



HAL
open science

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Yvan Chevalier

► **To cite this version:**

Yvan Chevalier. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Sciences pharmaceutiques. 1987. dumas-01923269

HAL Id: dumas-01923269

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01923269>

Submitted on 15 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
TECHNOLOGIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE

2^e exemplaire

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

année 1987

N° d'ordre

7093

LES INHIBITEURS
DE
L'ENZYME DE CONVERSION



THESE

Présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
TECHNOLOGIQUE, et MEDICALE DE GRENOBLE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par M. CHEVALIER Yvan

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement
le 21 Décembre 1987

Devant M. le Professeur BOUCHERLEA,
Président du Jury

et

Mme. le Professeur BERIEL. H

M. TROUILLET. P

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur BOUCHERLE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence du Jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur BERIEL

Nous lui sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu s'intéresser à ce travail en acceptant de le juger. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur TROUILLET

Pour avoir participé à notre formation. Nous le remercions vivement de nous avoir fait bénéficier de ses grandes compétences pharmaceutiques.

A ma Famille,

A tous mes amis...

PLAN

I. HISTORIQUE	p. 8
II. L'ENZYME DE CONVERSION	
A - <u>Le système renine-angiotensine.</u>	p.10
1°- Biochimie du S.R.A.	p.10
1-a) Les substrats	
1-b) Les enzymes	
2°- Physiologie du S.R.A.	p.13
2-a) Propriétés des angiotensines	
2-b) Mise en jeu du S.R.A.	
B- <u>Le système Kallicréine-kinines</u>	p.19
1°- Biochimie du S.K.K.	p.19
1-a) Les substrats	
1-b) Les enzymes	
2°- Physiologie du S.K.K.	p.20
III. RELATION STRUCTURE/ACTIVITE DES INHIBITEURS de L'ENZYME DE CONVERSION	
A - <u>Le site d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.</u>	p.22
B - <u>La découverte du captopril.</u>	p.24
C - <u>La découverte de l'énalapril.</u>	p.29
D - <u>Les différents inhibiteurs.</u>	p.32
1°- Les modifications du cycle proline.	p.32
2°- Les modifications de la chaîne latérale.	p.38
3°- Les formes dipeptidiques.	p.39

IV. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

A - <u>Etude des inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u>	p.42
1° - Evaluation quantitative de l'inhibition de l'E.C.A.	p.42
1-a) In vitro	
1-b) In vivo	
2° - Stabilité du complexe inhibiteur-enzyme	p.44
B - <u>Pharmacocinétique</u>	p.44
1° - Pharmacocinétique chez le sujet sain	p.44
1-a) Le Captopril	
1-b) L'Enalapril	
1-c) Le ramipril	
2° - Pharmacocinétique et états pathologiques	p.49
2-a) Pharmacocinétique chez l'hypertendu	
2-b) Pharmacocinétique chez l'insuffisant cardiaque	
2-c) Pharmacocinétique et insuffisance rénale	
2-d) Pharmacocinétique chez le sujet âgé	
C - <u>Pharmacodynamie</u>	p.54
1° - Effets hormonaux des inhibiteurs de l'E.C.A.	p.54
1-a) Inhibition de l'E.C.A.	
1-b) Conséquence de l'inhibition de l'E.C.A. sur le système rénine angiotensine	
1-c) Conséquence de l'inhibition de l'E.C.A. sur le système kallibréine kinines prostaglandines	
1-d) Conséquence de l'inhibition de l'E.C.A. sur les taux d'aldostérone et de vasopressine	
1-e) Autres effets hormonaux	
2° - Effets sur le système nerveux central	p.59
3° - Effets sur l'activité sympathique et parasympathique	p.60
4° - Relation entre la P.A. et l'activité rénine plasmatique avant traitement	p.60
5° - Effets sur la fonction rénale	p.62
6° - Effets des inhibiteurs sur les électrolytes	p.63
7° - Effets cardiovasculaires	p.63
7-a) Chez l'homme sain	
7-b) Chez le sujet hypertendu	

V. EFFICACITE CLINIQUE

- A - Les inhibiteurs de l'E.C.A. dans le traitement de l'hypertension p.70
- 1° - Modalité des études p.70
 - 1-a) Définition de l'hypertension
 - 1-b) Critères d'évaluation de l'efficacité des inhibiteurs
 - 2° - Efficacité des inhibiteurs de l'E.C.A. dans l'hypertension essentielle p.71
 - 2-a) Efficacité dans l'H.T.A. légère à modérée
 - 2-b) Efficacité dans l'H.T.A. sévère
 - 3° - Efficacité des inhibiteurs de l'E.C.A. dans l'hypertension d'origine rénale p.81
 - 3-a) Efficacité dans l'hypertension des néphropathies bilatérales
 - 3-b) Efficacité des inhibiteurs dans l'hypertension artérielle réno-vasculaire
 - 4° - Activité des inhibiteurs de l'E.C.A. dans les hypertensions de différente étiologie p.90
 - 4-a) Action des inhibiteurs dans l'aldostéronisme primaire
 - 4-b) Action des inhibiteurs dans l'hypertension consécutive à une sclérodémie
 - 5° - Autres applications des inhibiteurs de l'E.C.A. p.91
 - 5-a) Dans la maladie de Reynaud
 - 5-b) Activité dans diverses pathologies
- B - Les inhibiteurs de l'E.C.A. dans le traitement de l'insuffisance cardiaque p.93
- 1° - L'insuffisance cardiaque p.93
 - 1-a) Physiologie
 - 1-b) Evaluation de l'efficacité des inhibiteurs de l'E.C.A. dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
 - 2° - Effets hémodynamiques généraux des inhibiteurs de l'E.C.A. p.94
 - 3° - Redistribution régionale des flux sanguins p.98
 - 4° - Efficacité dans les différentes insuffisances cardiaques p.100

VI. TOLERANCE et PRESCRIPTION

A - <u>Tolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u>	p.102
1° - Evaluation des effets indésirables	p.102
1-a) Les effets indésirables d'origine pharmacologique.	
1-b) Les effets indésirables d'origine allergique	
1-c) Les effets indésirables divers	
2° - Qualités des inhibiteurs vis à vis des autres antihypertenseurs	p.107
B - <u>Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs</u>	p.108
C - <u>Contre-indications absolues et relatives</u>	p.108
D - <u>Indications des inhibiteurs</u>	p.109
1° - L'hypertension essentielle	p.109
2° - L'hypertension rénovasculaire	p.110
3° - L'insuffisance cardiaque congestive	p.110
4° - Pourquoi choisir un inhibiteur de l'E.C.A. ?	p.110
E - <u>Prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u>	p.111
1° - Epidémiologie d'intervention	p.111
2° - Complément indispensable du traitement: les règles hygiéno-diététiques	p.112
3° - Posologie	p.113
3.a) Dans l'hypertension artérielle	
3.b) Les inhibiteurs dans l'hypertension rénovasculaire	
3.c) Les inhibiteurs dans l'insuffisance cardiaque congestive	
4° - Prescription dans des conditions particulières	p.117
4.a) Intervention chirurgicale	
4.b) En relais d'une autre thérapeutique	
4.c) Chez les insuffisants rénaux	
5° - Surveillance du traitement	p.118
F - <u>Délivrance des inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u>	p.119
1° - Présentations et formes	p.119
2° - Conseil du pharmacien	p.119
3° - Aspect économique	p.120

I. HISTORIQUE

En 1961, S.H.Ferreira (1) recherchait des substances capables de bloquer l'enzyme de dégradation de la bradykinine dans son laboratoire de physiologie à Sao Paulo. Il suivit alors les hypothèses de E.G.Erdos qui suggèrait que la plupart des enzymes d'inactivation au niveau plasmatique avait les caractéristiques des carboxypeptidases considérées comme des metallo-enzymes. S.H.Ferreira montra ainsi que de nombreux agents chélateurs empêchaient l'inactivation de la bradykinine plasmatique et par conséquent potentialisaient ses actions pharmacologiques in vitro et in vivo. Les effets cardiovasculaires de ces chélateurs furent confirmés par E.G.Erdos et Wohler, tandis que S.H.Ferreira étudiait les propriétés du dimercapto-propanol (British antiLewisite ou B.A.L.). Il constata que ce chélateur en particulier potentialisait les contractions de l'iléon de cobaye préalablement induites par le venin d'une vipère brésilienne, BOTHROPS jararaca. Ces propriétés du venin furent attribuées à la présence de peptides nommés par la suite "Bradykinine Potentiating Factor" ou B.P.F. Une étude générale du BPF révéla sa spécificité d'action sur l'activation de l'enzyme de dégradation de la bradykinine, potentialisant ainsi les effets de ce peptide sur la vasomotricité et la perméabilité vasculaires. Parallèlement des recherches sur le métabolisme de la bradykinine furent entreprises en Angleterre. En 1967, J.R.Vane et S.H.Ferreira localisèrent le site d'action enzymatique au lit vasculaire pulmonaire. L'obtention d'angiotensine I d'origine synthétique permit à K.K.Ng et J.R.Vane de trouver que, pendant sa circulation dans les vaisseaux pulmonaires, ce substrat était converti en angiotensine II. Cette conversion se faisait de façon identique à l'inactivation de la bradykinine, c'est à dire par hydrolyse carboxy-terminale du peptide. Ils découvrirent ainsi que le facteur de potentialisation de la bradykinine inhibait puissamment la conversion de l'angiotensine I, ce que démontrait Y.S.Bakle in vitro en 1969.

Quelques mois auparavant, L.J.Greene et S.H.Ferreira isolèrent et caractérisèrent 9 peptides à partir du venin de Bothrops.

Parmi les peptides qui constituaient le BPF, un pentapeptide nommé "Bradykinine Potentiating Peptide" ou B.P.P.₅ fut particulièrement étudié.

S.H.Ferreira et J.M.Stewart démontrèrent son activité in vivo et ainsi ils purent prouver qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion diminuait la pression artérielle chez les modèles pharmacologiques au système rénine hyperactif. E.M.Krieger montra que l'angiotensine I (mais pas l'angiotensine II) responsable de l'hypertension était inhibée par le BPP₅. A cause de sa demi-vie trop brève, ses indications étaient seulement limitées au dépistage de certaines hypertensions.

L'intérêt se porta ensuite sur un nona-peptide, le BPP₉, qui s'avérait être le plus actif et dont la structure ainsi que la synthèse (le SQ 20-881) furent établies par M.A.Ondetti. Le SQ 20-881 permit de démontrer que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pouvaient être utilisés autant à des buts de diagnostic que de thérapeutique. Cependant le principal obstacle à un usage thérapeutique fut son inactivité par voie orale.

La découverte de composés actifs per os fut le dernier pas à franchir dans le développement des inhibiteurs de l'E.C.A. qui représentent ainsi une nouvelle classe d'antihypertenseurs. La connaissance de la structure des peptides du venin, et plus particulièrement des sites enzymatiques de fixation du BPP_{5a} par la kininase II, aida D.W.Cushman en 1977 à faire une approche rationnelle de la recherche de nouveaux composés synthétiques.

II. L'ENZYME DE CONVERSION

L'enzyme de conversion ou kininase II est une enzyme clef commune à deux systèmes d'action antihypertensive complémentaire: le système rénine-angiotensine (S.R.A.) d'un part, et le système des bradykinines (B.D.K.) d'autre part.

A - Le système rénine-angiotensine.

1° - Biochimie du S.R.A.:(2)

Le S.R.A. peut être représenté sous forme d'une cascade d'activation composée de 4 peptides qui sont successivement: l'angiotensinogène, l'angiotensine I, l'angiotensine II et l'angiotensine III. Ces peptides constituent les substrats de deux enzymes importantes d'un point de vue physiopathologique: la rénine et l'enzyme de conversion.(fig.1)

1-a) Les substrats:

a.1) L'angiotensinogène.

L'angiotensinogène est une glycoprotéine d'origine hépatique, de PM. 55 000. Son extrémité N-terminale, isolée par la trypsine, libère un tétra-décapeptide qui constitue le site d'action privilégié de la rénine. Après clivage enzymatique entre la Leu.10 et la Leu.11, l'angiotensinogène donne deux produits: l'angiotensine II et la des-angiotensine II-angiotensinogène qui n'a pas de rôle physiologique connu.

a.2) L'angiotensine I.

L'angiotensine I est un décapeptide dont le rôle physiologique est minime.

Elle constitue le principal substrat de l'enzyme de conversion qui l'hydrolyse en angiotensine II par son extrémité carboxy-terminale entre le Phe.8 et l'His.9.

a.3) L'angiotensine II.

L'angiotensine II est un octapeptide qui constitue le principal effecteur du S.R.A. en maintenant l'homéostasie circulatoire.

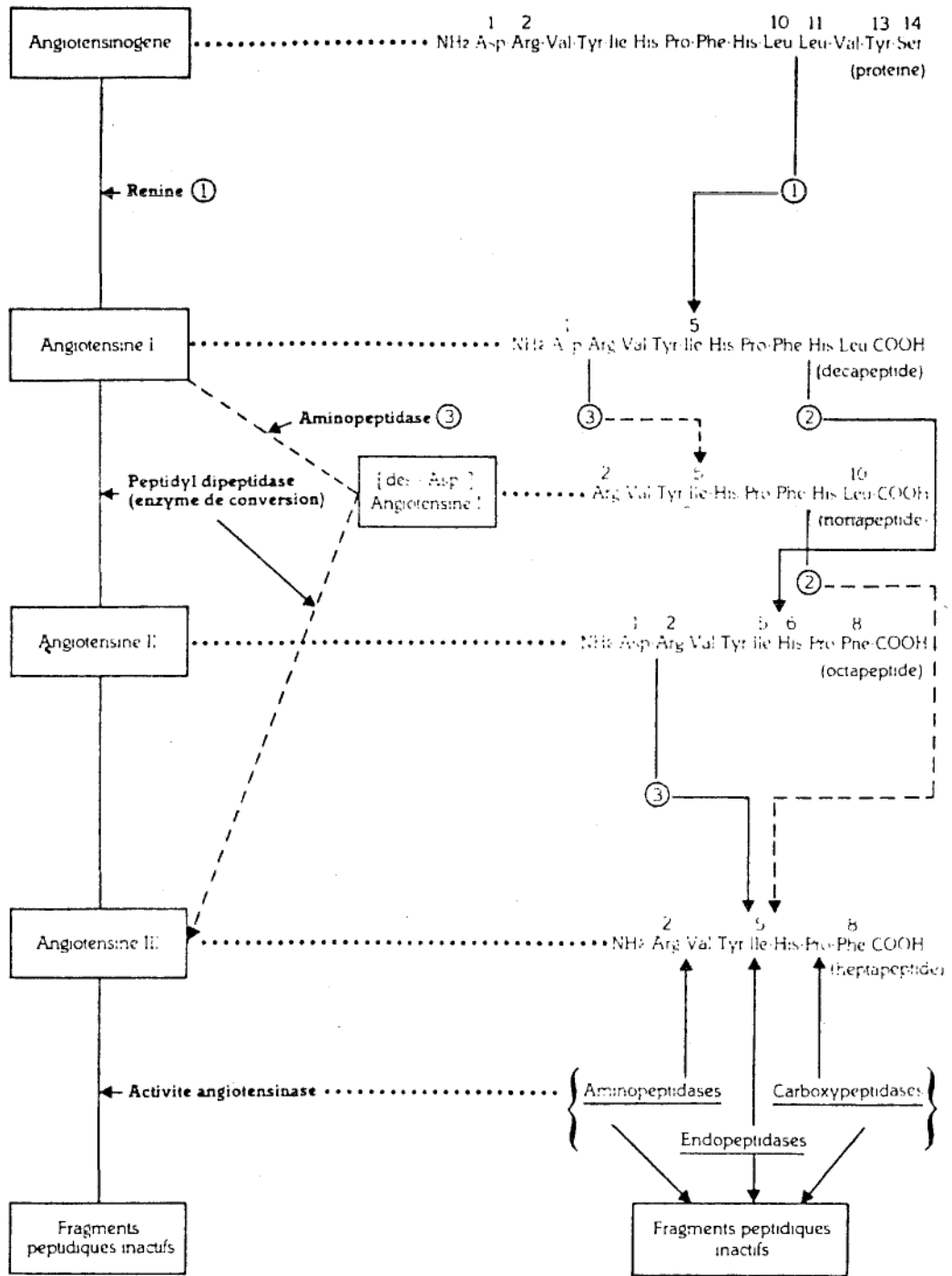


fig.1: Biosynthèse de l'angiotensine II

Elle est très rapidement détruite dans le réseau capillaire périphérique par de nombreuses enzymes, les angiotensinases, pour donner divers métabolites dont l'angiotensine III.

a.4) L'angiotensine III.

L'angiotensine III est un heptapeptide qui possède certaines propriétés de l'angiotensine II. Elle résulte de la protéolyse d'un résidu aspartyle de l'extrémité N-terminale de l'angiotensine II par les angiotensinases. L'angiotensine III peut également être directement formée par l'action de l'E.C.A. sur la (des-aspartyl.1)-angiotensine I produite par les angiotensinases.

1-b) Les enzymes:

b.1) La rénine

La rénine est l'enzyme qui clive l'angiotensinogène en angiotensine II. Il s'agit d'une réaction clef car elle a un rôle limitant dans la production des angiotensines.

C'est une glycoprotéine de PM. 40 000, apparentée aux protéases acides. Sa demi-vie est d'environ 45 mn. et son catabolisme est presque exclusivement hépatique.

La source principale de rénine est le rein et plus précisément la macula densa où, sous l'influence de stimuli, elle est libérée dans la lymphe et les artérioles afférentes.

La rénine circulante existe sous 2 formes: une forme inactive, la prorénine (80% de la rénine totale) qui est hydrolysée en forme active, la rénine proprement dite, par la kallikréine et la trypsine.

b.2) L'enzyme de conversion

E.C.A. ou kininase II ou A.C.E. pour Angiotensine Converting Enzyme

L'enzyme de conversion est une carboxypeptidase qui hydrolyse le dipeptide de l'extrémité carboxylique de différents substrats.

L'E.C.A. a été localisée dans de très nombreux tissus comme le rein, l'intestin, le chorion, la prostate, le cerveau, le coeur, le foie, l'utérus, le muscle squelettique. Dans les organes, l'activité enzymatique est localisée dans l'endothélium vasculaire, excepté pour le rein, l'intestin grêle, le plexus choroïde où on retrouve l'enzyme dans les épithélium (3).

Historiquement, l'importance primordiale de l'activité enzymatique pulmonaire tient à la grande surface stratégique et au fait que l'angiotensine II formée n'est pas catabolisée localement mais, délivrée intacte à la circulation systémique.

L'E.C.A. se situe à la surface luminale de la membrane cytoplasmique des cellules vasculaires et circule en partie dans le plasma.

C'est une glycoprotéine de PM.130 000-160 000 daltons (4), contenant 25 à 30% d'oligosaccharides, qui appartient à la classe des métallo-enzymes dont le fonctionnement nécessite la présence de chlore. Près de son centre actif se trouve un atome de Zinc indispensable à l'activité.

Le site actif est similaire à celui de la carboxypeptidase A. pancréatique . Il contient un résidu arginine chargé positivement qui se lie au groupe carboxyle du substrat et le zinc polarise ensuite la liaison peptidique, entraînant alors l'hydrolyse (3).

L'E.C.A. agit ainsi sur l'angiotensine I en donnant de l'angiotensine II et aussi sur la (des-aspar.)-angiotensine I pour produire l'angiotensine III.

Il a été établi que l'E.C.A. inactive la bradykinine par hydrolyse séquentielle des dipeptides phényl-alanine-arginine puis sérine-proline de l'extrémité carboxyterminale.

L'efficacité de l'enzyme diffère selon le substrat car la bradykinine a une plus forte affinité pour l'E.C.A. que l'angiotensine I (5).

L'enzyme de conversion est une enzyme abondante de faible efficacité. Elle n'est pas un facteur limitant dans l'activité S.R.A. (3).

b.3) Les angiotensinases

Elles sont représentées, dans le plasma et les tissus, par de nombreuses enzymes protéolytiques non spécifiques comme l'aminopeptidase A. Cette enzyme est responsable de la coupure du premier acide aminé N-terminal assurant ainsi la transformation de l'angiotensine II en angiotensine III ou en (des-asp.1.)-angiotensine I.

2° - Physiologie du S.R.A.

a) Propriétés des angiotensines (fig.2)

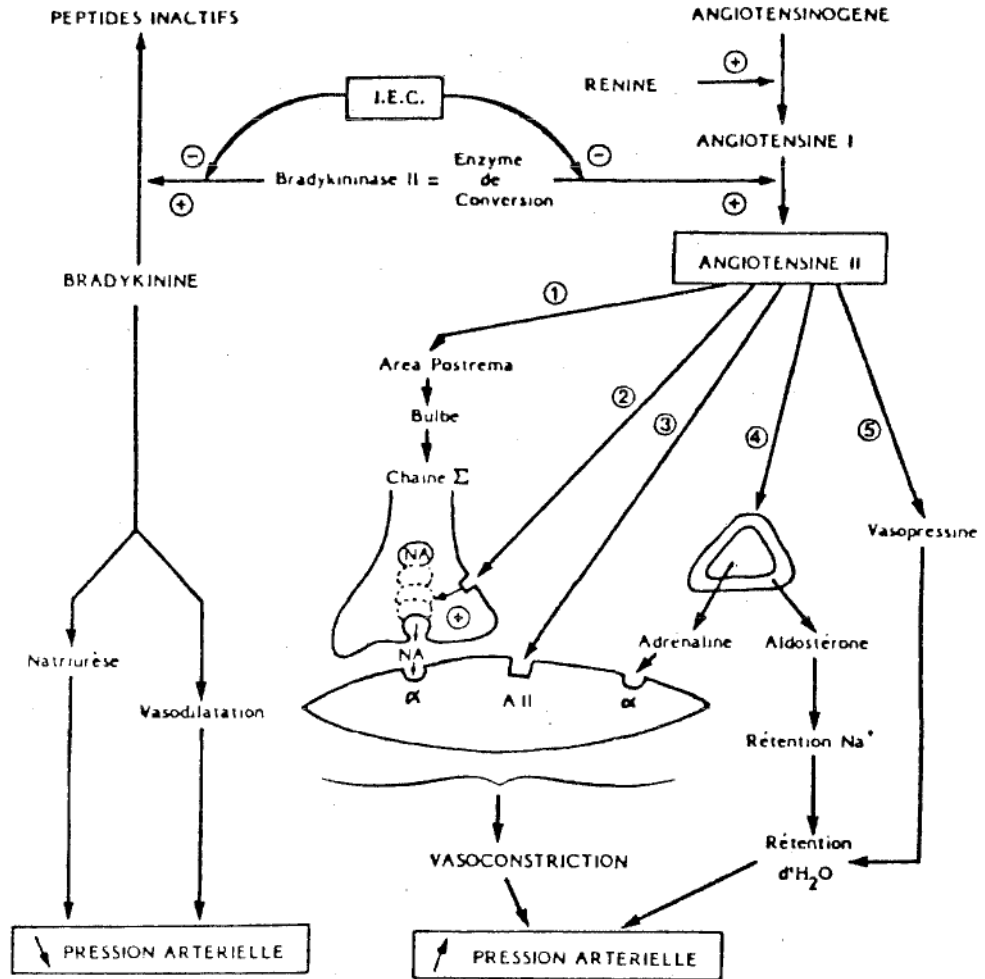


fig.2: Rôle des systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-bradykinine dans la régulation de la pression artérielle

a.1) L'angiotensine I:

Elle n'a pas de propriétés démontrées.

a.2) L'angiotensine II:

Elle constitue le principal effecteur du S.R.A. en maintenant l'homéostasie circulatoire.

a.2.1) Effet direct sur le muscle lisse vasculaire:

L'angiotensine II est l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus, elle serait 40 fois plus active que la noradrénaline à concentration moléculaire égale.

Cette effet vasoconstricteur s'exercerait de façon différente selon les régions: la vasoconstriction produirait ainsi une diminution du flux mésentérique, cutané et rénal sans affecter le flux musculaire et pulmonaire. La contraction du muscle lisse, sous l'effet de l'angiotensine, a deux composantes: l'une en rapport avec l'entrée de calcium qui correspond à l'élément phasique de la contraction, l'autre composante purement tonique correspondant à la libération de calcium à partir des sites de stockage intracellulaire (7).

a.2.2) L'angiotensine II stimule directement la stéroïdogénèse surrénalienne:

Elle augmente la sécrétion d'aldostérone en stimulant deux étapes de la biosynthèse, l'une précoce comme la conversion du cholestérol en prégnénolone, l'autre plus tardive comme la transformation de la corticostérone en 18-OH.corticostérone.

a.2.3) L'angiotensine exerce un effet direct important sur l'hémodynamique rénale:

A faible dose, l'angiotensine II entraîne une réduction du flux sanguin rénal et, de manière moindre, de la filtration glomérulaire, entraînant ainsi une augmentation de la résorption du sodium et de l'eau. Cet effet est dû à une action constrictive plus sur l'artériole éfférente qu'afférente du glomérule. La rétention hydrosodée est quantitativement plus importante que celle induite indirectement par sécrétion d'aldostérone.

Des modifications de la répartition intrarénale du flux sanguin, comme la diminution de l'irrigation du cortex externe au profit du cortex profond et de la médullaire, ont été évoquées.

A forte dose l'élévation de la P.A. provoque directement une natriurèse qui masque l'effet anti-natriurétique de l'angiotensine.

L'angiotensine II contribue ainsi à normaliser le taux de filtration glomérulaire, permettant une meilleure régulation de la volémie.

a.2.4) En plus de ces 3 actions principales, d'autres effets ont été mis en évidence à dose pharmacologique:

- l'angiotensine II exerce un effet inotrope positif direct sur le myocarde mais compensé par une bradycardie réflexe due à l'augmentation de P.A..
- l'angiotensine exerce indirectement une action pressive par l'intermédiaire du système nerveux central. Cette action comporte
 - * une augmentation du tonus sympathique et une réduction de l'activité vagale
 - * un effet dypsogène
 - * une stimulation de la sécrétion d'A.D.H. et d'A.C.T.H
 - * une modification du baroreflexe
- l'angiotensine II interfère avec le système nerveux périphérique sympathique (8) par
 - * une augmentation de la libération des catécholamines des terminaisons nerveuses et de la médullosurrénale
 - * une facilitation de la transmission dans le ganglion
 - * augmentation de la synthèse, des stimuli postsynaptiques et par inhibition du recaptage de la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses

Toutes ces actions de l'angiotensine II, directes ou indirectes, exercées de façon systémique ou intrarénale, concourent au maintien de la volémie et de la pression artérielle.

a.3) L'angiotensine III:

L'angiotensine III n'a que 20% des effets vasoconstricteurs de son précurseur mais elle possède un pouvoir équivalent sur la sécrétion

d'aldostérone. Une partie au moins de l'action surrénalienne de l'angiotensine II serait due à sa conversion en angiotensine III .
Son faible taux circulant (1/3 de l'angiotensine II) rend peu probable une action importante (2).

b) Mise en jeu du S.R.A. (2)

b.1) Les facteurs d'activation du S.R.A.

Les barorécepteurs intra-rénaux: ces récepteurs vasculaires sont responsables de la stimulation de la sécrétion de rénine en réponse à une baisse de la pression de perfusion.

Le rôle de la macula densa: une baisse de teneur en sodium dans l'urine primitive ou une augmentation de la charge sodée et chlorée au niveau du tubule distal, dans la macula densa, entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine. (fig.3)

Le rôle du système nerveux adrénergique: le système sympathique stimule les cellules sécrétrices de rénine par l'intermédiaire de l'inervation rénale et des glandes surrénales. Ces cellules possèdent des récepteurs β et α .

Les facteurs humoraux de la sécrétion de rénine: l'angiotensine II exerce un feed-back court négatif sur cette sécrétion. La vasopressine et, très localement, les prostaglandines, peuvent également la modifier.

b.2) Effets de la mise en jeu du S.R.A. et sa régulation. (fig.4)

On obtient:

une action vasoconstrictive:

- directe par l'angiotensine II, potentialisée par une éventuelle action pressive centrale.
- par libération des catécholamines surrénaliennes.
- par augmentation des transmissions nerveuses sympathiques et parasympathiques.
- par stimulation du taux de vasopressine.

Cette action est modulée par la natrémie et la kaliémie.

une action sur la volémie:

La volémie dépend en partie de la concentration en sodium dont la résorption au niveau rénal est stimulée par l'aldostérone. Le taux plasmatique de cette hormone est lui-même augmenté par l'angiotensine II, sous une baisse de la natrémie ou de la

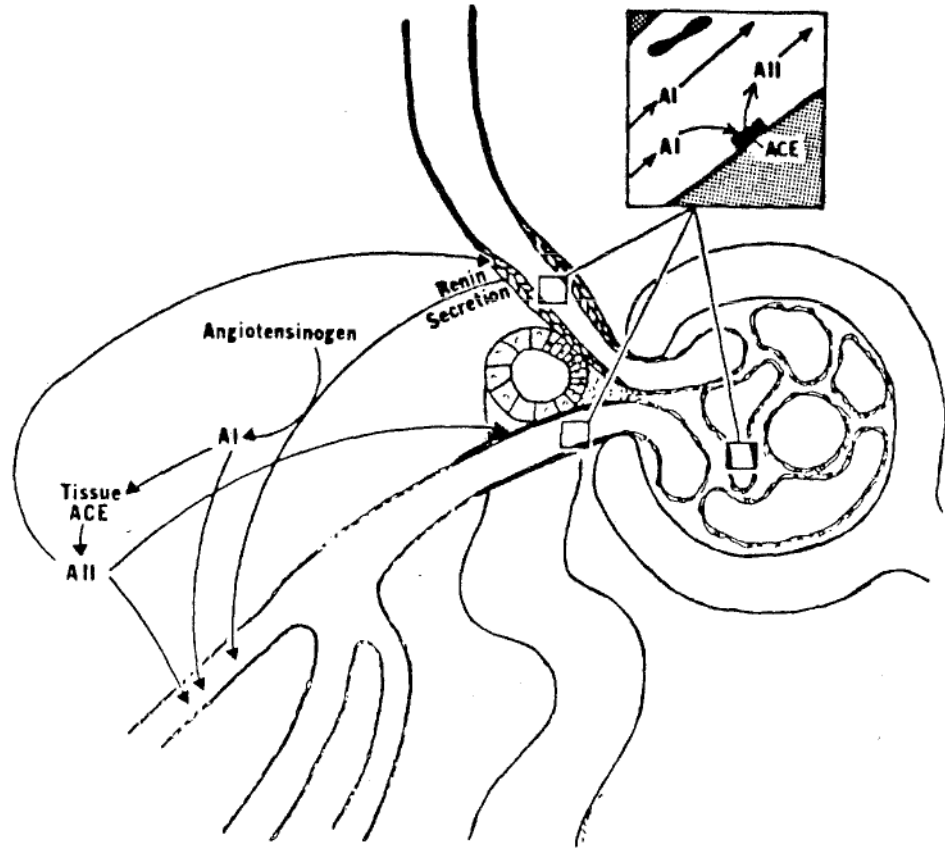


fig.3: Formation d'angiotensine II au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire

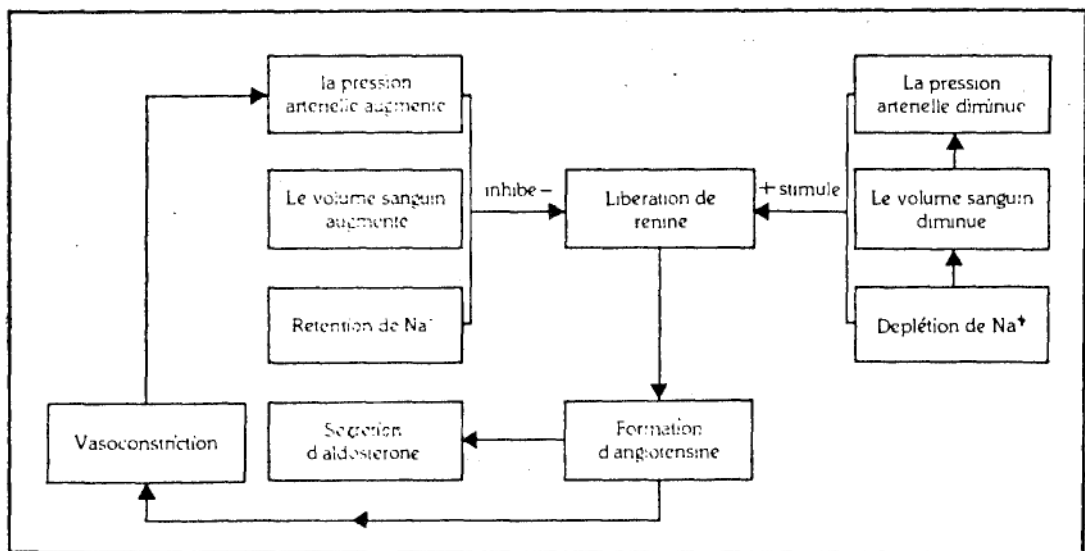


fig.4: Régulation de la pression artérielle par système rénine-angiotensine-aldostérone

pression artérielle. Pour un même taux circulant d'angiotensine II, la sécrétion d'aldostérone est d'autant plus forte qu'il existe une déplétion sodée. La sensibilité de la surrénale à l'angiotensine II est donc modulée par les apports en sodium de façon inverse à ce qui a été observé pour la réactivité vasculaire.

Parallèlement à l'augmentation du capital sodé sous l'effet de l'aldostérone, la sécrétion de vasopressine, dépendante de l'angiotensine II, est augmentée, préservant ainsi l'osmolarité du milieu.

Le plus souvent plusieurs de ces mécanismes agissent concurremment pour influencer la sécrétion de rénine. Celle-ci se trouve régulée par un mécanisme de retrocontrôle court par l'angiotensine, et long par modification de l'activité des barorécepteurs suivant la volémie et la pression artérielle.

Ainsi toute modification tensionnelle, toute variation de teneur en sodium du régime, toute modification du volume plasmatique entraîne une réponse des cellules sécrétrices de rénine.

B - Le système Kallibréine - Kinines

1° - Biochimie du S.K.K.: (9)

a) Les substrats:

a.1) Le kininogène.

Ce substrat de la kallibréine est une glycoprotéine acide présente dans le plasma sous forme de kininogène de haut poids moléculaire (K.H.P.M.) et de kininogène de bas poids moléculaire (K.B.P.M.)

a.2) Les kinines: la kallidine et la bradykinine.

La kallibréine hydrolyse préférentiellement, selon sa localisation, le K.H.P.M. ou le K.B.P.M. pour donner la kallidine. Cette dernière est convertie en bradykinine par l'action d'une aminopeptidase.

b) Les enzymes:

b.1) Les kallibréines.

Les kallibréines sont des glycoprotéines acides apparentées aux sérine-protéases qui diffèrent entre elles par leurs caractéristiques

physicochimiques et enzymatiques. Elles sont biosynthétisées au niveau intracellulaire sous forme de préprokallitréines qui, après modification, donnent les prokallitréines. La prokallitréine, localisée au niveau tissulaire ou plasmatique, est clivée en kallitréine après activation par le facteur Hageman ou la trypsine (10).

b.2) Les kininases.

Elles sont représentées par 2 types de carboxypeptidase: la kininase I, d'une part et l'enzyme de conversion ou kininase II, d'autre part.

La kininase I hydrolyse les kinines par leur extrémité C-terminale et les peptides, ainsi privés de résidus arginine, seraient plus actifs que leurs précurseurs.

La kininase II, par clivage d'un résidu (Phe - Arg) de l'extrémité C-terminale, donnerait au contraire des produits inactifs.

2° - Physiologie du S.K.K.

Les kinines exercent un effet vasodilatateur sur les artérioles et un effet vasoconstricteur sur les veines; au niveau rénal, elles facilitent l'élimination d'eau et de sodium (3). Elles participent ainsi à la régulation des débits sanguins locaux et à l'homéostasie de la pression artérielle.(fig.4)

Il existe d'autre lien entre le S.R.A. et le S.K.K.: outre l'activité commune de la kininase II, les kallitréines peuvent activer la rénine tandis que l'angiotensine II peut stimuler la production de kallitréine par l'intermédiaire de l'aldostérone (fig.5). L'action des kinines sur la rénine et sur la paroi vasculaire s'exerce aussi par l'intermédiaire des prostaglandines. La synthèse de P.G., ainsi activée, donnerait des P.G.E.₂, P.G.I.₂ ou P.G.F._{2a} qui agirait respectivement sur l'endothélium artériel ou veineux (11).(fig.6)

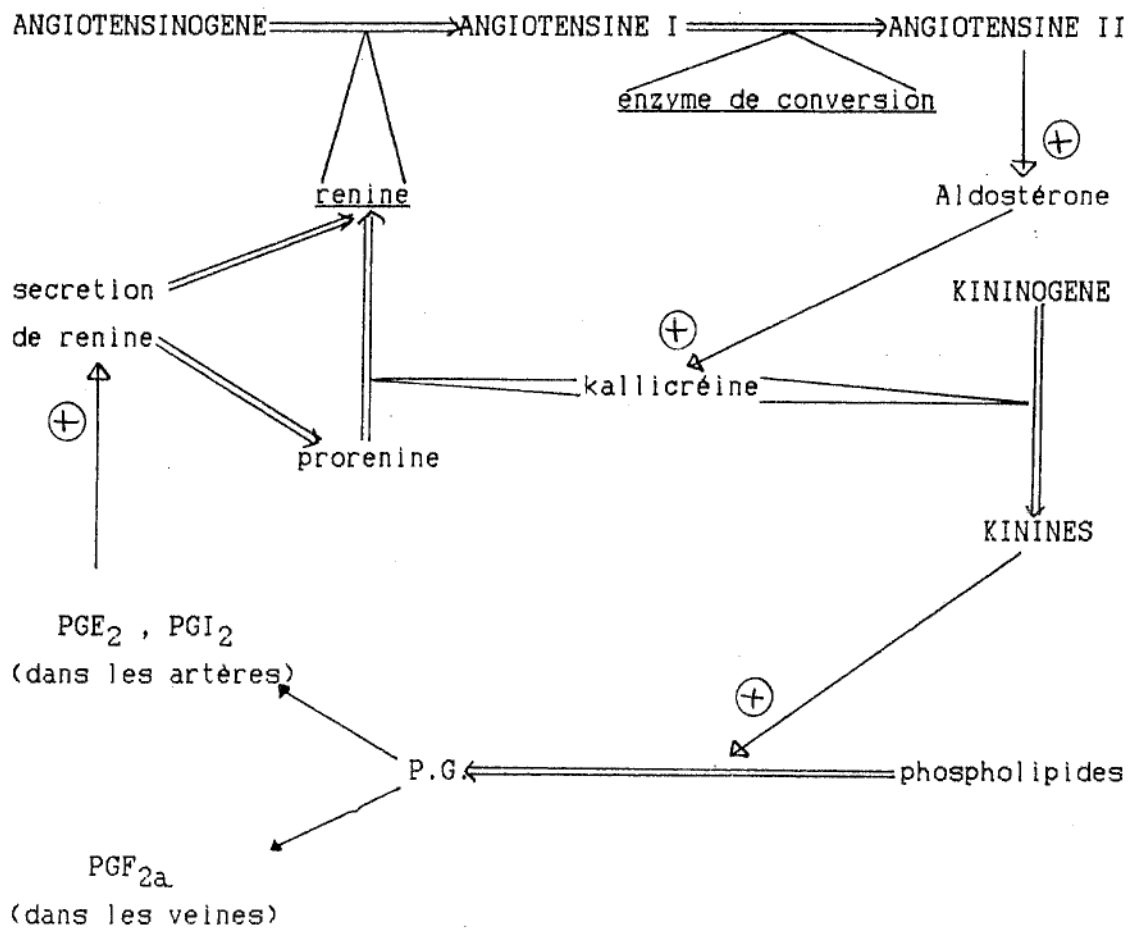


fig.5: Relations entre le système rénine-angiotensine et celui des kallicréine-kinines

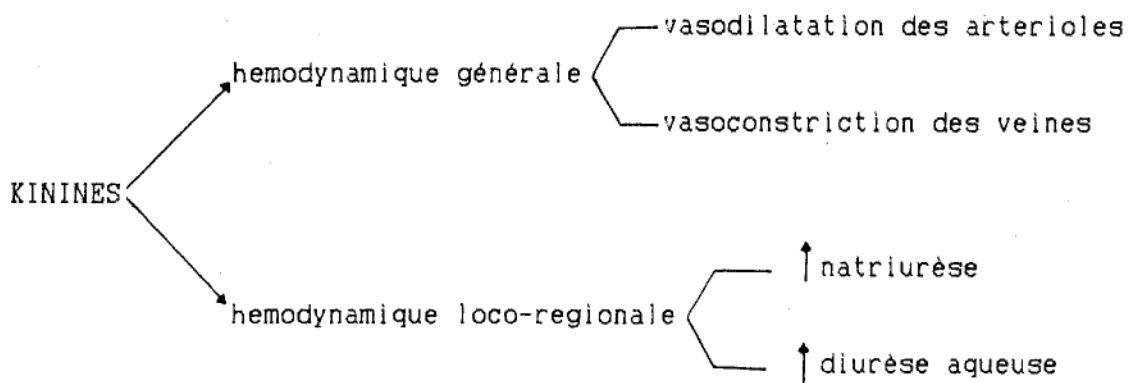


fig.6: Rôle physiologique des kinines

III RELATION STRUCTURE/ACTIVITE DES INHIBITEURS de L'ENZYME DE CONVERSION

La recherche biochimique et surtout pharmacologique sur les molécules susceptibles d'inhiber l'enzyme de conversion ne suscita un intérêt général qu' à partir de 1971 où M.A.Ondetti, H.S.Cheung et D.W.Cushman mirent au point un inhibiteur spécifique: le nonapeptide SQ 20 881. Les propriétés vasodépressives du SQ 20 881 furent mises en évidence chez l'animal et l'homme atteints d'hypertension rénovasculaire ou maligne mais son intérêt thérapeutique était limité par son absence d'activité per os. Le SQ 20 881 et ses analogues permirent néanmoins à D.W.Cushman, M.A.Ondetti de comprendre la nature des interactions des peptides avec l'E.C.A. ainsi que leur spécificité.

A - Le site d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'étude de ce nonapeptide et la comparaison de l'enzyme de conversion avec la carboxypeptidase aidèrent ces auteurs à proposer un modèle hypothétique du site d'action de l'E.C.A.

La réaction enzymatique se fait en deux étapes: une première étape correspond à la fixation du substrat et la seconde, à son hydrolyse.

La fixation des substrats met ainsi en jeu trois types de liaisons: des liaisons hydrogène, des liaisons hydrophobes et des liaisons de type polaire. Elle s'effectue de la manière suivante (fig.7):

- au niveau de l'extrémité carboxy-terminale du substrat, le carbone chargé négativement se lie avec un groupe guanido électrophile porté par un Arg., au sein de l'enzyme.
- le groupement amide situé entre le dernier et penultième aminoacide se lie par des liaisons hydrogènes entre son oxygène et un site donneur de proton, d'origine enzymatique. La Lys. est probablement ce donneur et elle nécessite la présence de chlore pour être activée.
- les chaînes latérales du substrat se lient par des liaisons hydrophobes dans les replis des sites S_1 , S_1' et S_2' .

L'hydrolyse du substrat a lieu ensuite grâce à la participation du zinc, entre le penultième et l'antépénultième aminoacide.

L'activation de la liaison amide fait intervenir l'atome de zinc chargé positivement, qui interagit avec le groupe carbonyle tandis qu'un résidu tyrosyle donne un proton au groupe aminé. L'attaque nucléophile du carbonyle par une molécule d'eau activée par le zinc et un résidu glutamyle, conduit à l'hydrolyse de cette molécule.

La recherche d'inhibiteurs vise à supprimer partiellement ou complètement cette dernière étape.

B - La découverte du captopril.

L'opportunité de confirmer ce modèle purement hypothétique fut donnée par les travaux de Wolfender qui découvrit que l'acide D-benzyl-2.succinique se comportait comme un inhibiteur compétitif vis à vis de la carboxypeptidase A.


L'acide benzyl succinique servit alors de modèle de structure pour vérifier les hypothèses et des carboxy- et mercapto- alkanoyl amino acides furent synthétisés. Leur efficacité était déterminée in vitro par la concentration de dérivés qui inhibe à 50% l'hydrolyse du substrat synthétique His-His-Leu.

Dans la série des carboxy-alkanoyl amino-acides, les dérivés succinyle de 12 aminoacides furent testés et pas un seul de ces composés ne se montra plus actif que la succinyl-L-proline dont la valeur de la CI_{50} est, en moyenne, 3 à 10 fois moins élevée (tab.1). Cette capacité d'inhibition de ce dérivé de la proline n'est pas étonnante, étant donnée sa présence dans de nombreux peptides inhibiteurs tel que le SQ 20 881. Son activité dans le substrat est probablement due à sa structure cyclique rigide qui permet de bloquer le groupe carboxylique dans une conformation favorable aux interactions avec les groupements positifs du site actif.

Une fois la nature de l'acide aminé fixée, il s'agissait ensuite de déterminer la longueur de la chaîne carboxyalkanoyle qui donnerait une activité optimale. Cinq homologues carboxyalkanoyles furent testés (tab.2) et le dérivé, dont la fonction carboxyle s'alignait avec le zinc sans interférer avec la liaison amide ou carboxylique de la proline, s'avérait être la glutaryl-L-proline.

	CI ₅₀ (μM.)	
	HOOCCH ₂ CH ₂ CO-	HSCH ₂ CH ₂ CO-
aminoacides		
L-Pro	330	0,2
L-Arg	470	0,65
L-Phe	550	0,43
L-Leu	610	1,6
L-Met	750	
L-Ile	1040	
L-Val	1100	
L-Ala	1340	0,85
Gly	1990	2,8
L-Ser	2440	
L-His	>3000	
D-Phe	>3000	
L-Lys		2,4
L-Asp		68
B-Ala		490
D-Pro		1800

Tab.1.: Inhibition de l'E.C. par les succinyl. et 3-Mercaptopropanoyl. aminoacides

	CI ₅₀ (μM.)
R = carboxyalkanoyle	
HOCCO-	4800
HOOCCH ₂ CO-	2600
HOOCCH ₂ CH ₂ CO-	330
HOOCCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-	70
HOOCCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-	>4000
R = mercaptoalkanoyle	
HSCH ₂ CO-	1,1
HSCH ₂ CH ₂ CO-	0,20
HSCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-	9,7

Tab.2.: Influence de la longueur de la chaîne acyle des dérivés carboxyalkanoyles et mercaptoalkanoyles sur l'inhibition de l'E.C.

Les autres homologues le sont considérablement moins, ce qui prouve l'importance de la longueur de la chaîne.

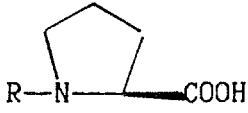
Le résidu glutaryle occupe la même position que le pénultième aminoacide de l'angiotensine I, au niveau du deuxième site. Sachant que la nature de cet acide aminé influençait la liaison avec l'enzyme, il était légitime de penser que la présence d'un substituant en position 2 sur le groupe acyle aurait des conséquences. Ce fut vérifié avec une substitution par un méthyle sur la chaîne des 2-carboxyalkanoylprolines (tab.3). La configuration D. est 100 fois plus active que l'énantiomère L. correspondant et les dérivés L.méthyl-2. substitués ont une activité inhibitrice 15 fois supérieure aux dérivés non méthylés. La méthylation en 3. ou 4. n'a aucun effet ou même diminue l'inhibition de l'enzyme. La remarquable spécificité stéréochimique de ces substitutions et leurs conséquences sur l'inhibition, confirment bien le mode d'interaction proposé.

Poursuivant leur recherche sur les composés analogues ayant une plus grande affinité pour le site enzymatique, ces mêmes auteurs ont essayé de remplacer le groupement carboxyle par une fonction sulfhydryle (tab.2). La 3-mercaptopropanoyl proline, ou SQ 13 863, s'avère ainsi être 1000 fois plus active que la succinyl-L-proline car la fonction thiol a une meilleure affinité que l'oxygène vis à vis du groupement zinc. Là encore, les dérivés de la L.proline sont 2 à 10 fois plus actifs que les autres homologues renfermant d'autre aminoacide de forme L.

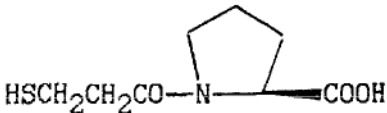
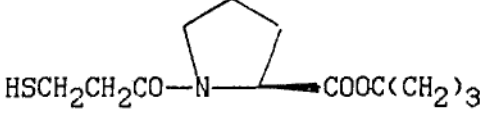
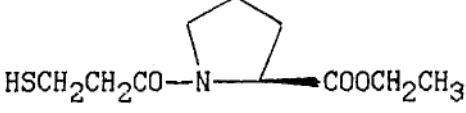
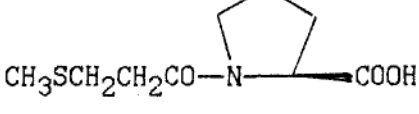
La longueur optimale de la chaîne acyle est celle de la mercapto-3.propanoyl proline: la mercapto-2.acetyl.L.proline et le mercapto-4.butanoyl.L.proline ont respectivement une activité 5 et 50 fois inférieure.

Ils ont aussi constatés que la D.mercapto-3.méthyl-2.propanoyl-L-proline ou SQ 14 225 est 10 fois plus active comme inhibiteur de l'enzyme que ses analogues non substitués (tab.3). Une substitution en 2. ou en 3. de configuration L. donne des composés moins actifs. Si l'augmentation des interactions hydrophobes dues au radical méthyl-2. contribue à augmenter la liaison de ces dérivés, la majoration de cet effet est essentiellement due à cette substitution stéréospécifique qui restreint la mobilité de la partie acyle.

Les analogues du mercapto-3.propanoyl-L-proline substitués sur le radical carboxyle ou sulfhydryle sont moins actifs, ce qui prouve l'importance de

	CI ₅₀ (μM.)
<u>R = méthylsuccinyle:</u>	
$\text{HOOCCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCO-}}$	22
$\text{HOOCCH}\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CO-}$	610
$\text{HOOCCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCO-}}$	1480
$\text{HOOCCH}\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CO-}$	2600
<u>R = méthylglutaryle:</u>	
$\text{HOOCCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2\text{CHCO-}}$	4,9
$\text{HOOCCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CO-}$	1200
$\text{HOOCCH}\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$	260
$\text{HOOCCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2\text{CHCO-}}$	950
<u>R = méthyl-mercapto-2.acetyle:</u>	
$\text{HSCH}\overset{\text{CH}_3}{\text{CO-}}$	1,1
<u>R = méthyl-mercapto-3.propanoyle:</u>	
$\text{HSCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCO-}}$	0,023
$\text{HSCH}\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CO-}$	1,1
$\text{HSCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCO-}}$	2,4

Tab.3.: influence d'une substitution des dérivés carboxyalkanoyles et mercaptoalkanoyles de la proline par un méthyle sur l'inhibition de l'E.C.

structures	CI ₅₀ (μM.)
 <chem>SCCNC(=O)O</chem>	0,20
 <chem>SCCNC(=O)OC(C)C</chem>	39
 <chem>SCCNC(=O)OCC</chem>	17
 <chem>CSCCNC(=O)O</chem>	4300
<chem>SCCNCNC(=O)O</chem>	2,8
<chem>SCCNCNC(=O)CC(=O)O</chem>	460
<chem>SCCNCNC(=O)CCCC(=O)O</chem>	1100

Tab.4.: Nécessité d'un groupe libre carboxyle et sulfhydryle ainsi qu'une liaison amide pour l'inhibition de l'E.C. par les Mercaptoalkanoyl aminoacides

ces groupes terminaux dans la liaison au niveau du site actif de l'enzyme (tab.4).

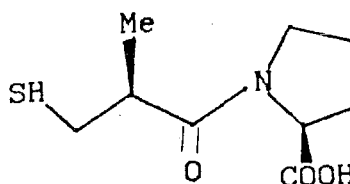
L'importance de la liaison amide fut vérifiée avec différents dérivés du mercapto-3.propanoyl-glycine: son absence ou un déplacement dans la chaîne affecte fortement la qualité de l'inhibition (tab.4).

Les études enzymatiques montrèrent que ces inhibiteurs agissent immédiatement et de manière réversible sur l'enzyme de conversion. L'inhibition est bien de caractère compétitif et respecte le substrat, ce qui est en accord avec le type de liaison proposé.

Bien que développés à partir d'un modèle d'inhibiteur de la carboxypeptidase A., ces composés sont cependant spécifiques de l'enzyme de conversion.

L'étude du site enzymatique l'E.C.A. permit ainsi la synthèse du D.mercapto-3.méthyl-2.propanoyl-L-proline ou captopril qui représente le premier élément d'une nouvelle classe d'anti-hypertenseurs mise à la disposition des thérapeutes.

CI₅₀ = 23 nM.


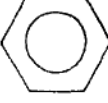
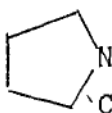


C - La découverte de l'énalapril.

En 1980, A.PATCHETT, C.SWEET et leurs équipes firent part de leurs recherches sur la configuration d'une nouvelle série de dipeptides-N.carboxyméthyl substitués qui étaient actifs dans l'inhibition de l'E.C.A. à des concentrations nanomolaires.

Les travaux portèrent sur des dérivés ayant de faibles propriétés chélatrices et exemptes de fonction sulphydrique, responsables d'effets secondaires tels que des rashes ou l'agueusie. La fonction mercapto tendait aussi à s'oxyder in vivo ce qui réduisait sa stabilité et en conséquence sa durée d'action.

Plus de 200 dérivés de N.carboxyméthyl-dipeptides furent ainsi synthétisés et l'activité fut évaluée par la CI₅₀ avec un substrat synthétique radioactif.

$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ CH-Ala-Pro \\ \\ COOH \end{array}$		
R_1		CI_{50} (nM.)
H-		2400
CH ₃ -		90
CH ₃ CH ₂ -		17
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ -		2,6
PhCH ₂ -		39
PhCH ₂ CH ₂ -		38
PhCH ₂ CH ₂ -	(S)	1,2
PhCH ₂ CH ₂ -	(R)	820
NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2,2
NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		5,2
 -CH ₂ CH ₂ -CH-Ala-Pro	H	5800
 -CH ₂ CH ₂ -CH-Ala-Pro	COOEt	1200
 -N-CH-CO-Pro	CH ₃	1300
HOOC-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH(CH ₃)-CO-Pro		4800

Tab.5.: Activité inhibitrice in vitro des dérivés et analogues N-carboxyméthyl-L-alanyl-L-proline sur l'E.C.

$\begin{array}{c} \text{Benzene ring} \\ \\ -CH_2CH_2-CH-A_1-A_2 \\ \\ COOH \end{array}$		
A_1	A_2	CI_{50} (nM.)
L-alanine	L-4.thiaproline	7,6
L-alanine	L-4.hydroxyproline	1,2
L-alanine	acide L-pipécolique	2,2
L-alanine	L-lysine	19
glycine	L-proline	230
D-alanine	L-proline	2500
N-méthyl-L-alanine	L-proline	100
L-fluoroalanine	L-proline	3,6
L-lysine	L-proline	1,2
L-arginine	L-proline	6,4

Tab.6.: Activité inhibitrice in vitro des N-(1-carboxy-3-phénylpropyl)-dipeptides sur l'E.C.

L'étude portait en premier sur une série d'analogues de la N.carboxyméthyl-L.alanine-L.proline. La présence d'un substituant sur le groupement carboxyméthyle et du carboxyle sont la condition d'une bonne activité. Parmi les radicaux gréffés en 1. sur le carboxyméthyle, la chaîne phényl-éthyle se revela la plus active et 2 de ces dérivés étaient donc particulièrement intéressants: le N.(carboxy-1.phényl-3 propyl)-L-alanyl-L-proline de configuration S., et son énantiomère, beaucoup moins actif, sous forme de maléate (tab.5).

Une seconde série de dérivés du type N.(carboxy-1 phényl-3.propyl)-dipeptide permit de déterminer la nature des peptides qui donnaient les composés les plus actifs.

Leurs structures, comparées aux analogues du captopril, confirmèrent la présence nécessaire, à l'extrémité carboxyterminale, d'un acide aminé cyclique tel que la proline (tab.6). Il fut aussi constaté que la présence d'un amino-acide en position pénultième n'était pas favorable à une puissante activité inhibitrice.

L'étude du mécanisme d'action de ces inhibiteurs progressait: l'inhibition par une chélation et donc par une inactivation du zinc fut réfutée car in vitro, sa qualité n'était pas affectée par l'addition d'ions zinc. La capacité de chélation du zinc par ces N.carboxyméthyl-dipeptides n'est, en outre, pas supérieure aux α -amino-acides.

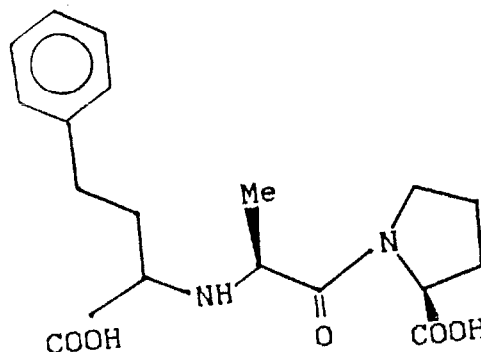
L'importance du groupement -NH- dans la structure des N.(carboxy-1 phényl-3.propyl)-dipeptides et sa place, suggera aux auteurs, que ces composés pouvaient être qualifiés d'inhibiteurs comparables à un état de transition. L'inhibiteur subit en effet, au niveau du site chargé de recevoir la fonction amide, une modification de sa conformation après s'être fixé à l'enzyme. L'état de conformation est atteint autour de la liaison amine secondaire par contribution de cette fonction ainsi que des groupes carboxyle et aryl-alkyle. Les énergies de liaison des différents groupements remplaceraient ainsi les interactions du zinc avec le groupement sulfhydryle telles qu'elles ont lieu avec le captopril.

Ces travaux mirent en évidence 3 composés intéressants: N.(carboxy-1 phényl-3.propyl)-L-alanyl-L-proline (S) ou MK.422, son maléate (S,S,S) ou MK.421 et le N.(carboxy-1. phényl-3.propyl)-L-lysine-L-proline. L'évaluation de leur activité chez l'animal nécessite, en I.V., des doses 4 à 25 fois moins élevées par comparaison avec celles du captopril et l'inhibition à 50% de la réponse à l'angiotensine I, per os, dure 4 à 5 fois

plus longtemps. Le MK.421 se comporte comme une prodrogue qui est activée par hydrolyse de la fonction ester.

Seul le MK.421 fut commercialisé sous la dénomination de maléate d'énalapril, se posant alors en concurrent direct du captopril.

$CI_{50} = 1,2 \text{ nM}$.



D - Les différents inhibiteurs.

Bien que la molécule d'inhibiteur doit être considérée comme une entité lors de sa fixation au site actif, la découverte de composés actifs n'a pu se réaliser qu'après dissociation des différents phénomènes d'interaction. Comme pour la recherche sur le captopril et l'énalapril, une modification d'une partie seulement de la molécule, en fonction du type de liaison à améliorer au niveau du site enzymatique, a permis de déterminer de nombreuses structures actives.

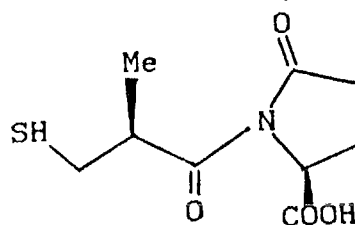
On ne retiendra que les inhibiteurs ayant une activité au moins supérieure, in vitro à celle du captopril et elle n'est pas forcément en corrélation avec leur activité in vivo.

La configuration des molécules est d'un intérêt capital car toute modification se traduit par une perte importante d'activité. Une configuration adéquate permet une orientation optimale et donc de meilleures interactions au sein de l'enzyme.

1° - Les modifications du cycle proline.

La modification la plus discrète du cycle pyrrolidine est l'introduction d'un groupe carboxyle en α qui donne l'acide mercapto-3-méthyl-2-propanoyl pyrroglutamique, 7 fois plus actif que le captopril.(14)

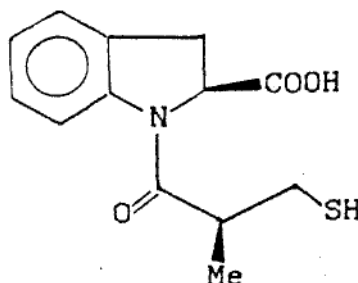
$CI_{50} = 3,6 \text{ nM}$.



L'accroissement de la polarité du cycle à proximité de l'amide est responsable de l'augmentation de l'activité mais l'introduction d'atomes de soufre, d'azote ou d'oxygène, par leurs effets excessifs, diminue de 2 à 12 la capacité d'inhibition.

L'augmentation du caractère hydrophobe du cycle pyrrolidine, par sa transformation en noyau indole, permet d'exploiter au mieux les interactions avec les sites lipophiles de l'E.C.A. (15). L'acide mercapto-3-méthyl-2-propanoyl.indoline.carboxylique-2 est ainsi 3 fois plus actif in vitro et, in vivo sa DI_{50} per os est de 40% inférieure à celle du captopril.

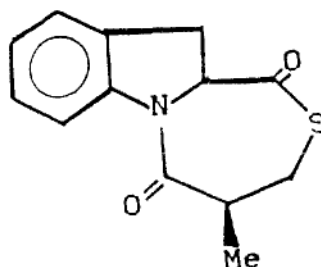
$CI_{50} = 3,7 \text{ nM.}$



Le cycle indoline oriente le noyau aromatique de manière optimale dans le site enzymatique. La substitution du phényle, quelle que soit sa nature, diminue de 10 fois l'activité.

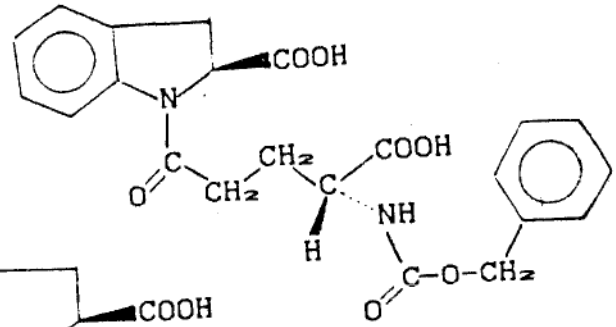
La cyclisation en thiazépine dione avec la chaîne latérale n'apporte pas d'amélioration in vitro mais le composé obtenu est 9 fois plus actif in vivo, probablement parce que sa cinétique est meilleure ou ses effets indépendants de ceux de l'inhibition de l'E.C.A.(15).

$CI_{50} = 14 \text{ nM.}$

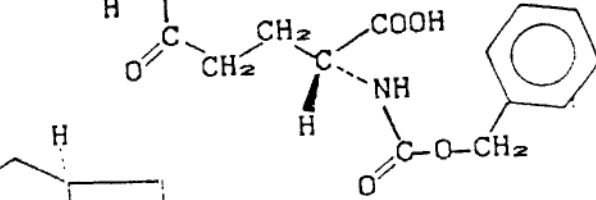


Le remplacement du cycle aromatique par un cyclohexane permet d'améliorer l'activité d'un inhibiteur porteur d'une chaîne N.carbobenzoxyl.D.glutamique (16). La présence d'un noyau indoline- ou perhydro.indoline 2(S) carboxylique impose une orientation favorable à la chaîne latérale.

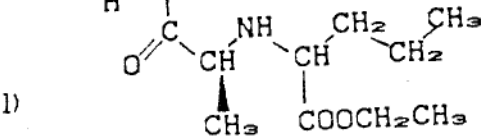
CI₅₀ = 7 nM.



CI₅₀ = 2,7 nM.



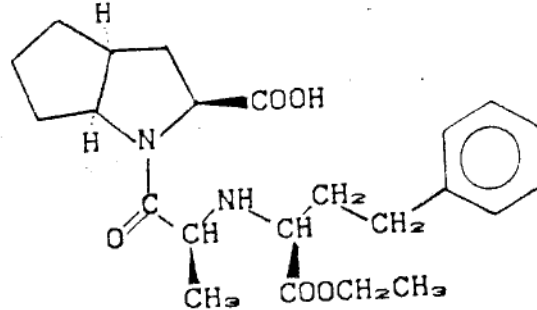
CI₅₀ = 2,4 nM.(6)



(S 9490, perindopril)

La diminution de la taille du cycle saturé pour former un acide azabicyclo (3.3.0) octane 3 carboxylique (18), entraîne une perte d'activité.

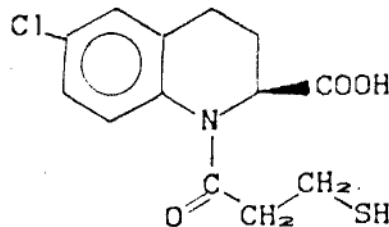
CI₅₀ = 4,2 nM.



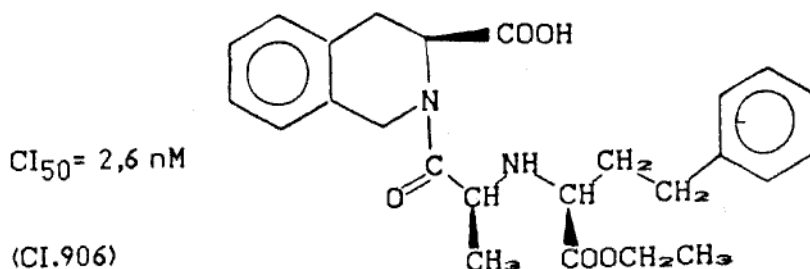
(HO 498, ramipril)

Les homologues supérieurs du noyau indoline comme les dérivés de la tétrahydroquinoléine sont 10 fois moins actifs. Une halogénéation en para permet cependant d'obtenir une activité 3 fois supérieure à celle du captopril (19).

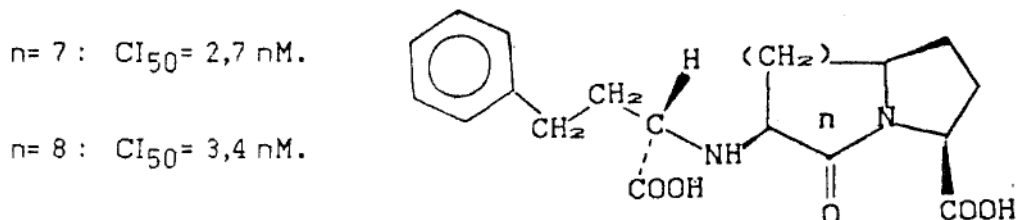
CI₅₀ = 5 nM.



Leurs isomères de position, renfermant un cycle tétrahydro.isoquinoléine, sont en moyenne 6 fois moins actifs; l'inhibition est néanmoins décuplée par modification de la chaîne latérale.

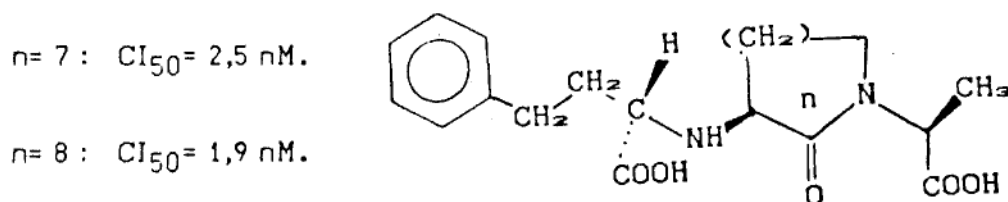


Les modifications apportées à la proline touchèrent ensuite le groupe alanyle en l'incluant dans un noyau bicyclique comprenant un cycle carboxyindoline accolé à une structure lactame (20).



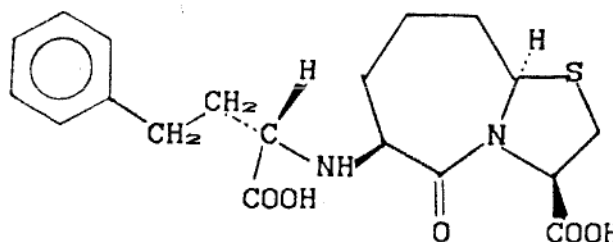
Les formes penta- ou hexagonales du lactame ont moins d'intérêt car leur conformation diffère trop de l'orientation de l'alanylproline mais les homologues supérieurs, de par leur faible énergie de conformation, donnent des inhibiteurs plus actifs. La mesure de l'angle ψ , entre le groupement méthyle et carbonyle de l'alanylproline, fut à l'origine de l'étude de cette série. On a constaté, en effet, un accroissement de l'activité lorsque sa valeur est comprise entre 130° et 170°.

L'absence du cycle proline, tout en conservant une chaîne méthylcarboxyle, se traduit par une perte de 30% d'activité in vitro pour les dérivés octogonaux, tandis que les dérivés heptagonaux ont leur activité réduite de 6 fois. La méthylation en α de l'azote du cycle permet de restaurer et même d'améliorer cette activité, ce qui prouve l'importance de la structure du cycle proline.



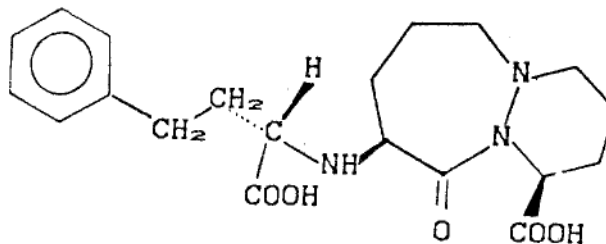
La transformation du cycle pyrrolidine en thiazoline donne, contrairement aux résultats obtenus avec l'énalapril, un inhibiteur aussi puissant in vivo (5 fois supérieur à l'énalapril) qu'in vitro. L'introduction du soufre améliore la flexibilité du cycle qui est nécessaire dans la dernière étape de fixation sur l'enzyme.

$CI_{50} = 0,6 \text{ nM}$.



On obtient toutefois, un effet aussi important par transformation du cycle pyrrolidine en hexa hydro pyridazine accolé au lactame bien que ces cycles soient rigides (21).

$CI_{50} = 0,8 \text{ nM}$.



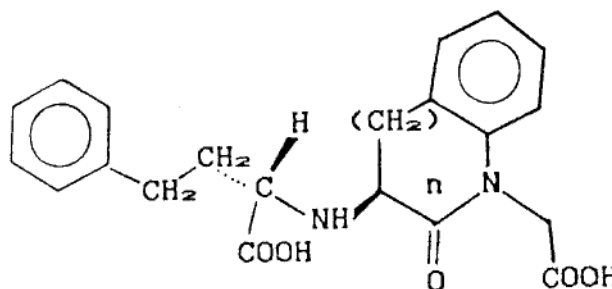
L'intérêt de cette structure consiste en fait, en un gain d'entropie prouvant ainsi sa remarquable potentialité.

L'oxydation en 6. donne un composé aussi actif in vitro, légèrement moins in vivo mais mal absorbé per os.

Parmi les autres dérivés lactames, les benzo.6-7.lactames au cycle hepta- ou octogonale se révèlent d'excellents inhibiteurs. L'amélioration de l'activité, par la présence du noyau aromatique, se manifeste surtout pour les lactames à 7 éléments et elle est presque nulle pour les homologues supérieurs (20).

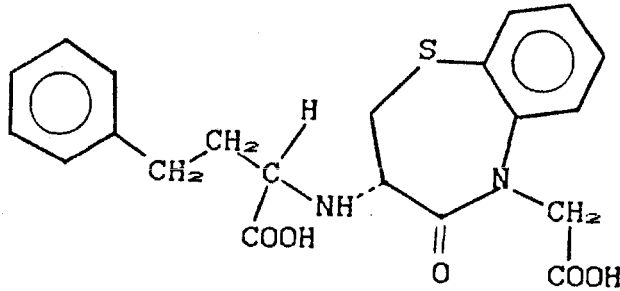
$n=7 : CI_{50} = 2,8 \text{ nM}$.

$n=8 : CI_{50} = 4 \text{ nM}$.



Enfin l'introduction de soufre en 5. pour donner des dérivés benzothiazépine -1,5., sous formes oxydés ou non, n'améliore pas l'activité des dérivés précédents (22).

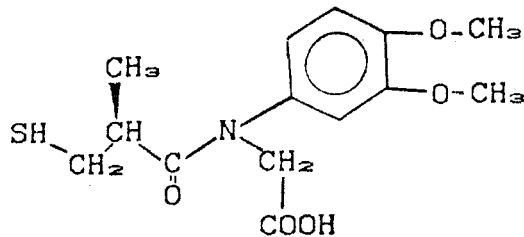
CI₅₀ = 2,9 nM.



L'absence de cyclisation sur la chaîne latérale et l'ouverture du cycle proline conduisent à une nouvelle série d'inhibiteurs substitués sur l'azote.

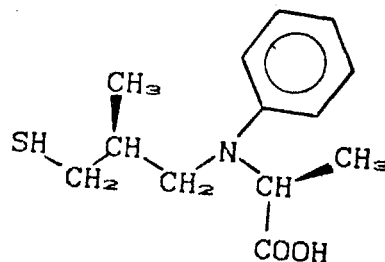
L'arylation par un phényle sur le résidu glycine n'est intéressante que si elle s'accompagne de substitution par des groupes donneurs d'électron en 3. et/ou en 4. seulement. La méthyoxylation donne ainsi des composés plus actifs (19).

CI₅₀ = 5,5 nM.



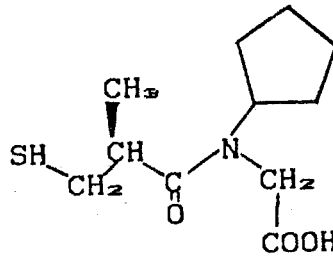
Les dérivés N.arylalanine ont une activité supérieure in vitro par rapport aux N.arylglycine mais contrairement à ces derniers, la substitution du noyau aromatique conduit à une baisse d'efficacité (19).

CI₅₀ = 4,3 nM.



Bien que conservant approximativement la taille et la forme des dérivés N.arylglycine, les dérivés N.cycloalkylglycine n'apportent pas d'amélioration de l'activité in vitro. La taille du cycle, si elle est comprise entre 5 et 7 éléments, n'influence pas l'inhibition.

CI₅₀ = 7 nM.



Les inhibiteurs comprenant des noyaux N.cycloalkylglycine ou N.arylglycine sont cependant moins actifs in vivo que le captopril.

2° - Les modifications de la chaîne latérale.

La conservation de la chaîne mercaptométhylpropanoyle ne permet pas beaucoup de modifications.

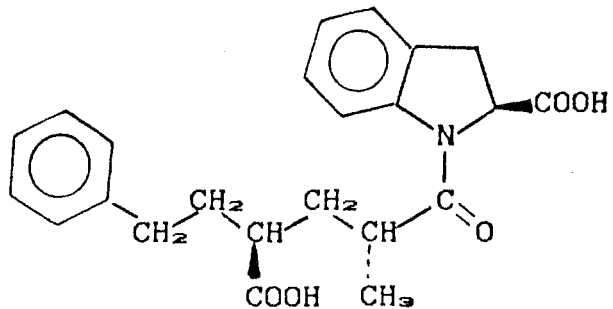
Les tentatives d'orientation du groupement sulfhydryle vis à vis du zinc par introduction d'un cycloalkyle se soldèrent par un échec quelle que fut sa taille (23). Une augmentation de l'hydrophobie en S1, en substituant en 3 le propanoyle par des aroyles halogénés ou pas, n'apporte qu'un affaiblissement de l'activité in vitro mais donne une activité légèrement supérieure au captopril, in vivo (24). Ces composés se comportent probablement comme des prodrogues.

La suppression des substituants en 2 amoindrit l'inhibition, excepté pour les dérivés tétrahydroquinoléine, cétométhyl-dipeptide et arylthiazolidine (19).

La fonction amide joue un rôle important car son remplacement par d'autres groupes fonctionnels oxygénés comme un ester, une cétone ou un sulfonamide, appauvrit l'activité (25).

Le remplacement du thiol par un méthyl-carboxyle, malgré la baisse d'activité consécutive, permet d'obtenir, après substitution, des composés glutaryliques très actifs (26).

CI₅₀ = 4,8 nM.



Une méthylation en α de la chaîne acide améliore l'activité de 5 fois, in vitro tandis que la présence d'un méthyle en β ou δ altère la qualité de

l'inhibition. Une substitution par un groupe phényléthyle en α , associée à une α méthylation, entraîne une nette augmentation de l'activité car au lieu de créer une liaison solide avec le groupe zinc, les dérivés glutariques agissent en partie, sur les différents sites lipophiles de l'enzyme. L'absence d'amine secondaire dans la chaîne, pourtant nécessaire à l'activité de l'énalapril est compensée par le noyau (S) indoline carboxylique-2.

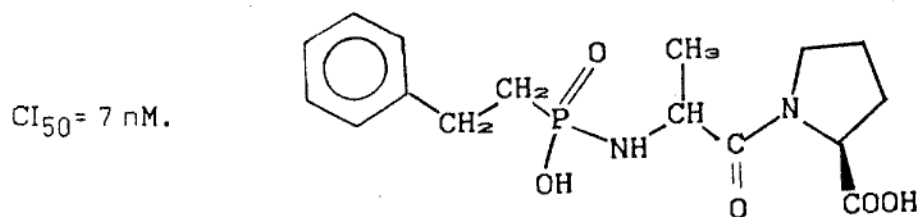
Lors des tests in vivo, cet inhibiteur, sous forme estérifié par un éthyle, fait preuve d'une activité 2 à 3 fois supérieure à celle du captopril.

La substitution d'un méthylène par une amine tertiaire pour former un groupement urée dans la chaîne carbonée, donne des composés d'activité équivalente in vitro et moindre in vivo. L'augmentation de la polarité de l'oxygène de l'uréidocarbonyle par rapport à l'amidocarbonyle semblait pourtant plus favorable à la liaison hydrogène, au niveau de S1'.(27)

3°- Les formes dipeptidiques.

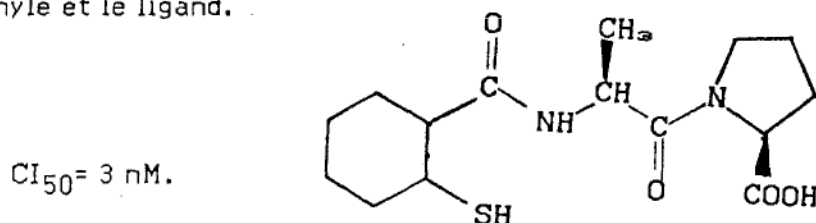
L'alanyl-proline constitue le dipeptide le plus apte à assurer l'inhibition et on le retrouve dans la structure des carboxyalkyldipeptides, cétoéthyl-dipeptides et phosphonamide-dipeptides.

La N-phosphorylation conduit à des composés très actifs in vitro (28). La liaison avec le groupe phosphonamide, au niveau du site d'hydrolyse, met en jeu un atome basique du phosphore qui, chargé négativement, interagit avec l'ion zinc. L'atome de phosphore reproduit la structure tétraédrique du carbonyle, obtenue pendant l'hydrolyse de l'amide du substrat naturel. Une substitution sur le phosphore, par des groupes lipophiles, améliore l'activité.



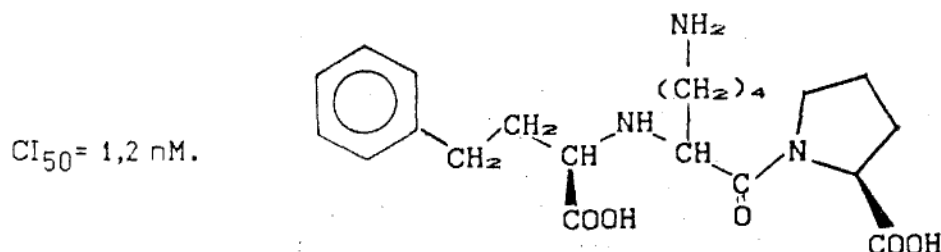
L'amélioration des liaisons en S1 fut aussi l'objet de recherche sur les acyldipeptides (29). La longueur optimale de la chaîne, déterminée grâce à une série de carboxyacyldipeptides, doit être de 2 carbones et le groupe

terminal le plus approprié pour agir en S1 est, comme le captopril, un sulfhydryle. L'orientation du ligand soufré par rapport au zinc est favorablement imposée par incorporation d'un cycle entre ce ligand et l'amine. Un cyclopentane (trans), un cyclohexane ou cycloheptane (cis) sont de taille idéale car ils respectent l'angle optimal de 30° à 60°, entre le carbonyle et le ligand.



Les modifications de l'alanyl déterminent deux séries d'inhibiteurs, radicalement différents par leurs interactions en S1'.

L'analogue lysine de l'énalapril (13) ne diffère pas de ce dernier par son activité in vitro et in vivo et il semble que la chaîne alkylamine ne donne pas de meilleurs liaisons hydrophobes qu'un méthyle.



Une démarche plus originale fut la recherche d'inhibiteurs n'interférant pas par une chaîne hydrophobe en S1' comme, par exemple, les dérivés de l'acide glutamylindoline carboxylique (16). Un prolongement par un groupe lipophile de nature carboxyalkylaryle, fixé sur l'azote terminale, est cependant nécessaire.

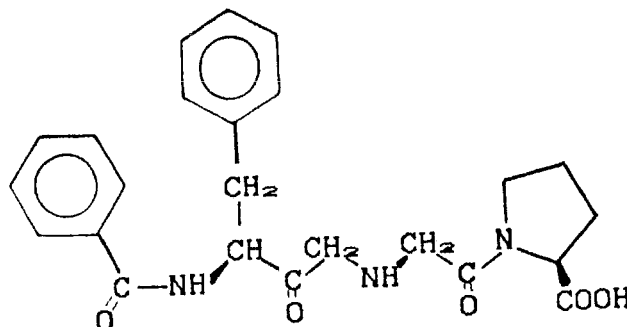
Ainsi, in vitro et in vivo en I.V., l'acide N-phénylacétate δ . D glutamylindoline carboxylique se montre 3 fois plus actif que le captopril mais il est malheureusement totalement inactif per os, même sous forme esterifiée.

Enfin une série d'analogue tripeptidique non hydrolysable de l'alanylproline se révèle particulièrement active in vitro. Ces inhibiteurs se caractérisent par la présence d'un groupe ceto-méthylène-amine remplaçant une fonction amide entre le pénultième et antépénultième acide

aminé. L'intérêt réside ainsi en l'absence de ligand capable d'interagir activement avec le zinc (31).

L'activité du tripeptide, en l'occurrence le benzoyl-tripeptide, est peu influencée par la nature des acide aminé en S1' et S1; cependant dans ce dernier site ils doivent porter un cycle aromatique.

CI₅₀ = 4 nM.



La longueur d'une unité méthylène entre le carbonyle et l'amine secondaire est optimale, et le remplacement de l'azote par une autre fonction, se solde par une perte d'activité. L'inhibition se ferait après la première étape de fixation, par une réhybridation de l'oxygène du carbonyle vis à vis du zinc ionisé, grâce à l'activation de l'amine par l'enzyme, ce qui donnerait un état assez stable.

IV. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diffèrent essentiellement par leur pharmacocinétique et l'intensité de leurs effets pharmacologiques. Ces effets, induits par le captopril, l'énalapril et une nouvelle molécule, le ramipril, sont qualitativement identiques, bien que leurs mécanismes exacts, au niveau tensionnel, ne soit pas encore totalement élucidés.

A - Etude des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

1° - Evaluation quantitative de l'inhibition de l'E.C.(6)

a) In vitro:

L'inhibition de l'E.C. peut être quantifiée par mesure de l'activité hydrolytique de l'enzyme vis à vis d'un substrat en présence ou non d'inhibiteur. Le produit d'hydrolyse d'un substrat synthétique, marqué ou non, tel que l'hippuryl-histidyl-leucine, est mesuré par technique radioisotopique, par fluorimétrie ou par spectrophotométrie.

L'activité de l'inhibiteur peut aussi être évaluée par inhibition de la réponse contractile d'un organe isolé à l'angiotensine I ou par potentialisation de cette réponse à la bradykinine.

Quelle que soit la méthode, on définit ainsi la CI_{50} , concentration nécessaire pour inhiber 50% de la réponse à l'angiotensine I ou la CA_{50} , pour augmenter de 50% la réponse à la bradykinine.

b) In vivo:

b-1) Les modèles expérimentaux d'hypertension artérielle (2)

L'activité des inhibiteurs est étudiée avec deux types d'hypertension chez l'animal: l'hypertension artérielle rénovasculaire induite expérimentalement et l'hypertension spontanée du rat.

De nombreux modèles d'hypertension rénovasculaire ont été développés:

- le modèle de Goldblatt à deux reins est réalisé par la pose d'un clip sur une artère rénale, mais le rein controlatéral est maintenu en place. Ce modèle est caractérisé par un niveau élevé d'activité rénine plasmatique sécrétée par le rein ischémié. La vasoconstriction produite par les taux importants d'angiotensine II est prépondérante. Le rein opposé étant sain,

il n'y a pas de rétention hydrosodée malgré l'élévation de l'aldostéronémie. L'augmentation de P.A. qui s'exerce sur le rein controlatéral constitue, en effet à elle seule, un moyen d'accroître la natriurèse, le volume plasmatique est abaissé.

- le modèle de Goldblatt à un rein est réalisé par la striction d'une artère rénale et l'ablation du rein controlatéral. Dans ce modèle, la réduction de la masse néphronique et l'incapacité à excréter le sodium en présence d'une sécrétion initialement élevée de rénine, entraîne une expansion volémique qui freine en partie le système rénine-angiotensine. Ces deux modèles réalisent schématiquement, à court terme, deux mécanismes opposés d'hypertension: le premier, rénine-dépendant et le second, volo-dépendant.

L'étude de l'hypertension artérielle essentielle est réalisée à partir de modèles d'animaux atteints d'hypertension génétique obtenue par croisements successifs.

Le modèle, à prédominance des anomalies nerveuses et du système rénine angiotensine est essentiellement représenté par le rat spontanément hypertendu (S.H.R.) qui a une P.A. moyenne augmentée de 50 à 60 mmHg par rapport à la normale. On utilise aussi une souche où la fréquence des accidents vasculaires cérébraux est très importante (S.H.R.Stroke-Prone). D'autres souches murines comme le Dahl Salt-Susceptible strain (D.S.) et le Milan hypertensive strain (M.H.S.) constituent un modèle d'hypertension où prédominent les anomalies du métabolisme du sodium.

b.2) Modalité d'étude

Chez l'Homme, l'intensité et la cinétique de l'inhibition de l'E.C. sont évaluées par comparaison des réponses pressives à l'injection d'angiotensine I, avant et après administration de l'inhibiteur. Chez l'animal, on mesure en plus l'augmentation de pression artérielle consécutive à une injection d'angiotensine II pour vérifier la spécificité d'action de l'inhibiteur.

L'inhibition peut enfin être appréciée de manière indirecte en mesurant les taux plasmatiques des effecteurs du S.R.A. comme l'angiotensine I et II, l'aldostérone ou la rénine.

2° - Stabilité du complexe inhibiteur-enzyme

In vitro, ce complexe est stable pour l'énalapril et le ramipril (32), ce qui n'est pas le cas pour le captopril (6). La conservation, même à -20°C, d'échantillons plasmatiques de sujets traités entraîne une diminution de l'inhibition de l'enzyme en fonction du temps. Seul un stockage à au moins -80°C peut stabiliser le complexe et permet une évaluation correcte du degré d'inhibition de l'E.C.

B - PHARMACOCINETIQUE

1° - Pharmacocinétique chez le sujet sain

1-a) Le Captopril (6)

La résorption gastro-intestinale du Captopril est importante à jeûn, (de l'ordre de 70-75%) et rapide, la substance étant décelée dans le sang quinze minutes après l'administration. Elle présente cependant des variations interindividuelles importantes. Le pic plasmatique est atteint une heure après l'administration orale d'une dose unique et s'élève à 70 ng/ml, 360 ng/ml et 690-900 ng/ml pour des doses respectives de 10, 50 et 100 mg. La biodisponibilité se trouve réduite de plus du tiers en cas de prise concomitante de nourriture (33). Elle pourrait, par contre, s'accroître lors d'une administration chronique du fait d'une saturation des récepteurs au niveau gastro-intestinal, ce qui favoriserait le passage dans la circulation générale.

Le Captopril se répartit rapidement dans tout l'organisme avec un volume de distribution de 0,7 l/kg et sa fixation protéique est évaluée à 30%. Le passage foeto-placentaire donne des concentrations dans le liquide amniotique et le sang foetal de l'ordre de 5 et 15% respectivement par rapport aux taux plasmatique maternel. Le passage dans le lait donne des concentrations 150 fois inférieures aux taux sanguins.

Le Captopril est transformé dans l'organisme en plusieurs dérivés comme les disulfures de sa propre molécule ou par complexation avec des composés endogènes soufrés, notamment la cystéine et le glutathion. Ces dérivés peuvent libérer de nouveau du Captopril et ils constituent donc une forme de réserve. Une heure après son administration, on retrouve dans le plasma 52% de molécule inchangée et 15% de disulfures (fig.8).

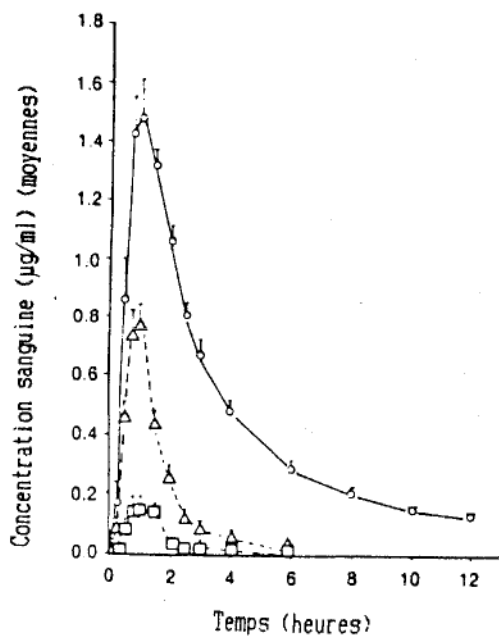


fig.8: Radioactivité exprimée en concentration totale de produit (○), de captopril (△) et de son disulfide (□-□) après administration de 100 mg de captopril marqué (n=10).

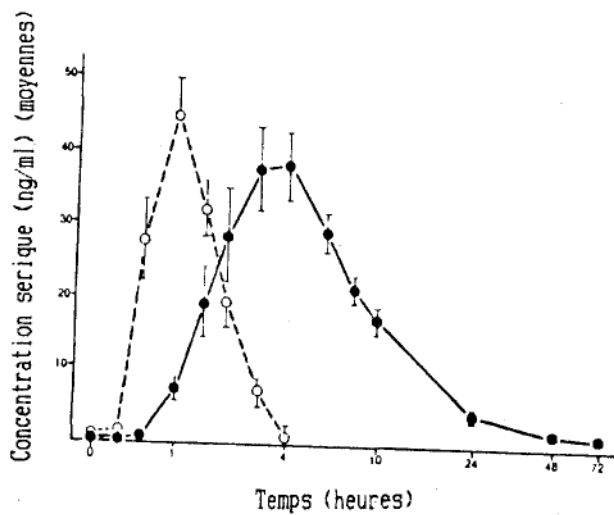


fig.9: Concentrations sériques d'énalapril (○) et d'énalaprilate (●), après administration orale d'une dose unique de 10 mg de maleate d'énalapril (n=12).

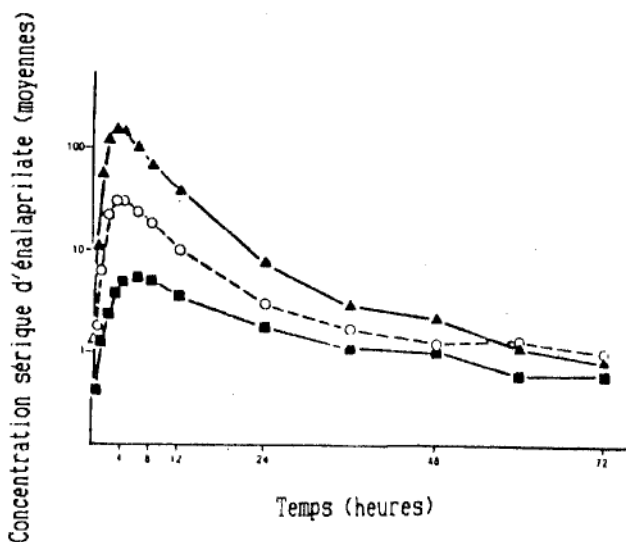


fig.10: Concentrations sériques d'énalaprilate après administration orale d'une dose unique de 2,5 mg (■), 10 mg (○), 40 mg (▲) de maleate d'énalapril (n=12).

La décroissance des taux plasmatiques survient assez rapidement. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 45 ou 110 min si on distingue une ou deux phases d'élimination selon les méthodes de dosage. La demi-vie des formes de réserve est comprise entre 9 et 12 h.

L'élimination du Captopril est en majorité rénale (75%) et fécale. Quatre heures après une dose orale unique, on retrouve dans les urines 38% de molécule intacte, 1,5% de disulfure de Captopril et 26% d'autres disulfures. Six heures après, le Captopril inchangé n'est plus détectable dans les urines. L'élimination urinaire sur 24 h, s'effectue pour 38% sous forme inchangée et 62% sous forme de métabolites. La clairance rénale du captopril est de 12,5 ml/min (33). L'élimination biliaire concerne 15% du Captopril et s'ajoute, dans les fèces, à la fraction non absorbée.

1-b) L'Enalapril (33)

L'Enalapril est un inhibiteur assez médiocre mais mieux absorbé au niveau gastro-intestinal et il doit être hydrolysé en acide énalaprilique, beaucoup plus actif.

La résorption gastro-intestinale de l'Enalapril est rapide car la substance est décelée dans le sang dès la 30^e minute suivant son administration; elle est cependant moins importante que celle du Captopril car elle ne dépasse pas les 60% de la dose ingérée.

Le pic plasmatique de l'énalapril est atteint en une heure tandis que celui de l'énalaprilate s'observe au bout de quatre heures (fig.9). Les concentrations plasmatiques maximales sont, après administration orale de 5, 10, 20, 40 mg chez l'homme sain, d'environ 15, 38, 70 et 123 ng/ml d'énalaprilate respectivement; ces valeurs sont variables selon l'étude (fig.10). La biodisponibilité de l'acide énalaprilique est de l'ordre de 40% par rapport à la prise, elle n'est pas affectée par l'ingestion concomitante de nourriture et est indépendante de la dose administrée.

La fixation protéique de l'énalaprilate est nettement plus importante que celle du captopril mais inférieure à 80% (6).

L'énalapril ne subit qu'une seule transformation métabolique chez l'homme, à savoir sa bioactivation en acide énalaprilique. Elle consiste en l'hydrolyse de la fonction ester de la forme monoacide ester, l'énalapril, en une forme diacide: l'acide énalaprilique. Cette transformation s'effectue

au niveau hépatique et concerne 70% de l'énalapril plasmatique. Aucun autre métabolite n'a été mis en évidence.

Pendant la phase d'élimination, on constate une lente diminution des taux sériques quelles que soient les doses utilisées. L'énalaprilate se lie, en effet, de manière biphasique au niveau plasmatique: pour des concentrations inférieures à 8 ng/l l'affinité de cette molécule vis à vis de l'E.C. permet de maintenir les faibles taux sériques tandis que pour des concentrations supérieures, les liaisons aux protéines plasmatiques prédominent.

La demi-vie de l'énalaprilate, en phase terminale, a été évaluée à 35 h après une prise unique et à 11 h après administration de doses répétées. L'énalapril et son diacide sont excrétés à 95% de la dose absorbée. Le rein constitue le principal émonctoire avec une élimination de 61% (18% sous forme d'énalapril et 43% d'énalaprilate), tandis que 33% des produits sont éliminés par voie fécale (6% en énalapril et 27% en énalaprilate). La clairance rénale est de 157 ml/min, ce qui suggère, qu'en plus d'une filtration glomérulaire, l'énalaprilate subit une sécrétion tubulaire. La fraction non absorbée de la dose ingérée s'ajoute aux inhibiteurs éliminés par le cycle entero-hépatique, dans les fèces.

1-c) Le ramipril (34)

Après une prise orale unique de 10 mg, le pic plasmatique de 30-60 µg/l est atteint en 2 heures et les taux sériques moyens sont compris entre 20 et 30 µg/l. La résorption gastro-intestinale est de l'ordre de 60%. Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement et le ramipril n'est plus détectable après 24 h (fig.11).

Il semble que, comme l'énalapril, la seule métabolisation du ramipril soit sa biotransformation hépatique en ramiprilate. Le ramipril est lié à 73% aux protéines sériques et le ramiprilate, à 56%.

L'élimination se fait selon un profil biphasique, la demi vie de la première phase étant à peu près de 30 min. et pour la seconde phase, inférieure à 3 h. Les produits sont éliminés à 95% de la dose absorbée comme l'énalapril, 56% subissant une élimination urinaire et 39%, une élimination fécale. Dès les premières 24 h suivant l'administration, 50% de l'inhibiteur sont éliminés par voie rénale et la plus grande majorité est constituée de ramipril.

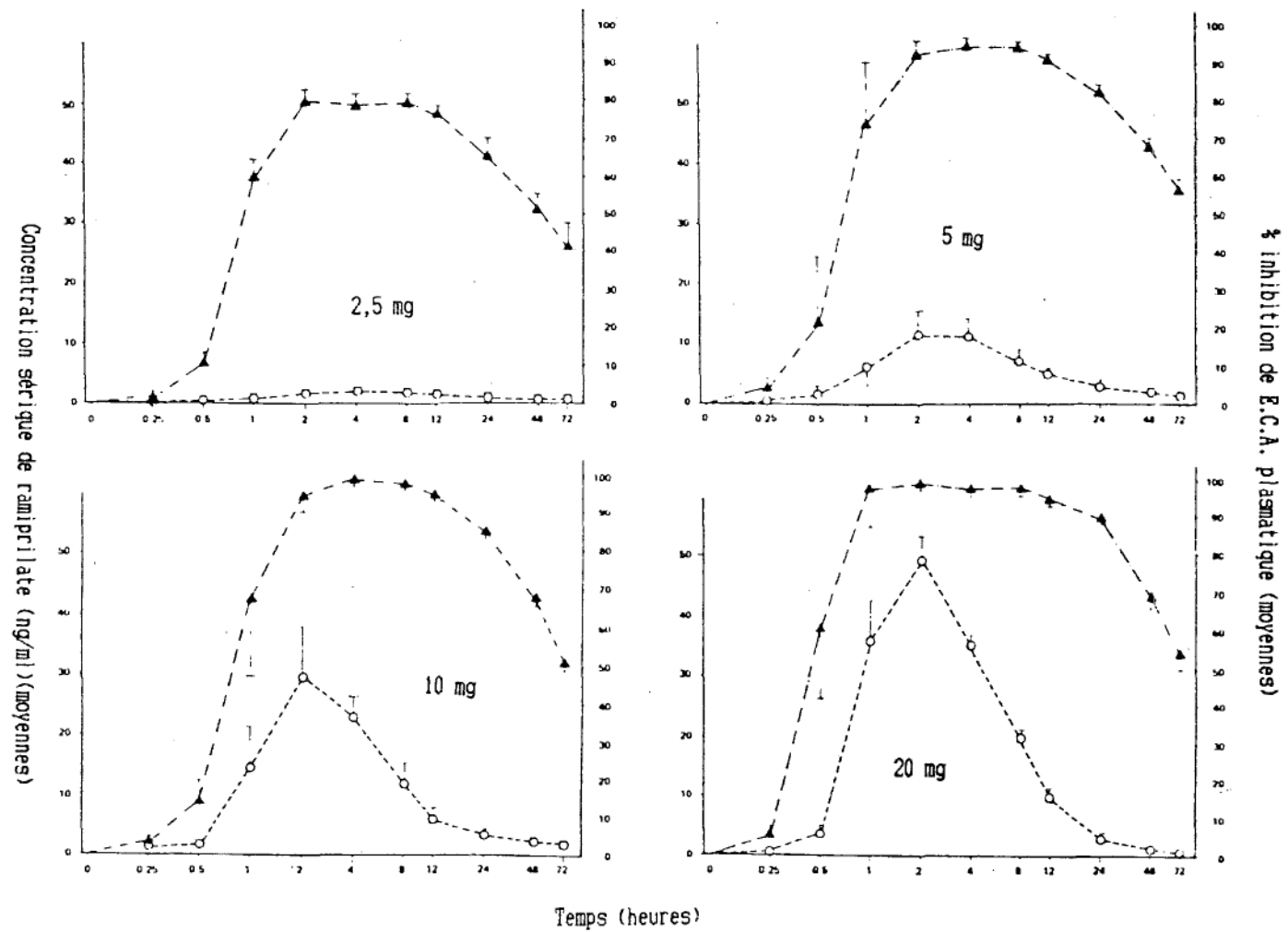


fig.11: Concentration sérique de ramiprilate (○) et son activité inhibitrice de l'E.C.A. (▲) en fonction du temps après une dose unique de 2,5 ; 5, 10 et 20 mg.

2° - Pharmacocinétique et états pathologiques

La pharmacocinétique du captopril et de l'énalapril chez les patients atteints d'H.T.A., d'I.I.C. ou d'I.R. a été bien moins évaluée que chez le sujet sain.

2-a) Pharmacocinétique chez l'hypertendu (35)

a.1) Le captopril

Après une dose unique de 1 mg/kg de captopril, on ne constate pas de modifications des paramètres pharmacocinétiques sur 24 heures.

L'administration à long terme sur 6 mois d'une dose de 100mg met en évidence un pic plasmatique plus important et plus précoce de captopril, ainsi qu'une aire sous la courbe deux fois plus importante (fig.12). La biodisponibilité du captopril augmente donc avec la chronicité du traitement, probablement par un phénomène d'interconversion entre la molécule et ses métabolites de réserve. Cet effet a une implication clinique importante comme la possibilité de réduire la dose quotidienne d'inhibiteur pris au long terme, sans perdre le contrôle tensionnel et en minimisant les effets adverses.

a.2) L'énalapril

Les études menées chez des sujets hypertendus sont rares mais les données recueillies suggèrent que, le profil pharmacocinétique à long terme, est identique à celui obtenu chez le sujet sain.

2-b) Pharmacocinétique chez l'insuffisant cardiaque (35)

Les insuffisants cardiaques ont fréquemment un oedème de la paroi gastro-intestinale et une réduction du flux sanguin splanchnique qui contribuent à limiter la résorption. L'irrigation rénale est souvent réduite avec une diminution de la fonction rénale ce qui prolonge souvent la demi-vie des molécules. Les atteintes fonctionnelles étant variables, il est difficile d'obtenir des valeurs précises sur les conséquences pharmacocinétiques.

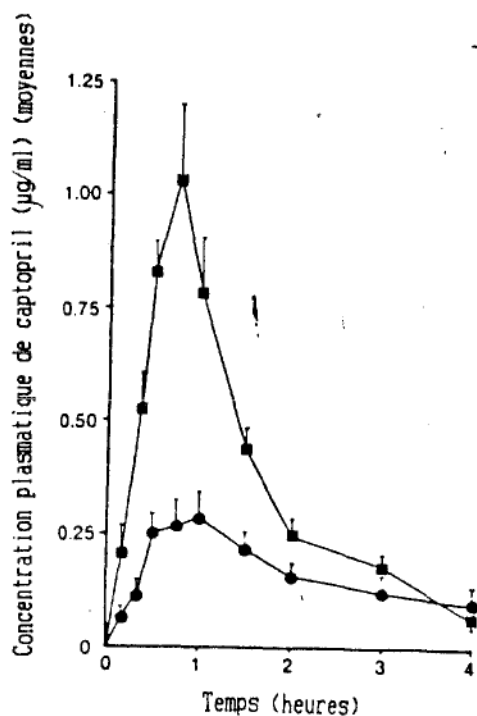


fig.12: Concentration plasmatique de captopril après administration orale de 100 mg à 6 hypertendus n'en n'ayant jamais reçu (●) et à 4 patients traités depuis 6 mois (■)

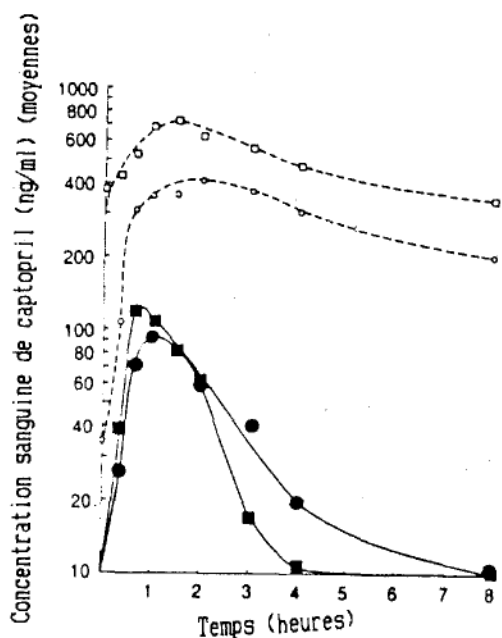


fig.13: Concentration sanguine de captopril au premier jour (●) et au cinquième jour (■) et la quantité accumulée (○ et □) après administration orale d'une dose unique de 25 mg ou de 25 mg, 3 fois/j chez 12 insuffisants cardiaques.

	sans IR	avec IRM	avec IRS
<i>Captopril plasmatique</i>			
C_{max} (mg · l ⁻¹)	1.21 ± 0.18	1.05 ± 0.15	1.01 ± 0.16
T_{max} (h)	0.98 ± 0.07	1.30 ± 0.13 ^a	0.83 ± 0.09 ^c
$TI_{1/2}$ (h)	0.56 ± 0.06	0.92 ± 0.11 ^a	0.92 ± 0.11 ^a
Cl (l · h ⁻¹ · kg ⁻¹)	0.71 ± 0.11	0.65 ± 0.09	0.83 ± 0.21
V_D (l · kg ⁻¹)	0.58 ± 0.11	0.73 ± 0.13	0.92 ± 0.13
SSC (mg · h · l ⁻¹)	1.67 ± 0.21	2.04 ± 0.34	1.75 ± 0.39
<i>Blocage de l'AEC</i>			
$T_{max_{1/2}}$ (h)	1.0 ± 0.1	2.9 ± 0.4 ^b	2.3 ± 0.4 ^a
$TI_{2/3}$ (h)	8.1 ± 0.8	17.7 ± 4.3 ^b	74.2 ± 19.7 ^{b,c}
$SSC_{1/2}$ (U.A)	916 ± 65	1.332 ± 129 ^b	1.772 ± 75 ^{b,c}

Valeur significativement différente de la valeur correspondante du groupe sans IR (a : p < 0.05, b : p < 0.01, c : p < 0.001) ou du groupe avec IRM (e : p < 0.01, f : p < 0.001).

U.A. : unités arbitraires.

fig.14: Valeurs moyennes des différents paramètres cinétique du captopril plasmatique et du blocage de l'E.C.A. calculées chez 3 groupes de patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (n=28).

b.1) Le captopril

Après une prise unique de 25 mg de captopril, les paramètres pharmacocinétiques sont très semblables à ceux observés chez les sujets hypertendus, excepté pour le temps d'apparition du pic plasmatique qui semble augmenter de moitié. La cinétique, en dépit d'atteintes physiologiques, reste relativement préservée.

L'administration à court terme de 75 mg de captopril, en trois prises quotidiennes, ne met pas en évidence des modifications importantes de la pharmacocinétique de la molécule, si ce n'est un pic plasmatique plus précoce. En fait, les différences portent essentiellement sur la cinétique du captopril total correspondant à la molécule et à ses métabolites.

Après 5 j de traitement, les valeurs plasmatiques du captopril total, ainsi que sa biodisponibilité, ont presque doublées par rapport au premier jour. A l'état d'équilibre, un plateau d'une valeur sensiblement égale à celle du pic sérique, s'installe et le délai d'apparition de ce dernier n'est pas modifié. A court terme, les métabolites du captopril ont tendance à s'accumuler chez l'insuffisant cardiaque comme chez l'hypertendu, et une diminution des doses doit être envisagée, sans pour autant perdre de l'efficacité au niveau hémodynamique.

b.2) L'énalapril

Une étude entreprise chez 9 sujets recevant 5 à 10 mg d'énalapril a montré des différences pharmacocinétiques par rapport aux sujets sains. Le temps d'apparition du pic reste inchangé, mais la demi-vie est allongée du tiers en moyenne. La clairance rénale est diminuée de 4 à 5 fois sa valeur.

Les modifications de ces deux paramètres: clairance et demi-vie de l'énalapril conduisent à un allongement de la durée d'action chez les insuffisants cardiaques.

2-c) Pharmacocinétique et insuffisance rénale

L'élimination des inhibiteurs s'effectuant en grande partie par excrétion urinaire, il était logique de penser que l'I.R., qui souvent accompagne l'H.T.A., pouvait altérer ce processus.

c.1) Le captopril (36)

Une étude a été entreprise parmi trois groupes de patients hypertendus: sans I.R., avec I.R. modérée et avec I.R. sévère (fig.14).

Après administration d'une dose unique de 1 mg/kg, il apparait qu'il existe aucune différence dans l'insuffisance rénale, en ce qui concerne la concentration maximum, le volume de distribution, la clairance et la biodisponibilité du captopril. Seule la demi-vie est significativement augmentée, mais dans les mêmes proportions chez les I.R. modérés et sévères par rapport aux patients sans I.R. Il n'existe aucune corrélation entre la créatinine, d'une part et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques, notamment la biodisponibilité, d'autre part.

La cinétique d'inhibition, également évaluée, montre un retard significatif du délai d'inhibition maximale de l'enzyme. De plus, plus l'I.R. est importante, et plus la demi-vie de disparition de l'inhibition est élevée ainsi que son intensité. Il existe donc une corrélation entre la créatinémie et ces deux paramètres.

Il ressort de cette étude, que le captopril moléculaire ne s'accumule pas lors d'une I.R.. Cependant, dans un même temps, le blocage de l'E.C. est amplifié et prolongé, ce qui reflète l'activité des métabolites, non mesurée ici.

Dans d'autres études, conduites chez des sujets urémiques dialysés, on a constaté que la quantité de forme métabolisé de captopril était 8 fois plus importante par rapport à celle des sujets sains. Le pic des métabolites apparait dans les 8 h au lieu d'une heure et est 3 à 4 fois plus important; la demi-vie est de 36 h.

Ces résultats suggèrent que la dose et la fréquence d'administration du captopril doivent être réduites chez les sujets atteints d'I.R. car les formes de réserve de l'inhibiteur ont tendance à s'accumuler.

c.2) L'énalapril (16)

L'énalapril, pour les mêmes raisons que celles du captopril, s'accumule de manière plus importante en cas d'I.R. (33).

Après une prise unique de 10 mg de maléate, chez 29 sujets souffrant d'I.R. de divers degré, l'altération de la fonction rénale entraîne une augmentation des concentrations sériques d'énalaprilate et une diminution de l'élimination des deux formes de l'énalapril. Le pic plasmatique apparait

de manière plus tardive car l'équilibre absorption/élimination est modifié. La demi-vie peut atteindre plusieurs jours et est fonction de la qualité de la filtration rénale.

A court terme, l'administration de 5 mg pendant 12 jours dans les mêmes conditions, a permis de mettre en évidence une accumulation proportionnelle au degré de l'I.R. Dans ce contexte, la posologie doit être corrigée.

2-d) Pharmacocinétique chez le sujet âgé

L'âge, comme pour la plupart des médicaments, intervient dans la pharmacocinétique par les modifications fonctionnelles et organiques qu'il entraîne.

L'administration de 100 mg de captopril (37) ou 10 mg d'énalapril (38) chez le sujet âgé (70 ans en moyenne) n'a été suivie d'aucune modification de la phase d'absorption.

La distribution dans l'organisme est légèrement moins importante chez le sujet âgé et les modifications qualitatives des tissus, ainsi que de leur irrigation, en sont la cause. La qualité de l'inhibition de l'E.C. n'est cependant pas altérée par l'âge.

La biodisponibilité relative par rapport à celle des sujets jeunes est augmentée (12% pour le captopril mais 35% pour l'énalapril quelle que soit leur forme) car les clairances rénales du captopril, de ses métabolites, de l'énalapril et énalaprilate sont moins importantes (-21% à -27% toutes valeurs confondues). La clairance diminuée, l'état d'équilibre est atteint pour des valeurs plasmatiques plus élevées mais dans les mêmes délais.

Les répercussions de l'âge sur le métabolisme de l'énalapril et du captopril n'ont pas été encore évaluées.

La principale différence pharmacocinétique chez les malades âgés est l'élimination rénale, il apparaît donc nécessaire d'entreprendre chez eux, un ajustement de la posologie en fonction d'un paramètre, comme la clairance à la créatinine.

C - PHARMACODYNAMIE

1° - Effets hormonaux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

1-a) Inhibition de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'E.C. n'exercent pas seulement leur action sur S.R.A. plasmatique, mais aussi au niveau tissulaire (39). Cet effet local a été déterminé chez l'animal en mesurant l'activité de l'E.C. tissulaire après une administration au long court (fig 15). L'activité enzymatique des différents organes comme le coeur, les reins, le cerveau et le système vasculaire, persiste un jour ou deux à l'arrêt du traitement alors que l'E.C. plasmatique n'est plus inhibée. Simultanément, la P.A. reste réduite.

Ainsi la persistance des effets cardiovasculaires est essentiellement due à une inhibition tissulaire de l'E.C.. Les inhibiteurs à demi-vie brève comme le captopril ont leurs effets antihypertenseurs prolongés et la mesure de l'activité plasmatique n'est pas le meilleur paramètre pour suivre cette évolution mais elle reste actuellement la seule possible en thérapeutique.

a.1) Par le captopril (6):

L'inhibition maximale de l'activité de l'E.C. plasmatique chez le sujet sain ou hypertendu est atteinte 15 min après une prise orale de 20 mg de captopril et elle est presque totale. La durée d'action du captopril est relativement brève car cet effet maximal n'excède pas 2 heures à cette dose. Le captopril est actif à partir d'une prise de 1 mg (fig.16).

Il n'existe pas de corrélation entre le taux plasmatique du captopril d'une part et le blocage de l'enzyme de conversion d'autre part car les effets biologiques et cliniques sont beaucoup plus durables. Les formes de réserve du captopril, après métabolisation, participent probablement à cette prolongation ou les taux plasmatiques reflètent mal les concentrations au niveau des sites d'action. L'induction du blocage de l'E.C. et le début de la chute tensionnelle se font dès l'apparition du captopril dans le sang.

a.2) Par l'énalapril (33):

Une prise orale unique de 10 mg d'énalapril donne une inhibition maximale de l'E.C. 2 à 4 heures après; ce délai d'action est dû essentiellement à la bioactivation hépatique de l'énalapril en énalaprilate.

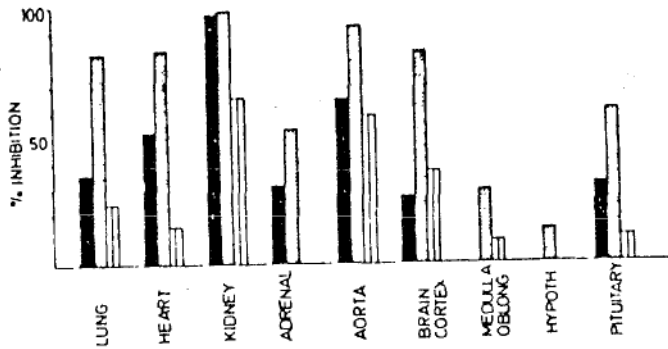


fig.15: Inhibition de l'E.C.A. tissulaire chez le rat (SHRSP) après 4 semaines de traitement avec 10 mg/kg/j de perindopril (en noir), de ramipril (en gris) et d'énalapril (en blanc).

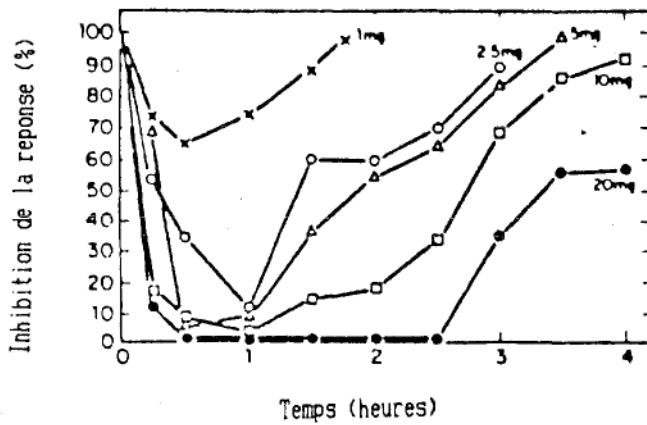


fig.16: Inhibition de la réponse pressive à une injection d'angiotensine I après administration orale de captopril chez des volontaires sains.

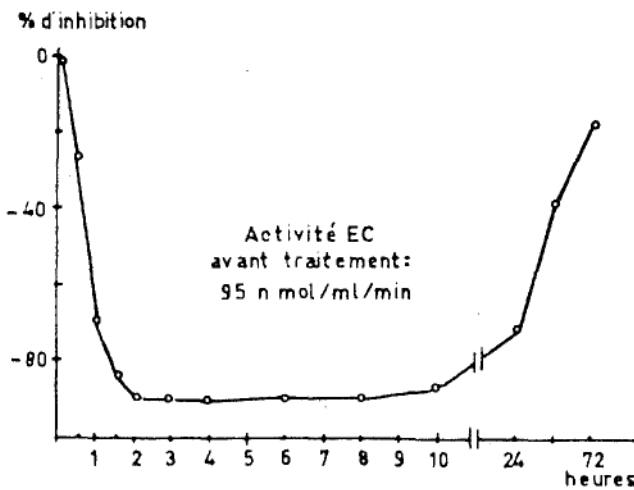


fig.17: Variation de l'activité de l'E.C.A. plasmatique après une prise unique de 10 mg d'énalapril (n=12).

L'E.C. est inhibée à plus de 90% pendant 8 heures et 24 heures après administration, l'activité enzymatique reste réduite à 70% pour retrouver son taux initial à la 72^e heure (fig.17). Les effets sont dose-dépendants et il est nécessaire de réduire l'activité de l'enzyme à moins 10 à 15% de son taux initial pour obtenir une réponse antihypertensive intéressante. L'énalapril est actif à partir de 4 mg.

Il existe une concomitance parfaite entre l'apparition du métabolite actif et le blocage de l'E.C. et une concentration plasmatique de 10 ng/l donne une inhibition optimale. L'effet de ce taux diminue cependant légèrement après administration chronique d'énalapril. Si l'avènement et l'amplitude des effets hémodynamiques sont bien corrélés à ces taux, l'intensité des réponses, au long terme, semble indépendante des concentrations sériques.

a.3) Par le ramipril:

L'effet maximal du ramipril, quelle que soit la dose est obtenu 2 heures après l'administration. Une prise de 2,5 mg diminue l'activité de l'E.C. de 80% et celle-ci est réduite à 5 et 1% de son taux initial, après respectivement 5 ou 10 mg et 20 mg de ramipril (32). Cette inhibition est maximale pendant 8-10 h et elle reste à 50% après 72 h, quelque soit la prise (fig.18). Une dose de 5 mg, qui semble la mieux adaptée en thérapeutique, inhibe encore à 70% l'E.C. après 24 h. L'activité initiale de l'enzyme est atteinte deux semaines après.

Comme pour l'énalapril, une diminution de l'activité enzymatique à moins de 10% de sa référence, obtenue avec une concentration sérique de 10 ng/l, donne une réponse thérapeutique satisfaisante. Avec des doses allant de 5 à 20 mg, donnant des taux plasmatiques de principe actif compris entre 10 et 50 ng/l, on constate peu de différence dans la qualité de l'inhibition (40).

Il existe une bonne corrélation entre l'apparition, les concentrations du métabolite actif et l'inhibition de l'enzyme de conversion.

b) Conséquences de l'inhibition de l'E.C. sur le système rénine-angiotensine (6)

L'inhibition de l'enzyme de conversion, de manière aiguë ou chronique, entraîne une chute des taux plasmatiques de son produit, c'est à dire l'angiotensine II (fig.19).

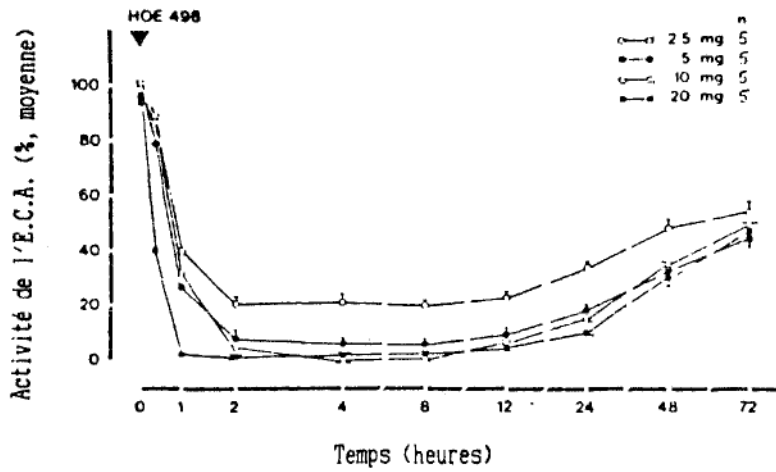


fig.18: Cinétique d'inhibition de l'E.C.A. après administration d'une dose unique de 2,5; 5, 10 et 20 mg de ramipril.

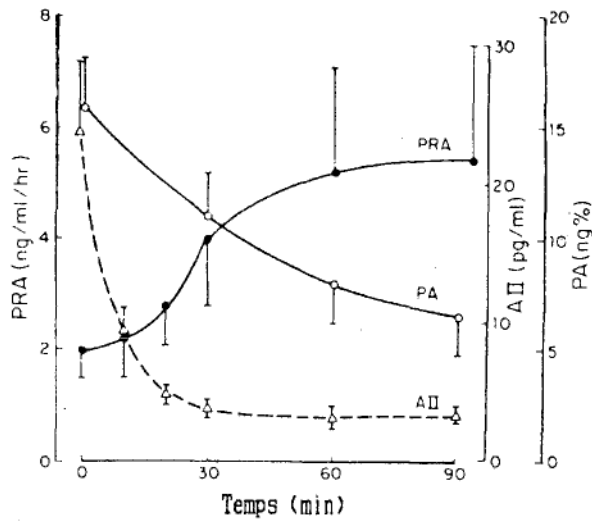


fig.19: Effets du captopril (25 mg per os) sur l'activité rénine plasmatique (P.R.A.), les taux plasmatiques d'angiotensine II (A.II.) et d'aldostérone (P.A.) chez 12 patients hypertendus.

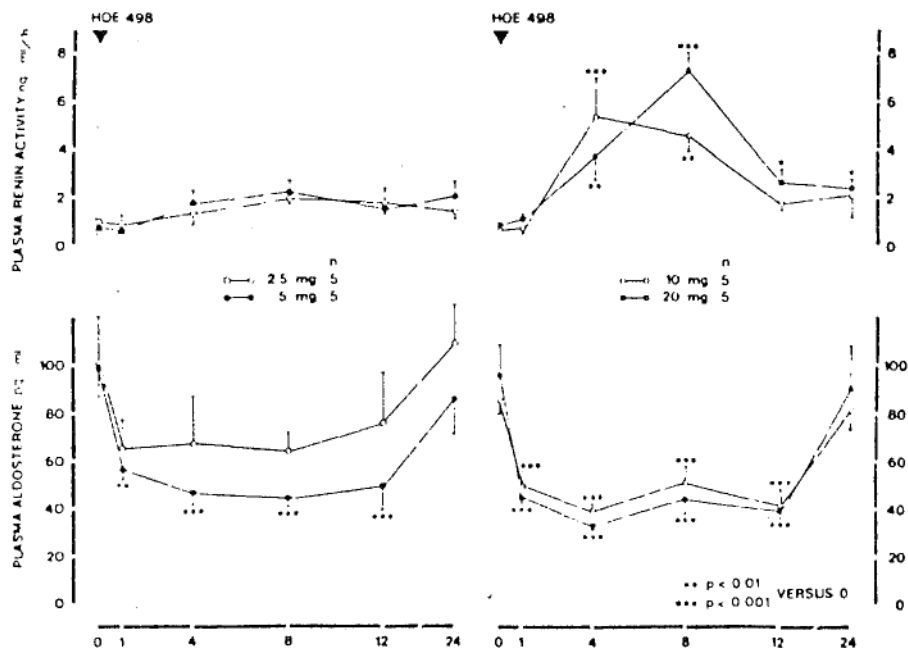


fig.20: Effets du ramipril (2,5; 5, 10, 20 mg per os) sur l'activité rénine plasmatique, les taux plasmatiques d'aldostérone.

La baisse des taux d'angiotensine II, par rétrocontrôle négatif au niveau rénal, induit une élévation de l'activité rénine plasmatique et donc de l'angiotensine I, chez le sujet normal ou hypertendu. L'augmentation de la rénine plasmatique résulte aussi d'une hyperactivité sympathique réflexe à la baisse tensionnelle. Elle est plus rapide si l'activité rénine plasmatique est faible avant traitement. Les variations de cette activité durant les changements de position sont majorées.

L'excès de rénine plasmatique a pour conséquence une baisse des taux sériques d'angiotensinogène par surconsommation et par une diminution de sa synthèse, habituellement stimulée par l'angiotensine II.

L'intensité de ces modifications est proportionnelle à la dose d'inhibiteur utilisée (41) (fig.20). A long terme, on ne constate pas de corrélation entre la baisse de P.A. et celle d'angiotensine II plasmatique qui a tendance à diminuer sans affecter l'effet antihypertenseur.

1-c) Conséquence de l'inhibition de l'E.C. sur le système kallicréine-kinines-prostaglandines (42)

L'enzyme de conversion étant également responsable de la dégradation de la bradykinine, les inhibiteurs sont susceptibles de s'opposer à ce catabolisme.

Les effets des inhibiteurs sur les kinines, bien que parfois mises en doute, ont été démontrés avec l'aprotinine; l'injection de cet inhibiteur non spécifique de la kallicréine atténue les effets antihypertenseurs du captopril chez les sujets hypertendus à rénine haute (42).

Paradoxalement, les taux plasmatiques de kinines, selon les auteurs, augmentent ou ne sont pas modifiés par les inhibiteurs de l'E.C. Cette dernière possibilité semble la plus probable car la production de kinines est plus locale que systémique et il existe de nombreuses enzymes capables de les inactiver. Une augmentation des taux de kinines dans les urines, par contre, a été constatée.

L'activité de la kallicréine est réduite par les inhibiteurs et c'est la conséquence possible d'une réduction des taux d'aldostérone ou d'un rétrocontrôle négatif des kinines.

Les kinines agissent par l'intermédiaire des prostaglandines car les inhibiteurs de la prostaglandine synthétase, comme l'indométacine, réduisent de 50% la baisse tensionnelle chez le sujet hypertendu traité.

Ces effets des inhibiteurs sur les prostaglandines restent encore actuellement très controversés mais ils augmentent probablement les PGE₂ aux effets vasodilatateurs et natriurétiques (43).

1-d) Conséquence de l'inhibition de l'E.C. sur les taux d'aldostérone et de vasopressine

La chute des concentrations sériques d'angiotensine II entraîne une réduction concomitante du taux plasmatique d'aldostérone (fig.19). Lors des changements de position, au lever par exemple, l'augmentation physiologique d'aldostérone est supprimée par l'énalapril alors qu'elle est respectée par le captopril.

Cette diminution n'est pas d'un intérêt primordial dans l'effet antihypertenseur car, dans certaines études, les taux d'aldostérone semblent augmenter dans les traitements au long terme avec des taux d'angiotensine II restant faibles (43,44). Elle est proportionnelle à l'activité rénine plasmatique mesurée avant traitement.

Les inhibiteurs diminuent de façon modérée le taux de vasopressine (45).

1-e) Autres effets hormonaux

Les catécholamines plasmatiques ne sont pas significativement modifiées par les inhibiteurs, quelles que soient les positions et ils n'interfèrent pas dans les variations de sécrétion induites par des changements de posture (6,42). Par contre, durant les exercices physiques, le taux d'adrénaline est plus faible chez un groupe de sujets traités en comparaison à un groupe témoin et ce serait une conséquence de la diminution du taux d'angiotensine II.

La cortisolémie n'est pas modifiée et les inhibiteurs n'ont aucun effet à long terme sur le métabolisme lipidique et glucidique.

2° - Effets sur le système nerveux central

Les effets centraux des inhibiteurs ont été seulement mis en évidence chez le rat spontanément hypertendu (46). Après une injection intraventriculaire, la P.A. systémique diminue et la réponse à l'injection locale d'angiotensine I est diminuée.

Pour une action pharmacologique de même intensité, la voie intraventriculaire nécessite des doses mille fois moins importantes que la voie intraveineuse. L'énalapril et le ramipril sont huit fois plus actifs que

le captopril et leurs effets sont plus durables. La barrière hémato-encéphalique est cependant plus perméable au ramipril (39) et le captopril est le moins liposoluble des inhibiteurs. Toutefois les variations du S.R.A. au niveau central et périphérique sont indépendantes.

Les taux d'angiotensine II diminuent dans différentes régions, parallèlement à la baisse de P.A., mais l'inhibition du catabolisme de la bradykinine, la neurotensine, les enképhalines et la substance P est mise en cause. L'augmentation de bradykinines entraîne une hypertension contrairement à ses effets périphériques. Les effets centraux des inhibiteurs restent toutefois à préciser.

3° - Effets sur l'activité sympathique et parasympathique

Les inhibiteurs de l'E.C. n'interfèrent pas avec les réponses orthostatiques (fig.21) (6). La pression artérielle diastolique, la fréquence cardiaque et la noradrénaline plasmatique augmentent normalement en réponse à une épreuve orthostatique (6,43,41).

Les réflexes cardiovasculaires à médiation sympathique ne sont pas modifiés chez les sujets hypertendus contrairement à ce que l'on obtient avec d'autres antihypertenseurs sympatholytiques. L'absence de tachycardie réflexe montre que les inhibiteurs rompent l'équilibre du système nerveux autonome en faveur du système parasympathique au niveau central ou périphérique (6,43,47). En réduisant la formation d'angiotensine II, ils diminuent l'inhibition du nerf vagal, conduisant ainsi à une augmentation de son tonus.

Leur administration atténue la réponse pressive à une stimulation nerveuse ou à une injection d'adrénaline.

4° - Relation entre la pression artérielle et l'activité rénine plasmatique avant traitement.

La réponse antihypertensive des inhibiteurs de l'E.C. n'est pas corrélée à l'activité rénine plasmatique avant traitement (fig.22) (33,41) bien que certains auteurs ne soient pas de cet avis (43) et mettent en cause la taille des échantillons (41). Si cette corrélation existe toutefois, elle disparaît après un traitement chronique (6,42).

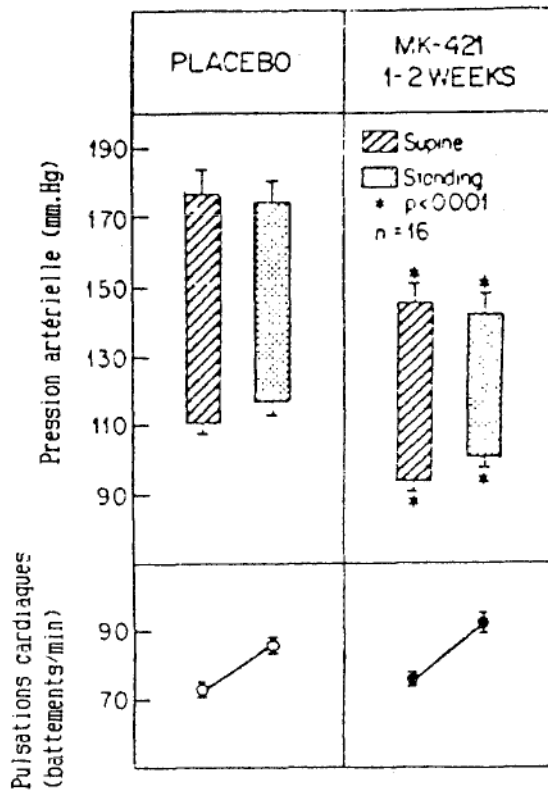


fig.21: Variations de P.A. et de la fréquence cardiaque en position couchée et debout, avant et après traitement par l'énalapril.

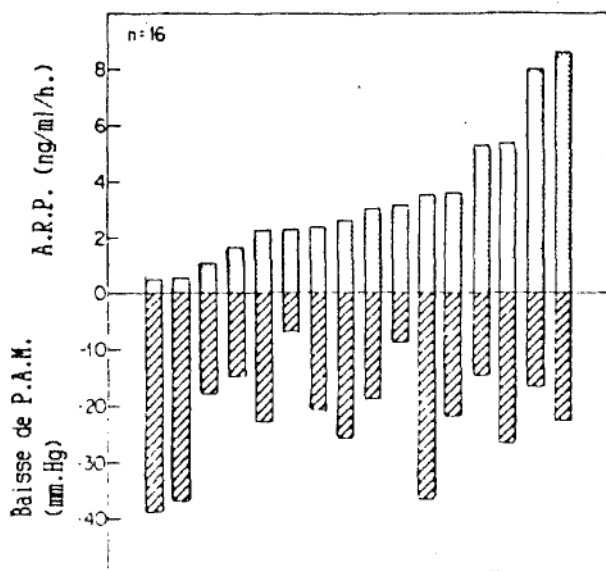


fig.22: Comparaison de l'activité rénine plasmatique avant traitement avec la baisse tensionnelle observée sous énalapril.

Les individus à rénine plasmatique basse, tels que les sujets néphrectomisés, sont sensibles à l'activité des inhibiteurs et il existe probablement un effet antihypertenseur indépendant de l'angiotensine II. Les sujets à rénine haute nécessitent cependant des doses plus faibles d'inhibiteur pour obtenir un effet thérapeutique identique (6,43).

5° - Effets sur la fonction rénale

L'hypertension est souvent associée une augmentation des résistances vasculaires rénales avec une diminution du flux sanguin rénal. La filtration glomérulaire, qui est initialement préservée, finit par diminuer.

A court et à long terme, après administration d'un inhibiteur de l'E.C., on constate une diminution des résistances vasculaires rénales consécutives à la baisse locale du taux d'angiotensine II. Les inhibiteurs diminuent probablement les effets ou le taux de vasopressine et empêchent l'action vasoconstrictive de l'angiotensine II sur les artérioles éfférentes. Ils inhibent ainsi les contractions des cellule mésangiales au niveau du glomérule et augmentent la fraction de filtration (45).

Le flux sanguin augmente à court terme, après une prise de captopril mais à long terme, il n'est pas modifié chez les patients avec une fonction rénale normale. L'énalapril, dans les mêmes conditions, ne modifie pas le flux sanguin, quelle que soit la durée d'administration. En l'absence de pathologie rénale, la filtration glomérulaire est peu ou pas augmentée. Par contre, chez les patients hypertendus avec atteinte rénale, les inhibiteurs augmentent le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire; ils corrigent donc les effets pervers de l'hypertension.

Chez certains patients atteints d'une sténose unilatérale des artères rénales, on constate une diminution du flux sanguin rénale et de la filtration glomérulaire dans le rein concerné.

Au niveau du rein opposé, ces deux paramètres sont, au contraire, améliorés par un phénomène de compensation. En cas de sténose artérielle bilatérale ou en l'absence du second rein, une insuffisance rénale peut s'installer, se caractérisant par une augmentation de la créatinémie et de l'azotémie, réversibles à l'arrêt du traitement (48).

Les effets des inhibiteurs sont beaucoup plus prononcés en cas de régime désodé.

L'énalapril augmente l'excretion urinaire des urates (44).

6° - Effets des inhibiteurs sur les électrolytes

A court terme, les inhibiteurs de l'E.C. induisent, de façon modérée, une fuite de sodium et une rétention de potassium. Cet effet est plus marqué pour le captopril et il serait initié par la baisse d'angiotensine II intrarénale, abolissant ainsi son action antinatriurétique, puis par une diminution de l'aldostéronémie (45).

A long terme, chez les sujets en hypertension ayant un régime sodé normal, on ne constate pas de variation de la natrémie. La natriurèse et la kaliurèse, respectivement augmentent et diminuent, mais pas significativement. La kaliémie augmente à peine de quelques dixièmes de milliEquivalents (de 0,1 à 0,3 mEq. selon les études) tout en restant dans les normes physiologiques, mais elle peut être importante en cas d'insuffisance rénale (45).

7° - Effets cardiovasculaires.

7-a) Chez l'homme sain:

Chez le sujet sain en régime normosodé, le captopril, l'énalapril et le ramipril diminuent la pression artérielle modérément mais significativement après une prise unique et de manière plus marquée, à long terme (32,40,49,50,51). Cette réponse pressive est la conséquence de la baisse des résistances périphériques totales après diminution du taux d'angiotensine II. Ses effets vasoconstricteurs, qui s'exercent par l'intermédiaire du système sympathique, au niveau pré- et post-synaptique, sont antagonisés (43).

La fréquence cardiaque n'est pas modifiée.

Les inhibiteurs inhibent efficacement l'hypertension observée après injection d'angiotensine I, mais ils sont par contre sans aucun effet après une injection d'angiotensine II.

Chez le sujet en déplétion sodée on constate une baisse de P.A. importante (40) car, en réaction à cet état, le taux d'angiotensine II sérique est plus élevé et sa chute est alors plus importante (fig.23).

7-b) Chez le sujet hypertendu:

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion entraînent une diminution de la P.A. systolique et diastolique.

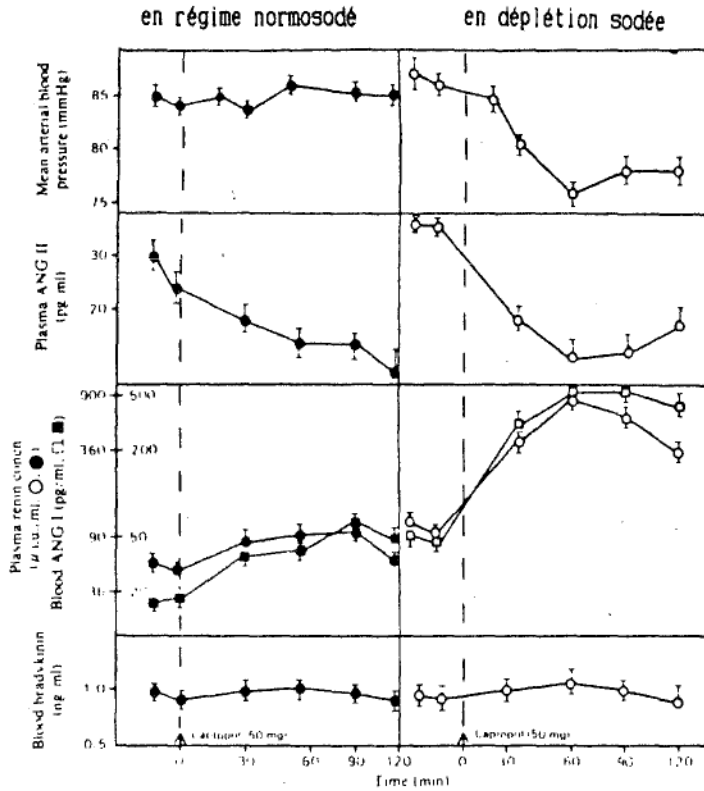


fig.23: Variations de P.A.M., des taux d'angiotensine I et II, de rénine plasmatique et de la concentration sanguine de bradykinines chez des sujets sains, couchés, en régime normosodé (n=8) ou en déplétion sodée (n=6), après administration de 50 mg de captopril. (moyennes)

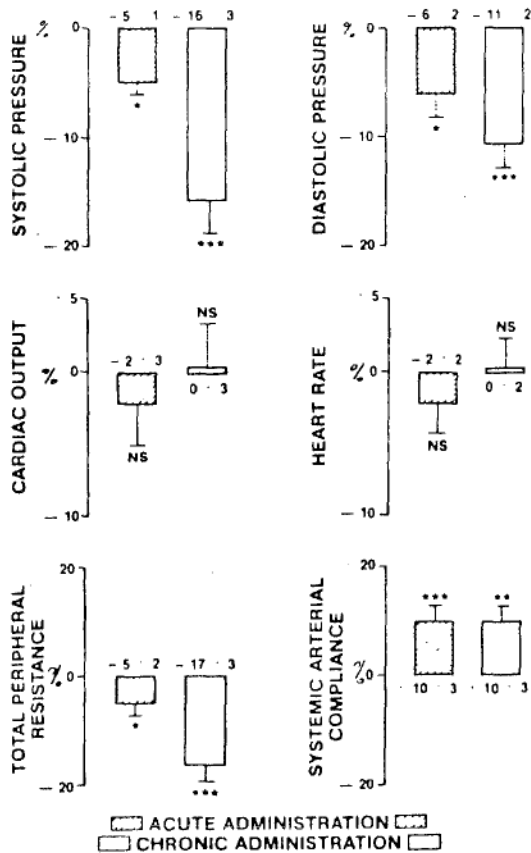


fig.24: Variations (%) des paramètres hémodynamiques et de la compliance artérielle chez les hypertendus après administration de captopril.

Les effets antihypertenseurs sont plus prononcés en cas d'hypertension essentielle, rénovasculaire, maligne, à rénine haute ou après un régime hyposodé. Les inhibiteurs sont par contre moins efficaces dans l'hypertension consécutive à une insuffisance rénale ou à une hyperaldostéronisme primaire et dans l'hypertension essentielle après un régime hypersodé.

L'effet antihypertenseur est proportionnel à l'intensité de l'hypertension, avant traitement (33) et il est moins important chez les sujets de race noire.

Après un traitement au long terme, il n'a pas été constaté d'effet rebond à l'arrêt de la thérapeutique.

b.1) Effets hémodynamiques communs

L'effet antihypertenseur est caractérisé au niveau hémodynamique, par une diminution des résistances vasculaires systémiques sans modifications de la fréquence ou du débit cardiaque (44,51,52,53).

Le flux sanguin augmente dans tous les organes, ce qui prouve que toute la circulation systémique et périphérique est améliorée. La diminution des résistances périphériques est quantitativement différente selon les organes: elle est plus importante, par ordre décroissant, au niveau des muscles squelettiques, du rein, de la peau et du territoire splanchnique (52).

Le captopril et l'énalapril produisent de profonds changements dans le système artériel de l'avant bras: le diamètre de l'artère brachiale, la vitesse sanguine et le flux sanguin augmentent significativement tandis que les résistances vasculaires diminuent (18 à 30%).

La compliance des grandes artères systémiques (rapport du volume artériel sur la P.A.) augmente à court et à long terme. Elle peut être consécutive à une diminution de la pression succédant à une dilatation artérielle ou, à une augmentation de l'élasticité de la paroi artérielle (53). Il y a un équilibre entre la dilatation des grandes artères et, des artéioles responsables de la baisse de la P.A. car le flux sanguin dépend du gradient de pression entre ces vaisseaux. La tension de la paroi artérielle ne diminuant pas pendant la vasodilatation, le baroréflexe est ainsi moins sensible à la baisse de la pression et cela explique en partie l'absence de tachycardie.

Les inhibiteurs n'ont pas d'effet direct sur le taux d'angiotensine II au niveau des veines, mais la veinodilatation s'effectue indirectement par une diminution du tonus sympathique ou une augmentation locale de bradykinines et de prostaglandines

Les effets sur la fonction cardiaque, pendant une administration à court terme, sont minimes car la fraction d'éjection, la fréquence et l'index cardiaque ne sont pas significativement modifiés. Par contre après plusieurs mois de traitement, ces paramètres ont des valeurs plus élevées excepté la fréquence cardiaque qui n'est pas modifiée (fig.24). Le diamètre des ventricules est inchangé, mais les cloisons interventriculaires et les parois du ventricule gauche sont moins épaisses.

Pendant un traitement chronique au captopril ou à l'énalapril, le poids, le volume plasmatique interstitiel ainsi que le volume des liquides intra- et extracellulaires ne sont pas modifiés (53).

b.2) Le captopril

L'administration de 25, 100 et 200 mg de captopril, entraîne une baisse de la P.A. qui commence immédiatement pour atteindre un maximum 1 h après (50).

La réduction de la P.A. est optimale avec une dose de 25 mg car, avec des doses plus élevées, l'effet antihypertenseur n'augmente pas mais la durée d'action est prolongée (fig.25). La P.A. retourne à son niveau initial 6 h après des doses de 25 à 100 mg.

Une inhibition continue de l'E.C. plasmatique n'est pas nécessaire pour obtenir un effet antihypertenseur permanent.

b.3) L'énalapril.

En comparant les effets de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg d'énalapril (fig.26), on constate que seules ces deux dernières doses induisent une diminution significative de la P.A.. Une dose unique de 10 mg est suffisante pour produire un effet antihypertensif maximum mais 20 mg permettent de maintenir cette action au delà de 24 h (41).

La diminution de pression apparaît 1 h après l'administration et atteint son maximum 4-8 h après; 50% de l'effet antihypertensif est encore présent 24 h après la prise (44).

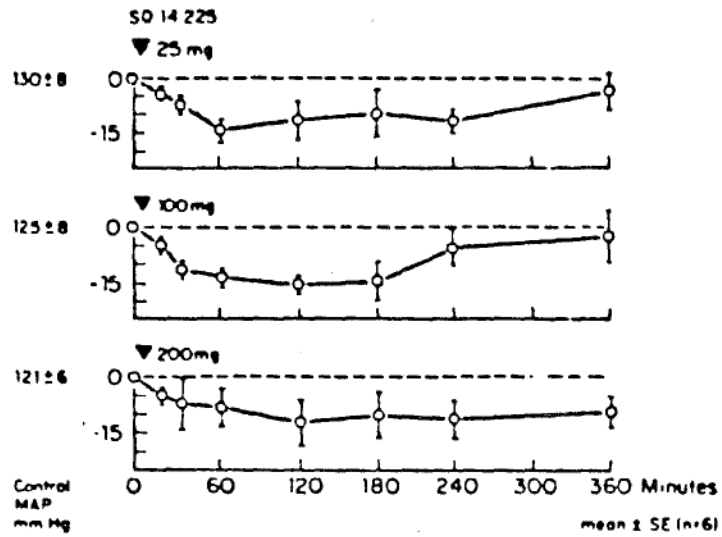


fig.25: Effets antihypertenseurs (%) du captopril après administration orale de 25, 100 et 200 mg chez des sujets hypertendus.

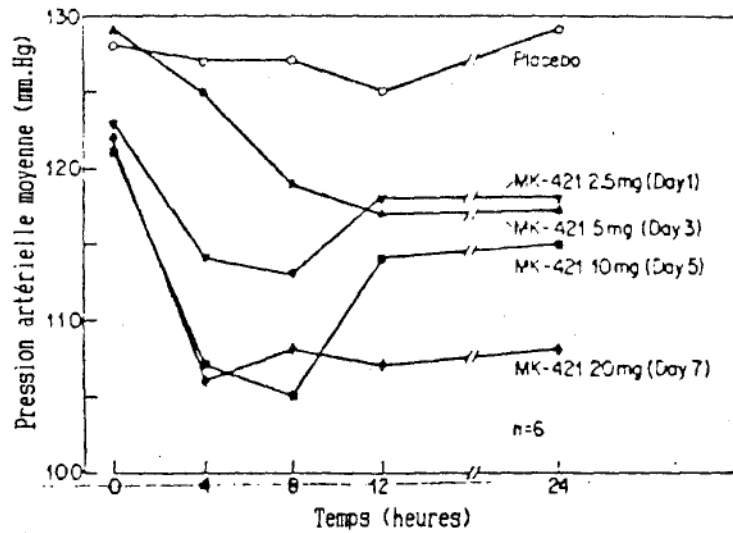


fig.26: Effets antihypertenseurs (mm.Hg) de l'énalapril après administration orale de 2,5, 5, 10 et 20 mg chez des sujets hypertendus.

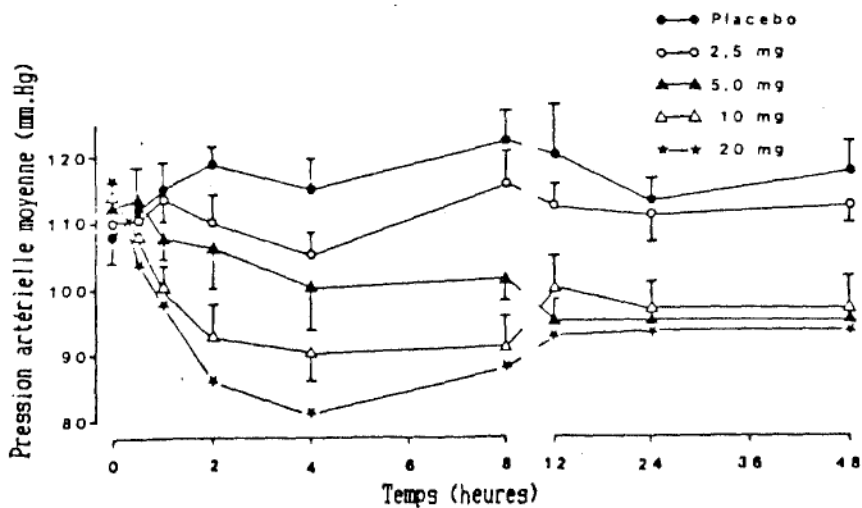


fig.27: Effets antihypertenseurs (mm.Hg) du ramipril après administration orale de 2,5, 5, 10 et 20 mg chez des sujets hypertendus.

L'énalapril ne modifie pas la fréquence cardiaque et maintient les pressions artérielles diastolique et systolique lors des changements de position (fig.21).

Un traitement chronique avec une dose fixe d'énalapril conduit à une réduction progressive de la P.A. qui n'atteint pas son maximum avant 2 à 3 semaines. Une réduction significative de la P.A. est obtenue avec des doses allant de 2,5 à 80 mg/j, bien que la posologie recommandée soit de 10 à 40 mg/j, en 1 ou 2 prises.

Les patients traités depuis plus de 10 mois ont leur P.A. stable malgré le retour de l'angiotensine II et de l'aldostérone à leur taux initial 12 à 16 h après administration, pendant que l'E.C. reste inhibée et l'activité rénine plasmatique élevée. Pourtant, 6 h après chaque administration quotidienne, l'angiotensine II, l'aldostérone et l'activité enzymatique sont de nouveau réduites ce qui suggère l'absence de tachyphylaxie.

b.4) Le ramipril.

Les effets antihypertenseurs du ramipril ont été mis en évidence avec des doses uniques de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg (fig.27)(54).

On constate chez les patients ayant reçu 2,5 mg de ramipril une faible diminution de la P.A. qui n'est pas significative. Avec des doses de 5 mg, on observe une diminution progressive de la P.A. qui devient significative 4 h après et est maximale 12 h après l'administration. Les prises de 10 et 20 mg produisent une chute tensionnelle plus rapide qui est maximale après 4 h. La P.A., chez les sujets recevant ces doses, augmente progressivement entre la 4^e et la 12^e h; mais 12 à 48 h après l'ingestion de ramipril, il n'y a plus aucune modifications tensionnelle, quelle que soit la dose utilisée.

Les effets pharmacologiques du ramipril apparaissent plus rapidement avec des doses de 10 ou 20 mg, mais 12 à 48 h après ils diffèrent très peu de ceux obtenus avec 5 mg.

La fréquence cardiaque n'est pas affectée par l'inhibiteur et elle varie normalement lors des changements de position (fig.28) excepté pour les doses de 20 mg où on a constaté un hypotension orthostatique importante. Des prises de 10 et 20 mg ont un même effet sur l'E.C. et cette hypotension est probablement indépendante de l'inhibition.

Une étude sur plusieurs semaines, avec des doses plus faibles de ramipril pour éviter une accumulation trop importante, a montré son efficacité à

long terme. Une posologie quotidienne de 2 à 8 mg, en deux prises, a permis de diminuer la P.A. diastolique et systolique d'environ 20% (55). Le ramipril est 3 à 4 fois plus actif que l'énalapril.

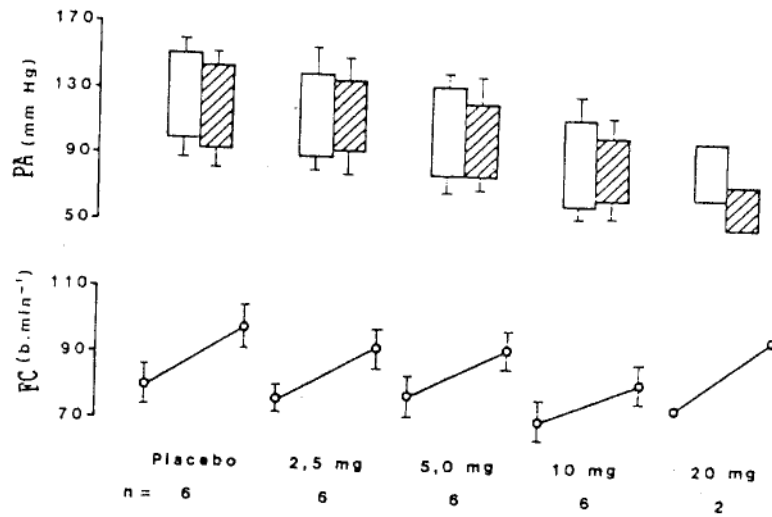


fig.28: Variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (effet maximum) pendant les changements de positions (de couché à debout) avec différentes doses de ramipril chez des sujets hypertendus.

V. EFFICACITE CLINIQUE

A - Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'hypertension

L'efficacité du traitement aux inhibiteurs de l'E.C.A. dépend de plusieurs facteurs comme le degré de l'hypertension, les doses utilisées, l'importance de l'activité rénine plasmatique, la race et la durée de l'essai. La plupart des études furent entreprises, au début, sur des patients atteints d'H.T.A. sévère pendant une courte période, ce qui nécessitait de fortes doses d'inhibiteur. Cette thérapeutique était souvent complétée par d'autres antihypertenseurs avant la fin de l'essai. Par la suite, les études plus récentes de l'efficacité du captopril et de l'énalapril en monothérapie ont été conduites chez des sujets moyennement hypertendus. Cette hypertension est pour la plupart, résistante au traitement conventionnel constitué de diurétiques, de bêta-bloquants et de vasodilatateurs centraux ou périphériques, en monothérapie ou en association.

1° - Modalité des études

Comme pour tout traitement antihypertenseur, l'évaluation de l'activité des inhibiteurs par rapport à un groupe placebo soulève des problèmes éthiques d'autant plus importants qu'elle est menée à long terme chez des malades atteints d'hypertension sévère. Ces études sur un échantillon de patients sont alors rarement suivies parallèlement à un groupe témoin. On préfère généralement une période d'observation ou de sevrage de quelques jours à plusieurs semaines où on recueille les valeurs des différents paramètres (PAS, PAD, dosages plasmatiques...) qui serviront de références. Les essais débutent en hospitalisation, pendant plusieurs semaines où on cherche à stabiliser la P.A. avec des doses croissantes d'inhibiteur. Quand la baisse tensionnelle est jugée acceptable, les patients sont suivis à long terme en consultation externe. Durant toute la période de l'essai, le régime sodé, défini auparavant, doit rester constant.

L'étude contre placebo pose souvent des difficultés d'interprétation car son effet est loin d'être négligeable. La P.A. étant influencée par de nombreux facteurs, il est impossible d'éviter les effets de l'environnement tels que, par exemple, l'effet d'hospitalisation ou la présence du praticien

qui modifient sa valeur, indépendamment de l'efficacité de l'antihypertenseur.

1-a) Définition de l'hypertension (H.T.A.)

La pression artérielle est considérée comme normale si la T.A.S. est inférieure à 140 mm Hg et si la T.A.D. est inférieure à 90 mm Hg.

L'H.T.A. est considérée comme légère si la T.A.S. est comprise entre 140 et 160 mm Hg, avec une T.A.D. comprise entre 90 et 95 mm Hg.

L'H.T.A. est considérée comme modérée si la T.A.S. et la T.A.D. sont supérieures à 160 mm Hg et 95 mm Hg, respectivement.

L'H.T.A. est considérée comme sévère si la T.A.D. est supérieure à 120 mm Hg.

1-b) Critères d'évaluation de l'efficacité des inhibiteurs

On admet que la P.A. est normalisée si la T.A.D., en position couchée, est inférieure à 90 mm Hg et si la différence avec le groupe placebo est supérieure à 5%.

Le malade répond favorablement si la T.A.D. est diminuée de 10% par rapport aux témoins, tout en restant supérieure à 90 mm Hg.

Il est considéré comme non répondant si la T.A.D. est supérieure à 90 mm Hg et la baisse de pression inférieure à 10 mm Hg.

2°- Efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'hypertension essentielle

Le captopril et l'énalapril, à la dose de 75-700 mg et 5-40 mg respectivement, diminuent la P.A.M. de 8 à 21% selon les études. La diminution de P.A.S. est comprise entre 7 et 33 mm Hg et pour la P.A.D., entre 8 et 19 mm Hg (tab.7). Ces variations, outre la diversité des dosages employés, reflètent l'hétérogénéité des réponses, non seulement entre les différentes études, mais aussi au niveau individuel.

En comparant l'activité hypertensive à l'activité rénine plasmatique, on constate que les malades à rénine haute ont une meilleure réponse aux inhibiteurs.

L'efficacité des inhibiteurs peut être améliorée par un régime désodé sévère.

2-a) Efficacité dans l'H.T.A légère ou modérée.

Une étude portant sur 495 malades (P.A.=169/110) a montré une normalisation de la P.A. parmi 42% et 40% des patients à la fin de la première et de la deuxième année de traitement par 317-350 mg de captopril. Cet effet n'est observé que chez 31% des sujets noirs en comparaison des 46% obtenus chez les sujets blancs.

D'autres études multicentriques, incluant 62, 176 et 182 patients, traités par 20-40 mg d'énalapril ont permis de constater une normalisation ou une réponse favorable chez 64%, 55% et 54% des sujets respectivement; 33% des individus de race blanche contre 65% de race noire ne répondaient pas au traitement (56).

La différence de sensibilité d'origine raciale serait probablement due à une altération du système rénine-angiotensine chez les malades d'origine noire (33).

Les réponses au traitement à long terme ne diffèrent pas de celles obtenues à court terme, cependant à l'échelon individuel, on ne peut pas prévoir la réponse tensionnelle à long terme car la corrélation avec les valeurs à court terme reste insuffisante. L'exemple cité plus haut illustre bien le fait qu'il n'existe pas de phénomène de tachyphylaxie après plusieurs années.

Les modifications de l'efficacité au cours du traitement sont surtout la conséquence d'une variation du régime sodé ou d'une évolution maligne de l'H.T.A. qui n'est alors plus stabilisée par les inhibiteurs (57).

a.1) Efficacité comparée avec d'autres antihypertenseurs

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont seulement été comparés aux diurétiques et aux bêta-bloquants.

a.1.1) Comparaison des inhibiteurs aux bêta-bloquants

Dans plusieurs études multicentriques, chez les malades atteints d'H.T.A. légère ou modérée, le captopril (450 mg/j) ou l'énalapril (10 à 40 mg/j) se sont montrés aussi efficace que le propranolol (80 à 320 mg/j) ou le métoprolol (100 à 400 mg/j) (fig.29) (57,33,58).

Si, avec ces deux classes d'antihypertenseurs, la P.A. est ramenée à des valeurs identiques, les inhibiteurs semblent néanmoins être plus efficaces sur H.T.A. systolique.

réf.	n	PAS/PAD mm Hg	PAS/PAD mm Hg	Δ PAS/ Δ PAD mm Hg	Δ PAS/ Δ PAD	Δ PAM	durée	dose (mg)
captopril								
(59)	17	P.A.M:136	108	-28		-21%	4 sem	450
(60)	17	P.A.M:142	117	-25		-18%	1 sem	75-450
(61)	21	197/122	164/106	-33/-16	-17% -13%	-15%	?	150
(62)	6	166/110	136/ 91	-30/-19	-18% -17%	-18%	3-24 sem	700
(63)	14	158/107	151/ 95	-7/-12	-4% -11%	-8%	4 sem	75
(64)	9	189/105	154/ 86	-35/-19	-19% -18%	-18%	8 j	450
(65)	11			-22/-12			4 sem	75-450
(66)	81	147/ 98	134/ 88	-13/-10	-9% -10%	-10%	7 sem	150
(66)	18	145/ 97	130/ 85	-15/-12	-10% -12%	-12%	14 sem	150
(61)	71				-4% -6%		6 sem	75
(67)	37	blc 149/100	139/ 91	-10/ -9	-7% -9%	-8%	6 sem	75
(67)	33	nr 153/ 99	152/ 95	-1/ -4	-1% -4%	-3%		
(68)	78	148/ 98	136/ 89	-12/ -9	-8% -9%	-9%	7 sem	75
(68)	20	149/ 97	138/ 89	-11/ -8	-7% -8%	-8%	14 sem	75
(61)	129	blc			-13% 14%		?	?
	66	pcb			-6% -7%			
(61)	23	nr			-8% -11%		?	?
	20	pcb			-5% -8%			
Enalapril								
(41)	16	177/111	145/ 94	-32/-17	-18% -15%	-17%	2-10 sem	10-20
(58)	53	161/103	144/ 92	-17/-11	-11% -11%	-11%	1 mois	20
	47	pcb 163/105	158/101	-5/ -4	-3% -4%	-3%		
(44)	53	162/104	146/ 92	-16/-12	-10% -12%	-11%	4 sem	20
(56)	32	P.A.M:117	103	-14		-12%	6-12 sem	20
(51)	197	- /105	- / 94	-11	-10%		4 sem	20
(51)	176	162/105	146/ 94	-16/-11	-10% -10%	-10%	8 sem	20
(33)	10			-14/ -8			12 sem	5-40
(33)	6			-28/-15			12 sem	5-40
(33)	8			-28/-17			12 sem	5-40

blc: sujets blancs, nr: sujets noirs; pcb: étude contre placebo

tab.7: LES INHIBITEURS DANS L'HYPERTENSION ESSENTIELLE

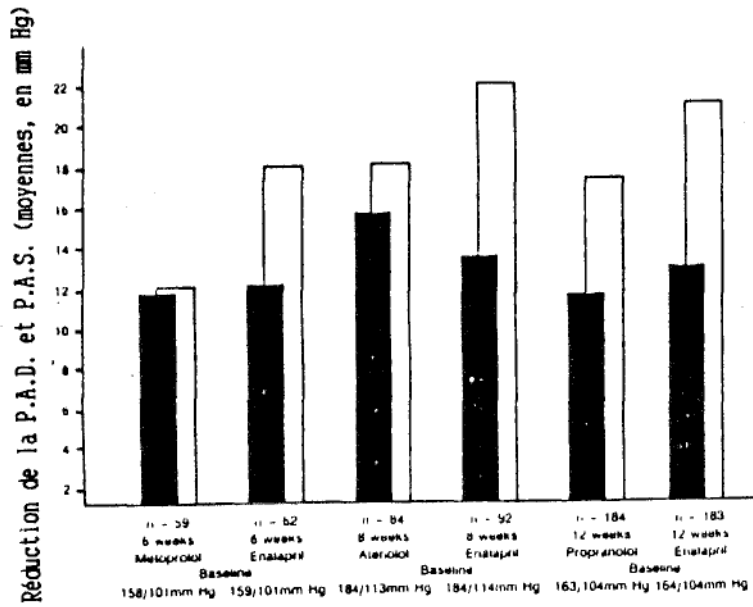


fig.29: Enalapril versus bêta-bloquants dans l'H.T.A. essentielle; effets sur la P.A.D. (■) et la P.A.S. (□).

Blood Pressure (mm Hg)	Number of Patients	Enalapril Treatment	Number of Patients	Control Treatment
100-120	176	55% enalapril	189	66% hydrochlorothiazide
	90	96% enalapril/hydrochlorothiazide		
95-115	182	54% enalapril	184	52% propranolol
	97	85% enalapril/hydrochlorothiazide		
95-115	82	86% enalapril	59	69% metoprolol
	18	83% enalapril/hydrochlorothiazide		
			23	78% metoprolol/hydrochlorothiazide

tab.8: Pourcentages d'hypertendus légers à modérés répondant bien au traitement (P.A.D.<90 mmHg, ou baisse >-10 mmHg)

Week	Group	Number of Patients	Baseline	Treatment	Change
4	Enalapril	202	4.11	4.22	0.11**
	Hydrochlorothiazide	202	4.04	3.54	-0.50***
	Enalapril/hydrochlorothiazide	95	4.11	3.95	-0.16***
8	Enalapril	190	4.11	4.19	0.08**
	Hydrochlorothiazide	187	4.08	3.43	-0.64***
	Enalapril/hydrochlorothiazide	94	4.10	3.90	-0.21***

tab.9: Effets des monothérapies et associations sur la kaliémie (moyennes)

La fréquence cardiaque est cependant abaissée de façon plus ou moins importante après administration de bêta-bloquants alors qu'elle n'est presque pas modifiée par les inhibiteurs de l'E.C.A. (57,58).

Les bêta-bloquants sont sans effet sur l'activité de l'enzyme de conversion circulante, ils diminuent par contre l'activité rénine plasmatique en supprimant les stimuli bêta-adrénergiques sur sa sécrétion (58).

a.1.2) Comparaison des inhibiteurs avec les diurétiques

De nombreuses études ont permis de comparer l'activité du captopril (75 à 450 mg/j) et de l'énalapril (20 à 40 mg/j) avec l'hydrochlorothiazide (45 à 100 mg/j). Après plusieurs semaines de traitement, on constate une normalisation de la P.A. chez 54% à 66% des patients sans différences notables d'efficacité entre les deux classes pharmacologiques (56,57,58,63,67) (tab.8).

Les sujets de race noire ont une H.T.A. qui est plus sensible à l'action des thiazidiques car 70% ont leur tension artérielle normalisée sous traitement. Sur un plan hormonal, les diurétiques hypokaliémiants ont tendance à augmenter l'activité de l'enzyme de conversion plasmatique et l'aldostéronémie, en réaction à l'amélioration de l'élimination sodée. Ils entraînent ainsi une déplétion potassique qui n'existe pas avec l'utilisation des inhibiteurs (tab.9, fig.30). Au niveau hémodynamique, la fréquence cardiaque est augmentée sous diurétiques alors qu'elle est souvent inchangée ou même légèrement diminuée sous inhibiteurs (65) (fig.31).

a.2) Efficacité des inhibiteurs en association

Les inhibiteurs étant efficaces que chez 60% des malades en monothérapie, on a pensé très tôt à les associer avec d'autres antihypertenseurs, comme on fait usuellement en cas d'insuffisance thérapeutique.

a.2.1) Association avec les diurétiques

Toutes les études réalisées à ce jour ont permis de mettre en évidence un effet additif des inhibiteurs et des diurétiques dans l'abaissement de la P.A. Cette association permet de diminuer la P.A.D. de 14% à 20% (soit -15 à -21 mm Hg) alors que séparément, la diminution obtenue pour chacun est comprise entre 8% et 12% (tab.10).

ref.	traitement	n sujets	basePAS PAS ΔPAS Δ%				basePAD PAD ΔPAD Δ%				durée
			(mm Hg)				(mm Hg)				
(66)	CAPTO 75+ PLACEBO	22	150	137	-13	-9%	97	110	-13	-13%	14 sem
	CAPTO 150+PLACEBO	18	145	130	-15	-10%	97	109	-12	-12%	
	HCTZ 50	59	146	134	-12	-8%	98	106	-8	-8%	
	CAPTO 75+HCTZ	39	149	123	-26	-17%	98	113	-15	-15%	
	CAPTO 150+HCTZ	48	147	124	-23	-16%	99	117	-18	-18%	
(67)	CAPTO 75	37	150	139	-11	-7%	100	91	-9	-9%	6-52 sem
	HCTZ 45	37	146	136	-10	-7%	98	90	-8	-8%	
	CAPTO 75+HCTZ 45	26	150	127	-23	-15%	98	83	-15	-15%	
(69)	CAPTO 50+ HCTZ 50	114	180	161	-19	-11%	106	127	-21	-20%	24 sem
	CAPTO 100+ HCTZ 50	21	178	165	-13	-7%	107	124	-17	-16%	
(70)	CAPTO 37/75+ TCMTZ	133	172	146	-26	-15%	103	118	-15	-15%	4 sem
(51)	ENAL 20	176					105	94	-11	-10%	8 sem
	HCTZ 50	189					105	92	-13	-12%	
	ENAL 20+ HCTZ 50	90					104	83	-21	-20%	
CAPTO: captopril HCTZ: hydrochlorothiazide ENAL: énalapril											

tab.10: LES INHIBITEURS COMPARES AUX DIURETIQUES

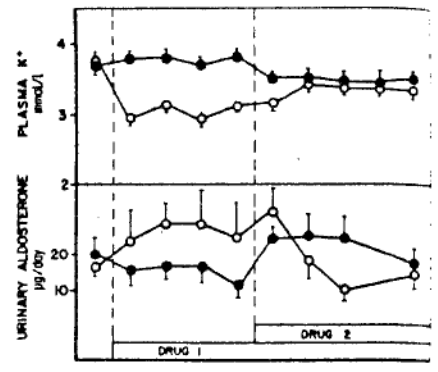


fig.30: Evolution des taux potassium plasmatique et d'aldostérone urinaire chez des hypertendus ayant reçus du captopril (●) ou de l'hydrochlorothiazide (○) en premier pendant 4 semaines puis en association des deux pendant les 8 semaines suivantes (moyennes).

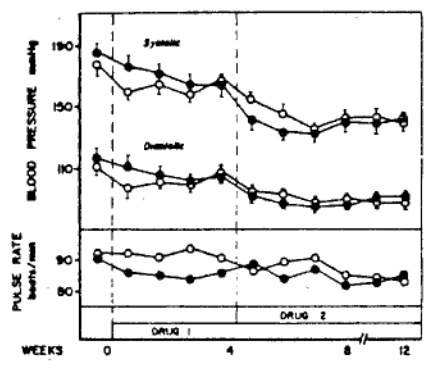


fig.31: Diminution de la P.A.D., P.A.S. et de la F.C. chez des hypertendus ayant reçus du captopril (●) (n=11) ou de l'hydrochlorothiazide (○) (n=6) en premier pendant 4 semaines puis en association des deux pendant les 8 semaines suivantes (moyennes).

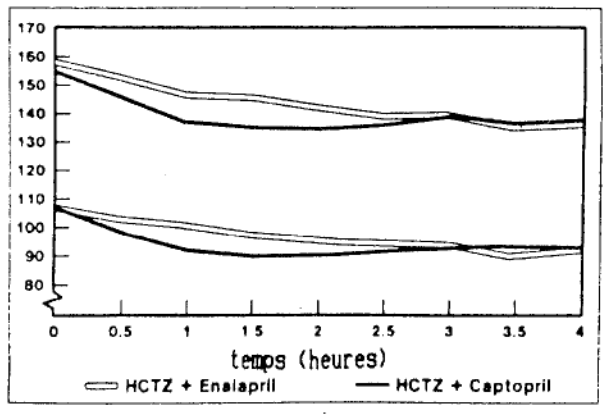


fig.32: Diminution de la P.A.D., P.A.S. chez des sujets atteints d'H.T.A. modérée à sévère traités par une association captopril+hydrochlorothiazide (—) ou enalapril+hydrochlorothiazide (≡).

Au niveau clinique, on constate qu'après plusieurs semaines de traitement, plus de 80% des patients ont leur hypertension normalisée et souvent moins de 10% des sujets ne répondent pas à cette association thérapeutique. Les effets antihypertenseurs du captopril et de l'énalapril sont identiques, seul le délai d'action les différencie (fig.32). Les différences d'efficacité en fonction de la race disparaissent bien qu'il existe un pourcentage plus important de sujets de race noire qui répondent au traitement, sans pour autant avoir une P.A. normalisée (66,67) (fig.33).

a.2.2) Association avec les bêta-bloquants

D'autres essais thérapeutiques multicentriques en parallèle ont permis de comparer l'efficacité des inhibiteurs à celle des bêta-bloquants utilisés comme traitement de première intention (56). Au bout de plusieurs semaines, on constate un écart d'efficacité de 15% entre les patients traités par propranolol-hydrochlorothiazide en faveur de ceux recevant une association à base d'inhibiteur. Cet écart entre les deux groupes se creuse d'autant plus que l'essai est mené à long terme (fig.34).

Une étude comparative de l'énalapril avec le métoprolol associé à un diurétique a mis en évidence la supériorité de l'inhibiteur dans la diminution de la P.A.D. contrairement à ce que l'on obtient en monothérapie (fig.35). D'autre part, on a constaté que les bêta-bloquants limitaient l'augmentation de la P.A.D. pendant le travail, contrairement aux inhibiteurs qui respectent cette adaptation physiologique.

Certains auteurs n'ont pas retrouvé cette action synergique des bêta-bloquants sur l'activité du captopril qui n'est pas un effet additif. La raison de cette absence est essentiellement due aux horaires des contrôles tensionnels qui sont fait 2h après la prise de captopril alors que les effets du propranolol apparaissent dans les 4 à 6h (71). Le propranolol, en inhibant la sécrétion de rénine prolongerait ainsi les effets de l'inhibiteur.

a.2.3) Association avec les inhibiteurs calciques

L'association avec la nifédipine n'a été étudiée actuellement qu'avec le captopril, chez des sujets résistants au tandem captopril-hydrochlorothiazide (71). La nifédipine (40 mg/j) s'est révélée légèrement plus active que le captopril à faible posologie (75 mg/j) en diminuant la P.A. de 14%. En association, une chute de P.A. de 21% après

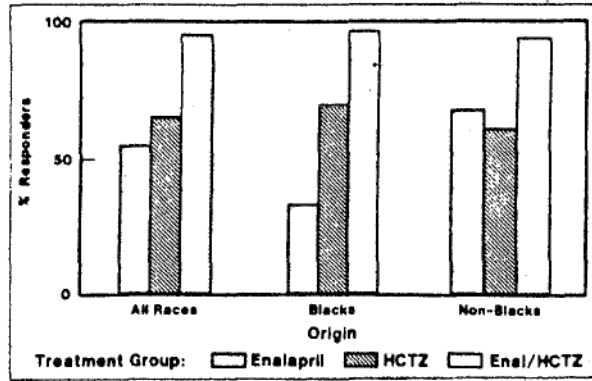


fig.33: Pourcentages d'hypertendus dont la P.A.D.<90 mmHg ou ayant diminué de 10 mmHg après 8 semaines de traitement par de l'énalapril (20 à 40 mg/j), de l'hydrochlorothiazide (50 à 100 mg/j) ou en association; différence de réponse selon les races.

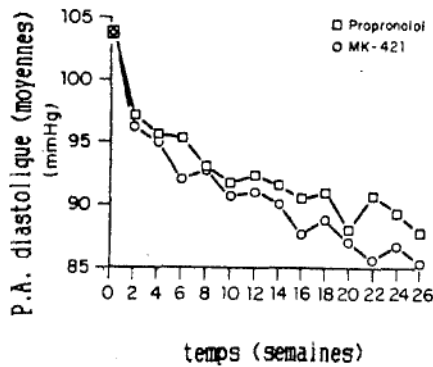


fig.34: Activité du propranolol (□) (80 à 320 mg/j) et de l'énalapril (○) (10 à 40 mg/j) complétés par de l'hydrochlorothiazide si la P.A.D.>90 mmHg, chez des patients moyennement hypertendus.

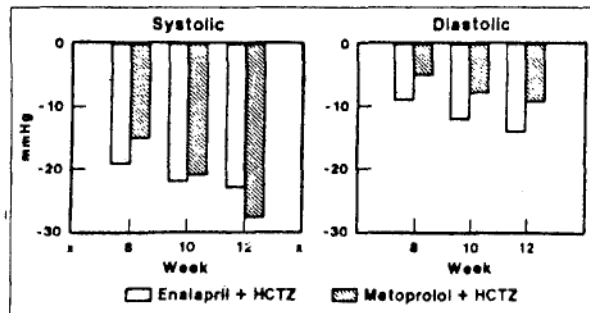


fig.35: Diminution de la P.A.D. et de la P.A.S. chez des malades traité pendant 6 semaines par énalapril (10 à 40 mg/j) ou par métoprolol (100 à 400 mg/j) après addition d'hydrochlorothiazide.

un mois, permet de constater que les effets de ces deux antihypertenseurs s'additionnent.

2-b) Efficacité dans l'H.T.A. sévère

b.1) En monothérapie

L'hypertension sévère (P.A.D. > 120 mm Hg), le plus souvent résistante aux traitements classiques, est sensible à l'activité des inhibiteurs de l'E.C.A.. Les études sur ce type H.T.A. sont cependant assez rares dans la littérature et elles montrent que le captopril ou l'énalapril en monothérapie ne permettent un contrôle tensionnel que dans quelques cas (10% à 20% selon les sources) (72). Une étude multicentrique "randomisée" a montré que l'énalapril seul (20 à 40 mg/j) permet de normaliser la P.A.D. chez 40% des malades mais elle concernait des sujets atteints d'H.T.A. modérée à sévère (110 à 130 mm Hg) (56).

Les effets des inhibiteurs se manifestent par une amélioration de l'hypertension par rapport aux traitements antérieurs dans les deux-tiers des cas. La diminution de P.A. est en relation avec la gravité de l'H.T.A, c'est à dire beaucoup plus importante que chez les sujets moyennement hypertendus (73). Asthénie et dyspnées, qui sont le plus souvent témoins du surdosage thérapeutique avant la mise sous inhibiteurs, ont tendance à disparaître au cours du traitement. Des précautions particulières doivent être néanmoins prises chez les sujets à activité rénine-angiotensine élevée ou en déplétion hydrosodée afin de prévenir une chute tensionnelle trop importante.

b.2) En association

Les inhibiteurs de l'E.C.A. ont dû être associés dans la plupart des cas pour ramener la P.A. à la normale. Comme pour l'H.T.A moyenne, le choix s'est d'abord porté sur les diurétique puis, en trithérapie, sur les béta-bloquants et enfin, les antihypertenseurs centraux, les vasodilatateurs ou les alpha-bloquants ont été utilisés en dernier lieu.

La nécessité d'ajouter un diurétique a été constatée parmi 90% des sujets initialement traités aux inhibiteurs (72). Les diurétiques (hydrochlorothiazide 50 mg/j ou furosémide 100-150 mg/j) entraînent une diminution supplémentaire de 10 à 16 mm Hg, soit une diminution globale de 30 à 36 mm Hg de la P.A.D. chez des malades recevant du captopril. Cet effet de potentialisation des inhibiteurs par les diurétiques a en outre,

pour intérêt de diminuer les doses quotidiennes (de 450 mg/j et plus, à 350 mg/j en moyenne) sans altération de l'activité antihypertensive (74).

L'adjonction d'un bêta-bloquant (propranolol 200 mg/j) a été utile dans moins de la moitié des cas, au long terme (72).

Les malades ont leur P.A. normalisée dans 40 à 50% des cas et chez plus de 50%, la P.A. est devenue inférieure à 105 mm Hg (fig.36). Selon les études, on constate moins de 10% d'échec (P.A. abaissée mais restant très élevée). Certains auteurs n'ont constaté un effet optimum qu'à partir de un à trois mois (74), d'autre dans les jours qui suivent la mise en place du traitement; en fait ce délai est surtout dû au temps nécessaire qu'il faut pour déterminer les doses et les associations les plus appropriées.

Dans la même étude sur l'H.T.A. modérée à sévère, citée plus haut, le traitement a dû être complété par des diurétiques chez 37% des malades et 23% n'ont été stabilisés que par une trithérapie comprenant de l'alpha-méthyl-DOPA. Comparé au bêta-bloquant, le propranolol n'est efficace qu'associé à l'hydrochlorothiazide chez 74% des sujets et les 26% restant doivent recevoir en plus de l'hydralazine pour obtenir une même activité. Entre la 12^e et la 26^e semaine, les pourcentages de ces associations ne sont pas modifiés pour l'énalapril alors que l'association bêta-bloquant-diurétique devenait moins efficace (fig.37).

La fréquence cardiaque ne subit pas de modification notable et on ne constate pas d'hypotension orthostatique franche.

3°- Efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'hypertension d'origine rénale

Le rein est l'organe dominant de la régulation au long cours de la P.A.. Ses actions s'exercent sur deux des facteurs de la pression: les résistances vasculaires à l'écoulement du sang et la volémie. Il est donc parfaitement concevable qu'une atteinte de son intégrité ait pour conséquence l'installation d'une hypertension artérielle. Dans presque tous les cas, le rein est en même temps l'origine du mécanisme ou du système de régulation et l'organe cible sur lequel s'exercent les actions (75).

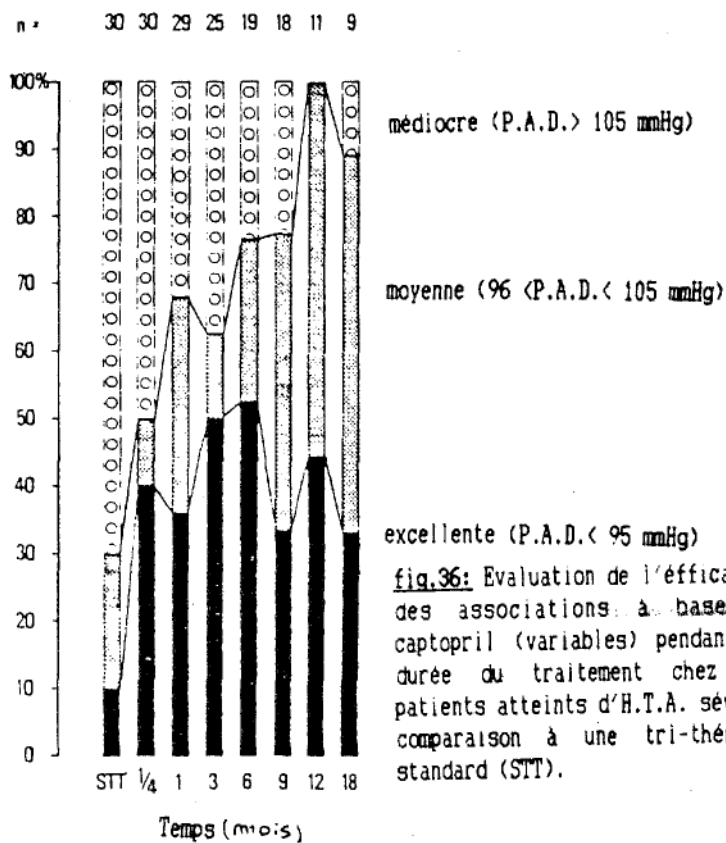


fig.36: Evaluation de l'efficacité des associations à base de captopril (variables) pendant la durée du traitement chez des patients atteints d'H.T.A. sévère; comparaison à une tri-thérapie standard (STT).

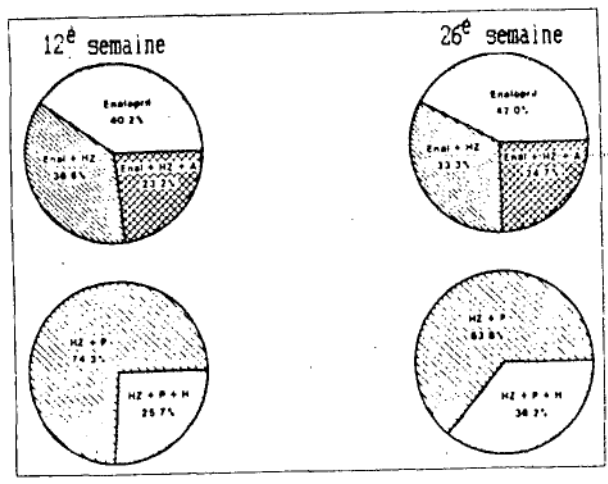


fig.37: Répartition des différentes associations nécessaires pour obtenir une P.A.D. > 90 mmHg chez des sujets atteints d'H.T.A. modérée à sévère; énalapril (Enal) avec ou sans hydrochlorothiazide (HZ), Aldomet (A), propranolol (P), hydralazine (H); modification entre la 12^e et la 26^e semaine de traitement.

3-a) Efficacité dans l'hypertension des néphropathies bilatérales

A un stade avancé, l'H.T.A est rencontrée dans la majorité des cas. Elle se caractérise par une augmentation du sodium échangeable au niveau rénal et du volume sanguin entraînant une élévation des résistances périphériques corrélativement à une H.T.A. Chez l'insuffisant rénal, l'H.T.A. apparait comme secondaire à une relation anormale entre le volume plasmatique et le niveau d'activité du système rénine-angiotensine car les taux circulants de rénine et d'angiotensine II sont trop élevés si on les compare au niveau correspondant de sodium échangeable.

Peu d'études ont été menées concernant l'activité des inhibiteurs sur les néphropathies, qu'elles soient glomérulaires ou interstitielles.

a.1) Activité dans les néphropathies diabétiques

Deux études ont mis en évidence l'activité du captopril à la dose de 50 à 100 mg/j dans ce type d'H.T.A. légère, chez les diabétiques insulino-dépendants.

La première étude (76), réalisée en monothérapie chez 16 patients, a montré une diminution de 9% de la P.A., présente dès la première semaine de traitement et qui s'est maintenue après plusieurs mois. L'albuminurie a diminué de 30% durant l'essai.

La seconde étude (77), réalisée en polythérapie (avec des diurétiques et des bêta-bloquants) n'a permis de constater qu'une faible diminution de la P.A. (-4%) et de l'albuminurie (-3%) après 2 ans de traitement chez 13 malades légèrement plus atteints. La détérioration de la filtration glomérulaire est cependant réduite au quart de sa valeur contrairement à ce que l'on observe dans le premier essai où la filtration diminue de 5%. Chez ces derniers, cette valeur est moins pathologique et l'abaissement de la pression de filtration, corrélativement à la pression systémique, explique cette différence.

Le captopril semble donc avoir un intérêt dans ce type d'hypertension par ses effets tensionnels systémiques et locaux mais son activité reste à préciser.

a.2) Efficacité des inhibiteurs dans l'insuffisance rénale (75)

a.2.1) Traitement de l'hypertension artérielle avant le stade de l'hémodialyse

Le captopril s'est révélé efficace chez 20 malades présentant une hypertension sévère associée à une insuffisance rénale chronique. Avec des doses de 50 à 300 mg/j, en association au furosémide ou aux béta-bloquants, on constate une diminution de 25% de la P.A. après un an de traitement (tab.11). Le contrôle tensionnel a été obtenu chez 19 des 20 patients malgré la sévérité et le caractère résistant de l'hypertension. Les mesures des clairances ont montré après 8 jours mais aussi après un an, une augmentation du flux plasmatique rénal et l'absence de modifications du débit de filtration glomérulaire. La fraction de filtration diminue donc de manière significative.

Le contrôle tensionnel et l'adjonction de diurétique ne sont pas accompagnés d'altération de la fonction rénale chez ces patients. Cette étude a par ailleurs montré l'absence d'effet additif des béta-bloquants, contrairement au furosémide et l'absence d'accident d'hyperkaliémie. L'élimination sodée est augmentée de 10% ce qui permet de diminuer le volume plasmatique.

L'association captopril-diurétique permet d'agir de façon sélective sur les deux composantes physiopathologiques les plus significatives de cette hypertension.

a.2.2) Traitement de l'hypertension artérielle des dialysés

Chez ces malades, la déplétion hydrosodée (régime hyposodé et restriction hydrique adaptés) représente un élément décisif en raison du caractère volodépendant de l'H.T.A. La soustraction liquidienne peut être cependant mal supportée ou ne permet pas un contrôle tensionnel, ce qui nécessite une prescription associée d'antihypertenseurs.

L'utilisation des inhibiteurs se révèle efficace et permet de contrôler plus de 90% des H.T.A. résistantes des hémodialysés. Ainsi une étude, réalisée sur 10 patients suivis pendant un an, a montré une normalisation de la P.A. chez 9 sujets avec des doses 50 mg/j de captopril. Ce remarquable effet était retrouvé après 6 mois et un an en dépit d'une diminution des doses à 25 mg/j (tab.12). L'hypertension était initialement résistante aux béta-bloquants.

	Contrôle	8 j ¹	1 an ²
PSAM mmHg	193 ± 11,8	- 9,9**	- 23 ¹ ***
PSAm mmHg	120,2 ± 6,7	- 13,1***	- 26 ¹ ***
U NaV mmol/24 h	56,5 ± 11,4	+ 16,6	9,9
Créatinine ml/min	55,3 ± 10,4	- 2,5	- 2,2
Cinuline ml/min	41,8 ± 9,7	+ 3,8	- 8,8
CPAH ml/min	155,8 ± 34,9	+ 18,8	+ 10,3
FF	26,7 ± 2,4	- 12,3*	- 18,7***
FE Na	2,5 ± 0,9	+ 1,6	+ 1,2
ARR ng ml/h	1,5 ± 1,1	+ 270 ¹ ***	+ 400 ¹ ***
Aldostérone ng/100 ml	15,9 ± 1,9	- 28,9***	- 4,4

* p < 0,05 ** p < 0,01. *** p < 0,001

tab.11: Traitement par le captopril de l'H.T.A. réfractaire dans l'insuffisance rénale chez 20 sujets; évolution des paramètres fonctionnels (moyennes) après 8 j. et 1 an de traitement

	Activité rénine plasmatique élevée 'N = 4		Activité rénine plasmatique basse 'N = 6	
	Contrôle	3 ^e mois	Contrôle	3 ^e mois
Activité rénine plasmatique (ng/ml/h)	83 ± 17	16 ± 9,8	2,1 ± 1,6	7,5 ± 4,6
Pression artérielle systolique (mmHg)	167 ± 10	146 ± 7	177 ± 98	160 ± 13
Pression artérielle diastolique (mmHg)	107 ± 4,6	85 ± 4	92 ± 14	88 ± 4
Poids (kg)	59,5 ± 19	60 ± 18	59,2 ± 12	56 ± 17
Δ poids (%)		- 0,8		- 4

tab.12: Traitement par le captopril de l'H.T.A. des hémodialysés; résultats (moyennes) au 3^e mois en fonction du niveau initial de l'A.R.P.

La chute plasmatique du taux d'aldostérone n'a pas entraîné d'hyperkaliémie. Chez les patients à activité rénine plasmatique élevée, la P.A. était contrôlée sans perte de poids supplémentaire, tandis qu'en cas d'H.T.A à rénine normale ou élevée, une soustraction liquidienne était nécessaire pour obtenir la normalisation de la tension.

Les inhibiteurs associés à une déplétion hydrosodée adéquate représentent le traitement le plus spécifique de l'H.T.A. de l'insuffisance rénale, quel que soit le degré de l'atteinte rénale.

3-b) Efficacité des inhibiteurs dans l'hypertension artérielle réno-vasculaire

L'hypertension artérielle réno-vasculaire (H.T.A.R.V.) se définit de manière rétrospective comme une hypertension permanente associée à un obstacle significatif sur la voie artérielle rénale, guérie ou améliorée de manière significative par la levée de l'obstacle.

Les lésions sténosantes de la voie artérielle sont de nature athéromateuse ou fibreuse. Elles sont la cause d'une hypersécrétion de rénine au niveau du rein touché; certains auteurs n'ont toutefois pas retrouvé une activité rénine plasmatique importante (59,78). Après inhibition, cette activité atteint d'ailleurs des valeurs plus élevées que celles obtenues dans l'hypertension essentielle (79). Il n'existe pas, probablement, de corrélation entre le taux de rénine et la baisse tensionnelle observée sous inhibiteurs (59,72).

L'aldostéronémie et l'activité enzymatique, avant traitement, ne sont pas supérieures à celles de l'H.T.A., par contre le taux de vasopressine semble plus important (60).

3-b.1) Activité des inhibiteurs en monothérapie

Le captopril et l'énalapril, à une dose respective de 75-450 mg et 10-40 mg, diminuent la P.A.M. de 22% à 24% chez les sujets atteints d'H.T.A.R.V. modérée à sévère (78) (tab.13). Les résistances périphériques chutent de manière plus importante en comparaison à celles de l'hypertension essentielle (72). La fréquence et le débit cardiaques ne sont pas modifiés (59) (fig.38).

ref.	Enalapril:								doses (mg/j)	durée				
	n	PAS/PAD (mm Hg)	PAS /PAD (mm Hg)	△PAS△PAD (mm Hg)	△PAS△PAD (mm Hg)	△PAS△PAD (mm Hg)	△PAS△PAD (mm Hg)	△PAM						
(78)	10	183/109	142/ 82	-41	-27	-22%	-25%	-24%	10-40	3 mois				
(78)	10	190/104	142/ 84	-48	-20	-25%	-19%	-22%	10-40	3 mois				
(51)	10	189/104	142/ 84	-47	-20	-25%	-19%	-22%	10-40	3 mois				
Captopril:														
(60)	9 PAM	136	106	-30				-22%	75-450	6 j				
(59)	22 PAM	135	105	-30				-22%	450	4 sem				
Les inhibiteurs en association:														
(80)	12	158/100	133/ 83	-25	-17	-16%	-17%	-16%			C.seul	C+D	C+D+BB	C+autre
											100%			
(79)	21	194/116	139/ 83	-55	-33	-28%	-28%	-28%	210-230	>2 ans	33%	14%	24%	29%
(81)	4 PAM	141	91	-50				-35%	450-750	5 sem	25%	75%		
(82)	14 PAM	146	117	-29				-20%	150-450	>3 mois	0%	40%	40%	20%
P.A.M.: pression artérielle moyenne														
C: captopril, D: diurétique, BB: béta-bloquant														

tab.13: LES INHIBITEURS DANS L'HYPERTENSION RENO-VASCULAIRE

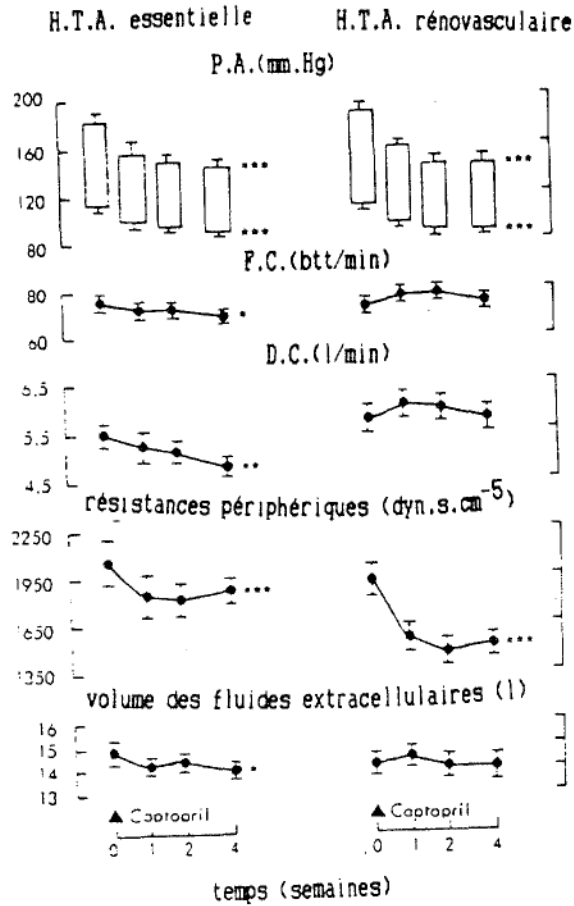


fig.38: Modifications des paramètres hémodynamiques pendant un traitement de 4 semaines avec 450 mg/j de captopril; comparaison entre l'H.T.A. essentielle (n=17) et rénovasculaire (n=14).

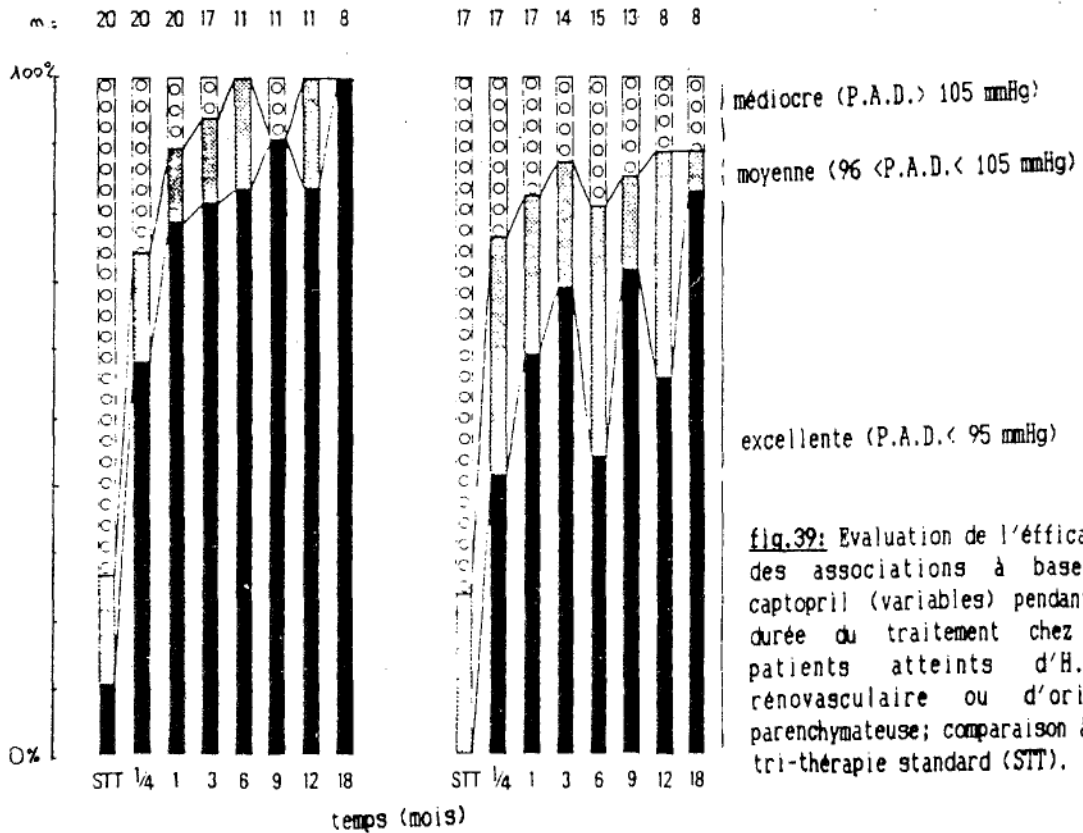


fig.39: Evaluation de l'efficacité des associations à base de captopril (variables) pendant la durée du traitement chez des patients atteints d'H.T.A. rénovasculaire ou d'origine parenchymateuse; comparaison à une tri-thérapie standard (STT).

3-b.2) Activité des inhibiteurs en association

L'hétérogénéité de l'H.T.A.R.V. et la pauvreté des essais ne permettent pas d'évaluer précisément l'intérêt des associations.

Dans les cas d'hypertension modérée, les associations ne semblent pas être justifiées que ce soit pour le captopril ou pour l'énalapril.

Par contre, l'hypertension réno-vasculaire sévère (P.A.M.) 140 mm Hg implique souvent l'adjonction d'autre thérapeutique (81).

Une étude menée à long terme a montré la nécessité d'associer au captopril, un diurétique (furosémide) et un bêta-bloquant chez 90% et 25% des sujets respectivement. La P.A. est ainsi normalisée chez plus de 85% des malades atteints d'H.T.A.R.V. sévère alors que ce groupe représentait 10% des patients traités auparavant avec une trithérapie standard (72) (fig.39). Dans une autre étude, réalisée dans les mêmes conditions, les résultats sont identiques en associant un diurétique chez deux fois moins de patients.

L'amélioration de l'efficacité de l'énalapril en association n'a pas fait l'objet de travaux. Administré avec un diurétique, il est cependant plus actif qu'une trithérapie standard (80).

Sur un plan physiopathologique, une atteinte bilatérale, accompagnée d'hypertension sévère, impose le plus souvent une association car cette pathologie est particulièrement résistante aux traitements (79).

3-b.3) Activité au niveau rénal

L'augmentation de la créatininémie constatée dans certains essais signe une diminution de la filtration glomérulaire (60,64,72). Une élévation de l'urémie a même été remarquée (78). Une modification importante de ces paramètres à la hausse, associée une H.T.A.R.V. résistante aux inhibiteurs traduit une détérioration de la fonction rénale (60). Cette aggravation est à redouter particulièrement en cas de sténose bilatérale ou unilatérale sur un rein unique.

Le flux sanguin rénal n'est pas modifié (80).

Les protéinuries, constatées chez certains patients diminuent ou même disparaissent et l'intégrité du rein est donc restaurée en partie (51,78).

3-c) Efficacité des inhibiteurs dans l'hypertension consécutive à une atteinte du parenchyme rénal

La néphropathie parenchymateuse a pour étiologie une diminution du volume du parenchyme rénal par atrophie, distension de la voie excrétrice, ou compression. Elle se complique souvent d'une hypertension.

Sur un plan physiopathologique, l'activité rénine périphérique peut être variable comme dans l'hypertension essentielle. Au niveau du rein atrophique, on constate une augmentation de l'excrétion hydrosodée.

Une étude réalisée chez 17 malades atteints d'hypertension sévère a mis en évidence l'efficacité du captopril (72). L'inhibiteur était prescrit à la dose de 220 mg/j et il a dû être associé à un diurétique (furosémide) ou un bêta-bloquant dans 90% et 50% des cas respectivement (fig.39).

Après 18 mois de traitement, la P.A. était normalisée parmi 80% des sujets et seulement 15% reponaient mal à cette thérapeutique alors que le taux d'échec s'élevait à 75%, avec aucun des patients normalisés, sous trithérapie standard.

4°- Activité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les hypertensions de différente étiologie

4-a) Action des inhibiteurs dans l'aldostéronisme primaire

Les inhibiteurs sont inefficaces dans l'adénome de Conn mais ils présentent un certain intérêt dans l'hyperaldostéronisme idiopathique qui reste sensible à l'injection d'angiotensine II. L'hypersensibilité de la zone glomérulée à cet octapeptide explique en partie l'hypersécrétion d'aldostérone.

Le captopril, administré à la dose 75 mg/j a fait la preuve de son efficacité parmi un nombre restreint de malades (82). Après une semaine de traitement, on constate une diminution de 20% de la P.A.M. qui respecte les modifications posturales. Les taux d'aldostérone plasmatique et urinaire diminuent de 28% mais les concentrations d'électrolytes dans ces deux compartiments ne varient pas de manière significative.

4-b) Action des inhibiteurs dans l'hypertension consécutive à une sclérodermie

La sclérodermie est une collagénose qui, outre les atteintes systémiques, se manifeste par une insuffisance rénale génératrice d' "hypertension artérielle accélérée". Les modifications de la constitution de la paroi des artérioles et des glomérules seraient responsables d'une augmentation locale de la rénine, qui en créant un cercle vicieux, favoriserait l'I.R.. Le dosage de l'A.R.P., néanmoins, ne reflète pas obligatoirement cette activité, les malades n'ayant pas tous des valeurs élevées.

Seules quelques dizaines de malades ont été traitées depuis l'apparition des inhibiteurs. Le captopril, administré de 30 à 100 mg/j pendant un an, a permis un contrôle tensionnel, l'amélioration des signes d'I.C.C et une stabilisation de la fonction rénale (83). Chez certains malades, on a même remarqué une amélioration. La poursuite du traitement, pendant 2 ou 3 ans, n'a pas donné lieu à une perte d'efficacité mais on ne constate pas de modifications au niveau des lits vasculaires autres que rénaux.

Les échecs sont d'autant moins fréquents que l'intervention thérapeutique est précoce. Il semble néanmoins que les inhibiteurs soient sans effets sur l'évolution générale de la maladie. Leur utilisation est purement symptomatique et ne fait que reculer l'échéance, la mort survenant dans un délai de 1 à 5 ans, par atteinte fonctionnelle des autres organes.

5° - Autres applications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

5-a) Dans la maladie de Reynaud

Le "phénomène de Reynaud" se caractérise par une diminution du flux sanguin dans le système vasculaire digital.

Le captopril étant vasodilatateur, a donc été prescrit chez ces malades, à la dose de 75 mg/j en trois prises et son efficacité diffère selon l'étiologie (84). Il s'est ainsi révélé inefficace chez les sujets atteints de sclérodermie car l'ischémie digitale est d'origine obstructive. Par contre, chez les sujets atteints de la "maladie de Reynaud" de nature spastique, l'intensité et la fréquence des crises sont diminuées par deux et trois, respectivement. Les améliorations apparaissent dans le premier mois et restent stables.

Les inhibiteurs semblent donc indiqués dans la "maladie de Reynaud", notamment durant la période hivernale où on constate un recrudescence des crises.

5-b) Activité dans diverses pathologies

Le captopril s'est révélé efficace à la dose de 50 mg, en 2 prises quotidiennes, chez les femmes souffrant d'œdème idiopathique. La perméabilité vasculaire augmente chez ces sujets en position orthostatique, et l'hypovolémie stimule le S.R.A. Les inhibiteurs tendent à agir à ces deux niveaux pour diminuer la surcharge pondérale constatée durant la journée.

Plusieurs études rapportent une efficacité du captopril dans le syndrome de Bartter, caractérisé par une anomalie du S.R.A., une hypokaliémie et une hypochlorémie. Les malades étant déjà en hypovolémie et insuffisants rénaux, il est préférable d'utiliser de faibles doses d'inhibiteur et l'effet, assez modeste, n'est constaté qu'après plusieurs mois.

L'intérêt des inhibiteurs dans d'autres pathologies comme la cirrhose ou l'ascite hépatique, la sarcoïdose et divers phénomènes inflammatoires reste actuellement à démontrer.

B - Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

L'intérêt du captopril dans le traitement de l'I.C.C. a été suscité dès 1979, quand on s'est aperçu que l'administration de saralazine et de téprotide permettait d'améliorer la fonction cardiaque.

1° - L'insuffisance cardiaque

1-a) Physiologie

L'insuffisance cardiaque congestive (I.C.C.) se définit comme l'impossibilité du coeur à fournir un débit cardiaque satisfaisant pour l'organisme.

Les atteintes du myocarde, au niveau du ventricule gauche entraînent une diminution de la contractibilité cardiaque et des performances de ce ventricule. Elles se manifestent par une augmentation du volume des cavités et de la pression de remplissage, une réduction de la fraction d'éjection et du débit cardiaque. Cet état pathologique se remarque particulièrement pendant le travail et les exercices sont une des méthodes de diagnostic. Les réponses à l'effort sont alors anormales car physiologiquement, on devrait constater une augmentation du débit cardiaque et de la fraction d'éjection avec peu de modifications de la pression de remplissage.

L'I.C.C. est liée à l'intensité des charges contre lesquelles le myocarde doit lutter.

La précharge contribue directement à la force de contraction cardiaque et son augmentation entraîne une élévation du volume de remplissage, une dilatation du coeur et une diminution de la vidange systolique. La post-charge, élevée, conduit à une diminution progressive du débit cardiaque (D.C.) et du volume d'éjection systolique (V.E.S.) contrairement à ce que l'on obtient chez les sujets sains.

Face à ces pressions trop importantes, le coeur a tendance à se remplir trop et à se vider peu, il augmente donc de volume. Dans ces conditions, une faible variation de diamètre équivaut à l'éjection systolique d'un volume considérable. Une tentative de diminution de la taille des ventricules nécessite, pour vaincre la post-charge, une tension pariétale très importante que le myocarde n'a pas la force de fournir; il reste donc congestionné (fig.40).

La défaillance cardiaque entraîne:

- une hypovolémie artérielle efficace qui provoque une stimulation du système nerveux sympathique entraînant une vasoconstriction artériolaire et veineuse accompagnée de tachycardie.

- cette même hypovolémie stimule aussi la macula densa entraînant une augmentation de l'activité rénine plasmatique, du taux de vasopressine et d'aldostérone sérique. La résultante est une vasoconstriction et une rétention hydrosodée au niveau rénal.

L'augmentation des résistances périphériques mobilise la masse sanguine vers le centre et augmente la pré- et la post-charge. L'expansion du volume plasmatique caractéristique favorise la congestion et le cercle vicieux est ainsi entretenu.

1-b) Evaluation de l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Les valeurs des paramètres cardiovasculaires sont obtenues après cathétérisation (sonde Swan-Ganz); le débit est mesuré par thermodilution après injection d'une solution saline froide et les volumes des cavités cardiaques sont estimés par échocardiographie et par ventriculographie isotopique.

L'insuffisance cardiaque est classée par le New York Heart Association (N.Y.H.A.) selon le degré et la sévérité de l'affection (tab.14). On suit l'évolution de cet indice durant le traitement et la symptomatologie clinique (orthopnée, oedème, asthénie...).

La tolérance à l'effort est mesuré pendant des épreuves physiques sur une bicyclette ergométrique ou un tapis roulant.

2° - Effets hémodynamiques généraux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Après administration d'une dose unique de 25 à 100 mg de captopril ou de 5 à 20 mg d'énalapril chez des patients atteints d'I.C.C. instable au traitement digitalo-diurétique, on observe une amélioration des symptômes fonctionnels et des paramètres hémodynamiques (tab.15).

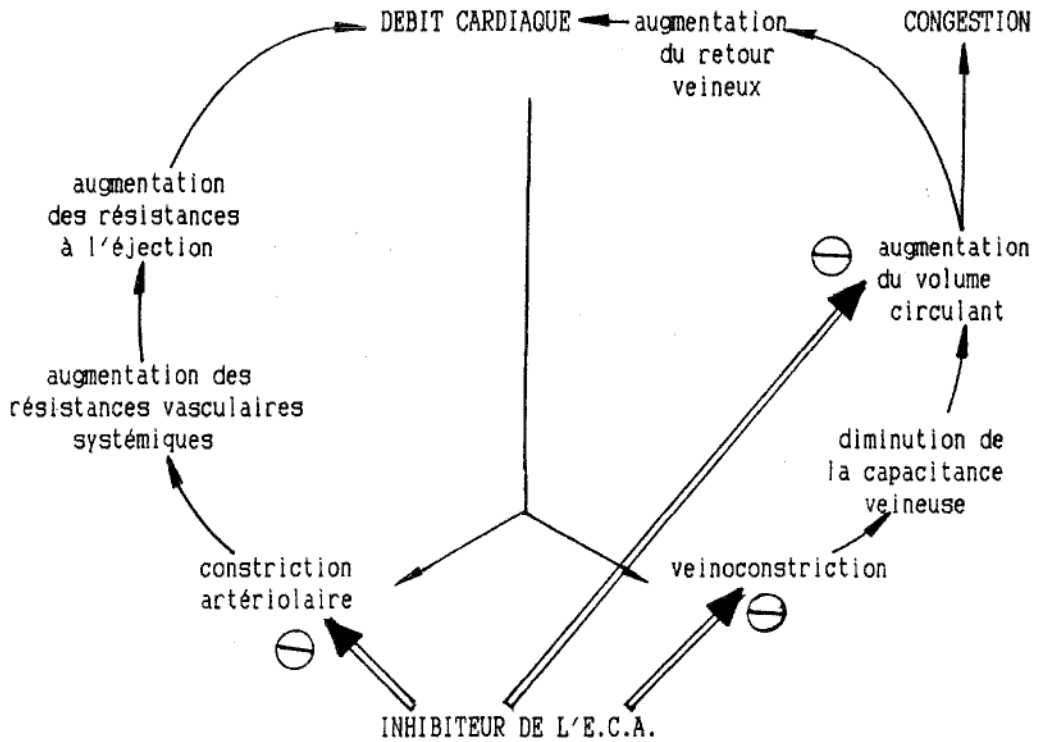


fig.40: Mode d'action des inhibiteurs sur le cycle de l'insuffisance cardiaque.

tab.14: Classification fonctionnelle des cardiopathies (N.Y.H.A.)

Classe I:	Pas de limitation de la capacité physique; l'activité usuelle ne cause aucune fatigue, dyspnée, palpitations ou douleur angineuse.
Classe II:	Diminution légère de la capacité physique; aucun symptôme au repos, mais l'activité physique usuelle cause de la fatigue, des palpitations de la dyspnée ou des douleurs angineuses.
Classe III:	Diminution importante de la capacité physique; aucun symptôme au repos, mais une activité physique réduite cause de la fatigue, des palpitations de la dyspnée ou des douleurs angineuses.
Classe IV:	Incapacité totale d'exercer une activité physique même réduite; le patient a des symptômes même au repos et la moindre activité physique les aggrave.

La diminution de la précharge se caractérise par une réduction de la pression auriculaire (-20% à -50%) pour le coeur droit, d'une part et de la pression pulmonaire (-20% à -50%) dans les capillaires veineux pour le coeur gauche, d'autre part. Ces modifications de pression constituent la première manifestation de l'activité des inhibiteurs car elles apparaissent 30 min et 3 h après administration de captopril et d'énalapril respectivement. Elles résultent d'une amélioration de la vidange ventriculaire gauche bien qu'il existe une action veinodilatatrice par l'intermédiaire du système sympathique ou localement par modification des taux de bradykinine et de prostaglandines.

La diminution de la pression veineuse des capillaires pulmonaires est toujours accompagnée, en outre, d'une élévation du V.E.S. car l'abaissement de la précharge diminue la tension pariétale et permet une contraction plus tonique du myocarde.

Les fonctions ventriculaires gauche et droite sont améliorées avec la réduction des résistances systémiques vasculaires (-15% à -35%) 30 à 150 min et 4 à 8 h plus tard respectivement pour le captopril et l'énalapril. Les résistances pulmonaires chutent (-20%) corrélativement à la pression artérielle pulmonaire (-25%) mais les résistances artériolaires pulmonaires ne sont pas modifiées.

Les inhibiteurs diminuent donc la post-charge en améliorant la circulation au niveau pulmonaire et systémique et ceci corrélativement à la baisse du taux d'angiotensine II sérique.

La diminution de la pré- et post-charge permet une augmentation du volume d'éjection systolique (+16%) se traduisant par une élévation du débit ou de l'index cardiaque (+20% à +30%). Cet effet est cependant très modeste après une seule administration d'énalapril. L'énalapril diffère du captopril par ses délais d'action qui nécessitent plusieurs jours avant de constater une franche amélioration des paramètres hémodynamiques.

L'implication du système sympathique dans l'I.C.C. est démontrée par la diminution du taux de noradrénaline (-20%) plasmatique mais les autres catécholamines ne sont pas affectées. L'hyperaldostéronémie, qui contribue en partie à l'I.C.C. est diminuée aussi de manière importante.

Au niveau cardiaque, une réduction significative de la fréquence des pulsations (-5% à -7%) est observée, en dépit de la baisse de P.A. moyenne (-10% à -20%).

n	P.A.M. (mm Hg)			P.A.D. (mm Hg)			P.P.C.V. (mm Hg)			R.P. (dynes.sec.cm ⁻⁵)			F.C. (btt/mn)			D.C. ou I.C. (l/mn ou l/mm.m2)			R.S.V. (dynes.s.cm ⁻³)			P.A.P. (mm Hg)			
	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	avant	après	Δ%	
Enalapril																									
(85)	9	83	77	-7%	14	7	-50%	28	22	-21%	875	697	-20%	84	79	-6%	2,1	2,5	19%	1543	1321	-14%	38	34	-11%
(33)	7			-10%																					
(33)	8			-9%																					
(33)	12																								
(33)	18																								
Captopril																									
(86)	19	77	66	-14%	6	3	-50%	22	15	-32%	770	529	-31%	82	78	-5%	2	2,4	20%	1630	1233	-24%	33	26	-21%
(87)	10	87	76	-13%	5,5	1,9	-65%	21	11	-48%				83	70	-16%	3,8	5	32%	1857	1202	-35%	31	18	-42%
(88)	10	95	72	-24%										78	73	-6%	2,8	3	7%				26	17	-35%
(89)	18	91	73	-20%	11	9	-18%	25	15	-40%	327	297	-9%	88	82	-7%	1,7	2,1	24%	2022	1315	-35%	37	31	-16%
P.A.M: pression artérielle moyenne												P.A.D: pression auriculaire droite													
P.P.C.V: pression pulmonaire capillaire veineux												R.A.P: résistance pulmonaire													
F.C: fréquence cardiaque												D.C. ou I.C.: débit ou index cardiaques													
R.S.V: résistances systémiques vasculaires												P.A.P: pression artérielle pulmonaire													

tab.15: Modification des paramètres hémodynamiques et cardiovasculaires de l'insuffisance cardiaque après administration d'inhibiteur.

Cet effet se retrouve de façon plus prononcée à long terme et il est la conséquence de l'amélioration de l'équilibre hémodynamique des patients et de la réduction concomitante de l'activité sympathique.

Après plusieurs mois de traitement, les effets hémodynamiques progressent encore puis se stabilisent. La masse sanguine est mieux répartie dans le système vasculaire périphérique et le coeur, moins sollicité, va donc diminuer de volume. Le diamètre ventriculaire gauche est ainsi nettement réduit (-10%) pendant la diastole et la systole. Ces effets, en termes de consommation énergétique du myocarde, sont bénéfiques.

Au niveau clinique, on constate une amélioration des symptômes: la dyspnée, la toux, et les râles s'atténuent, l'hépatomégalie et les oedèmes s'effacent. La durée aux exercices est allongée et la majorité des patients passe à un classement inférieur sur l'échelle du N.Y.H.A.. L'évaluation subjective des patients est dans la plupart des cas favorable à un traitement par un inhibiteur par rapport aux effets placebo.

3° - Redistribution régionale des flux sanguin (90)

Après une prise unique d'inhibiteur, les résistances vasculaires et le flux sanguin dans l'avant-bras sont identiques chez l'I.C.C. alors que chez l'individu sain, on constate une diminution de ces résistances et une augmentation du débit sanguin (fig.41). Le flux hépatique, évalué par la clairance au vert d'indocyanine, est deux fois inférieur à la normale et n'est pas augmenté après inhibition de l'E.C.A. (fig.42). Ces deux exemples suggèrent que la vasoconstriction dans les membres et le foie met en jeu d'autres mécanismes que le S.R.A.. On constate aussi que les résistances artériolaires pulmonaires ne diminuent pas contrairement aux résistances systémiques. Ainsi la redistribution du flux sanguin au niveau régional est la conséquence d'une vasodilatation sélective sous l'action du captopril.

Cette nouvelle répartition de la masse sanguine profite à certains organes comme le coeur et les reins, très sensibles à l'activité du S.R.A.. Le flux sanguin rénal est ainsi considérablement augmenté (+60%) chez l'I.C.C.. La cause principale de cette amélioration est une diminution des résistances périphériques rénales (-29%) et une augmentation du D.C..

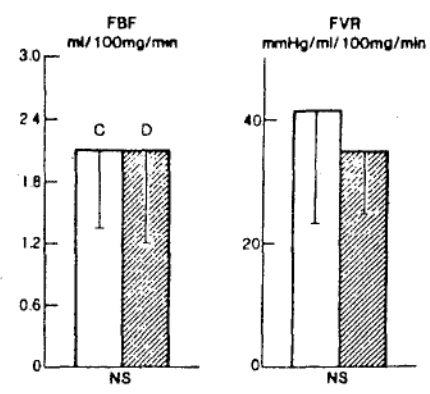


fig.41: Modifications non significatives du flux (FBF) et des résistances (FVR) vasculaires de l'avant-bras, avant et après administration de captopril à 19 sujets insuffisant cardiaque.

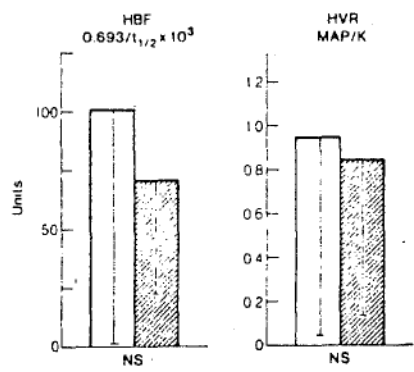


fig.42: Modifications non significatives du flux (HBF) et des résistances (HVR) vasculaires hépatiques, avant et après administration de captopril à 19 sujets insuffisant cardiaque.

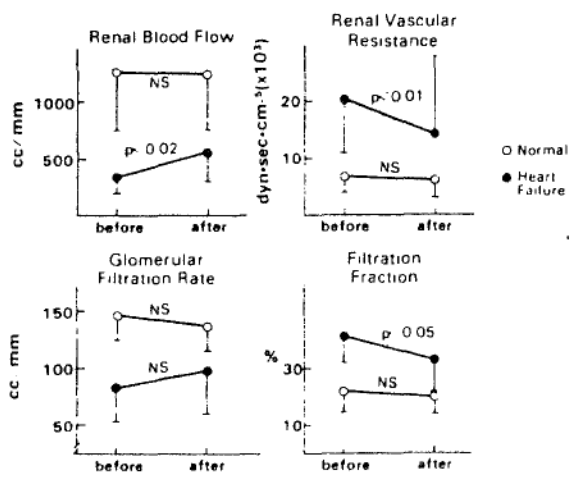


fig.43: Flux sanguin et résistance vasculaire rénale, filtration glomérulaire et fraction de filtration, avant et après administration de captopril à 9 sujets insuffisant cardiaque (●); comparaison avec des sujets sains (○).

Les reins consomment une plus grande proportion de sang d'origine cardiaque (en moyenne 14% contre 10% auparavant et 20% chez le sujet sain) et on obtient rarement cet effet avec les cardiotoniques ou les vasodilatateurs. Paradoxalement, cette amélioration de la perfusion rénale ne s'accompagne pas d'une modification de la filtration glomérulaire. La diminution de la pression hydrostatique, parallèlement à la baisse de P.A., bien que compensée par une augmentation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire, n'est pas favorable à une augmentation de la filtration (fig.43). Une meilleure irrigation rénale contribue à maintenir les progrès de l'hémodynamique générale en interrompant le cercle vicieux ischémie-vasoconstriction-I.C.C..

Au niveau cardiaque, les résistances vasculaires coronaires ne sont pas affectées par les inhibiteurs, probablement parce qu'elles sont déjà inférieures à celles des sujets sains. Le débit coronaire reste inchangé et l'amélioration du métabolisme du myocarde résulte plus d'une diminution de la consommation en oxygène que des modifications vasculaires locales.

Les inhibiteurs ne détournent pas la circulation cérébrale malgré la baisse de P.A. chez l'insuffisant cardiaque (91). Des études à l'aide du ^{133}Xe , ont montré au contraire que le flux sanguin cérébral, diminué pathologiquement, est restauré après quelques jours de traitement. Cette propriété a pour conséquence de diminuer les malaises dus à l'hypotension que l'on observe fréquemment avec les vasodilatateurs. On ne connaît pas actuellement le mécanisme exact de cette amélioration.

4° - Efficacité dans les différentes insuffisances cardiaques

L'activité du captopril est variable selon l'étiologie de l'I.C.C..

Dans l'I.C.C. secondaire à une cardiomyopathie, les effets de l'inhibiteur sont moins prononcés. La réduction de la taille du coeur est moins importante, probablement parce que le myocarde conserve une certaine rigidité. Le captopril, contrairement à d'autres thérapeutiques, empêche l'aggravation de l'I.C.C., mais il est inefficace sur la progression d'une I.C.C. consécutive à des lésions myocardiques.

Chez les patients atteints d'I.C.C. secondaire à une pathologie valvulaire comme l'insuffisance mitrale ou aortique, la réduction du gradient de pression systolique appliquée sur la valvule mitrale, et diastolique sur la

valvule aortique entraîne une diminution du reflux. Le volume résiduel ventriculaire en fin de diastole est réduit et la surface valvulaire est diminuée ce qui augmente son efficacité.

L'amélioration de l'hémodynamique dans une I.C.C. secondaire à une hypertension ou à une insuffisance coronarienne est qualitativement inférieure à celle d'une insuffisance valvulaire mais supérieure à celle d'une myocardiopathie. La baisse de la P.A., si elle semble avoir un effet pervers sur la perfusion du myocarde, n'augmente pas le risque d'ischémie car le travail cardiaque diminue parallèlement et le coeur nécessite moins d'oxygène.

Les inhibiteurs de l'E.C.A. sont peu efficaces dans l'I.C.C. résultant d'une hypertension pulmonaire car le S.R.A. n'a qu'un rôle limité dans cette pathologie.

La mortalité chez les insuffisants cardiaques, même si elle fait suite à un accident paroxystique (oedème aigu du poumon; infarctus, crise asthmatiforme) ou à une aggravation progressive (coeur pulmonaire chronique, cirrhose), peut être aussi la conséquence d'une arythmie ventriculaire. Le captopril et l'énalapril diminuent les foyers ectopiques ventriculaires et on a constaté une augmentation de l'espérance de vie chez les sujets traités par rapport à l'administration de placebo.

VI. TOLERANCE, INDICATIONS, PRESCRIPTION et DELIVRANCE

A - Tolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion

1° - Evaluation des effets indésirables

L'expérience initiale avec le captopril avait montré une incidence assez importante d'effets secondaires, souvent sérieux, qui étaient dus à l'origine aux posologies excessives, employées alors pour obtenir un effet thérapeutique maximal. L'adoption de faibles posologies, compte tenu d'une meilleure connaissance actuelle du potentiel antihypertenseur, a permis de réduire leurs fréquences.

L'apparition des effets indésirables dépend du type de malade traité car ils sont beaucoup plus fréquents chez les hypertensions compliquées (insuffisants rénaux, collagénose vasculaire, malades polymédicamentés ou recevant des médicaments cytotoxiques ou immunosuppresseurs) ; les accidents graves ne surviennent, en outre que dans cette population à risque. Les résultats collectés aux cours des différentes enquêtes doivent être comparés avec prudence car le captopril a été plus souvent employé parmi cette population alors que l'énalapril a été prescrit en majorité sur des sujets au terrain moins fragile.

Ces effets peuvent être regroupés en deux catégories: ceux associés à l'activité pharmacologique et ceux qui n'en sont pas la conséquence.

1-a) Les effets indésirables d'origine pharmacologique.

Ce groupe comprend des effets communs à tous les inhibiteurs.

a.1) Les troubles cardiovasculaires

Au niveau vasculaire, on a constaté des hypotensions qui se manifestent par des malaises, vertiges, troubles visuels chez 5% à 6% des malades (91). En fait, elles ne sont réellement la cause de ce tableau que chez 2,5% des sujets traités par le captopril ou l'énalapril (43). Ces symptômes sont souvent modérés, transitoires et ils apparaissent après la première prise (64). Ils nécessitent rarement un remplissage volémique ou un alitement et ils sont aisément corrigés s'ils sont induits par l'énalapril, en raison de sa pharmacocinétique (51).

Leur fréquence est importante chez les malades atteints d'H.T.A. réno-vasculaire ou chez les sujets en déplétion hydrique ou sodée après un régime, une dialyse ou une thérapeutique à base de diurétique. Dans ces conditions, où l'activité du système rénine-angiotensine est importante, une puissante inhibition entraîne cette chute tensionnelle.

Au niveau vasculaire périphérique, les inhibiteurs auraient tendance à favoriser la survenue de "syndrome de Reynaud" chez les personnes atteintes de collagénose alors qu'ils seraient utiles dans le traitement de la "maladie de Reynaud" essentielle (72,78).

Sur un plan cardiaque, les effets indésirables sont exceptionnels et se limitent à quelques cas de tachycardie (72,92).

a.2) Les troubles de la fonction rénale

Les effets indésirables rénaux sont de trois types: protéinurie, glomérulopathie et insuffisance rénale (92).

Une protéinurie supérieure à 1g/24h est retrouvée chez 0,5% à 1,5% des sujets. Les données de la littérature sont contradictoires car, parmi les inhibiteurs, l'un serait deux fois moins incriminé que l'autre et réciproquement selon les études (43,56). Cet effet apparaît au bout de 3 à 9 mois de traitement continu. Il diminue spontanément à l'arrêt du traitement par le captopril chez à peu près 75% des patients (43) et il est dû à l'inhibition intra-rénale de l'E.C.A. L'incidence assez faible de la protéinurie induite par le captopril par rapport à celle due à la pénicillillamine qui s'élève à 25% des malades, ne permet pas de mettre en cause le groupement sulfhydryle (43).

La protéinurie fait partie du syndrome néphrotique dans un quart des cas, sous captopril. Des dépôts denses extra-membraneux de nature immuno-allergique évoquent une glomérulonéphrite membraneuse dans quelques cas (72), mais l'imputation au captopril est malaisée car la néphrite préexiste souvent de manière sub-clinique parmi la population d'hypertendus.

Aucun de ces syndromes n'a été décrit sous énalapril (56).

Une augmentation modérée de la créatinémie a été observée chez 0,6% des patients traités par énalapril, soit deux fois plus qu'avec les autres antihypertenseurs (56). Cette augmentation semble cependant générale

avec l'utilisation du captopril parmi les sujets dont la filtration glomérulaire est correcte mais la créatinémie n'atteint pas des valeurs pathologiques (91).

Toutes posologies confondues, chez les malades ayant une créatinémie supérieure à 15 mg/l, annonçant une insuffisance rénale, on a constaté paradoxalement une augmentation de la filtration glomérulaire. La détérioration de la fonction rénale à long-terme aurait commencé pour la majorité des sujets avant le traitement aux inhibiteurs. Chez les sujets atteints d'hypertension réno-vasculaire, ces effets apparaissent rapidement dans les premières semaines après l'instauration du traitement. L'insuffisance rénale est alors oligo- ou anurique ou à diurèse conservée (92). Quelques cas d'azotémie ont même été dénombrés parmi une dizaine de patients, affectés d'une pathologie rénale bilatérale, dont la plupart recevaient un complément thérapeutique à base de diurétique. On évalue, dans cette population, à 25% la proportion de patients atteints de ces complications sous inhibiteurs (33). L'arrêt du traitement ou la diminution de la posologie entraîne alors une régression de l'insuffisance rénale.

Les origines de cette altération de la filtration glomérulaire sur ces terrains particulièrement sensibles sont de deux sortes. On soupçonne une diminution de la pression de perfusion du rein mais surtout, une vasodilatation de l'artériole afférente au glomérule qui diminue la pression de filtration et limite l'autorégulation des flux sanguins au sein de l'organe (33,92).

1-b) Les effets indésirables d'origine allergique

b.1) Les effets cutanés

Les manifestations d'hypersensibilité cutanée apparaissent généralement durant les premières semaines et sont les effets secondaires les plus fréquemment rapportés au captopril. Elles se présentent sous forme de réactions peu spécifiques et la plupart du temps prennent l'aspect de rash (92).

Les rash cutanés sont parfois fébriles et s'accompagnent de prurit et d'une hyperéosinophilie; ils débutent principalement par le tronc. Leurs aspects sont variables: c'est un exanthème dans la majorité des cas, mais ils

peuvent prendre des formes maculo-papuleuses, hémorragiques ou morbillieuses.

Ces manifestations sont retrouvées chez 4% à 7% des patients traités au captopril (91) et chez 1,2% de ceux recevant de l'énalapril, soit respectivement dix et deux fois plus fréquemment que le groupe placebo (56). L'incidence de cet effet est à peine plus élevée pour l'énalapril en comparaison avec les autres antihypertenseurs.

L'arrêt du traitement s'impose chez 1,5% à 5% des sujets selon la dose de captopril et chez 0,3% des malades recevant de l'énalapril. La majorité des patients ont continué leur traitement et les symptômes cutanés ont regressé spontanément. L'absence d'amélioration, l'association à une hyperéosinophilie ou une anémie hémolytique à test de Coombs positif, suggèrent néanmoins la substitution du captopril par l'énalapril (43).

D'autres effets cutanés plus graves ont été observés, à type d'érythrodermie exfoliative, d'éruption vésiculo-bulleuse, de pemphigus ou de syndrome de Stevens-Johnson, dans des conditions particulières.

De rares cas d'angioedème de la face et des muqueuses ont été décrits ainsi que quelques troubles des phanères (alopécie réversible, oncholyse).

b.2) Les troubles gustatifs

Ces troubles sont présents parmi 0,5% et 3-7% des malades, pour le captopril et l'énalapril respectivement (56). L'énalapril n'induit pas plus de dysgueusie que les autres antihypertenseurs. L'arrêt du traitement chez moins de 1% des patients n'a eu lieu qu'avec le captopril (91).

Ce phénomène reste en général passager et sans conséquences. Il se manifeste plus par une modification que par une perte de la sensibilité gustative sous forme d'une persistance d'un goût métallique ou salé, bien que des sensations de brûlure aient été rapportées. Certains auteurs pensent que le groupement thiol du captopril majorerait chez les sujets touchés, un déficit en zinc préexistant sans manifestations cliniques.

b.3) Les troubles hématologiques

Une neutropénie constitue l'effet indésirable le plus grave des inhibiteurs et elle n'a été constatée que chez quelques sujets (0,04% à 0,06%). Sa fréquence est liée au terrain et elle est assez élevée parmi les malades

atteints d'hypertension rénovasculaire (0,4%) ou de collagénose vasculaire (7%) (43).

Le nombre de patients touchés étant assez restreint, la différence d'incidence entre le captopril et l'énalapril ne permet pas d'attribuer cet effet à une molécule propre. La notion même de terrain particulier ou la prescription en association, rendent cette imputation difficile à démontrer. Le remplacement du captopril par l'énalapril dans ces conditions est parfois un échec ce qui suggérerait que les inhibiteurs ont des effets communs au niveau médullaire.

La neutropénie se développe dans les 3 mois après le début du traitement et impose son arrêt. La valeur limite définie aux U.S.A. est de 300 polynucléaires neutrophiles par mm^3 , mais la découverte d'une neutropénie aussi importante reste exceptionnelle. La neutropénie, quand elle est mise en évidence, est souvent qualifiée de modérée (1000 à 2500 éléments/ mm^3) (56).

En ce qui concerne la lignée rouge, un cas d'anémie normocytaire normochrome a été décrit dans une étude où le captopril était prescrit à 400 mg/j.

b.4) Les effets hépatiques

Plus d'une dizaine de cas d'atteinte hépatique due au captopril ont été répertoriés. Ces manifestations hépatiques sont, soit des cholestases, en majorité, soit des cytolyses ou des hépatites mixtes. Le délai d'apparition est variable de 1 à 8 semaines (mais peut atteindre plusieurs mois), pour des posologies allant de 25 à plus de 400 mg/j. Les effets hépatiques s'accompagnent de troubles précédemment cités et l'évolution est en principe favorable à l'arrêt du traitement.

Ces effets se semblent pas s'être manifestés avec l'énalapril.

1-c) Les effets indésirables divers

Les effets neurologiques indésirables sont représentés par des paresthésies des mains, des syndromes confusionnels à l'instauration du traitement chez les sujets ascitiques ainsi que des dystonies. Toutefois aucune insomnie, ni syndrome dépressif n'a été signalé jusqu'à présent. Des cas de céphalées, apparues 1 à 2 jours après le début du traitement, ayant motivé l'arrêt, pourraient être imputés au captopril.

Des atteintes des séreuses, touchant la plèvre, le péricarde ou les gaines tendineuses ont été relevées, ainsi que des manifestations buccales à type d'ulcération ou de stomatite.

Les troubles digestifs sont rapportés avec une fréquence de 2 à 4% pour le captopril et il s'agit principalement de douleurs abdominales, d'épigastries, de nausées et d'anorexie.

Des manifestations d'hypersensibilité au niveau du système respiratoire peuvent être responsables de toux irritative ou de rhinites qui persistent même en changeant d'inhibiteur. De rares cas de bronchospasme ont été signalés et tous ces effets disparaissent immédiatement à l'arrêt de la thérapeutique (72).

En conclusion, les données indiquent que l'absence du groupe sulfhydryle dans l'énalapril, contrairement au captopril, ne confère pas à l'énalapril un profil d'innocuité nettement supérieur. Tant que la démonstration de la meilleure tolérance de l'énalapril n'est pas faite chez des malades considérés comme à haut risque, les effets secondaires avec le captopril ne peuvent être attribués au groupe sulfhydryle.

2° - Qualités des inhibiteurs vis à vis des autres antihypertenseurs

Les effets adverses induits par les inhibiteurs sont souvent de nature différente de ceux rencontrés avec les autres antihypertenseurs. Ainsi, l'asthénie, les troubles sexuels, les bronchospasmes ou les dépressions du système nerveux central semblent inexistantes. Les troubles métaboliques tels que hypokaliémie, hyperuricémie, hypercholestérolémie et intolérance hydrocarbonée n'ont pas été mis en évidence chez les sujets traités.

La faible incidence des effets adverses est d'autant plus importante que cette classe d'antihypertenseur est utilisée, non seulement dans l'H.T.A. sévère mais aussi légère et modérée. Les sujets s'estiment alors généralement bien portants ou ne souffrent que de symptômes mineurs ou intermittents. Ils comprennent donc difficilement l'intérêt d'un traitement susceptible d'entraîner des effets secondaires et d'altérer leur qualité de vie. Cette qualité des inhibiteurs est l'un des principaux arguments invoqués lors de leur prescription.

B - Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs

La prescription concomitante de diurétiques épargnant le potassium ou de sels de potassium avec les inhibiteurs est à proscrire étant donné le risque d'hyperkaliémie encouru.

L'association à d'autres thérapeutiques leucopéniantes est à éviter bien qu'il n'ait pas été possible de mettre en évidence une synergie de ces médicaments dans le déclenchement d'une neutropénie (azathioprine, cimétidine, allopurinol en particulier) (6).

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase tels que l'indométacine s'opposent aux effets antihypertenseurs du captopril et de l'énalapril.

Des troubles neurologiques et des cas de neuropathie ont été signalés lors d'association avec la cimétidine.

L'utilisation d'autres antihypertenseurs, hormis le fait qu'ils majorent la baisse tensionnelle, ne posent pas de problème particulier. L'administration de doses uniques de propranolol avec l'énalapril entraîne cependant, une légère augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie du bêta-bloquant et une réduction statistiquement significative, mais sans conséquence clinique, de l'absorption de l'inhibiteur. Dans les mêmes conditions, le furosémide avec l'énalapril a sa biodisponibilité diminuée, mais de manière négligeable.

Aucune interaction avec la digoxine et la warfarine a été mise en évidence.

Les inhibiteurs ne doivent pas être pris en même temps que les antiacides surtout le captopril qui a alors sa biodisponibilité diminuée de presque la moitié par suite de l'augmentation du pH gastrique favorisant l'ionisation de la molécule; la présence d'aluminium formerait des sels insolubles mal absorbés.

Enfin la possibilité d'interactions au niveau hépatique pendant l'hydrolyse de la prodrogue en molécule active n'est pas à exclure; l'influence des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques reste à évaluer.

C - Contre-indications absolues et relatives

Les inhibiteurs ne présentent aucune contre-indication absolue en dehors d'une allergie connue à ces médicaments.

Les patients atteints d'insuffisance rénale, de collagénose vasculaire, de désordres immunologiques ou recevant des médicaments

immunosuppresseurs ou à potentialité leucopéniante constituent une population à haut risque qui nécessite une surveillance clinique et biologique régulière en début de traitement.

L'innocuité des inhibiteurs chez la femme enceinte n'a pas encore été établie de façon certaine.

Des effets foeto-toxiques sont apparus chez le lapin et la brebis mais non pas chez le hamster et le rat. Chez la femme, certaines observations rapportent des malformations (membres, crâne) et des cas d'hypotension réfractaire et d'anurie chez des nouveau-nés de mères ayant consommé du captopril et d'autres antihypertenseurs pendant leur grossesse.

En l'absence d'études épidémiologiques formelles, les inhibiteurs n'apparaissent pas être des antihypertenseurs de première intention chez la femme enceinte.

La prudence reste de règle chez la femme allaitant, l'effet chez le nourrisson des doses minimales passant dans le lait maternel (1% des concentrations sériques pour le captopril) n'ayant pas été déterminé.

L'utilisation des inhibiteurs chez l'enfant est exceptionnelle car les données de la littérature ne font pas mention de telles prescriptions. Une tentative a cependant été couronnée de succès avec l'introduction du captopril dans le traitement de l'H.T.A. après transplantation rénale.

D - Indications des inhibiteurs

Elles sont actuellement limitées à l'H.T.A. et à I.C.C.

Les inhibiteurs de l'E.C.A. peuvent être considérés comme des médicaments de première intention bien que ses effets indésirables au niveau rénal, créent une certaine méfiance des praticiens.

Un traitement aux inhibiteurs est une alternative en cas de résistance aux thérapies conventionnelles ou en cas d'intolérance au traitement précédent.

1° - L'hypertension essentielle

Ce fut la première indication des inhibiteurs qui sont actifs quelle que soit la sévérité de l'H.T.A., le profil rénine-angiotensine et l'âge (56). Les sujets âgés ou à A.R.P. basse nécessitent néanmoins des posologies plus élevées.

2° - L'hypertension rénovasculaire

Le traitement à base d'inhibiteur intervient à différents moments:

- à titre préopératoire en attendant les résultats des différents tests et explorations
- à titre de recours en cas d'impossibilité ou d'échec du traitement chirurgical ou de l'angioplastie transluminale
- afin de sursoir à ces interventions pour les réaliser dans de meilleures conditions.

3° - L'insuffisance cardiaque congestive

Les inhibiteurs sont préconisés quand l'I.C.C. ne répond plus suffisamment au traitement digitalo-diurétique, ils sont alors prescrits en complément de cette thérapeutique.

Captopril et énalapril ont prouvé leur efficacité dans:

- l'I.C.C. secondaire à une H.T.A.
- l'I.C.C. secondaire à une insuffisance coronarienne
- l'I.C.C. secondaire à une insuffisance valvulaire
- l'I.C.C. secondaire à une myocardiopathie

Ils sont peu actifs dans l'I.C.C. résultant d'une hypertension artérielle pulmonaire.

4° - Pourquoi choisir un inhibiteur de l'enzyme de conversion ?

Le choix d'un inhibiteur de l'E.C.A. se fait en fonction des critères suivants:

- ils diminuent la P.A. efficacement chez la plupart des malades
- ils n'induisent pas de rétention hydrosodée
- les systèmes de compensation neurohormonaux qui ont tendance à diminuer l'efficacité à long terme des antihypertenseurs ne sont pas activés
- la veinodilatation modérée empêche une augmentation importante du D.C. mais est insuffisante pour entraîner une hypotension orthostatique
- l'hémodynamique intrarénale est bénéfique bien qu'une baisse importante de P.A. entraînerait une diminution de la fonction rénale

- la répartition des flux sanguins ne se fait pas au détriment des organes vitaux
- au contraire d'une majorité de vasodilatateurs, l'addition de diurétique, sympatholytique ou bêta-bloquant n'est pas nécessaire pour maintenir l'efficacité des inhibiteurs de l'A.C.E. ou pour diminuer leurs effets secondaires, d'autant qu'ils sont administrés à des patients moyennement hypertendus.

E - Prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

1° - Epidémiologie d'intervention:

L'analyse des essais thérapeutiques de grande envergure lancés il y a une dizaine d'années, démontre que le traitement antihypertenseur, non seulement abaisse la T.A. mais aussi augmente l'espérance de vie du patient.

Le traitement de l'H.T.A. sévère a mis rapidement en évidence une réduction spectaculaire du taux de complications mécaniques (accidents vasculaires cérébraux et insuffisance cardiaque) sans abaisser la fréquence des complications athéromateuses. Si toutes les enquêtes s'accordent pour reconnaître une diminution notable des décès cérébro-vasculaires dans l'H.T.A. modérée traitée, la démonstration est nettement moins convaincante en matière de mortalité coronarienne: la baisse est rarement importante et significative.

L'introduction d'une nouvelle classe d'antihypertenseurs comme les inhibiteurs de l'E.C.A. permet d'espérer une amélioration du pronostic cardiovasculaire. La quasi absence de troubles métaboliques responsables d'arythmie et d'élévation des lipides sanguins ainsi que l'amélioration de la compliance des grosses artères seraient probablement bénéfiques.

Aucune étude n'a cependant fait la preuve d'une amélioration de la morbidité à long terme avec l'utilisation des inhibiteurs.

2° - Complément indispensable du traitement: les regles
hygiéno-diététiques

Elles doivent être préconisées à l'instauration du traitement comme pour tout antihypertenseur, à savoir:

- un régime alimentaire équilibré et hypocalorique chez l'obèse
- la correction des hyperlipidémies et des troubles glucidiques
- la suppression du tabac, de l'alcool et, éventuellement, une limitation du volume de café ingéré quotidiennement
- un régime hyposodé qui reste très controversé mais qui augmente l'efficacité des inhibiteurs. Il est toutefois à éviter chez les sujets âgés.
- la reprise d'une activité physique chez les sujets sédentaires hypertendus (la pratique du sport est possible si la P.A. est stabilisée par les inhibiteurs)
- le repos physique et émotionnel chez les insuffisants cardiaques en fonction du degré de la cardiopathie.

3° - Posologie

3-a) Dans l'hypertension artérielle

La prescription des inhibiteurs nécessite préalablement un bilan électrolytique (natrémie, kaliémie) ainsi qu'une appréciation de la fonction rénale (clairance à la créatinémie) et médullaire (hémogramme).

Comme pour toute instauration d'un traitement à visé antihypertensive, l'hospitalisation du patient est conseillée car elle permet une meilleure évaluation et donc adaptation de la posologie au degré de l'H.T.A.

a.1) Le captopril

La posologie initiale recommandée est de 25 mg de captopril deux fois par jour: 1 heure avant ou 2 h après le repas, au lever et au coucher. De rares cas d'H.T.A orthostatique surviennent à la première dose (dès 6,5 mg) mais dans la majorité des études, cet effet indésirable n'a pas été observé, même avec des posologie importantes.

Après une à deux semaines de traitement, en fonction de la réponse observée, on double la dose pour obtenir un meilleur contrôle tensionnel.

Les H.T.A. légères à modérées nécessitent des posologies allant de 50 à 150 mg. On a cependant constaté que 150 mg quotidiennement n'apportait pas d'amélioration par rapport à des doses deux fois plus faibles, quand la T.A. tendait à se normaliser (66).

Des posologies plus importantes, de l'ordre de 200 à 400 mg/j, peuvent être prescrites dans le cas d'H.T.A. sévère; il a été souvent possible de réduire progressivement la dose après quelques mois, quand l'inhibiteur se montrait efficace. En administrant plus de 150 mg/j, on expose le malade à des effets secondaires plus fréquents et une association doit être envisagée. Les doses de 400 à 1000 mg/j qui étaient couramment employées au début des années 80., n'ont plus aucune raison d'être prescrites car le gain d'efficacité est souvent discutable et s'obtenait au prix de nombreux effets indésirables.

La fréquence des prises du captopril, initialement fixée à trois par jour lors de sa mise sur le marché, a été remise en question par le Vétéran Administration Medical Research Service, il y a cinq ans (66). Une étude portant sur 475 sujets moyennement hypertendus a montré que le captopril était aussi efficace avec deux administrations quotidiennes. D'autres travaux menés actuellement tendent à prouver que le captopril peut être aussi bien administré en une prise quotidienne qu'en deux (J.M.Mallion du C.H.U.Grenoble). Ces résultats, étonnants à première vue, étant donnée la pharmacocinétique (pic plasmatique 1 h après, demi-vie de 1 h 30 mn à 2 h) s'expliquent sans doute par la présence de métabolites disulfurés du captopril; ils ont en effet, une demi-vie qui dépasse les 12 h et constituent une forme de réserve.

La baisse tensionnelle est maximale pendant les 2 à 4 premières semaines suivant le début du traitement et elle ne se stabilise que vers le deuxième ou troisième mois et parfois plus si les dosages employés sont faibles.

a.2) L'énalapril

La posologie recommandée est de 5 à 40 mg par jour, en une ou deux prises, indifféremment, avant, pendant ou après le repas.

On commence généralement par une prise de 10 mg, chez les patients à fonction rénale normale. L'énalapril commence à abaisser la tension 1 h après, son effet est maximal 4 à 6 h et persiste pendant 24 h. En fonction des résultats tensionnels, la dose peut être augmentée, mais il est préférable de continuer à la même posologie avant de la doubler. La

demi-vie de l'énalapril étant de 30 h, une augmentation rapide des doses quotidiennes risque d'entraîner une hypotension, après une période d'accumulation.

La posologie habituelle est par la suite de 20 mg/j et l'équilibre tensionnel est obtenu dans un délai de 3 semaines.

a.3) Associations

L'association est d'autant plus nécessaire que l'H.T.A. est sévère et donc résistante aux inhibiteurs. Un régime désodé peut se révéler très efficace dans ce contexte.

a.3.1) Avec le diurétiques hypokaliémiants:

C'est l'une des associations les plus logiques et très fréquemment conseillée quand le contrôle tensionnel est insuffisant car elle est efficace dans plus de 85% des cas d'H.T.A. moyenne.

L'utilisation concomittante de diurétique et d'inhibiteur permet de diminuer la T.A. avec des doses plus faibles que celles nécessaires, en monothérapie, pour chaque antihypertenseur. Il semble aussi que la synergie d'association puisse diminuer la fréquence des prise à une par jour dans l'H.T.A. moyenne. Elle a aussi l'intrêt de diminuer et de prévenir des effets indésirables.

L'association d'un diurétique avec les inhibiteurs augmente son efficacité chez les sujets de race noire et empêche l'hyperaldostéronisme secondaire qui contribue à sa perte d'activité. L'hyperkaliémie asymptotique souvent induite par les diurétiques finit par disparaître et les augmentations discrètes de l'uricémie, de la glycémie et de la cholestérolémie sont corrigées (67).

L'ordre d'association des 2 antihypertenseurs a son importance, et il est préférable d'ajouter un diurétique à un traitement à base d'inhibiteur, plutôt que l'inverse. En effet, les diurétiques augmentent l'activité rénine-plasmaticque, favorisent l'hyponatrémie et l'introduction du captopril ou de l'énalapril risque d'entraîner une chute tensionnelle exagérée.

Les principaux diurétiques employés sont les thiazidiques, comme l'hydrochlorothiazide (25 à 100 mg/j) (66,58) ou éventuellement le furosémide (50 à 150 mg/j).

a.3.2) Association avec les bêta-bloquants

Les bêta-bloquants ont l'intérêt de renforcer les effets des inhibiteurs de l'A.C.E. en diminuant la sécrétion de rénine. Ils sont donc particulièrement indiqués chez les sujets à A.R.P. élevée ou chez les hypertendus où prédomine une activité sympathique. On conseille habituellement des doses initiales faibles et une augmentation progressive en quelques semaines.

a.3.3) Association avec les inhibiteurs calciques

Cette association semble être la plus prometteuse après celle des diurétiques. Contrairement aux bêta-bloquants, ces antihypertenseurs sont plus efficaces chez les personnes âgées et les sujets à A.R.P. basse qui répondent un peu moins bien aux inhibiteurs de l'A.C.E.. Une surcharge sodée est souvent à l'origine de cette situation ou la sécrétion de rénine est inhibée par rétrocontrôle et l'accumulation cellulaire d'électrolytes est un des facteurs de l'H.T.A.. Les inhibiteurs calciques semblent être un complément idéal du traitement de ce type d'hypertension.

a.3.4) Association en plurithérapie

C'est secondairement devant l'échec de la bithérapie, que l'on sera conduit à discuter de la plurithérapie. Elle s'adresse à des sujets dont l'H.T.A. est très élevée. De nombreuses associations sont possibles mais le schéma de base reste: un inhibiteur de l'A.C.E. avec un diurétique. On complète généralement par des vasodilatateurs centraux ou périphériques.

3-b) Les inhibiteurs dans l'hypertension rénovasculaire

La prescription ne peut se faire que dans le cadre d'une hospitalisation. Elle nécessite préalablement

- une confirmation d'un obstacle à l'artériographie
- l'affirmation du caractère unilatéral de l'hypersécrétion de rénine (par un dosage séparé de l'A.R.P. dans les veines rénales) et la bonne qualité du rein sténosé

Les inhibiteurs contrôlent la P.A. dans beaucoup de situations mais ils n'empêchent pas l'évolution locale de la sténose. Ils n'améliorent pas la taille et les procédés de revascularisation sont à considérer pour sauvegarder les néphrons du rein sténosé.

Le captopril et l'énalapril sont prescrits à la même posologie que chez les malades atteints d'H.T.A. essentielle, l'instauration du traitement se faisant avec des doses plus faibles.

Une réponse insuffisante en monothérapie doit inciter à l'association avec des diurétiques.

L'usage des inhibiteurs en cas de sténosé sur un rein unique ou de sténose bilatérale doit être prudent et une surveillance accrue s'impose pour détecter les éventuelles I.R.

Les inhibiteurs ont été employés à des fins de diagnostic pour distinguer les H.T.A essentielles des H.T.A.R.V.. La plupart des patients atteints d'H.T.A.R.V. ont une A.R.P. périphérique normale et, après administration de captopril, on constate une élévation du taux de rénine plus importante chez ces sujets. Les résultats de ce test sont à confirmer par des techniques radiographiques.

3-c) Les inhibiteurs dans l'insuffisance cardiaque congestive

Les inhibiteurs seront utilisés en association avec le traitement digitalique et diurétique, à des doses optimales.

La dose initiale doit être faible, surtout si le patient présente une P.A. normale ou basse au départ. L'ajustement de la posologie nécessite une hospitalisation. Il est suggéré de commencer avec 6,25 mg de captopril, sous surveillance tensionnelle, puis de nouveau 6,25 mg deux heures après, et enfin 25 mg.

L'énalapril doit être prescrit à 10 mg/j, de préférence en deux prises quotidiennes.

Les effets hemodynamiques apparaissent dans les 6 à 9 h suivant la prise, mais les modifications organiques comme la taille du myocarde demandent plusieurs mois pour être visibles à l'échographie (87). Les doses utilisées doivent être plus faibles si on constate une hyponatrémie induite par les diurétiques.

La posologie retenue sera celle qui n'abaissera pas la P.A. en dessous de 90 mmHg. Il arrive parfois que l'amélioration de l'hémodynamique se fasse au prix d'une hypotension telle que l'abandon de cette thérapeutique s'impose.

L'administration se fera par la suite, dans les mêmes conditions que celles de l'H.T.A, le principe étant d'augmenter la fréquence des prises pour éviter des épisodes d'hypotension.

La dose efficace usuelle est comprise entre 50 et 150 mg/j pour le captopril et 10 à 40 mg/j pour l'énalapril. La baisse de la posologie après quelques mois de traitement peut être envisagée sans perte d'efficacité.

4° - Prescription dans des conditions particulières

4-a) Intervention chirurgicale

Chez les sujets subissant une intervention chirurgicale majeure ou anesthésiés par des produits qui provoquent une hypotension artérielle, les inhibiteurs limitent la formation d'angiotensine II secondaire à une libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et peut être considérée comme étant due à ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume plasmatique ou si possible, l'injection d'angiotensine II (HYPERSENSINE Ciba). Il est néanmoins préférable d'arrêter la prise d'inhibiteur, 24 à 48 h avant l'intervention.

4-b) En relais d'une autre thérapeutique

La prescription ne pose pas de problème particulier si on prend la précaution de diminuer progressivement sur quelques jours, les doses d'antihypertenseur à mesure que l'on introduit un inhibiteur.

En cas de substitution d'un inhibiteur à un traitement diurétique, ce dernier sera arrêté 3 à 7 j avant la mise en route de la nouvelle thérapeutique. Si le malade présente une hyponatrémie, un apport sodé s'impose jusqu'à normalisation.

4-c) Chez les insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une I.R., la posologie du captopril ou de l'énalapril doit être réduite ou espacée. Elle est ajustée en fonction de la clairance à la créatine.

Dans ce contexte, une hypokaliémie est à redouter et il est conseillé d'utiliser un "diurétique de l'anse" tel que le furosémide pour éviter ces éventuelles complications.

Le captopril et l'énalapril sont dialysables et il est recommandé d'utiliser des posologies normales pendant les séances d'épuration extra-rénale.

5° - Surveillance du traitement

La surveillance du traitement antihypertenseur a deux intérêts, contrôler l'efficacité du traitement d'une part, et prévenir l'apparition d'effets indésirables, d'autre part.

Le contrôle de l'efficacité consiste à mesurer régulièrement la P.A. en position couchée, mais surtout debout, éventuellement après un léger effort.

Les effets indésirables sont limités si:

- on contrôle la numération sanguine tous les 15 jours pour le captopril, pendant les 3 premiers mois dès que la dose dépasse 150 mg/j ou qu'il existe une I.R.. L'énalapril ne nécessite pas cette précaution mais un hémogramme doit être pratiqué avant traitement car il pourra servir de référence en cas d'atteinte sanguine.
- on recherche une protéinurie ou on vérifie l'absence d'aggravation d'une protéinurie préexistante pendant la première année.
- on dose la kaliémie chez les insuffisants rénaux
- on surveille la fonction rénale des hypertendus présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou unilatérale sur un rein unique ou transplanté.

L'augmentation des paramètres de la fonction rénale avec une résistance de l'H.T.A.R.V. aux inhibiteurs suggère l'installation d'une I.R..

Enfin il faut surveiller l'adhésion du malade à son traitement. Il est donc important de l'informer sur ses médicaments, en l'occurrence l'inhibiteur de l'A.C.E. qui lui a été prescrit. L'utilisation du captopril ou de l'énalapril est peu astreignante pour les sujets sans complications et la posologie (1 à 2 fois par jour) ainsi que la bonne tolérance favorisent l'observance.

F - Délivrance des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

1° - Présentations et formes

Le captopril est commercialisé en France depuis 1982, sous le nom de LOPRIL° (laboratoire SQUIBB) et de CAPTOLANE° (laboratoire THERAPLIX)

Il se présente sous forme de comprimés sécables (boîte de 30 comprimés blancs), dosés à:

- 25 mg: LOPRIL 25° et CAPTOLANE 25°
- 50 mg: LOPRIL 50° et CAPTOLANE 50°

L'énalapril est commercialisé depuis 1985 sous le nom de RENITEC° (laboratoire M.S.D.).

Il se présente sous forme de comprimé sécables dosés à:

- 5 mg: RENITEC 5° (boîte de 28 comprimés jaunes)
- 20 mg: RENITEC 20° (boîte de 28 comprimés pêches)

Les excipients sont: lactulose, carbonate monosodique ou cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium ou acide stéarique. Les comprimés de RENITEC sont colorés par de l'oxyde de fer rouge et jaune.

Il n'existe actuellement aucune forme injectable commercialisée du captopril ou de l'énalapril.

2° - Conseil du pharmacien

Lors de la délivrance du médicament, le pharmacien sera amené à discuter avec le malade de ses habitudes alimentaires. Une restriction sodée excessive (<50 mEq ou 1200 mg/j) de sodium) peut l'exposer à une hypotension surtout si la prescription est récente. Une surcharge sodée (>200 mEq ou 4800 mg/j) peut diminuer l'efficacité du captopril ou de l'énalapril. Une consommation excessive de potassium (alimentaire mais surtout médicamenteuse) peut entraîner des hyperkallémies chez les malades et plus particulièrement chez les insuffisant rénaux.

Le malade doit comprendre que toutes pertes liquidiennes importantes comme les épisodes de diarrhées ou de vomissements prolongés peuvent

induire une chute tensionnelle. Il doit s'adresser à son medecin qui réduira momentanément la posologie.

L'administration du captopril doit se faire 1 h avant ou 2 h après les repas. De nombreux patients ont néanmoins pris l'habitude de le prendre pendant les repas et leur conseiller de modifier l'horaire de prise les expose à des hypotensions car l'adaptation de la posologie à été réalisée dans ces conditions.

L'énalapril peut être pris indépendamment de l'heure des repas.

L'horaire d'administration à peu d'importance car ses effets débutent progressivement. Le captopril doit être pris de préférence au lever et au coucher.

Le captopril et l'énalapril, étant des médicaments relativement récents, il faut inciter le malade à rapporter les différents désagréments dont il aurait été victime, en l'occurrence, les effets indésirables.

3° - Aspect économique

Le coût journalier d'un traitement n'est pas à négliger car les inhibiteurs de l'E.C.A. sont parmi les antihypertenseurs les plus chers du marché. La concurrence avec de nouvelles molécules comme le ramipril ou tout autre antihypertenseur performant aura probablement des répercutions économiques favorables.

CONCLUSION

La découverte des inhibiteurs et de l'activité du système rénine-angiotensine sont intimement liées car ils ont été et sont toujours outil et objet de recherche.

La définition du site d'action au sein de l'enzyme de conversion a permis de reproduire partiellement des structures moléculaires synthétiques, plus légères que les peptides naturels. L'inhibition compétitive est obtenue par encombrement des sites ou modification conformationnelle du principe actif dans le site hydrolytique.

De nombreux inhibiteurs répondent à ces caractéristiques mais si quelques dizaines sont plus actifs que le captopril, il semble que l'énalapril soit exceptionnellement égalé. Les nouvelles formules développées par les laboratoires telle que ramipril, perindopril, alacepril..., ne diffèrent essentiellement que par leur pharmacocinétique.

Les effets pharmacologiques, au regard d'une dizaine d'inhibiteurs actuellement testés, sont identiques. Leur mode d'action sera précisé par une meilleure compréhension du système rénine angiotensine et des bradykinines.

Leur efficacité clinique est maintenant bien établie. Dans l'hypertension artérielle, quel que soit son degré, leurs effets sont constants et aussi importants que ceux des autres antihypertenseurs. Dans certaines situations, ils nécessitent cependant d'être associés avec eux pour normaliser la P.A., bien qu'ils se soient montrés particulièrement actifs dans les formes rebelles. Captopril et énalapril constituent une thérapeutique de choix pour corriger les hypertensions rénovasculaires.

Dans l'insuffisance cardiaque, les paramètres hémodynamiques sont améliorés et la fonction cardiaque est restaurée.

La tolérance objective ou subjective est excellente. Les contre-indications sont minimes et le traitement est relativement simple à instaurer.

La modification des habitudes de prescription favorisera la mise sur le marché des nouvelles molécules. Leurs qualités permettraient ainsi d'améliorer l'espérance de vie des malades mais l'évaluation précise de leur incidence sur la morbidité demandera de nombreuses années.

- (1) S.H.Ferreira _ History of the Development of Inhibitors of Angiotensin I Conversion. *Drugs*, (1985), 30 (Suppl.1):1-5
- (2) P.Corvol, F.Elzik, J.Menard _ Rénine-angiotensine et hypertension artérielle. édité par les Laboratoires SQUIBB. Nov.1984
- (3) J.M.Smiejan, D.Lecossier, D.Sandron, J.P.Battesti, G.Basset _ L'enzyme de conversion de l'angiotensine I. *Bull.Eur.Physiopathol.Respir.*, (1981), 17:465-486
- (4) M.A.Ondetti, D.W.Cushman _ Enzymes of the Rénine-angiotensine system and their inhibitors. *Annu.Rev.Biochem.*, (1982), 51:283-308
- (5) E.G.Erdös _ The angiotensin I converting enzyme. *Fed.Proc.*, (1977), 36(5):1760-1765
- (6) C.Richer, A.Schwebig, J.F.Giudicelli, J.Menard _ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. *Sem.Höp.Paris* (1984), 60(21):1495-1512
- (7) M.Andrejask, J.Chelly, A.M.Huchet, P.Lechat, Y.Pommier _ Pharmacologie de l'angiotensine. édité par les Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM, (1981) Mai
- (8) A.B.Ribeiro, O.Kohlmann, M.A.Saragoça, O.Marson, O.L.Ramos _ The Renine-Angiotensine System in the Control of Systemic Arterial Pressure. *Drugs*, (1985), 30(Suppl.1):6-12
- (9) H.S.Margolius _ The kallikrein-kinine system and the kidney. *Annu.Rev.Physiol.*, (1984), 46:309-326
- (10) I.H.Mills _ Kallikrein, Kininogen and Kinins in Control of Blood Pressure. *Nephron*, (1979), 23:61-71
- (11) P.Ylitalo _ Relation of Renin-angiotensin System to Kallikrein-kinin and Prostaglandin System in Hypertension. *Acta Med.Scand.*, Suppl. 677:36-39
- (12) D.W.Cushman, H.S.Cheung, E.F.Sabo, M.A.Ondetti _ Design of Potent Competitive Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. Carboxyalkanoyl and Mercaptoalkanoyl Amino Acids. *BIOCHEMISTRY*, (1977), 16(25):5484-5491
- (13) A.A.Patchett, C.S.Sweet _ A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature*, (1980), 288, 20 Nov.:280-283
- (14) Katsuhiko Imaki, Shigeru Sakuyama, Takanori Okada _ Potent orally Active Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE). *Chem.Pharm.Bull.*, (1981), 29(8):2210-2214
- (15) D.H.Kim, C.J.Guinosso, G.C.Buzby _ (Mercaptopropanoyl)indoline-2-carboxylic Acids and Related Compounds as Potent Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Antihypertensive Agents. *J.Med.Chem.*, (1983), 26:394-403
- (16) G.M.Ksander, A.M.Yuan, C.G.Diefenbacher _ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: N-substitued D-glutamic Acid γ Dipeptides. *J.Med.Chem.*, (1985), 28:1606-1611

- (17) R.Mannhold _ Perindopril. *Drugs Future*,(1985),10(8):636-637
- (18) R.Geiger _ Chemistry of the Inhibitors of the Renine-Angiotensine System. *Drugs Res.*,(1984),34(11).10b:1386-1391
- (19) J.L.Stanton,N.Gruenfeld,J.E.Babiarz _ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors:N-substitued Monocyclic and Bicyclic Amino Acid Derivatives. *J.Med.Chem.*,(1983),26:1267-1277
- (20) E.D.Thorsett _ Conformationally Restricted Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme.*Actual. Chim.Ther.*,(1986),13:257-268
- (21) M.R.Attwood,R.J.Francis,C.H.Hassall _ New potent inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *FEBS Lett.*(1984),165(2):201-206
- (22) J.Slade,J.L.Stanton,D.Ben-David _ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: 1,5-Benzothiazepine Derivatives. *J.Med.Chem.*,(1985),28:1517-1521
- (23) R.Ciabatti,G.Padova,E.Bellasio _ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors as Antihypertensive Agent: 1-((2-Mercaptocycloalkyl)carbonyl)-L-prolines. *J.Med.Chem.*,(1986),29:411-417
- (24) F.J.McEvoy,F.M.Lai,J.D.Albright _ Antihypertensive Agents: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors.1-(3-(Acylthio)-3-arylopropionyl)-L-prolines. *J.Med.Chem.*,(1983),26:381-394
- (25) M.C.Condon,E.W.Petrillo,D.E.Ryono _ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Importance of the Amide Carbonyl of Mercaptoacyl Amino Acids for Hydrogene Bonding to the Enzyme. *J.Med.Chem.*,(1982),25:250-258
- (26) N.Gruenfeld,J.L.Stanton,A.M.Yuan _ Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme:1-Glutarylindoline-2-carboxylic Acid Derivatives. *J.Med.Chem.*,(1983),26:1277-1282
- (27) K.Hayashi,K.I.Nunami,K.Sakai _ Studies on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors.III.2-Carboxyethylcarbamoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleine-3-carboxylic Acid Derivatives. *Chem.Pharm.Bull.*,(1986),33(5):2011-2022
- (28) R.E.Galarzy,V.Kontoyiannidou-Ostrem,Z.P.Kortylewicz _ Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme by Phosphonic Amides and Phosphonic Acids. *Biochemistry*,(1983),22:1990-1995
- (29) H.N.Weller,E.M.Gordon,M.B.Rom _ Design of Conformationally Constrained Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*,(1984),125(1):82-89
- (30) J.M.Sneddon _ MK- 521. *Drugs Future*,(1983),8(11):925-926
- (31) S.Natarajan,E.M.Gordon,E.F.Sabo _ Ketomethyldipeptides I.A New Class of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*,(1984),125(1):141-147

- (32) J.P.Bussien, J.Nussberger, M.Porchet _ The effect of the converting enzyme inhibitor HOE 498 on the renin angiotensin system of normal volunteers. Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., (1985), 329:63-69
- (33) P.H.Vlasses et col._ Enalapril, a nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. Clin.Pharm.(1985), 4(1) :27-40
- (34) Eckert et col._ Pharmacokinetic and Biotransformation of 2-(N-((S)-1 Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl)- (1S,3S,5S)- azabicyclo (3.3.0) octane- 3-carboxylic acid (HOE 498) in rats,dogs and men. Arzneim.Forsch (1984), 34(10b):1435-1447
- (35) S.H.Kubo, R.J.Cody _ Clinical pharmacokinetics of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Clin.Pharmacokinetics.(1985), 10:377-391
- (36) C.Richer, M.Chaignon, B.Giroux, J.Guédon _ Influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du captopril et le blocage de l'enzyme de conversion chez l'hypertendu. Arch.Mal.Coeur.(1984), 11:1216-1219
- (37) W.A.Creasey, P.T.Funke, D.N.McKinstry _ Pharmacokinetics of Captopril in Elderly Healthy Male Volunteers. J.Clin.Pharmacol.(1986), 26:264-268
- (38) N.Hockings, A.A.Ajayi, J.L.Reid _ Age and pharmacocinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril and enalaprilat. Br.J.Clin.Pharmac.(1986), 21:341-348
- (39) T.Unger, D.Ganten, R.E.Lang _ Tissue Converting Enzyme and Cardiovascular Actions of Converting Enzyme Inhibitors. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1986), 8(Suppl.10):S75-S81
- (40) P.U.Witte, H.Metzger, H.G.Eckert _ Tolerance and Pharmacodynamics of the angiotensin-converting enzyme inhibitor 2-(N-((S)-1 Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl)- (1S,3S,5S)- azabicyclo (3.3.0) octane- 3-carboxylic acid (HOE 498) in Healthy Volunteers. Arzneim.Forsch (1984), 34(10b):1448-1451
- (41) H.Gavras, J.Biollaz, B.Waeber, H.R.Brunner _ Antihypertensive effect of the new oral angiotensin-converting enzyme inhibitor "MK-421". Lancet (1981) Sept:543-547
- (42) M.J.Antonaccio _ Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.(1982), 22, :57-87
- (43) C.R.W.Edwards, P.L.Padfield _ Angiotensin-converting enzyme inhibitors: past, present, and bright future. Lancet (1985) Janv:30-34
- (44) H.J.Goez, V.J.Cirillo, J.D.Irvin _ Enalapril: A Review of Human Pharmacology. Drugs (1985), 30(Suppl.1):13-24
- (45) J.H.Bauer _ Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Essential and Renal Hypertension. Am.J.Med.(1984) Aug, 77(2A):43-51
- (46) M.I.Phillips, B.Kimura _ Converting Enzyme Inhibitors and Brain Angiotensin. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1986), 8(Suppl.10):S82-S90

- (47) A.Ajayi, B.C.Campbell, C.A.Howie, J.L.Reid _ Acute and Chronic Effects of the Converting Enzyme Inhibitors Enalapril and Lisinopril on Reflex Control of Heart Rate in Normotensive Man. *J.Hypertens.*(1985) 3(1):47-53
- (48) N.K.Hollenberg _ Renal Hemodynamics in Essential and Renovascular Hypertension. *Am.J.Med.*(1984) May, 76(5B):22-28
- (49) R.K.Ferguson, G.A.Turini, H.R.Brunner, H.Gavras _ A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet* (1977), 1:775-778
- (50) J.A.Millar, B.P.McGrath, P.G.Matthews, C.I.Johnston _ Acute effects of captopril on blood pressure and circulating hormone levels in salt-replete and depleted normal subjects and essential hypertensive patients. *Clin.Science* (1981), 61:75-83
- (51) RENITEC 20mg, une découverte des Laboratoires Merck Sharp & Dohme _ publié en 1985 par les Laboratoires Merck Sharp & Dohme
- (52) H.O.Ventura, E.D.Frohlich, F.H.Messerli _ Immediate Regional Blood Flow Distribution Following Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Patient with Essential Hypertension. *Am.J.Med.*(1984) May, 76(5B):58-61
- (53) A.C.Simon, J.A.Levenson, J.L.Boutier, M.E.Safar _ Captopril-Induced Changes in Large Arteries in Essential Hypertension. *Am.J.Med.*(1984) May, 76(5B):71-75
- (54) P.W.de Leeuw, P.L.Lugtenburg, H.van Houten _ Preliminary Experience with HOE 498, a Novel Long-Acting Converting Enzyme Inhibitor, in Hypertensive Patients. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*(1985), 7(6):1161-1165
- (55) K.Felder, P.U.Witte _ Effects of the New Oral Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor 2-(N-((S)-1 Ethoxycarbonyl- 3-phenylpropyl)-L-alanyl)- (1S,3S,5S)-azabicyclo (3.3.0) octane- 3-carboxylic acid (HOE 498) in Essential Hypertension. *Arzneim.Forsch.*(1984), 34(10b):1452-1454
- (56) R.O.Davis, J.D.Irvin, D.K.Kramsch _ Enalapril Worldwide Experience. *Am.J.Med.*(1984), 77(2A):23-35
- (57) R.C.Heel, R.N.Bragden _ Captopril: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* (1980), 20:409-452
- (58) J.Hererra-Acosta, H.Pérez-Grovas, M.Fernandez _ Enalapril in Essential Hypertension. *Drugs* (1985), 30(Suppl.1):35-46
- (59) G.J.Wenting, J.H.B.De Bruyn, A.J.Man In't Veld _ Hemodynamic Effects of captopril in Essential Hypertension, Renovascular Hypertension and Cardiac Failure: Correlations with Short- and Long-Term Effects on Plasma Renin. *Am.J.Cardiol.*(1982), (49):1453-1459
- (60) J.C.Aldigier, P.F.Plouin, T.T.Guyene _ Comparison of the Hormonal and Renal Effects of captopril in Severe Essential and Renovascular Hypertension. *Am.J.Cardiol.*(1982), 49(6):1447-1452
- (61) B.J.Materson _ Monotherapy of Hypertension with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Am.J.Med.*(1984), 77(4A):128-134

- (62) H.Gavras, H.R.Brunner, G.A.Turini _ Antihypertensive effect of the oral angiotensine converting enzyme inhibitor SQ.14225 in man. N.Engl.J.Med.(1978),18(298):991-995
- (63) Sten Rasmussen, Arne Leth, Hans Ibsen _ Converting Enzyme Inhibition in Mild and Moderate Essential Hypertension. II. Acta.Med.Scand.(1986),219:29-36
- (64) F.Elkkik, A.Montelro, P.Corvol, P.Milliez _ Interêt du captopril dans les hypertensions artérielle sévères. Nouv.Presse Med.(1981),10:1557-1563
- (65) C.I.Johnston, J.A.Millar, B.P.McGrath, P.G.Matthews _ Long-term effects of captopril (SQ.14225) on blood-pressure and hormone levels in essential hypertension. Lancet (1979), Sept:493-496
- (66) Veteran Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents _ Captopril:evaluation of low doses,twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. Clin.Sci.(1982),63:S443-S445
- (67) M.H.Weinberger _ Blood Pressure and Metabolic Reponses to Hydrochlorothiazide,Captopril,and the Combination in Black and White Mild-to-Moderate Hypertensive Patients. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1985),(7,Suppl.1):S52-S55
- (68) P.Sassano, G.Chatellier, F.Alhenc-Gelas _ Antihypertensive Effect of Enalapril as First-Step Treatment of Mild and Moderate Uncomplicated Essential Hypertension. Am.J.Med.(1984),77(2A):18-22
- (69) R.M.Lederle _ Captopril and Hydrochlorothiazide in the Fixed Combination Multicenter Trial. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1985),(7,Suppl.1):S63-S69
- (70) Captopril Research Group of Japan _ Clinical Effects of Low-Dose Captopril Plus a Thiazide Diuretic on Mild to Moderate Essential Hypertension:A multicenter Double-Blind Comparison with Propranolol. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1985),(7,Suppl.1):S77-S81
- (71) G.A.MacGregor, N.D.Markandu, S.J.Smith _ Captopril:Contrasting Effects of Adding Hydrochlorothiazide,Propranolol,or Nifedipine. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1985),(7,Suppl.1):S82-S87
- (72) J.Havelka, H.Vetter, A.Studer _ Acute and Chronic Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Captopril in Severe Hypertension. Am.J.Cardiol.(1982),49(6):1467-1474
- (73) P.Y.Zech, P.Trotta, M.Labeeuw _ Traitement de l'hypertension artérielle sévère résistante par le captopril. Nouv.Presse Med.(1981),10:1571-1574
- (74) J.Guedon, M.Chaignon, M.Lucsko _ Traitement au long cours des hypertensions réfractaires par le captopril. Nouv.Presse Med.(1981),10:1565-1569
- (75) J.M.Suc, J.L.Adler, D.Durand _ Rein et hypertension artérielle. E.M.C.(1985),18066:G20,G30

- (76) E.Hommel,H.Parving,E.Mathiesen _ Effect of captopril on kidney fonction in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. Br.Med.J.(1986),(293):467-472
- (77) S.Bjorck,G.Nyberg,H.Mulec _ Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal fonction in patients with diabetic nephropathy. Br.Med.J.(1986),(293):471-474
- (78) G.P.Hodsman,J.J.Brown,A.M.Cumming _ Enalapril in the treatment of hypertension with renal artery stenosis. Br.Med.J.(1983),(283):1413-1417
- (79) D.B.Case,S.A.Atlas,R.M.Marion _ Long-Term Efficacy of Captopril in Renovascular and Essential Hypertension. Am.J.Cardiol.(1982),(49):1440-1446
- (80) G.P.Reams,J.H.Bauer _ Enalapril versus Triple-Drug Therapy in the Treatment of Renovascular Hypertension. Drugs (1985),30(Suppl.1):59-69
- (81) A.E.Raine,J.G.Ledingham _ Clinical Experience With Captopril in the Treatment of Severe Drug-Resistant Hypertension. Am.J.Cardiol.(1982),(49):1475-1479
- (82) F.Mantero,F.Fallo,G.Opocher _ Effect of angiotensin II and converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone in primary aldosteronism. Clin.Sci.(1981),61:S289-S293
- (83) V.L.Beckett,J.V.Donadio,L.A.Brennan _ Use of Captopril as Early Therapy for Renal Scleroderma: A pprospective Study. Mayo.Clin.Proc.(1985),60:763-771
- (84) S.Tosi,A.Marchesoni,K.Messina _ Treatment of Raynaud's Phenomenon with Captopril. Drugs Exptl.Clin.Res.(1987),8(1):37-42
- (85) T.B.Levin,M.T.Olivari,V.Garberg _ Hemodynamic and clinical response to enalapril, a long-acting converting-enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. Circulation (1984),3(69):548-553
- (86) T.B.Levin,M.T.Olivari,J.N.Cohn _ Hemodynamic and Regional Blood Flow Response to Captopril in Congestive Heart Failure. Am.J.Med.(1984),76(5B):38-42
- (87) M.Komajda,M.Eugène,J.Evans _ Traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque chronique par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Arch.Mal.Coeur (1982),1(76):29-36
- (88) G.Liebau,A.J.Riegger,P.Schanzenbacher _ Captopril in congestive heart failure. Br.J.Pharmac.(1982),14:S193-S199
- (89) D.N.Sharpe,J.E.Douglas,R.J.Coxon _ Low-dose captopril in chronic heart failure: acute haemodynamic effects and long-term treatment. Lancet (1980),Nov.:1154-1157
- (90) D.P.Faxon,M.A.Creager,J.Halperin _ Redistribution of Regional Blood Flow Following Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Am.J.Med.(1984),76(5B):104-110

- (91) B.Rajagopalan,A.E.Raine,R.Cooper _ Change in Cerebral Blood Flow in Patients with Severe Congestive Cardiac Failure Before and After Captopril Treatment. Am.J.Med.(1984),76(5B):86-90
- (92) A.C.Jenkins,G.D.Dreslinski,S.S.Tadros _ Captopril in Hypertension: Seven Year Later. J.Cardiovasc.Pharmacol.(1985),7(1):S96-S101
- (93) E.Lechevalier,J.Descotes,E.Loupi _ Les effets indésirables du captopril. Lyon.Pharm.(1986),37(3):121-123
- (94) R.K.Ferguson,P.H.Vlasses,H.H.Rotmensch _ Clinical Applications of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Am.J.Med.(1984) Aug,77(2A):690-698



A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

de la Thèse dont l'intitulé est :

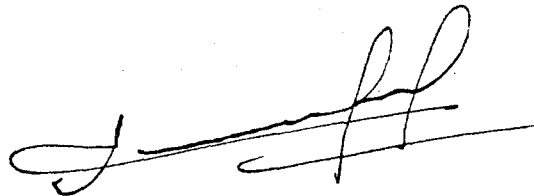
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

candidat : M^r CHEVALIER Yvan

VU

Le Président du Jury

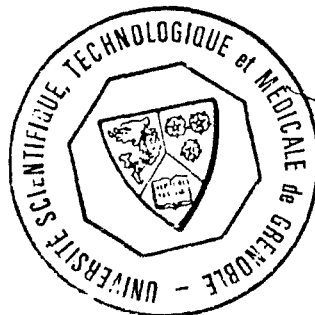
GRENOBLE, le 25 juin 1987



VU

Le Président de l'Université
Scientifique, Technologique
et Médicale de GRENOBLE

GRENOBLE, le 16.7.87



Le Président

J. J. PAYAN

