

LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

G. L. RORIVE⁽¹⁾, J. M. KRZESINSKI⁽²⁾, P. G. CARLIER⁽³⁾

Résumé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion nous donnent pour la première fois la possibilité d'inhiber l'activité du système rénine-angiotensine chez les patients hypertendus. Ces vasodilatateurs n'entraînent ni tachycardie réflexe, ni rétention hydrosodée. Leur utilisation ne s'accompagne pas de modifications métaboliques mais certains effets secondaires (toux, altération de la fonction rénale), liés d'ailleurs au mode d'action, ont été relevés. Bien tolérés, ces dérivés peuvent être utilisés en monothérapie dans le traitement de l'hypertension légère, mais leur supériorité par rapport aux diurétiques et aux bêtabloquants dans la prévention des complications cardiovasculaires de l'hypertension reste à établir.

Depuis la découverte du pouvoir presseur de la rénine et de son rôle dans la pathogénie de l'hypertension rénovasculaire, les chercheurs se sont efforcés de mettre au point un inhibiteur du système rénine-angiotensine. Un analogue de l'angiotensine II, la « saralazine » (L-sarcosine 8 alanine-angiotensine II), un antagoniste spécifique de l'angiotensine II au niveau des récepteurs, s'est révélée d'une utilité clinique limitée d'une part parce qu'elle doit être administrée par voie parentérale, et d'autre part, en raison d'un effet agoniste partiel, expliquant certaines réponses paradoxales.

En raison de la difficulté de la mise au point d'inhibiteurs de l'angiotensine II, les chercheurs se sont efforcés d'interférer avec la cascade d'événements conduisant à sa synthèse (fig. 1).

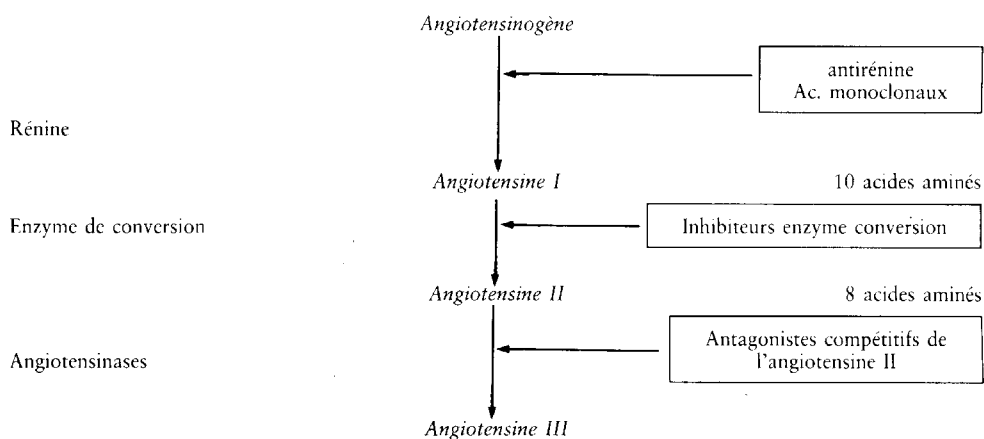


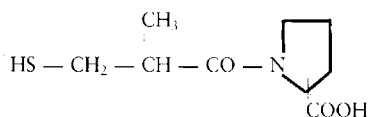
Fig. 1. Synthèse de l'angiotensine

A ce jour, la recherche d'inhibiteurs spécifiques de la rénine n'a conduit à aucune molécule utilisée en clinique; mais la purification de la rénine et la détermination précise de sa structure moléculaire laissent cependant entrevoir des progrès rapides dans cette direction. C'est ainsi que tout récemment, des anticorps monoclonaux dirigés contre la rénine ont été testés en clinique humaine avec des résultats encourageants. Même si une telle approche thérapeutique n'est pas applicable au traitement chronique de l'hypertension

⁽¹⁾ Directeur de Recherches F.N.R.S., ⁽²⁾ Résident spécialiste, ⁽³⁾ Aspirant spécialiste, Université de Liège, Département de Médecine, Service de Néphrologie.

artérielle, elle est d'un grand intérêt théorique, car la rénine est une enzyme spécifique de son substrat l'angiotensinogène, tandis que l'enzyme de conversion est une exopeptidase peu spécifique, hydrolysant la seconde liaison peptidique à partir de COOH terminal, d'une variété de peptides telles l'angiotensine I, la bradykinine, certaines enképhalines, etc. A partir du venin de la vipère brésilienne, Ferreira et coll. (1970) ont isolé le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion, la téprotide, administrable par voie parentérale. L'analyse de la structure de cet inhibiteur naturel et sa comparaison avec l'angiotensine I a permis d'identifier les sites actifs de l'enzyme et sur cette base de construire une série d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion per os (ACEI). Deux sont actuellement commercialisés en Belgique, à savoir le «captopril» (Capoten® 25-50 mg) et l'énalapril (Renitec® 5-20 mg) (fig. 2), mais une multitude d'autres dérivés sont actuellement en développement. Nous avons repris ceux qui, à notre connaissance, seront commercialisés en Belgique dans les deux prochaines années ainsi que leur posologie habituelle dans le tableau I.

SQ 14,225 (captopril)



MK 421 (énalapril)

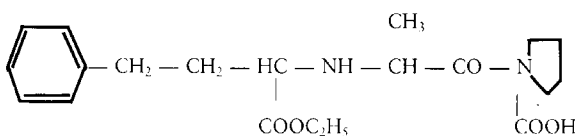


Fig. 2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

TABEAU I. Posologie habituelle de quelques ACEI, selon Ganten, 1988

Captopril	25-50 mg/j
Enalapril	10-20 mg/j
Lisinopril	10-20 mg/j
Périndopril	4-8 mg/j
Cilazapril	2.5-5 mg/j

Mode d'action

Initialement, tout paraissait simple, inhibant l'enzyme de conversion, ces molécules empêchaient la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, l'effecteur du système rénine-angiotensine, dont on connaît les 3 effets principaux : vasoconstriction directe, potentialisation de l'activité du système adrénergique, et stimulation de la sécrétion d'aldostérone.

A l'analyse, les choses se révèlent plus compliquées. En effet, la durée de l'effet hypotenseur est plus longue que la durée de l'inhibition de l'activité enzymatique dans le plasma. Par ailleurs, le taux plasmatique de l'angiotensine II après une diminution importante remonte à des valeurs décelables. Il a donc été nécessaire de postuler un mode d'action plus complexe pour rendre compte de l'activité de ces molécules. Les principales hypothèses sont reprises dans le tableau II. L'histoire se répète. Après la longue errance concernant l'effet hypotenseur de l'alpha-méthyl-dopa et de la clonidine, notre ignorance quant au mode d'action des bêta-bloquants, l'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion nous permet d'entrevoir que le rôle du système rénine-angiotensine est bien plus complexe qu'il n'y paraît à ce jour. Du fait du manque de spécificité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, l'effet des inhibiteurs ne se limite pas à une diminution de la concentration plasmatique de l'angiotensine II, on observe également une augmentation de la concentration de bradykinine et parfois une synthèse accrue de certaines prostaglandines (Swartz et coll., 1980). Ces modifications jouent probablement un rôle dans la réponse thérapeutique ainsi que le suggère la diminution de la réponse au captopril par l'indométhaciné (Witzgall et coll., 1982).

TABLEAU II. Hypothèses concernant le mode d'action des inhibiteurs de l'ACE.

-
1. Effets systémiques
 - Diminution de l'angiotensine II : vasoconstriction diminuée
aldostérone diminuée
interférence avec le système nerveux orthosympathique
 - Inhibition de la dégradation de la bradykinine et synthèse accrue de prostaglandine (?)
 2. Effets locaux
 - Au niveau vasculaire
 - Au niveau du système nerveux central

Effets hémodynamiques

La complexité de l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ACEI) explique vraisemblablement une observation déjà ancienne, à savoir que si la réponse en aigu, par exemple à 90 minutes, est strictement corrélée à l'activité rénine avant traitement, il n'est pas de même de l'effet hypotenseur chronique à 3 semaines.

S'il subsiste des incertitudes à propos du mode d'action de ces dérivés, leurs effets hémodynamiques sont bien connus. Ils sont caractérisés par une diminution des résistances vasculaires périphériques en particulier au niveau rénal, sans modification, voire une augmentation du débit cardiaque. La vasodilatation ne s'accompagne pas de réponse réflexe orthosympathique et n'est donc pas associée à une augmentation de la fréquence cardiaque (Tarazi et coll., 1980). Par ailleurs, l'effet hypotenseur ne s'accompagne pas de diminution de l'excrétion urinaire de sodium, mécanisme fréquent d'épuisement de la réponse thérapeutique aux hypertenseurs. L'effet vasodilatateur se traduit par ailleurs par une augmentation des débits rénal, cérébral et probablement coronaire. L'augmentation du débit coronaire paraît cependant particulièrement marquée lors de l'administration de captopril, laissant suspecter un rôle des groupes sulfhydryles à ce niveau (Van Gilst et coll., 1987). Enfin, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmentent la compliance des gros troncs artériels et du diamètre des artères de moyen calibre. Ces effets sur les artères sont susceptibles d'en améliorer les fonctions : conduction du flux sanguin et accumulation de la charge systolique (Simon et coll., 1985).

La molécule a-t-elle une importance pratique ?

De nombreuses molécules vont être introduites en usage clinique, elles présentent des caractéristiques légèrement différentes sans qu'il soit aisé aujourd'hui de définir si ces différences ont une importance pratique. Ces molécules se différencient en premier lieu par leur pharmacocinétique. L'effet hypotenseur du captopril par exemple est d'apparition rapide, atteignant un maximum 60 à 90 minutes après une prise unique *per os*. La durée de l'effet est fonction de la dose. Bien que certains auteurs aient proposé l'administration d'une dose quotidienne, la plupart conseillent deux prises par jour. L'énalapril, par contre, est une prodrogue qui doit être hydrolysée au niveau hépatique en sa forme active. Ses propriétés expliquent que l'effet hypotenseur maximal ne soit observé que 4 à 8 heures après une dose unique. La durée d'action permet une seule prise par jour.

La plupart des dérivés actuellement en voie de développement se partagent ces deux caractéristiques : prodrogue à action plus rapide, ou drogue apparentée au captopril, mais à action plus prolongée.

La présence du groupe SH dans la molécule paraît avoir également une certaine importance pratique. Le captopril, par exemple, semble avoir la propriété d'activer la phospholipase membranaire et par cette voie augmente la synthèse de prostaglandines, qui pourrait expliquer un effet coronarodilatateur plus important qu'avec les autres dérivés (Van Gilst et coll., 1987). Ces différences paraissent cependant minimes et rien à ce jour ne permet de dire qu'une molécule soit supérieure aux autres. Des recherches sont cependant en cours pour améliorer la spécificité tissulaire des dérivés de manière, par exemple, à augmenter leurs effets au niveau artériel mais à diminuer les effets rénaux qui dans certaines circonstances peuvent être source d'effets secondaires.

**Tolérance
et effets
secondaires**

La plupart des effets secondaires sont communs à tous les dérivés disponibles et sont donc une conséquence de leurs effets pharmacologiques. C'est le cas par exemple de la toux chronique irritante parfois, mais rarement associée à un œdème laryngé. La fréquence est difficile à évaluer, et varie selon les séries de 1 à 10 % des patients traités. Cet effet secondaire est plus fréquent chez les femmes et serait plus souvent rencontré avec l'énalapril que le captopril (Caulter et Edwards, 1987).

Chez les patients en déplétion sodée sévère, chez le cirrhotique décompensé, plus rarement chez le patient asystolique et chez les sujets présentant une sténose bilatérale des artères rénales, ou une sténose de l'artère d'un rein unique, l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une insuffisance rénale aiguë généralement réversible. La suppression de la synthèse intrarénale de l'angiotensine II dans ces situations où le débit plasmatique rénal est bas, entraîne une chute importante de la filtration glomérulaire (Textor et coll., 1983).

Enfin, à la phase initiale, l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion s'accompagne d'une discrète élévation de la kaliémie, liée probablement à la diminution de la sécrétion d'aldostérone.

La signification des autres effets secondaires décrits est plus difficile à établir. Les troubles du goût paraissent assez spécifiques au captopril et probablement en relation avec la séquestration de l'ion Zn par les groupes sulfhydryles. Par contre, les effets tels que les éruptions cutanées, de rares neutropénies, des protéinuries parfois associées à des lésions de glomérulonéphrites extra-membraneuses paraissent beaucoup plus rares avec l'utilisation de doses plus faibles. Ces complications ont été principalement observées avec l'emploi de doses élevées de captopril, 300-500 mg au début de son utilisation. Aux doses utilisées aujourd'hui, il n'est pas évident que la fréquence de ces effets secondaires graves diffère d'une molécule à l'autre.

Un avantage important de ces dérivés est l'absence d'effets secondaires métaboliques. Ils ne modifient ni le taux des lipides plasmatiques, ni la régulation glucidique et n'ont pas d'influence sur l'excrétion d'acide urique. Enfin, leur tolérance subjective est excellente si on excepte les problèmes fréquents de toux irritative (Croog et coll., 1986).

**Place des
inhibiteurs
de l'enzyme
de conversion
dans nos schémas
thérapeutiques**

L'apport considérable de ces dérivés dans le traitement de l'asystolie n'est plus à démontrer et dans cette indication, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont devenus la base du schéma thérapeutique, en association avec les diurétiques.

Dans le traitement des formes sévères d'hypertension artérielle, généralement caractérisées par une activité rénine plasmatique élevée, ils se sont également révélés d'une grande efficacité le plus souvent cependant en association avec les diurétiques ou les inhibiteurs de flux calciques (Rorive et Van Cauwenberge, 1983).

Leur efficacité a également pu être établie dans le traitement de l'hypertension légère à modérée et dans cette indication à des posologies faibles, 50 à 100 mg de captopril ou 10 à 20 mg d'énalapril (Veterans Administration Study Group, 1982). La discussion reste vive cependant sur le fait de savoir dans quelle mesure ces dérivés doivent être utilisés en première ligne dans le traitement de ces formes moins sévères de l'hypertension artérielle. Les opinions les plus contradictoires s'opposent, parfois même dans le même numéro de la même revue. Ainsi, dans l'éditorial du numéro d'octobre 1986 de *Hypertension*, Zusman déclare que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être préférés aux diurétiques et aux bêta-bloquants, comme traitement initial. Il attribue aux effets métaboliques de ces hypotenseurs classiques : hypokaliémie, hyperuricémie, modification du taux des lipides sériques, l'absence d'effets sur la fréquence des affections coronaires observées dans les études thérapeutiques. Par contre, à la fin du numéro, un Comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'Hypertension, recommande comme premier choix les diurétiques, ou les bêta-bloquants, réservant les drogues les plus récentes, dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion aux contre-indications de ces antihypertenseurs classiques tels asthme, diabète, maladie goutteuse. Chez les patients diabétiques, en particulier, les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion offrent l'avantage de ne pas interférer avec la régulation glucidique. Par ailleurs, on a relevé une diminution de la protéinurie chez les patients diabétiques traités avec ces dérivés quel que soit au départ le niveau de leur pression artérielle (Bjork et coll., 1986; Marre et coll., 1987).

Ces observations ont soulevé l'espoir d'un effet protecteur vis-à-vis de la fonction rénale, espoir qui reste cependant à confirmer.

Le tableau III reprend les arguments présentés en faveur et contre l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion en première ligne, dans l'hypertension légère à modérée. Le débat est loin d'être clos. Sur le plan théorique, ces molécules présentent la plupart des qualités attendues de l'antihypertenseur idéal, mais le corps médical est ébranlé par les études thérapeutiques récentes qui n'ont pas réussi à confirmer l'efficacité des bêta-bloquants dans la prévention primaire de l'infarctus du myocarde, efficacité que le mode d'action de ces dérivés laissait espérer. La question est de savoir si les inhibiteurs de l'enzyme de conversion permettraient d'atteindre cet objectif. Ce problème ne trouvera sa solution que par l'observation de groupes privilégiés de patients traités à long terme. Le captopril est utilisé depuis le début des années 80; ces données devraient être rapidement disponibles.

TABLEAU III. Arguments pour ou contre l'utilisation des ACEI comme premier choix thérapeutique dans l'hypertension artérielle légère ou modérée.

Pour	Contre
— Absence d'effets métaboliques	— Tolérance à long terme mal connue
— Excellente tolérance (qualité de vie)	— Effets secondaires rares, peut-être, mais sévères
— Profil hémodynamique qui permet la correction des anomalies observées dans l'hypertension	— Absence totale d'informations concernant leurs effets sur la mortalité et la morbidité à moyen et à long terme
— Absence de tachycardie réflexe et de rétention sodée	— Coût élevé

Par contre, la sténose de l'artère rénale qui lors de l'introduction de ces dérivés constituait une indication préférentielle, représente pratiquement aujourd'hui une contre-indication. En effet, l'inhibition intrarénale de la synthèse de l'angiotensine II supprime la possibilité du rein de s'adapter à la chute du débit plasmatique rénal. Cet effet est utilisé par Meyers et coll. (1986), afin de démontrer les répercussions d'une sténose sur l'hémodynamique rénale.

Interactions médicamenteuses

De par leurs effets sur la sécrétion d'aldostérone, ces dérivés entraînent une discrète hyperkaliémie et limitent l'hypokaliémie secondaire à l'administration de diurétiques. Les ACEI ne peuvent dès lors être associés aux diurétiques d'épargne potassique. L'administration éventuelle de suppléments de potassium ne pourra se faire que sous surveillance de l'ionogramme.

Par ailleurs, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase telle l'indométhacine, peuvent supprimer l'effet thérapeutique, mais aussi accroître l'influence des inhibiteurs sur la fonction rénale.

Il faut se rappeler que le système rénine-angiotensine joue un rôle primordial dans notre réponse à l'hypovolémie et à la déplétion sodée. Ceci explique la potentialisation remarquable de l'effet hypotenseur des ACEI par les diurétiques. Il existe également une synergie importante avec les inhibiteurs de flux calciques, dont le mécanisme est mal connu (Starnello et coll., 1985). Cette potentialisation est à ce point importante qu'on conseille de commencer le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'y associer prudemment dans un second temps les diurétiques ou les inhibiteurs de flux calciques. Dans la mesure où la situation clinique le permet, ces associations ACEI-anticalciques seront préférées aux autres associations possibles.

Bibliographie

BJORK, S., NYBERG, C., MULEF, H., GRANERUS, G., HERLITZ, H., AURELL, M. — Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Brit. med. J.*, 1986, 293, 471-474.

- COULTER, D. M., EDWARDS, I. R. — Cough associated with captopril and enalapril. *Brit. med. J.*, 1987, 294, 1521-1523.
- CROOG, S. H., LEVINE, S., TESTA, M. — The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. *New Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1657-1664.
- FERREIRA, S. H., GREESSE, L. J., ALOBOSTER, V. A., BOKKLE, Y., VANC, J. R. — Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. *Nature*, 1970, 225, 379-380.
- Guidelines for the treatment of mild hypertension : memorandum from a WHO/ISH meeting. *J. Hypertension*, 1986, 4, 383-386.
- MARIE, M., LEBLANC, H., SUAREZ, L., GUYENNE, T. T., MENARD, J., PASSA, P. — Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients. *Brit. med. J.*, 1987, 294, 1448-1453.
- MEYERS, A., RORIVE, G., CHACHATI, A., RIGO, P. — Fonctions rénales séparées et utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'hypertension artérielle réno-vasculaire. *J. Biophys. Biomé.*, 1986, 10 (suppl. 2), 199-201.
- RORIVE, G., VAN CAUWENBERGE, H. — *Actualités diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine de l'hypertension artérielle*. Entretiens de Bichat, Pitié Salpêtrière, Expansion Scientifique Française, Paris, 1983, 241-243.
- SIMON, A. C., LEVENSON, J. A., BOUTTIER, J., MOAREK, B., SAFAR, M. E. — Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition on large arteries in human hypertension. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7, S45-S51.
- STARNELLO, M., DI ROO, G., IACHELLO, M., PISANI, R., SCAPELLATO, G., PEDRINELLI, R., SOLVETTI, A. — Hemodynamic and humoral interactions between captopril and nifedipine. *Hypertension*, 1985, 5 (suppl. 3), 154-156.
- SWARTZ, S. L., WILLIAMS, G. H., HOLLENBERG, N. K., LEVINE, L., DLUHY, R. G., MOORE, F. J. — Captopril induced changes in prostaglandin production. *J. clin. Invest.*, 1980, 65, 1257-1264.
- TARAZI, R. C., BRAVO, C. F., FOUAD, D., OMVIK, P., CODY, R. J. — Haemodynamic and volume changes associated with captopril. *Hypertension*, 1980, 2, 576-585.
- TEXTOR, S. C., BISCORDI, A., BRAVO, E. L., TARAZI, R. S., FOUAD, F. — Acute renal failure during converting enzyme inhibition in patients with renal artery stenosis. *Kidney Int.*, 1983, 23, 138.
- VAN GILST, W. H., VAN WIJNGAARDEN, J., SCHOUTENS, E., DE GRAEFF, P. A., DE LANGEN, C., WESSELING, H. — Captopril induced increase in coronary flow. An SH dependent effect on arachidonic acid metabolism? *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 1987, 9, S31-S36.
- WITZGALL, H., HIRSCH, F., SCHERER, B., WEBER, P. C. — Acute haemodynamic and hormonal effects of captopril are diminished by indomethacin. *Clin. Science*, 1982, 62, 611-615.
- ZUSMAN, R. M. — Alternatives to traditional antihypertensive therapy. *Hypertension*, 1986, 8, 837-841.

*
*
*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r G. Rorive, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.