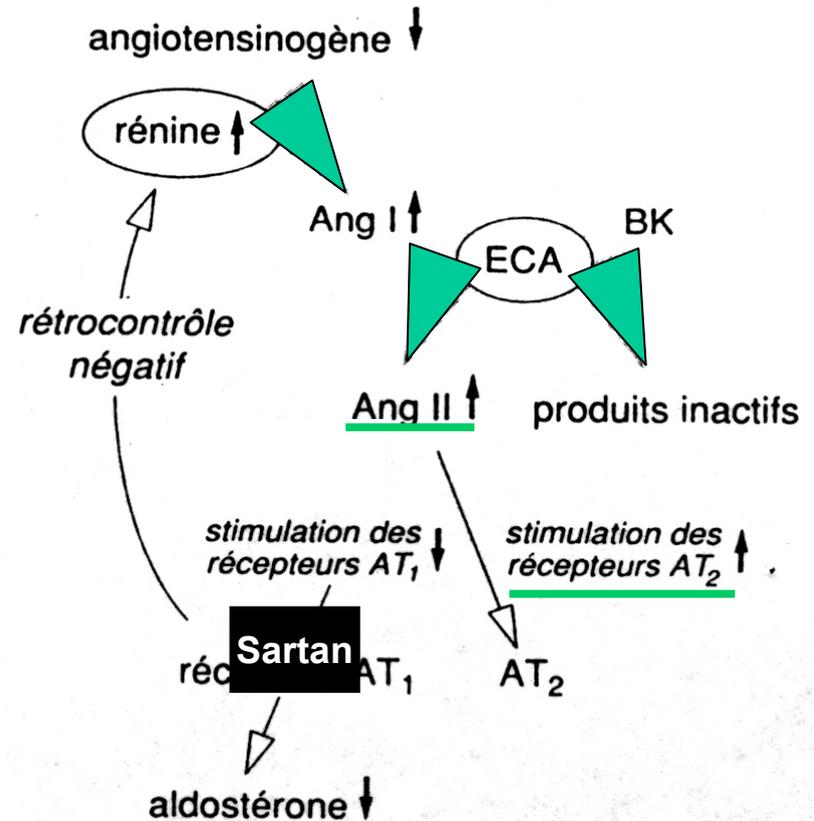
en présence d'un IEC



« ↓ AngII » s'atténue lors d'un traitement chronique (idem ↓ Aldo)

- suite à l'accumulation de Ang I qui permet de surmonter l'inhibition
- suite à l'action d'autres enzymes (chymases) insensibles aux IEC

en présence d'un Sartan



↑ AngII, ne permet pas de surmonter l'inhibition du réc. AT1 mais forte stimulation du réc. AT2 (peut-être cardioprotecteur?)

Effets des IECA et Antag. AT1:

- effets **vasculaires** par ↓↓ résistance périphérique [visible si stimulation SRAA par un régime désodé ou administration d'un diurétique] (en fait, peu d'effets sur sujets normotendus (normosodés))
 - pas d'effets sur fréquence cardiaque via activation réflexe (cfr effets sympatholytiques)
 - limitation de l'hyperplasie/hypertrophie pariétale vasculaire
 - ⇒ indication: **Hypertension (+ Infarctus et Post-infarctus*)**

- effets **cardiaques** par ↓↓ post- et pré-charges suite à (i) vasodilatation, (ii) limitation de l'activité sympathique et (iii) diminution de l'aldostérone
 - limitation du remodelage ventriculaire (↓↓ masse ventriculaire et ↓↓ fibrose)
 - effets encore accentués si associés à spironolactone; cfr dépassement de l'inhibition avec le temps (attention toutefois à l'hyperkaliémie)
 - ⇒ indication: **Insuffisance cardiaque (+ Infarctus et Post-infarctus*)**

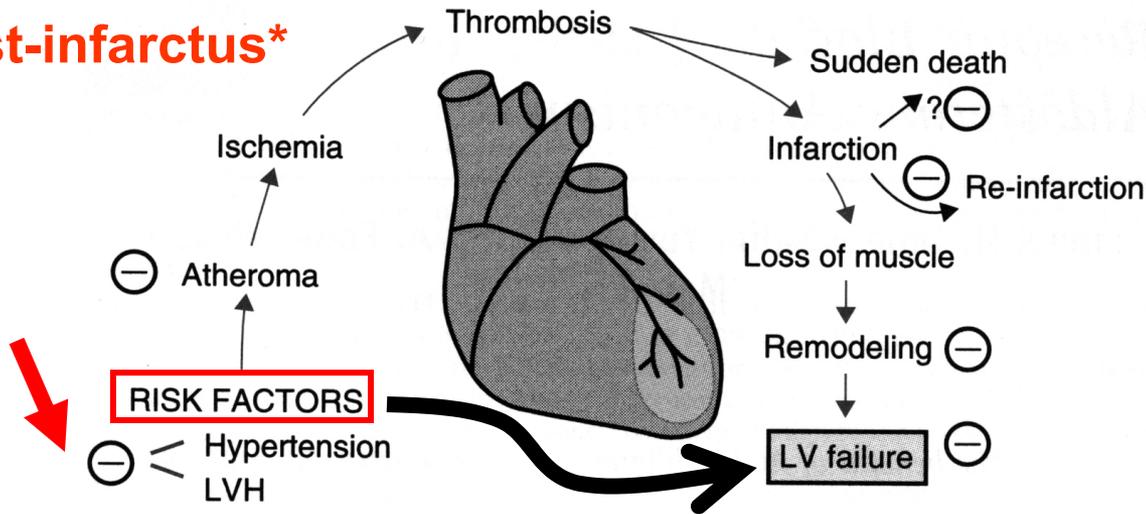
Infarctus

(traitement initié dans les 24h)

ACE INHIBITORS

Dzau-Braunwald model

Post-infarctus*



- effets **sympatholytiques** par \downarrow libération des catécholamines par la médullosurrénale et au niveau présynaptique par les fibres sympathiques post-ganglionnaires

⇒ indication: **Hypertension et Insuffisance cardiaque**

- \uparrow **flux sanguin rénal** et \downarrow pression intraglomérulaire (par vasodilatation de l'artériole efférente)

⇒ \downarrow albuminurie

⇒ protection contre les lésions (associées à l'hypertension artérielle et évolutives au cours du diabète)

⇒ indications: **Néphropathies diabétiques hypertensives**
Insuffisance rénale naissante

Effets secondaires:

- Toux suite à l'accumulation de peptides tussigènes (BK, substance P) apparaissant parfois après plusieurs semaines
⇒ IEC mais pas (ou peu) avec les Sartans
- Augmentation de la kaliémie (cfr. effets sur aldostérone)
- Hypotension chez les malades déplétés en sel, en particulier insuffisants cardiaques traités avec un diurétique de l'anse (par précaution, arrêter les diurétiques pendant quelques jours à l'instauration du traitement)
- Insuffisance rénale aigue par vasodilatation art. effér. et risque d'hypoperfusion (mais uniquement si sténose bilatérale des artères ... afférentes)
- Dysgueusie (IEC)
- Oedèmes angioneurotiques rares mais pronostic vital

Contre-indications:

- **grossesse ou projet de grossesse** (défaut sévère de maturation de certains organes du foetus)

Précautions:

- association avec des diurétiques de l'épargne potassique ou des suppléments de potassium

Depuis avril 2008 ...

Inhibiteur de la rénine: aliskirène

Posol. 150 mg, éventuellement jusqu'à 300 mg p.j. en 1 prise (effet soutenu pdt 24h)

Les inhibiteurs de la rénine agissent, comme les IECA et les sartans, sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Aucun effet sur la mortalité n'a pour le moment été démontré avec les inhibiteurs de la rénine.

Indications

Hypertension.

Effets indésirables principaux

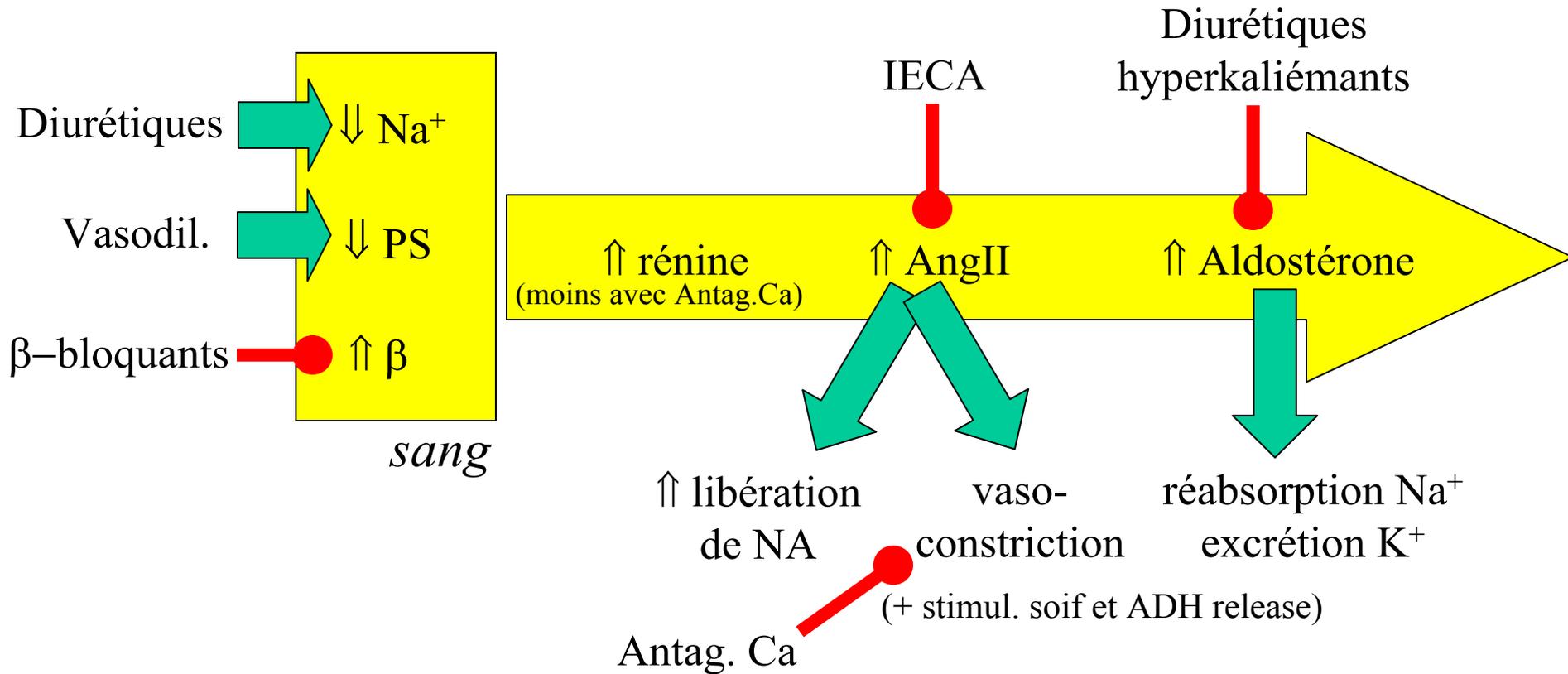
Troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée).

Eruptions cutanées.

Oedème angio-neurotique: !! plusieurs cas rapportés

Contre-indications:

Grossesse



- ✓ riposte homéostasique à l'action immédiate des diurétiques
- ✓ IECA et diurétiques hyperkaliémants contre-indiqués
- ✓ intérêt de l'association diurétiques hypokaliémants et IECA
- ✓ IECA sympatholytiques: indic. pour hypertens. et insuff. card.
- ✓ β-bloq. = IECA indirects: indic. hypertens. et insuff. card.
- ✓ antag. Ca: chez la personne âgée/afric. où les taux rénine sont bas