

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Identifiés par leur dénomination commune internationale en -sartan, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont indiqués en 1^{re} intention dans l'hypertension artérielle. Ils peuvent constituer notamment une alternative en cas de toux sèche sous IEC. Par Maïtena Teknetzian

Mécanisme d'action

Blocage des récepteurs de l'angiotensine II

→ Les ARA II sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs de l'angiotensine II.

→ L'effet vasodilatateur artériel diminue les résistances artérielles périphériques et explique leur effet hypotenseur. Contrairement aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines qui sont également des vasodilatateurs artériels, l'effet hypotenseur des ARA II (comme celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC) ne s'accompagne pas de tachycardie réactionnelle. Cela est dû à l'inhibition par les ARA II de l'effet stimulant adrénergique de l'angiotensine II.

Indications

Hypertension artérielle et insuffisance cardiaque

→ Les ARA II font partie des antihypertenseurs indiqués en 1^{re} intention dans l'hypertension artérielle. Selon les dernières recommandations européennes, une bithérapie est préconisée d'emblée, pouvant notamment associer un ARA II à un inhibiteur calcique de type dihydropyridine

ou à un diurétique thiazidique. Le losartan et l'irbésartan sont également spécifiquement indiqués en cas d'atteinte rénale chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus.

→ Le candésartan, le losartan et le valsartan sont par ailleurs indiqués dans l'insuffisance cardiaque en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IEC.

→ Certains ARA II (losartan, telmisartan, valsartan) présentent une efficacité dans la prévention cardiovasculaire et sont utilisés dans le postinfarctus ou la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.

Pharmacocinétique

Élimination rénale et biliaire

→ Les ARA II s'administrent par voie orale. Certains sont des prodrogues (candésartan, losartan, olmésartan). Le losartan et l'irbésartan sont métabolisés par l'isoforme 2C9 des cytochromes P450.

→ La plupart sont éliminés par voies urinaire et biliaire. Toutefois, l'olmésartan, le telmisartan et le valsartan le sont majoritairement par voie biliaire dans les fèces, d'où leur contre-indication en cas d'obstruction des voies biliaires.

Les ARA II non associés

MOLÉCULES	SPÉCIALITÉS
Candésartan	Atacand, Kenzen
Eprosartan	Teveten
Irbésartan	Aprovel, Ifirmasta
Losartan	Cozaar
Olmésartan	Alteis, Olmetec
Telmisartan	Micardis, Pritor, Tolura
Valsartan	Nisis, Tareg

Liste non exhaustive.

Effets indésirables

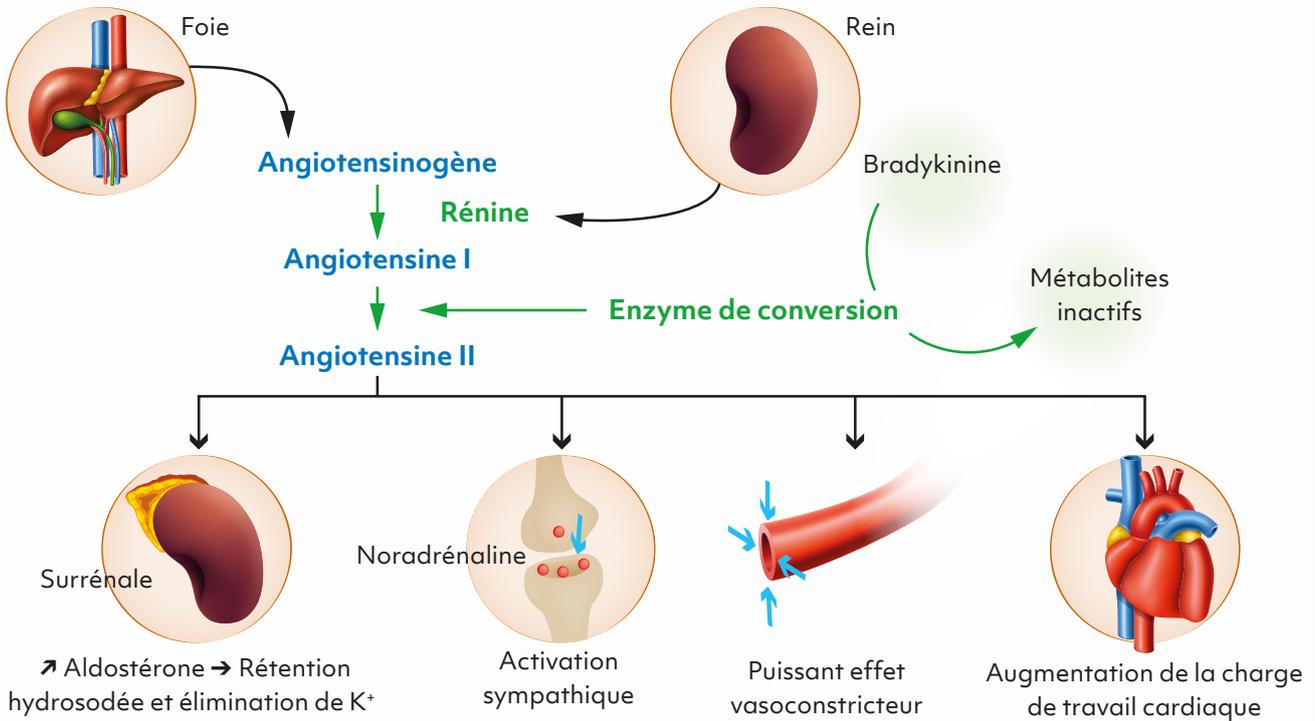
Hyperkaliémie

→ Les plus fréquents sont une hypotension orthostatique, des vertiges et des céphalées liées à leur effet vasodilatateur.

→ Ils peuvent également induire des troubles hydroélectrolytiques : hyperkaliémie (principalement observée en cas d'insuffisance rénale ou d'interactions) et, plus rarement, hyponatrémie. Une insuffisance rénale aiguë, une hyperuricémie, une élévation de la créatininémie peuvent s'observer. ●●●

Rappels sur le système rénine angiotensine aldostérone

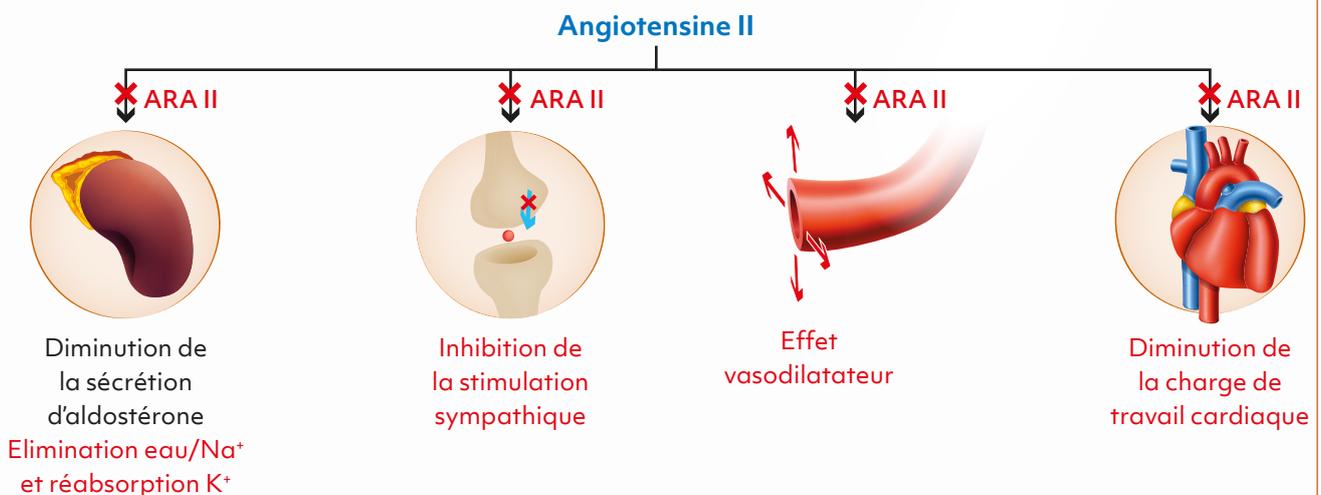
L'angiotensine II, qui résulte de la transformation de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion, agit sur des récepteurs exprimés sur différents tissus.



L'angiotensine II augmente la pression artérielle par stimulation sympathique, vasoconstriction et augmentation indirecte de la volémie.

Mode d'action des ARA II

Les ARA II sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs à l'angiotensine II. Ils exercent un effet vasodilatateur artériel, diminuent le tonus sympathique et la sécrétion d'aldostérone avec un effet hypovolémiant et hyperkaliémiant.



L'effet hypotenseur des ARA II ne s'accompagne pas d'une tachycardie réactionnelle. A la différence des IEC, ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion, donc n'interfèrent pas avec le métabolisme de la bradykinine.

Aller plus loin

Les angioœdèmes bradykiniques

- De survenue imprévisible, les angioœdèmes bradykiniques sont dus à une accumulation de bradykinine par défaut de son catabolisme. Rares sous ARA II, ils surviennent chez 0,1 à 0,5 % des patients traités par IEC, le plus souvent en début de traitement, mais parfois plusieurs années après son instauration.

- Non prurigineux et d'apparition brutale, ces angioœdèmes touchent principalement le visage, la langue, mais aussi potentiellement la muqueuse digestive, occasionnant des douleurs abdominales. Leur apparition chez un patient qui suit un traitement par ARA II ou IEC impose l'arrêt de celui-ci et contre-indique sa réutilisation ultérieure.

- → Très rarement, un surrisque d'entéropathie grave, se manifestant par une diarrhée sévère et spécifiquement rapporté sous olmé sartan, a entraîné son déremboursement en 2017.
- Toux et angioœdème bradykiniques sont beaucoup plus rares qu'avec les IEC mais possibles.

Contre-indications

Pas d'utilisation pendant la grossesse

→ En raison d'un risque d'hypotension artérielle fœtale, de retard de croissance, d'atteinte de la fonction rénale

fœtale, voire de mort *in utero*, ils sont contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Ils sont déconseillés au 1^{er} trimestre.

→ Les ARA II sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'angioœdème (voir encadré).

→ Lépro sartan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ; le candésartan, le losartan, le telmisartan et le valsartan lors d'insuffisance hépatique sévère. L'olmesartan et le telmisartan sont contre-indiqués en cas d'obstruction des voies biliaires.

Interactions

Risque d'hyperkaliémie

→ Sauf hypokaliémie documentée, l'association des ARA II aux sels de potassium ou aux diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, notamment) est déconseillée, tout comme leur association au lithium (risque de surdosage en lithium par diminution de son excrétion rénale).

→ L'association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), majore le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle et d'hyperkaliémie.

→ L'association aux gliptines ou à d'autres médicaments susceptibles d'induire un angioœdème (racécadotril, par exemple) majore ce risque.

Surveillance

Ionogramme et fonction rénale

→ Surveillance de la kaliémie, de la natrémie, de la clairance à la créatinine et de la tension artérielle. ●

Sources : Guide 2018 Papa (Prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées) ; « Angioœdème bradykinique », point d'information de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 12/11/19 ; « Spécialités à base d'olmesartan, avis défavorable au maintien de remboursement », mise au point de la Haute Autorité de santé (HAS), 2015 ; pharmacomedicale.org ; Thésaurus ANSM, octobre 2020 ; Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; Guide Prescrire.

Bithérapies fixes contenant un ARA II indiquées dans l'hypertension artérielle

MOLÉCULES	SPÉCIALITÉS
ARA II + diurétique thiazidique	
Candésartan + hydrochlorothiazide	Cokenzen, Hytacand
Irbésartan + hydrochlorothiazide	Coaprovel, Ifirmacombi
Losartan + hydrochlorothiazide	Fortzaar, Hyzaar
Telmisartan + hydrochlorothiazide	MicardisPlus, PritorPlus
Valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg, Nisisco
ARA II + dihydropyridine	
Olmésartan + amlodipine	Axeler, Sevikar
Telmisartan + amlodipine	Twynsta
Valsartan + amlodipine	Exforge

Liste non exhaustive.