



Typeurs : Cailleux – Cavex Montenon – Mericq Correcteurs : Collignon – Moreul – Robert	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II	19/02/2019 H78 Professeur : H. LEFEBVRE
--	---	---

I] Les IECA disponibles en médecine vétérinaire.....	2
II] Mode d'action.....	2
III] Pharmacodynamique et pharmacocinétique des IECA.....	3
A. Pharmacodynamique.....	4
B. Elimination.....	5
C. Cinétique.....	5
IV] Intérêt des IECA dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.....	6
A. SRAA rénal et effet des IECA.....	6
B. Effet des IECA sur l'hypertension systémique.....	8
C. Effet anti-protéinurique des IECA.....	10
D. IECA et progression de l'insuffisance rénale chronique chez le chien.....	12
V] Effets bénéfiques des IECA en néphrologie.....	12
VI] Intérêts des IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.....	13
A. Mode d'action – pharmacodynamie chez le patient cardiaque.....	13
B. Pourquoi l'indication insuffisance cardiaque congestive ?.....	13
C. Faut-il traiter avec un IECA au stade I ?.....	14
D. Effets bénéfiques extracardiaques des IECA.....	16
1) Azotémie et insuffisance cardiaque.....	16
2) Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein.....	17
3) Azotémie et risque de mortalité chez le chien.....	18
VII] Contre-indications, effets secondaires et indésirables, et interactions médicamenteuses des IECA.....	18
A. Contre-indications.....	18
B. Effets secondaires et indésirables.....	19
C. Interactions médicamenteuses et associations.....	19



Introduction

On dispose d'une large gamme de molécules thérapeutiques que l'on détaillera tout au long des cours de thérapeutique cardio-vasculaire et rénale :

- les IECA (*Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine*)
- les diurétiques
- les inotropes
- les inhibiteurs des canaux calciques
- les bêta-bloquants

I] Les IECA disponibles en médecine vétérinaire

/IECA = Inhibiteur de l' Enzyme de Conversion de l'Angiotensine II/

Il existe 4 IECA disponibles en médecine vétérinaire :

- Enalapril (*Enacard®* ; un seul générique : *Prilena®*) existant depuis les années 1990
- Bénazépril (*Fortekor®, Benakor®, Nelio®, Benefortin®, Benazecare®, Cardalis®* ; molécule avec beaucoup de générique prenant la plus grande part du marché), datant également des années 1990
- Ramipril (*Vasotop®*) produit depuis les années 2000
- Imidapril (*Prilium®*) depuis 2003.

On a donc du choix. La question qui se pose pour nous est donc : pourquoi choisir telle molécule plutôt que telle autre ?

Rq : seul le Bénazépril possède une AMM chat et uniquement pour l'IRC. Tous ont des indications dans le traitement de l'insuffisance cardiaque du chien.

Il existe des particularités nationales qui nous seront utiles dans le cadre de la cascade de prescription. En effet, si on se retrouve coincés pour réussir à traiter notre patient, on peut se servir de ces données pour faire du hors AMM en France en s'appuyant sur ces "bases scientifiques solides" :

- l'énalapril a une AMM pour traiter l'insuffisance rénale chronique chez le chien en Italie
- le bénazépril possède une AMM pour la cardiomyopathie hypertrophique féline en Australie.

La posologie n'est pas fixe pour ces médicaments donc on va pouvoir moduler les doses et ajuster en fonction de la clinique.

/Rq partiels : on ne sera pas interrogés sur la posologie parce que ça ne présente aucun intérêt, elle est notée sur la notice ! Par contre, on pourra avoir des questions sur les grands principes thérapeutiques.../

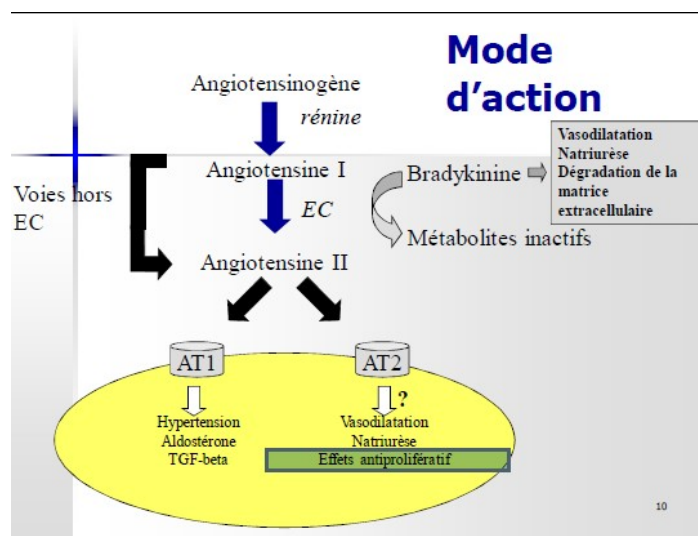
A noter que les médicaments administrés sont des prodrogues, transformés par le foie (*par des estérases*) en métabolites actifs, qui se fixent sur l'enzyme de conversion.

II] Mode d'action

L'angiotensinogène est un précurseur, et donne l'angiotensine I. Par la suite, deux voies sont possibles pour passer de l'angiotensine I à l'angiotensine II, celle utilisant l'enzyme de conversion et celles sans enzyme de conversion (*via certaines enzymes comme les chymases*). Ce passage par une voie sans enzyme de conversion n'est pas anecdotique : cela peut expliquer des résistances à l'action des IECA



(autrement dit, les cas où on a un échappement au traitement destiné à bloquer la conversion de l'angiotensine II).



L'angiotensine II possède deux types de récepteurs:

- les récepteurs AT1, par lesquels l'angiotensine II entraîne une **hypertension** artérielle, une **production d'aldostérone** (*responsable de rétention sodée*) et de **cytokines** tels que le TGF- β (*qui stimule la fibrose tissulaire et provoque donc une dégénérescence*).
Ce sont les effets principaux de l'angiotensine II, mais ils sont délétères sur le long terme.
- les récepteurs AT2, par lesquels elle provoque une **vasodilatation** et favorise la natriurèse. Ces effets peuvent être modulés.

Physiologiquement, l'angiotensine II agira préférentiellement sur le récepteur AT1

De plus, l'enzyme de conversion dégrade la bradykinine en métabolite inactif donc si les enzymes de conversion sont inhibés, la bradykinine s'accumule et on aura une vasodilatation, une natriurèse et une dégradation de la matrice extracellulaire.

Le but des IECA est de bloquer la cascade de conversion et de potentialiser les effets de la bradykinine pour favoriser la vasodilatation artérielle.

Rq : L'accumulation de bradykinine dans les voies aériennes est à l'origine d'effets indésirables chez l'homme, à savoir une toux intense. Mais ceci n'est pas observé en médecine vétérinaire.

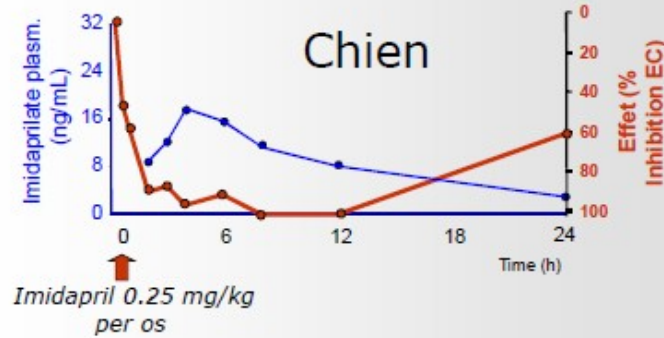
III] Pharmacodynamique et pharmacocinétique des IECA

L'enzyme de conversion peut-être tissulaire ou circulante. Les effets des IECA se font surtout sur les enzymes de conversion tissulaires, mais pour visualiser l'inhibition de l'enzyme de conversion tissulaire, on utilise les enzymes de conversion circulantes (*car on peut les doser*), que l'on considère comme étant le reflet de l'enzyme de conversion tissulaire.

L'enzyme de conversion circulante est donc le **marqueur indirect permettant de mesurer l'efficacité de l'IECA** (*son blocage reflète le blocage de l'enzyme de conversion tissulaire*).



■ Inhibition de l'enzyme de conversion circulante



La courbe bleue (pour ceux qui prennent la ronéo papier : celle qui est croissante puis décroissante) représente la concentration sanguine en Imidapril tandis que la rouge (décroissante puis croissante) représente les effets de la molécule, donc le pourcentage d'enzymes de conversion inhibées.

On observe que l'inhibition de l'enzyme de conversion est très rapide, 85% de l'enzyme de conversion est inhibée dans l'heure, alors que le pic de concentration d'Imidapril n'est pas atteint. On a donc une action très rapide qui reflète une très forte affinité entre le métabolite et l'enzyme de conversion.

On observe également qu'au bout de 24h, 60% de l'enzyme de conversion est toujours inhibée, on a donc un effet persistant des IECA sur l'enzyme de conversion.

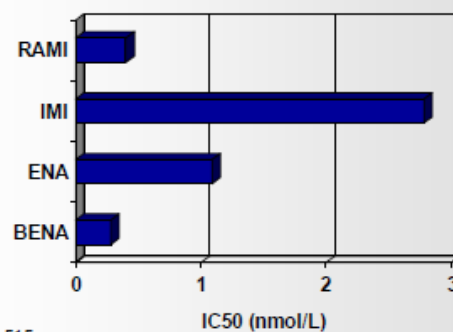
Rq : on constate qu'il y a un effet avant même que l'Imidapril ne soit détectée dans le sang ! Cela est due au fait que l'Imidapril se fixe sur l'enzyme de conversion en premier lieu (fraction liée non détectable donc) puis, une fois que les enzymes de conversion sont saturés, elle existe en fraction libre dans le sang.

Rq 2 : sur le graphique, l'imidaprilate est la prodrogue de l'Imidapril.

A. Pharmacodynamique

■ IC50 (puissance)

- Concentration plasmatique libre permettant d'obtenir 50% de l'inhibition maximale de l'EC in vitro (100%)



abvire
rol Ther. 2004. 27:515

IC50 = concentration de métabolite nécessaire pour inhiber 50% de l'EC

Cet IC50 est le reflet de la puissance de l'IECA. Plus l'IECA est puissant plus il aura un IC50 faible, donc on peut s'en servir pour les classer du plus puissant au moins puissant :

Bénazépril > Ramipril > Enalapril > Imidapril

Attention cependant à ne pas confondre la puissance avec l'effet d'une molécule ! En effet, l'argument de vente de certains commerciaux est que leur produit est plus puissant donc plus



efficace. Or, pour les différentes molécules, la dose est adaptée en fonction de la puissance, de sorte que l'effet soit le même !

L'IC₅₀ ne permet donc pas de dire qu'une molécule est plus efficace qu'une autre, mais simplement que **son affinité pour le récepteur est plus importante**, et donc que la **dose nécessaire pour avoir l'effet sera plus faible**.

B. Elimination

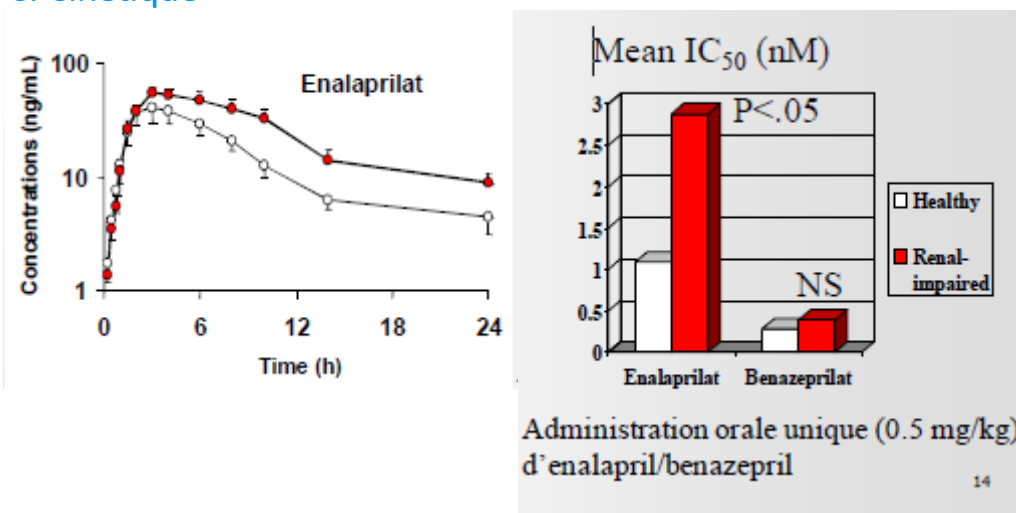
Chez le chien on a :

- une élimination hépato-rénale pour le bédazépril et ramipril
- une élimination uniquement rénale pour l'énalapril et imidapril

La conséquence pratique est que sur un chien insuffisant rénale on préférera administrer du bédazépril ou du ramipril, car la voie hépatique prend le relais et compense la voie rénale qui est diminuée. Cela évite une accumulation et une surexposition par non-élimination, que l'on aurait si on donnait à ce même chien de l'énalapril par exemple (*exposition multipliée par un facteur 4 à 5 le cas échéant !*).

Rq : pour les patients insuffisants hépato-rénal le risque d'accumulation et surexposition est important !

C. Cinétique



On peut voir sur la courbe représentant les concentrations d'énalapril en fonction du temps qu'il y a un écart significatif entre la courbe d'élimination chez un animal sain (*courbe du bas*) et chez un animal atteint d'insuffisance rénale chronique subclinique (*courbe du haut, avec une baisse de la fonction rénale de 70%*).

Il y a donc accumulation chez un animal atteint d'insuffisance rénale chronique c'est-à-dire un risque de surexposition.

La moyenne de surexposition chez un chien atteint d'insuffisance rénale chronique subclinique est de 3 à 4 fois supérieure à un chien sain, mais est-ce toxique pour l'animal ?

Pour le savoir, il faut regarder la pharmacodynamique. De la même manière, l'IC₅₀ est multipliée par 3 chez un chien atteint d'insuffisance rénale, il y aura alors une accumulation de la molécule mais également une diminution de la fixation de la molécule sur son récepteur (*car l'IC₅₀ est augmenté*). Cette diminution de fixation est due à l'accumulation de substances endogènes (*moins éliminées par le rein*) qui entrent en compétition avec l'énalapril pour l'enzyme de conversion.

Finalement, l'augmentation de concentration d'énalapril n'induit pas une augmentation de ses effets.



Cependant, dans ce cas les variations interindividuelles sont plus importantes, et on peut se retrouver avec des difficultés à ajuster le traitement.

IV] Intérêt des IECA dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique

Le traitement par les IECA est recommandé dans les cas d'insuffisance rénale chronique avec protéinurie.

Cette protéinurie est fréquente lors de l'insuffisance rénale chronique chez le chien car ceux-ci souffrent généralement de glomérulopathie.

En revanche, chez le chat, la protéinurie est plus rare (*et généralement quand elle est présente plus faible*) car les insuffisances rénales chroniques sont majoritairement dues à des tubulopathies.

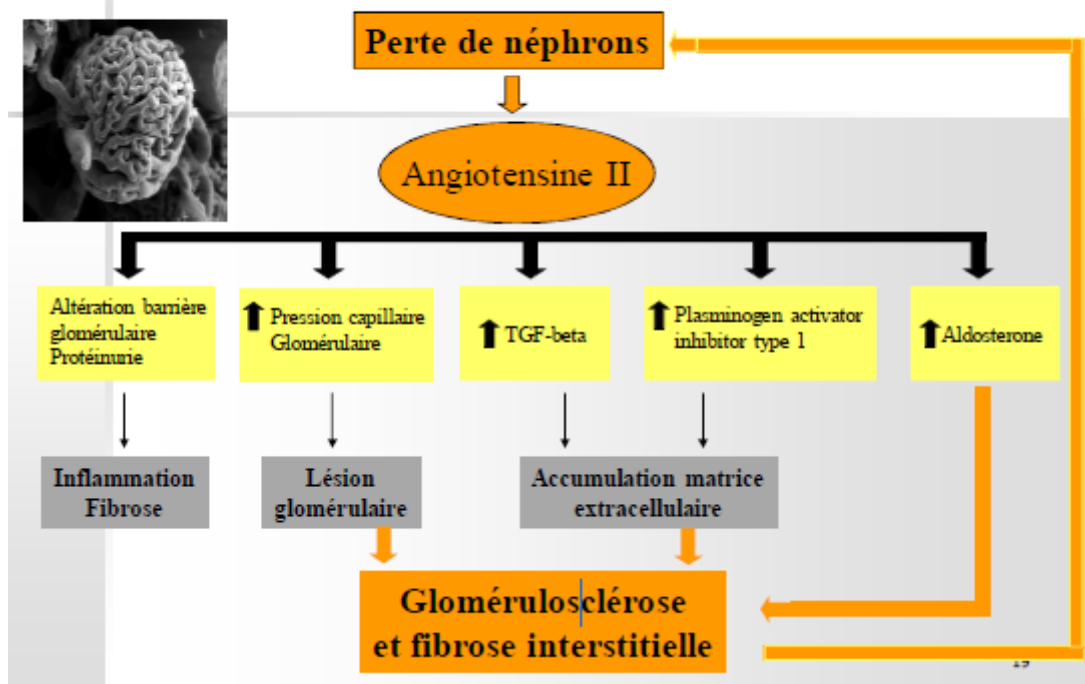
A. SRAA rénal et effet des IECA

Lors d'une maladie rénale chronique, le rein peut activer le SRAA (Système Rénine Angiotensine Aldostérone) local et systémique.

En conditions physiologiques, il y a 1000 fois plus d'angiotensine II dans le rein que dans le sang donc son effet est beaucoup plus puissant **localement**. C'est sur cette fraction locale que l'on va chercher à agir.

Toute la cascade de fabrication de l'angiotensine II peut se faire dans le rein, car celui-ci contient tous les composants nécessaires à sa réalisation (*rénine, angiotensinogène, enzyme de conversion, récepteurs AT1 et 2, ...*). Lors d'insuffisance rénale chronique, cette cascade rénale sera activée par le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA).

SRAA et progression de l'IRC



En effet, s'il y a une insuffisance rénale chronique, il y a destruction de néphrons ce qui engendre une hyperfiltration des néphrons non atteints pour compenser le débit de filtration glomérulaire. A



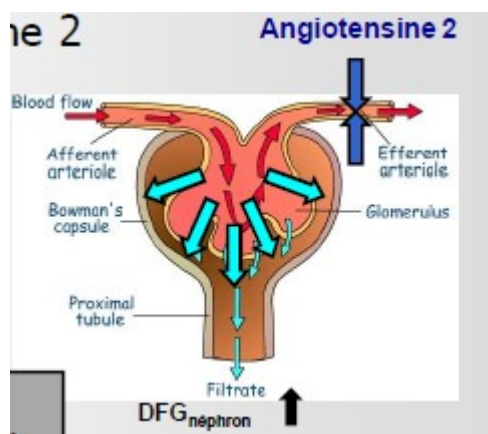
terme, cela devient délétère pour les néphrons hyper-filtrants qui se dégradent à leur tour.

La perte de néphrons stimule la production d'angiotensine II ce qui va :

- altérer la barrière glomérulaire et entraîner une protéinurie par son effet fibrosante
- augmenter la pression dans les capillaires glomérulaires par vasoconstriction de l'artériole efférente
- augmenter les TGF- β et le plasminogène (facteur pro-inflammatoire) \rightarrow ces deux induisent l'accumulation d'une matrice amorphe
- augmenter l'aldostérone qui a également une action fibrosante.

Por résumer, tout ceci crée une **inflammation** (via la hausse de plasminogène pro-inflammatoire), une **fibrose rénale** (via le TGF- β), des **lésions glomérulaires** et une accumulation de composés dans la matrice extracellulaire provoquant une **glomérulosclérose** et une **fibrose interstitielle**.

Cela implique une perte supplémentaire de néphrons, via un processus qui va donc **s'auto-entretenir et aggraver le problème** (cercle vicieux auto-aggravant). Ce processus est **irréversible**, la seule chose que l'on peut faire c'est essayer de le ralentir.

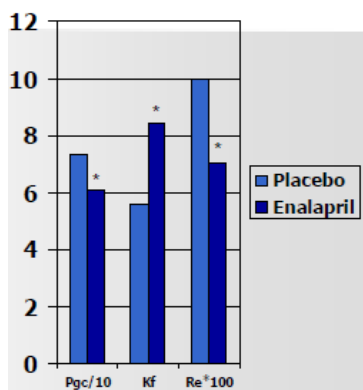


La pression glomérulaire normale est de 50 mmHg. Lors d'insuffisance rénale chronique expérimentale, la production d'angiotensine II est augmentée et par elle la pression glomérulaire augmente chez les chiens et chats de 10 mmHg.

Cela conduit à une hyperfiltration glomérulaire qui est **délétère** (ça, c'est important à comprendre !) car on met trop de pression sur les glomérules (entraînant des lésions glomérulaires, une protéinurie et une chute du débit de filtration glomérulaire).

Donc si on bloque l'angiotensine II avec des IECA, la pression glomérulaire va diminuer, et ce sera bénéfique sur le long terme puisqu'on diminue l'ultrafiltration, et de fait les lésions glomérulaires.

Paradoxalement, les IECA baissent donc la pression de filtration pour rétablir la **normo-perfusion** (bah oui, si classiquement on pense que le rein doit être bien perfusé pour fonctionner, on a ici une **sur-perfusion** donc on est obligés de **baissier la perfusion**, mais ça ne le passera pas en hypoperfusion contrairement à ce qu'on pourrait penser... Vous suivez ?) et **limiter les dommages** (même si le sujet est déjà en insuffisance rénale chronique, et donc avec une perfusion perturbée).



Effet de l'énalapril dans l'insuffisance rénale chronique canine :

- Pgc (mmHg) : pression capillaire glomérulaire
- Kf (mL/min/mmHg) : coefficient d'ultrafiltration traduisant la qualité de filtration glomérulaire (plus ce coefficient est bas, plus le filtre glomérulaire est altéré)
Pour rappel : débit de filtration néphron = Kf x gradient de pression
- Re (mmHg/min/nL) : résistance vasculaire artériolaire efférente



On a traité des chiens pendant 6 mois avec un placebo ou de l'énalapril (0.5 mg/kg/12 h).

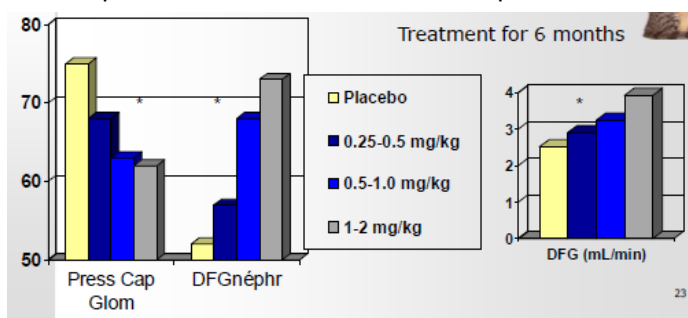
Avec l'énalapril, on observe une baisse de la pression capillaire glomérulaire, une hausse du Kf (pour le même gradient de pression on a une meilleure filtration) et une baisse de la Re (augmente le diamètre de l'artériole par effet anti vasoconstricteur).

On en déduit que les effets des IECA sont avérés, et qu'ils améliorent la filtration glomérulaire.

Rq : on retrouve les mêmes effets chez le chat.

Effet du Bénazépril chez le chat : (traitement pendant 6 mois)

On mesure le débit de filtration glomérulaire dans le néphron et la pression capillaire glomérulaire pour différentes doses de Benazepril.



Plus on augmente la dose de Benazepril, plus on baisse la pression capillaire glomérulaire jusqu'à un plateau, atteint pour 1mg/kg (qui est de fait la dose établie pour ces traitements).

On a également l'impression que plus on augmente la dose de benazepril, plus le débit de filtration glomérulaire (néphrotique ou rénal) augmente.

En réalité, on n'augmente pas le débit de filtration glomérulaire (rappel : avec les IECA on a même plutôt tendance à le faire diminuer, ce qui limite l'hyperfiltration), on observe seulement que sur le long court, le débit de filtration glomérulaire diminue moins avec le benazepril qu'avec le placebo. On retrouve donc un **effet protecteur** de l'IECA sur la fonction rénale à long terme.

Ce traitement permet de stabiliser l'animal, mais il faut bien faire comprendre au propriétaire qu'**on ne retrouvera pas une fonction rénale normale**. Le débit de filtration glomérulaire va continuer à diminuer, mais nettement moins que si on ne donne pas de traitement.

Rq : parfois, le propriétaire va arrêter le traitement à cause de cette absence d'amélioration nette, et parce qu'il ne voit pas de "retour à la normale", d'où l'intérêt de **bien expliquer** le but du traitement.

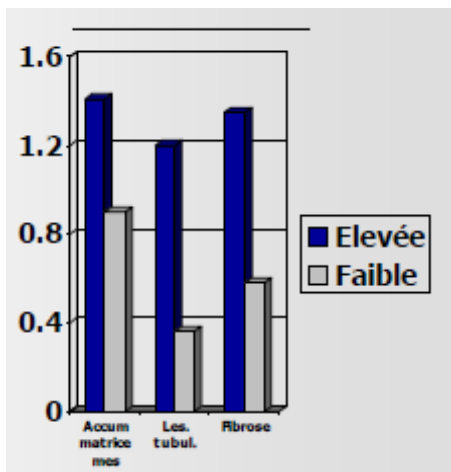
On peut aussi utiliser la protéinurie, qui elle est mesurable et qui va nettement diminuer avec le traitement, pour convaincre le propriétaire de son utilité !

A retenir : les IECA permettent de diminuer la perte de débit de filtration glomérulaire par rapport à un sujet sans traitement. En revanche, même avec les IECA, le débit de filtration glomérulaire restera inférieur à celui d'un animal sain.

B. Effet des IECA sur l'hypertension systémique

Une hypertension systémique prolongée (>160 mmHg) est délétère car elle peut entraîner des lésions rénales. En effet, les deux sont corrélés et 2/3 des insuffisants rénaux chroniques présentent une hypertension systémique ! Il faut donc bien penser lorsqu'on a un chien insuffisant rénal chronique à **aller mesurer sa pression artérielle**, et la gérer si nécessaire.

Rq : on ne sait pas qui de l'hypertension ou l'insuffisance rénale chronique est l'oeuf ou la poule, cependant on sait qu'une hypertension induit un risque d'insuffisance rénale chronique, et réciproquement qu'une insuffisance rénale chronique induit un risque d'hypertension...



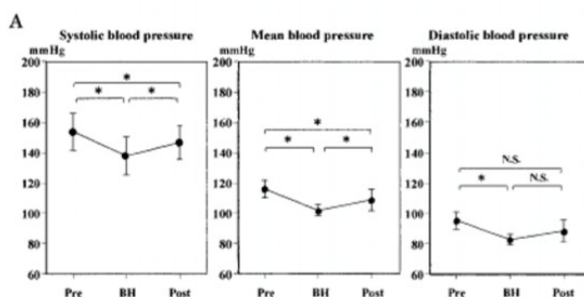
Sur 19 chiens avec une insuffisance rénale chronique expérimentale, on a deux groupes, un avec une pression artérielle élevée pour 9 chiens (environ 166 mmHg) et le second avec une pression artérielle plus faible pour 10 chiens (environ 149 mmHg).

A l'autopsie, tous les chiens qui présentaient une hypertension avaient un score lésionnel beaucoup plus élevé que ceux sans hypertension : c'est pourquoi un traitement de l'hypertension est nécessaire !

On a tendance à ne traiter que l'insuffisance rénale chronique en lui attribuant tous les signes cliniques, mais **il ne faut pas oublier d'agir aussi sur l'hypertension qui majore les lésions rénales !**

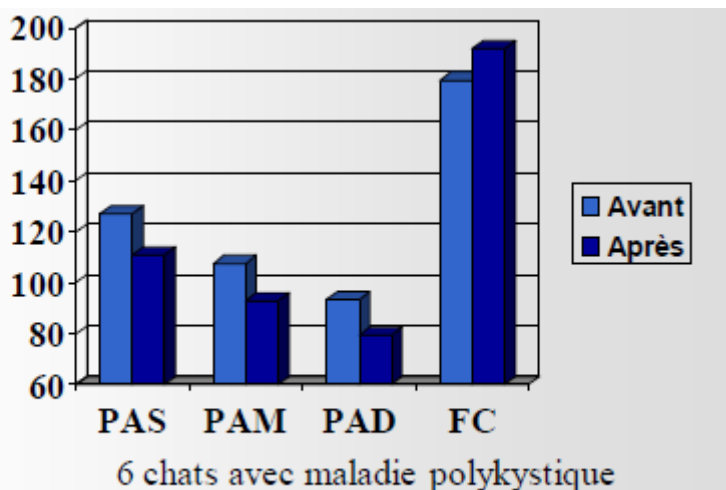
En médecine humaine, les IECA sont classés comme anti-hypertenseurs systémiques, mais pas chez les carnivores domestiques car ils sont souvent insuffisants pour faire baisser la tension chez ces espèces. C'est pour cela que les IECA ne sont pas les molécules de première intention pour traiter l'hypertension.

Effet du bénazépril sur la pression artérielle et SRAA :



Le Bénazépril (2 mg/kg) induit une diminution de la pression artérielle de 15 mmHg (ce qui est peu), donc l'hypertension est élevée (200 mmHg) on préconise de l'Amlodipine, qui est plus puissante.

Enalapril, 0.5 mg/kg, une fois par jour, per os



Chez 6 chats présentant une maladie polykystique rénale (Persan), la baisse de pression artérielle est d'au maximum 10 mmHg avec de l'Enalapril à 0,5 mg/kg 1 fois par jour (donc l'effet est négligeable chez un chat hypertendu à 300 mmHg), donc on a recours à l'Amlodipine systématiquement quelque soit le niveau d'hypertension.



C. Effet anti-protéinurique des IECA

Pour faire une étude de la protéinurie, on commence par récolter les urines.

Dans cette optique, la cystocentèse est inutile et n'apporte aucun avantage (à part d'éviter d'avoir à attendre une miction spontanée). La **miction spontanée** est donc utilisée pour tester la présence de protéines dans les urines, il n'y a pas de soucis de contamination contrairement à ce qu'on peut penser.

Rq : l'AMM des IECA correspond à l'insuffisance rénale chronique avec protéinurie.

Dans un contexte de protéinurie, avec un traitement aux IECA, on souhaite obtenir une valeur la plus basse possible (*donc dans un monde parfait une protéinurie égale à 0*), mais on peut s'attendre à une baisse de la protéinurie d'au moins 50%.

Quand les **protéines** circulent dans les tubules, elles induisent des **obstructions**, un mécanisme pro inflammatoire par **activation du complément**, ainsi que de la **cytotoxicité**.

Ainsi la **protéinurie** n'est pas qu'un marqueur diagnostique, c'est aussi un facteur physiopathologique, qui aggrave la pathologie. Elle a donc une **valeur pronostique** : **plus la protéinurie est sévère, plus le pronostic est sombre**.

La **protéinurie** est **fréquente chez le chien**, mais se voit **peu chez le chat** (*chez qui on a seulement des protéinuries modérées, le seuil est plus bas que chez le chien ; 0,4 au lieu de 0,5*). En effet, chez le chat, la prévalence lésionnelle est une prévalence tubulo-interstitielle : lésions de l'interstitium et donc charge protéique dans l'urine plus faible que pour une atteinte glomérulaire.

De ce fait, il faut être **très vigilant chez le chat**, une **protéinurie de 0,6-0,7 n'est pas anecdotique** et doit être prise en charge, alors que pour le chien ça représente une protéinurie légère !

Rq : lors d'amyloïdose rénale chez le chat, on pourra observer des protéinuries massives, notamment chez les races prédisposées (abyssins).

Enfin, à créatinine égale, si on a un animal avec un RPCU de 3 et un autre à 0,7, celui à 3 aura un pronostic bien plus sombre.

Les méthodes de mesure de la protéinurie :

- **La bandelette urinaire :**

On recherche de l'**albumine** car son poids correspond au seuil de filtration (*si elle passe, c'est qu'il y a des lésions glomérulaires car en temps normal elle est trop volumineuse pour passer*).

Lorsque la protéinurie est récurrente à faire sur l'animal, on évite la cystocentèse, et on préfère la miction.

Rq : /!\ la bandelette urinaire marche très mal chez le chat, on risque donc d'avoir des valeurs de protéinurie erronées avec une bandelette urinaire dans cette espèce...

Rq : en faisant une bandelette sur un chien, s'il n'y a pas de protéinurie il n'est pas nécessaire de passer au RPCU.

- **RPCU (Rapport Protéine sur Créatinine Urinaire) :** méthode quantitative pour mesurer la protéinurie

- Si **RPCU < 0,2** tout est **normal**,
- Si **0,2 < RPCU chat < 0,4** et **0,2 < RPCU chien < 0,5** c'est **douteux**
- Si **RPCU du chat > 0,4** et **RPCU du chien > 0,5**, c'est **anormal**

*Rq : pour pouvoir interpréter le résultat d'un RPCU, il faut le réaliser **au moins 2 fois** : en effet il y a des variations inter-individuelles, selon les jours, etc...*

Le RPCU se fait en laboratoire, et a pour avantage de donner une estimation **quantitative**, ce qui

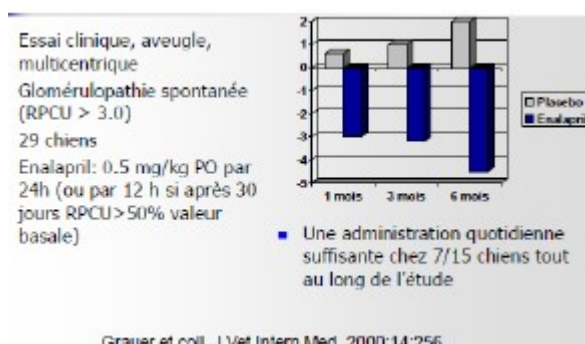


permet de **suivre l'évolution de la protéinurie**.

- **Réaction de Heller :**

Pour mesurer la relation entre les lésions et la protéinurie on peut faire la réaction de Heller.

Pour dire qu'une protéinurie est **d'origine rénale**, il faut vérifier si elle persiste avec une créatinémie ou urémie très élevée. Il faut aussi vérifier le culot urinaire pour s'assurer que la protéinurie n'est pas d'origine post-rénale (*ex : en cas de cystite, on retrouve des cellules inflammatoires et des bactéries*).

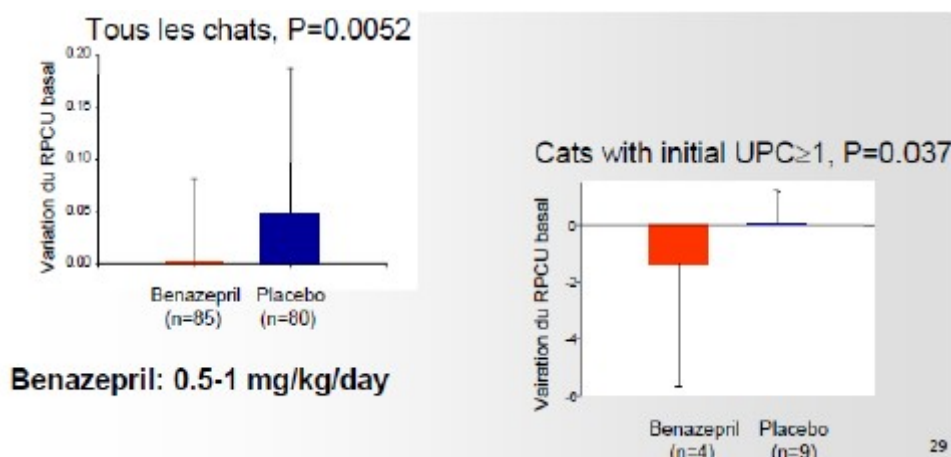


Il a été prouvé dans un essai clinique que les **IECA ont un effet anti-protéinurique** : 29 chiens avec une glomérulopathie spontanée et un RPCU > 3 ont été traités avec de l'Enalapril (0,5mg/kg/j PO).

Sur la moitié des chiens, on a observé une baisse d'au moins 50% de la valeur initiale du RPCU, pour l'autre moitié restante, si ce critère n'était pas observé, les doses étaient doublées (*même dose administrée 2 fois par jour*) pour obtenir une réponse suffisante.

Il y a donc une variabilité inter-individuelle (*inter-chien ici*). L'administration quotidienne était donc suffisante pour la moitié des chiens : on sait que le traitement fonctionne, mais il est important de vérifier **que les doses sont adaptées à l'individu**.

Rq : on peut donc avoir une preuve de l'efficacité du traitement, à montrer au propriétaire lorsque l'animal est protéinurique. Il est beaucoup plus difficile de convaincre le propriétaire d'un animal non protéinurique, puisque le débit de filtration glomérulaire continue de baisser (mais moins !) et que la créatinine continue d'augmenter (mais moins !).



Ci-dessus à gauche, une autre étude sur 165 chats ayant une maladie rénale. Le Benazépril, utilisé ici, (0,5-1mg/kg/j) a aussi un effet anti-protéinurique : en effet, avec le traitement il n'y a pas de variation du RPCU, mais le RPCU augmente avec le placebo.

Il est à noter que chez le chat, la protéinurie de base est plus faible que chez le chien. Les effets anti-protéinurique des IECA sont donc plus difficiles à observer chez le chat.

Ci-dessus à droite, on prend des chats pour lesquels le RPCU ≥ 1 donc avec une forte protéinurie. Cette fois-ci la diminution du RPCU est plus visible avec le benazépril !



Rq : on va traiter un chat avec une RPCU de 0,6-0,7, mais sur les animaux à risque (prédispositions à une maladie rénale chronique) sans symptômes, avant de lancer le traitement, on recontrôle la protéinurie pour être sûr qu'on n'avait pas affaire à une protéinurie de charge (si l'animal a fait de l'exercice la veille par exemple), qui viendrait fausser les résultats de RPCU.

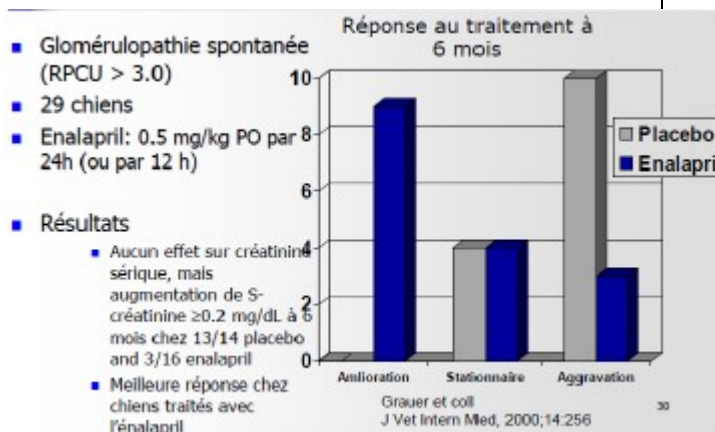
D. IECA et progression de l'insuffisance rénale chronique chez le chien

La **créatinine sérique** n'est pas un bon indicateur des effets positifs des IECA sur la survie, cependant les IECA permettent de **diminuer l'augmentation de la créatinémie** : par conséquent on peut diminuer **la progression** de la maladie avec les IECA, cependant **aucune guérison n'est envisageable**.

Sur 29 chiens ayant une glomérulopathie spontanée, avec un RPCU > 3, une moitié a reçu un traitement d'Enalapril et l'autre un placebo. Parmi les chiens traités, on note une amélioration (état général, prise alimentaire...) pour 9 chiens, un état stationnaire pour 4 animaux et une aggravation pour 3.

Alors qu'avec le placebo, on n'observe aucune amélioration, et 10 chiens dont l'état s'est aggravé.

Rq : c'est une étude en aveugle, le véto qui fait les examens ne sait pas quels sont les chiens qui ont reçu l'énalapril.



Autre étude chez le **chat** avec un **RCPU ≥ 1** : **l'appétit est amélioré**, il en va de même pour la **qualité de vie** et du temps de survie rénal.

V] Effets bénéfiques des IECA en néphrologie

Les études ont permis de démontrer que chez le **chien**, les **IECA permettent** :

- **une augmentation de la survie des animaux atteints de néphropathie héréditaire du Samoyède (+36%)**
- **une diminution des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles** dans l'insuffisance rénale chronique expérimentale
- **une réponse améliorée au traitement chez le chien atteint de glomérulopathie fortement protéinurique.**

Par ailleurs chez le **chat**, les études ont prouvé que les IECA :

- **augmentent le débit de filtration glomérulaire de 30%** avec une insuffisance rénale chronique expérimentale
- **diminuent la protéinurie** chez le chat protéinurique.

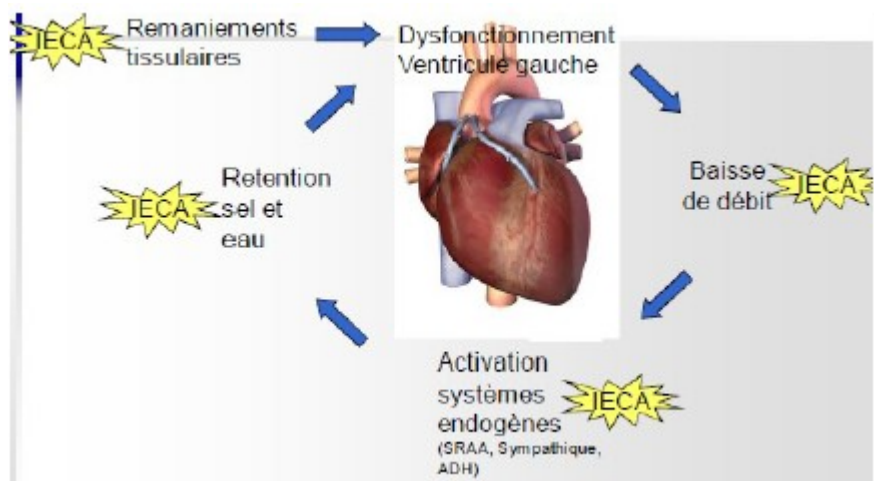


VI] Intérêt des IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

A. Mode d'action – pharmacodynamie chez le patient cardiaque

La **fonction rénale est souvent atteinte chez les patients cardiaques**, il y a un « syndrome cardio-rénal », qui a été découvert en médecine humaine dans les années 2000.

En regardant les courbes de survie des patients dont la fonction cardiaque était atteinte, la probabilité de mortalité était liée au statut rénal : chez un patient cardiaque, si la fonction rénale est altérée, il y aura des conséquences néfastes dont une aggravation des lésions cardiaques.



Le **système sympathique**, l'**ADH** et le **SRAA** (*Système Rénine Angiotensine Aldostérone*) sont **activés** en cas d'insuffisance cardiaque. Cependant, la rétention de sel et d'eau va augmenter la volémie et donc la précharge ce qui aggrave l'altération fonctionnelle. Ce mécanisme engendre un cercle vicieux (*avec généralement un départ de l'insuffisance cardiaque à gauche*).

Il faut savoir que les **IECA peuvent agir sur les remaniements tissulaires**, sur la **baisse de débit**, sur l'**activation de systèmes endogènes** et sur la **rétention de sel et d'eau**. Cependant, il n'y a pas de démonstration que les IECA soit efficaces sur les lésions cardiaques tout en protégeant les reins.

B. Pourquoi l'indication insuffisance cardiaque congestive ?

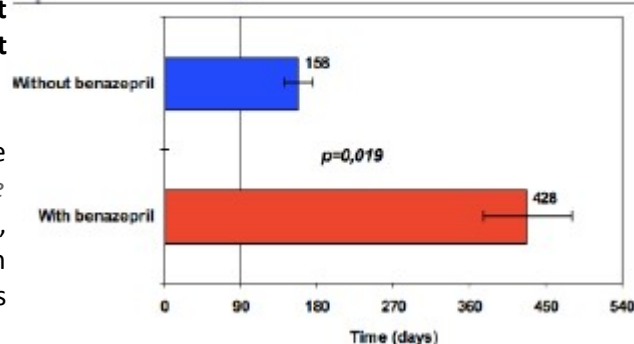
Des essais cliniques ont été réalisés sur pratiquement 900 chiens, surtout aux USA, avec de l'Enalapril et du Benazepril.

Il y a deux classifications pour les insuffisances cardiaques (*A, B, C, D = la classification NYHA ; ou la classification ISACHC I, II, III, IV*). Les stades III et IV sont des stades congestifs.

Les IECA sont les molécules certainement les mieux documentées chez les carnivores, contrairement aux diurétiques par exemple. **Ils améliorent la qualité de vie et augmentent la survie chez un chien atteint de stade (II), III et IV d'insuffisance cardiaque congestive.**

L'unité de cardiologie d'Alfort a réalisé une étude sur le Benazepril sur des animaux cardiaques (*maladie valvulaire chronique*). Sans Benazepril, les animaux vivaient 158 jours, contre 428 jours avec du Benazepril. Il y a donc un effet non négligeable sur la survie, notamment sur des pathologies

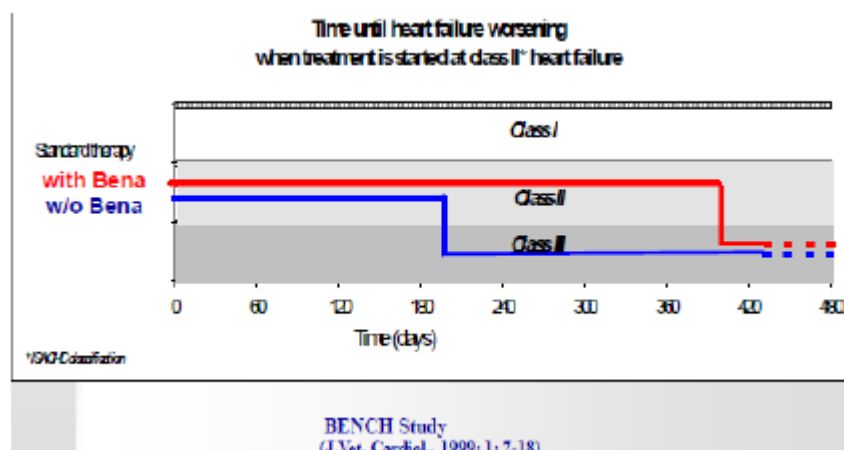
Efficacité clinique Temps de survie





avancées.

De plus c'est un **traitement bien toléré**, il y a des contraintes mais aussi un vrai gain pour l'animal.



En stade II (débutant congestif) : l'animal avec du Benazepril reste stable beaucoup plus longtemps que sans Benazepril. Les traits montrent combien de temps l'animal reste en stade II avant de basculer en stade III avec ou sans Benazepril. Ce stade III est plus congestif, l'animal mange moins bien, vit moins bien...

Ainsi, même si on passe inévitablement au stade III, le traitement permet de prolonger le stade II et donc **d'améliorer la qualité de vie de l'animal**. On ne guérit pas avec les IECA, mais on stabilise les animaux.

C. Faut-il traiter avec un IECA au stade I ?

- En médecine humaine, quand on détecte un souffle, on opère et on change les valves, c'est moins coûteux pour la sécu.
- En médecine vétérinaire :

La seule alternative est les traitements médicamenteux car les chirurgies pour les prothèses de valves sont très rares...

Rq : chez le Cavalier King Charles, il est fréquent d'entendre un souffle à l'auscultation, sans forcément de signes cliniques. Chez eux, un souffle à 95% de chance d'être une insuffisance mitrale.

Stade I (ou A) : animal asymptomatique pour le propriétaire mais on est capable d'entendre un souffle à l'auscultation.

Si on entend un souffle, on pose des questions au propriétaire : est-ce que l'animal est essoufflé après un effort ou au repos ? On peut proposer un **ECG**, une **échocardiographie** (si on a un gros reflux, c'est inquiétant, mais si c'est un petit reflux, c'est moins grave).

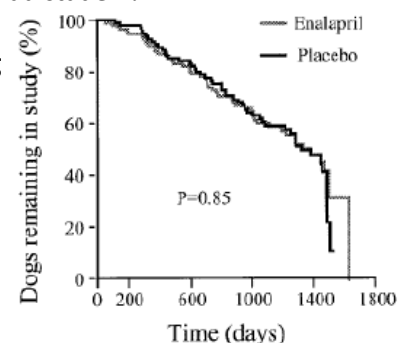
Est-ce que si on a un reflux mais aucun **signe de fatigue à l'effort on traite** avec les IECA ou pas ? C'était la question que beaucoup de vétérinaires se posaient...

La réponse est oui car il y a activation du SRAA cardiaque (*et non systémique*) au stade I !

Un 1er essai clinique scandinave avait été réalisé sur des **Cavalier King Charles** asymptomatiques mis sous Enalapril (0,37mg/kg au lieu de 0,5mg/kg dans le DMV) et ils avaient regardé si l'arrivée au stade III était retardée ou non.

Mais ici, **aucune différence significative n'a été constatée !**

Cette étude, même si elle a été réalisée sur une très longue durée, pose

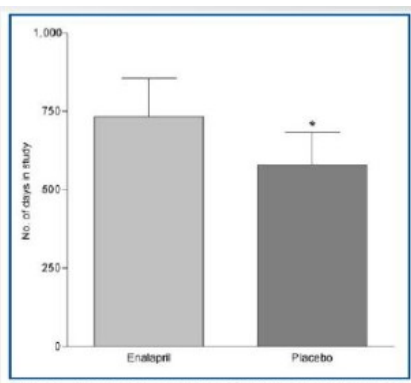
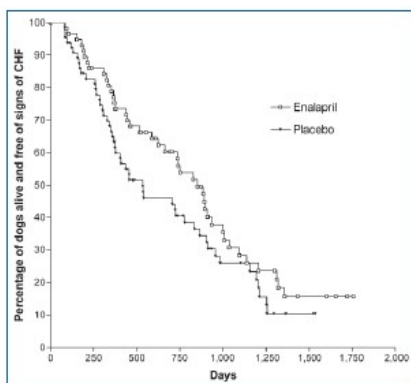


Les IECA



plusieurs problèmes : une seule et unique race a été utilisée, la dose utilisée est en-dessous de la dose recommandée pour observer des effets, aucun diagnostic échographique n'a été réalisé sur les chiens (*on ne sait donc pas la nature exacte des lésions à l'origine des souffles*) et à l'examen radiographique 50% des chiens n'avaient pas de cardiomégalie (*donc l'insuffisance cardiaque était à un stade peu avancé*).

En revanche, il a été observé dans une autre étude que des complications très graves pouvaient survenir chez un animal même en stade I (*rupture de cordages, hypertension pulmonaire fréquentes...*) d'où la nécessité de bien surveiller ces animaux, très hétérogène malgré un stade I (*qui peut dans certains cas évoluer très vite*).



Un autre essai clinique américain a été réalisé mais sur 24 races différentes mises sous Enalapril (à 0,5mg/kg cette fois-ci) au stade I.

Cette fois, **on avait une augmentation du temps de survie sans signes congestifs et un retard de l'apparition des signes cliniques**. Elle contredit donc la première étude sur les CKC !

Sur la figure 4, on voit le nombre de jours où les chiens des deux groupes (*Enalapril ou placebo*) restent sans signes cliniques, et la différence qui est statistiquement significative.

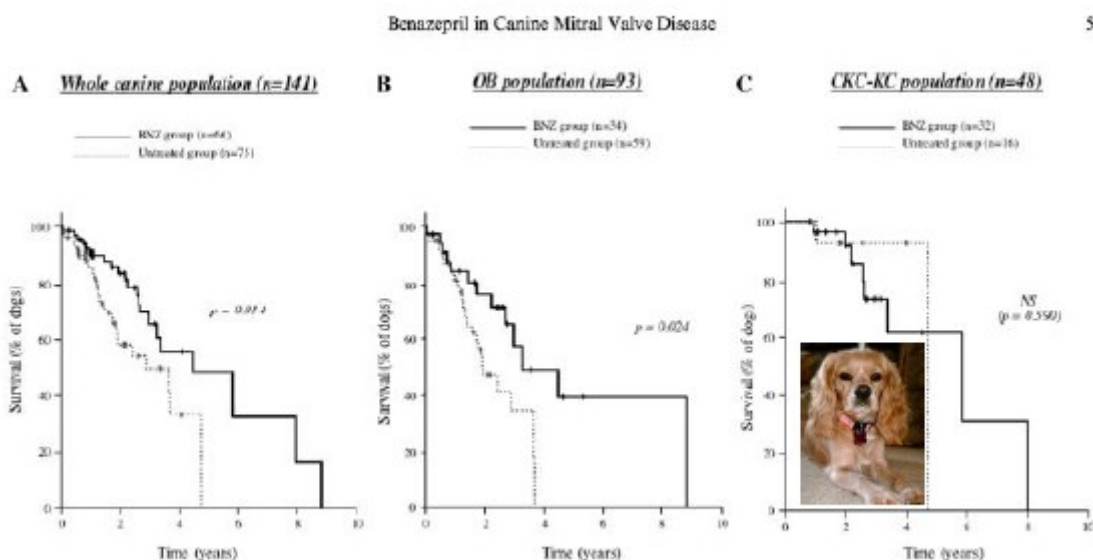


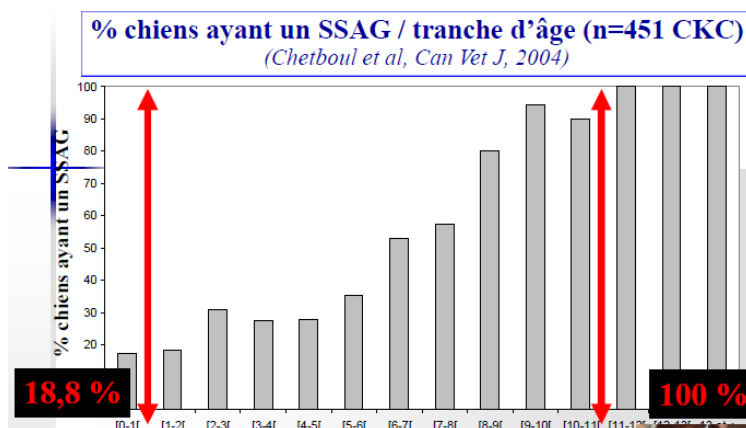
Fig. 1. Death from all causes. Kaplan-Meier survival curves of dogs treated with benazepril (solid line) or untreated (dotted line) after the

Une dernière étude rétrospective française sur 141 chiens, visait le taux de survie avec le Benazepril (*sur des chiens suivis et traités à Alfort*).

Il en résulte que l'effet du traitement prolonge la survie de l'animal avec des animaux qui restent stables plus longtemps dès le stade I **SAUF chez le Cavalier King Charles** où aucune différence



significative n'a été constatée, car cette race répond donc difficilement aux IECA aux stades asymptomatiques. **Le CKC est donc une exception...**



La prévalence de SSAG (*Souffle Systolique Apexien Gauche : témoigne d'une insuffisance mitrale*) chez les CKC est de 40.6%. De plus, 1 chiot sur 5 est atteint dès 2 ans, 50% à 6.5 ans et 100% après 11 ans (*en gros si on sait pas ce qu'est un souffle, on prend un CKC de 11 ans et on est sûr d'en trouver un*).

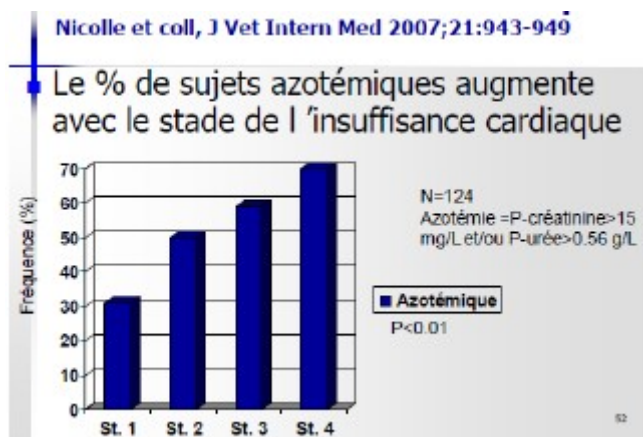
Avec une autre étude, 20% des chiens Teckel ou Shi Tzu ont un SSAG seulement à 9.5 et 8.6 ans respectivement (ce sont 2 races qui sont prédisposées aux maladies cardiaques également, mais le CKC est à un autre niveau).

Donc le CKC n'est pas représentatif des autres races ! C'est une **race ultra prédisposée** à cette maladie, pour des raisons d'origine génétique non identifiées ne répondant pas bien aux traitements pharmacologiques : c'est un biais de sélection ! Ce qui est donc à prendre en compte dans la prise en charge et le pronostic...

D. Effets bénéfiques extracardiaques des IECA

1) Azotémie et insuffisance cardiaque

Chez l'Homme, on s'est rendu compte que **le statut rénal d'un patient cardiaque était le meilleur facteur diagnostique**, c'est la variable la plus significative. On s'est donc demandé si c'était également le cas chez les carnivores domestiques.



Ici, ce sont des stades NYHA (stades d'insuffisance cardiaque).

Un animal est dit **azotémique** lorsque sa **créatininémie et son urémie sont augmentées**.

Plus on avance dans la maladie, plus l'azotémie augmente. Sur un chien asymptomatique on a une



chance sur trois que les marqueurs rénaux soient modifiés (Graphique : Stade 1, 30% d'animaux azotémiques)

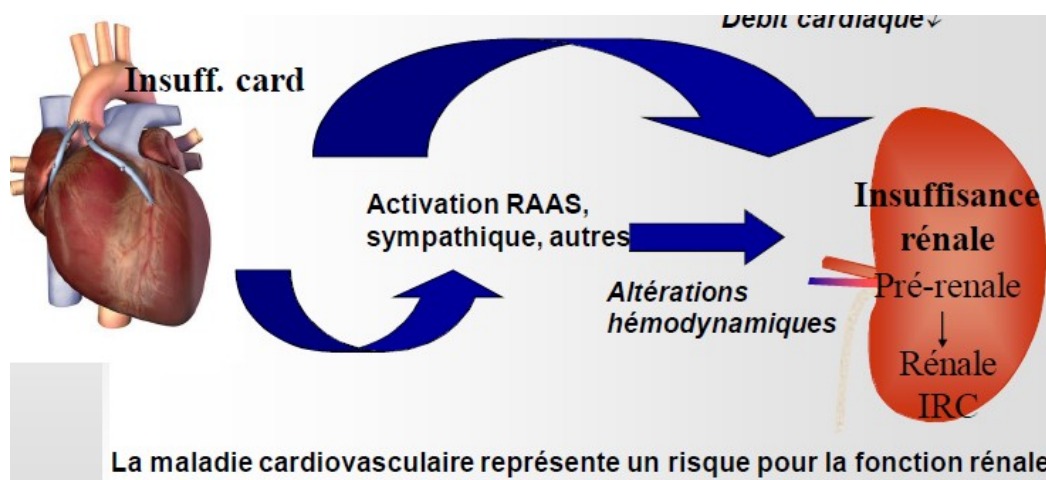
Une insuffisance rénale chronique va avoir tendance à se développer chez le chien insuffisance cardiaque en stade III – IV avec un débit de filtration glomérulaire qui chute.

Le rein et le cœur représentent donc une double cible pour les IECA : c'est un des avantages des IECA dans la prise en charge des patients cardio-rénaux.

2) Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein

Dans une étude sur l'insuffisance cardiaque congestive, 60.4% des patients avaient une insuffisance rénale chronique, et parmi eux 2,1% présentaient une insuffisance rénale chronique terminale un an après.

⇒ 1 patient cardiaque sur 5 a un déficit rénal objectif.

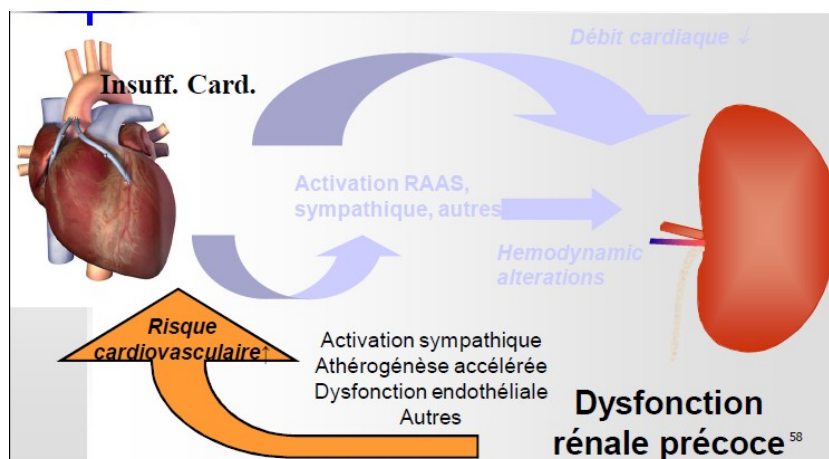


Sur ce schéma, on peut voir qu'une insuffisance cardiaque va tout d'abord avoir comme effet une insuffisance rénale pré-rénale. Le SRAA va alors s'activer, mais à long terme il va finir par être délétère pour le rein et entraîner une insuffisance rénale chronique.

Dans une autre étude, ils ont remarqué que quand on induit une maladie cardiaque chez le chien, les reins sont aussi touchés.

Pour cela, ils ont placé une électrode (*pacing ventriculaire droit*) qui augmente la fréquence cardiaque, et mime une insuffisance cardiaque. Cela provoque une augmentation de différents paramètres (*par exemple une augmentation de l'endothéline qui est un puissant vasoconstricteur*).

Dès que le cœur dysfonctionne, il y a des impacts sur le rein.



Mais vice versa, lorsque l'on a une altération rénale précoce, on a des risques cardiovasculaires.



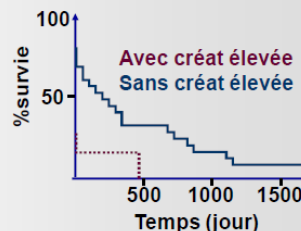
→ Pour deux patients cardiaques se trouvant au même stade, le statut rénal représente la valeur pronostique la plus significative : plus il est dégradé, plus le pronostic est sombre.

3) Azotémie et risque de mortalité chez le chien

■ Endocardite infectieuse canine

– Hazard ratio

- Serum créatinine: 3.00 (P<0.001)
- Lésion à l'écho: 1.41 (P=0.25)
- Arythmie: 1.25 (P=0.39)
- IC congestive: 1.54 (P=0.10)



Sykes et al, JAVMA 2006;228:1735

Quand on regarde la mortalité de chiens atteints d'endocardite, **le facteur de risque le plus important c'est la créatininémie !**

Actuellement, il n'y a pas de preuves du bénéfice des IECA sur la fonction rénale chez le chien cardiaque.

Rq : il est utile de noter que les chiens cardiaques atteints de maladie rénale sont très peu protéinuriques.

On parle maintenant de **syndrome cardio-rénal** : il faut penser à surveiller ces deux fonctions face à la défaillance d'une des deux.

VII] Contre-indications, effets secondaires et indésirables, et interactions médicamenteuses des IECA

A. Contre-indications

Les IECA sont à surveiller dans toutes les phases physiologiques où le système rénine-angiotensine-aldostérone est bénéfique.

On peut donc lister :

- **déshydratation** (car les IECA bloquent également l'aldostérone)
- **hyponatrémie** (*idem*)
- **insuffisance rénale aiguë** : à distinguer de l'insuffisance rénale chronique !
→ ces insuffisances rénales aiguës sont souvent fonctionnelles, oligo-anurique, avec un parenchyme rénal intact ; on a souvent une composante pré-rénale avec des troubles hémodynamiques, il ne faut donc pas inhiber le SRAA, qui dans ce cas est utile (*compense l'absence de filtration...*) !
- **gestation/lactation** : le métabolite actif des IECA peut diffuser dans le fœtus/placenta ou le lait. Ainsi, il va perturber le développement du parenchyme rénal (*développement qui se fait in utero et se poursuit dans les 2-3 premiers mois de vie*), pour lequel l'angiotensine est nécessaire, pendant la gestation ET la lactation.

Il faut donc être conscient que si on y expose des chiots ou des chatons, ces derniers seront insuffisants rénaux !...



⚠ Il est formellement interdit de donner des IECA à une chienne/chatte gestante/allaitante ! ⚠

D'un point de vue général, quand un animal est instable, et qu'il doit être hospitalisé, on ne donne pas d'IECA ! (« C'est un médoc prescrit "à domicile !" »)

B. Effets secondaires et indésirables

Rq : en début de traitement, on peut observer une élévation de la créatininémie (causée par la baisse de la pression dans l'artéριοle efférente, ce qui limite donc l'élimination de la créatinine).

Cette augmentation est normale en début de traitement, et tolérable si elle ne dépasse pas de plus de 30% la valeur basale chez un animal ne présentant pas de signes cliniques.

C'est même utilisé comme indicateur de bon fonctionnement du médicament en humaine...

Les IECA sont des médicaments **très bien tolérés** par l'animal (à la fois expérimentalement et sur le terrain).

/Anecdote du passé : parmi les effets rapportés au début de la commercialisation, on observait souvent une hypotension à la première administration, chez certains animaux traités à forte dose. Explication : les cardiaques étaient traités à ce moment-là principalement avec des diurétiques à doses importantes, ils maintenaient donc leur pression artérielle avec le SRAA. Donc rajouter par-dessus l'IECA entraînait une forte baisse de volémie et de la pression artérielle./

Aujourd'hui, on donne les IECA avant les diurétiques et à des doses plus maîtrisées, donc ces situations sont très rares aujourd'hui !

Les régimes hyposodés (donnés parfois à ces animaux cardiaques pour limiter la rétention d'eau) ont pu aussi être mis en cause dans l'hypovolémie.

⚠ Les aliments pour chiens cardiaques sont moins riches en sel mais pas carencés !

Pour corriger cet effet, on fait une fluidothérapie adaptée !

C. Interactions médicamenteuses et associations

→ **Diurétiques** : les diurétiques stimulent le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone alors que les IECA le réprime. On n'associe donc jamais les deux.

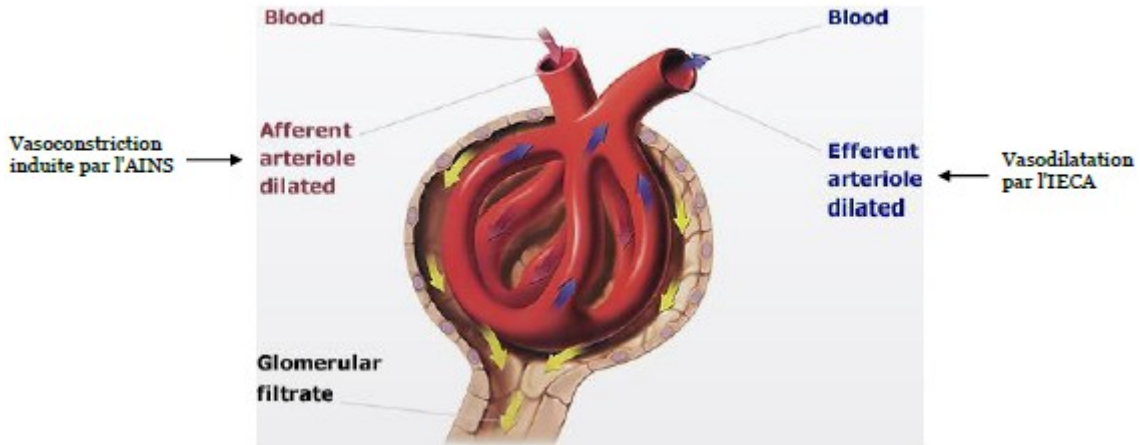
→ **Amlodipine** : le modulateur calcique le plus utilisé en cas d'hypertension chez le chien et le chat.

Les IECA ont un effet potentialisateur de l'amlodipine chez ces deux espèces ! On les utilise parfois pour renforcer l'effet quand l'hypertension est réfractaire au traitement à l'amlodipine seule.

→ **Anesthésiques généraux** : les anesthésiques généraux sont **hypotenseurs**.

On arrête de donner l'IECA la veille de l'anesthésie, et on le reprend le lendemain (*en gros, on fait une "fenêtre thérapeutique"*) si l'état de l'animal le permet. Cela permet d'éviter l'effet hypotenseur des IECA lors de l'anesthésie, qui est déjà une cause d'hypotension.

→ **Interactions IECA et AINS** : c'est un grand débat, car on n'a aucune preuve en dehors de la théorie pharmacologique... (*or, il est courant d'avoir des chiens (ou des chats) cardiaques ou insuffisants rénaux, et il arrive donc qu'on donne les deux simultanément à des chiens arthrosiques et cardiaques par exemple*) :



L'IECA entraîne une vasodilatation de l'artériole efférente.

L'AINS bloque la production de prostaglandines dont certaines sont vasodilatatrices de l'artériole afférente. **Donc AINS => vasoconstriction indirecte de l'afférente.**

Combiner les AINS et les IECA entraîne donc potentiellement une nette baisse de pression glomérulaire !

C'est un risque qu'il ne faut pas négliger, bien qu'on n'ait pas de réelle preuve. Sur un patient arthrosique, on va pouvoir utiliser les deux, mais on **évalue la fonction rénale très régulièrement** (*avant, pendant et après le traitement aux AINS*) et on fait les AINS par cure de 7-8 jours.

Les recommandations sont donc :

- Ne pas donner cette combinaison à un patient déshydraté (*contre-indication des deux molécules !*).
- Ne pas considérer les AINS cox-2 sélectifs comme mieux tolérés par le rein : en effet il y a une activité cox 2 dans le rein !
- Si on prescrit cette association, ce doit être uniquement par "cure" de 7 à 8 jours et on doit évaluer la fonction rénale via l'azotémie (*urée/créatinine*) et faire une analyse d'urine (*une semaine avant traitement et une semaine après*).
- Considérer le risque en fonction du stade IRIS de l'animal ; les AINS sont bien tolérés en stade 1 et 2, mais sur le stade 4 ou 3 avancé on évite ! (*stade 3 on doit bien évaluer la balance bénéfices/risques*).

=> Conclusion :

Les IECA représentent le **traitement de fond** de l'insuffisance cardiaque asymptomatique et symptomatique.

Ils sont **néphroprotecteurs** chez l'insuffisant rénal chronique et pourraient en outre assurer une néphroprotection du sujet cardiaque.