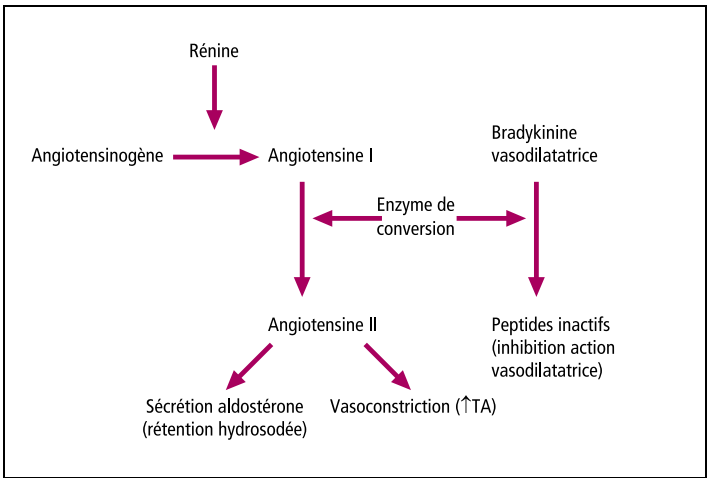


43. Mécanisme d'action, classification et propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des IEC

La *figure ci-dessous* schématise la cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'angiotensine II, puissant vasoconstricteur ; l'ensemble des enzymes et substrats concernés forme le système rénine-angiotensine.

Schématiquement, l'angiotensinogène est transformé en angiotensine I sous l'action de la rénine. L'angiotensine I est ensuite convertie en angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II possède une forte activité vasoconstrictrice (contraction des fibres musculaires lisses vasculaires) et hypertensive (stimulation de la sécrétion d'aldostérone et réduction de la filtration glomérulaire). Parallèlement, l'enzyme de conversion favorise l'inactivation de la bradykinine vasodilatatrice en peptides inactifs.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion s'opposent à l'activation de l'angiotensine I en angiotensine II par blocage de l'activité de l'enzyme de conversion et génèrent de ce fait une action vasodilatatrice, accompagnée



Système rénine-angiotensine

d'une diminution des taux sériques d'aldostérone et d'une augmentation de ceux de bradykinine vasodilatatrice.

Classification

La famille des IEC comprend de nombreux représentants. On distingue ceux présentant un groupe carboxyle (COOH) et ceux à groupement thiol (SH) ou autre.

Groupe carboxyle

Les IEC du groupe carboxyle (*tableau ci-dessous*) sont dégradés par les sucs digestifs, ce qui nécessite une administration sous forme de prodrogue ; les métabolites actifs sont libérés après hydrolyse de la prodrogue induisant un délai d'action.

Groupe carboxyle

DCI	métabolite actif
Bénazépril	bénazéprilate
Cilazapril	cilazaprilate
Énalapril	énalaprilate
Fosinopril	fosinoprilate
Imidapril	imidaprilate
Quinapril	quinaprilate
Périndopril	périndoprilate
Ramipril	ramiprilate
Trandolapril	trandolaprilate

Groupe thiol ou autre groupement

- Captopril (groupement thiol)
- Lisinopril

Propriétés pharmacologiques

Effets hémodynamiques

L'effet hémodynamique principal des IEC est l'effet vasodilatateur qui se traduit par une réduction des résistances périphériques et une baisse tensionnelle.

Sur la pression artérielle

La baisse de pression artérielle reste modeste chez le sujet sain ; chez l'hypertendu, la chute de la pression artérielle est marquée. À partir d'une certaine posologie, l'effet devient maximal et l'augmentation des doses prolonge alors la durée de l'effet sans en modifier l'intensité.

Sur le cœur

Les IEC ne modifient pas la fréquence cardiaque ou la consommation du cœur en oxygène et n'entraînent pas de tachycardie réflexe, à l'inverse de certains vasodilatateurs. Le débit cardiaque reste inchangé sauf chez l'insuffisant cardiaque pour lequel on note une amélioration de la fonction contractile, une baisse de la précharge et de la postcharge sans accélération du rythme.

Sur le rein

L'effet vasodilatateur des IEC s'accompagne d'une augmentation du flux sanguin rénal et d'une diminution de la pression hydrostatique intraglomérulaire ; cet effet pourrait être responsable de l'action favorable des IEC (notamment pour le ramipril et le lisinopril) en prévention de la dégradation de la fonction rénale en cas de néphropathie diabétique.

Effets métaboliques

Les IEC n'ont pas d'effets défavorables sur les métabolismes des glucides, des lipides et de l'acide urique.

Propriétés pharmacocinétiques

Résorption

La résorption digestive est de l'ordre de 60 à 70 % pour la plupart des IEC, elle n'est pas modifiée par les aliments (sauf pour le captopril, l'imidapril et le périndopril).

Délai d'action

Les IEC du groupe thiol, comme le captopril, agissent rapidement (1 heure).

En revanche, les IEC du groupe carboxyle n'agissent qu'après libération de la forme active, ce qui induit un délai d'action supérieur (1 à 4 heures).

Métabolisme

La plupart des IEC subissent un métabolisme hépatique. Leur demi-vie (12 à 24 heures) permet une seule prise journalière (sauf pour le captopril dont la prise est biquotidienne).

Élimination

Elle est rénale pour l'ensemble des IEC ; seul le trandolapril présente une élimination à la fois rénale (33 %) et hépatique (66 %).

En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques s'élèvent ; les posologies doivent être alors adaptées à la clairance de la créatinine.