

Revue critique

Les effets secondaires aigus des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dont l'angioœdème, différents dans leur étiologie clinique, partagent une physiopathologie semblable

Acute side-effects of angiotensin converting enzyme inhibitors; among which angioedema different in their clinical etiology, share the same pathophysiology

A. Désormeaux^a, J.B. Byrd^b, N.J. Brown^b, A. Adam^{a,*}

^a Bureau 3190, faculté de pharmacie, université de Montréal, Montréal, 2900, boulevard Édouard-Montpetit, 6128 Québec, Canada

^b Division of clinical pharmacology, Vanderbilt university, school of Medicine, Nashville, États-Unis

Reçu le 22 janvier 2008 ; accepté le 4 février 2008

Disponible sur Internet le 21 mars 2008

Résumé

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I s'accompagne d'effets secondaires aigus, rares, mais sévères. La nature de ces derniers varie avec le contexte clinique : des épisodes d'angioœdème sont rapportés chez des patients hypertendus et souffrant d'insuffisance cardiaque ainsi que chez des patients atteints d'accident vasculaire cérébral sous traitement fibrinolytique ; des réactions anaphylactoïdes sont associées aux séances d'hémodialyse avec une membrane chargée négativement et des réactions d'hypotension sévère sont observées lors de transfusions de différents produits sanguins. Dans cet article, nous présentons les évidences expérimentales obtenues dans notre laboratoire, montrant que ces effets secondaires résultent de la conjonction de différents facteurs qui affectent la synthèse, le métabolisme et l'action pharmacologique de la bradykinine, de la des-Arg⁹-bradykinine et de la substance P, peptides vasodilatateurs et pro-inflammatoires, médiateurs potentiels de ces complications rares mais potentiellement mortelles.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Despite its therapeutic efficiency, angiotensin I converting enzyme inhibitors are characterized by different acute complications which nature depends on the clinical context. Among these, angioedema has been reported in hypertensive patients but also during heart failure and in stroke patients treated by fibrinolysis. Angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors results from the meeting of different factors affecting the pharmacological activity of kinins and neurokinins, powerful vasodilatory and inflammatory peptides. This paper describes different experimental evidences pleading for a multifactorial nature of this rare but potentially life-threatening acute side-effect.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Kinines ; Métallopeptidases ; iECA ; Angioœdème

Keywords: Angiotensin converting enzyme inhibitors; Angioedema; Kinins and neurokinins

1. Introduction

Il y a plus de 20 ans, la famille des PRIL voyait le jour. Le premier des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA), le captopril a donné naissance à une progéniture de plus de 40 molécules dont une dizaine est

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : albert.adam@umontreal.ca (A. Adam).

utilisée avec succès dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance rénale et dans la prévention de la néphropathie diabétique [1]. Avec le vieillissement de la population, l'utilisation des iECA est en constante progression. L'efficacité thérapeutique et l'utilisation grandissante de cette classe de médicaments dont nombre de brevets sont déjà tombés dans le domaine public a amené certaines compagnies pharmaceutiques à synthétiser une nouvelle classe d'inhibiteurs : les inhibiteurs des vasopeptidases, c'était sans compter avec les effets secondaires des iECA dont l'angioœdème (AO) [2]. La prévalence de celui-ci est élevée si on compte, qu'à l'heure actuelle, plus de 40 millions de patients sont traités au moyen de cette classe de médicaments [3].

En 1979, déjà, deux articles [4,5] rapportaient des épisodes d'hypotension aiguë amenant un arrêt du traitement de l'insuffisance cardiaque au moyen du captopril. Était-ce là un signe annonciateur de certains effets secondaires aigus de ces médicaments, mieux connus actuellement ? En effet, on sait maintenant que ces effets secondaires aigus ne se limitent pas au seul AO. Leur nature, outre l'AO, la réaction anaphylactoïde en hémodialyse et la réaction d'hypotension sévère lors de transfusions sanguines, dépend, en fait, du contexte clinique, cela peut rendre leur diagnostic malaisé pour un clinicien mal averti [6].

Dans cet article, nous rappellerons les principales propriétés de l'ECA et de ses inhibiteurs avant de décrire les effets secondaires de ces derniers. Nous présenterons les différents arguments expérimentaux obtenus dans notre laboratoire au cours de ces dix dernières années qui plaident pour un aspect multifactoriel de ces effets indésirables potentiellement mortels.

2. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I

2.1. Définition

L'ECA 1 (peptidyl-dipeptidase; peptidyl-dipeptidase A; EC 3.4.15.1) est une ectoenzyme membranaire dite de type I douée d'une activité peptidyl-carboxydipeptidasique dépendante du cation Zn^{2+} [7]. Chez les mammifères, l'ECA existe sous deux isoformes. L'isoforme somatique (150–180 kDa) est présente à la surface des cellules de différents tissus. L'isoforme germinale (100–110 kDa) est localisée exclusivement dans les cellules germinales des testicules [7]. L'ECA somatique possède deux unités catalytiques fonctionnelles, contenant chacune le motif His-Glu-X-X-His nécessaire à la fixation de l'ion zinc — l'une dans sa chaîne amino-, l'autre dans sa séquence carboxyterminale [8] — la partie aminoterminal étant exposée dans l'espace extracellulaire. Les propriétés enzymatiques de ces deux sites actifs, quelque peu différentes ont été caractérisées [9]. L'ECA germinale ne possède qu'un site catalytique actif, il correspond à celui en position carboxyterminale de l'ECA somatique [10].

La forme soluble de l'ECA, présente dans le plasma à la concentration relativement élevée de 10^{-9} M [11] résulte d'un clivage protéolytique post-traductionnel par une sécrétase ou

« sheddase » qui libère l'ECA de son ancrage à la membrane des cellules endothéliales. L'ECA est douée d'un polymorphisme qui a été associé à différentes pathologies cardiovasculaires et même à la maladie d'Alzheimer [1].

Récemment, une métallopeptidase (ECA2), présentant 60 % d'homologie avec l'ECA, a été identifiée et caractérisée. De distribution plus restreinte que l'ECA, l'ECA2 diffère aussi par la nature de son activité peptidasique [12].

2.2. Propriétés

En utilisant le modèle P3-P2-P1-P'1-P'2 où l'ECA clive le lien P1-P'1 pour libérer les deux résidus en carboxyterminal (P'1-P'2), les substrats préférentiels de l'ECA ont un groupe carboxyl libre à leur extrémité carboxyterminale, l'acide aminé en P'1 n'est pas une proline et aucun résidu asparagine ni glutamine n'occupe la position P'2.

L'ECA transforme l'angiotensine I en angiotensine II par coupure du dipeptide His⁹-Leu¹⁰. Peptide vasoconstricteur et hypertenseur puissant, l'angiotensine II participe aussi au développement de l'hypertrophie et la dysfonction endothéliales, l'hyperplasie des cellules musculaires lisses, la fibrose, l'apoptose ainsi que le stress oxydatif. Ces effets délétères au niveau cardiovasculaires sont médiés par le récepteur AT₁ [13].

Yang et al. [14] ont montré que l'ECA et la kininase II étaient, en fait, une seule et même enzyme capable de catalyser l'inactivation de la bradykinine (BK) vasodilatatrice. Ce concept de dualité enzymatique a donc été attribué à l'ECA.

La différence de K_m (K_m angiotensine I, 16 μ M; K_m BK, 0,18 μ M) font que l'ECA est considérée, à l'heure actuelle, comme une kininase plutôt qu'une angiotensinase [15], propriété que possèdent les deux sites actifs de la forme somatique [9].

Tout comme le système rénine-angiotensine, le système kallibréine-kinine est aussi une cascade métabolique plasmatique et tissulaire [6]. Il est composé de substrats (les kininogènes de haut et de faible poids moléculaire, KHPM et KFPM) hydrolysés par des kininogénases plasmatique et tissulaire (kallibréines) pour en libérer des peptides vasodilatateurs puissants, les kinines (Fig. 1). Bien que différentes kinines puissent être libérées à partir de leurs précurseurs par les différentes kininogénases, nous limiterons notre propos à la BK, le prototype de cette famille. La BK est essentiellement libérée par la kallibréine plasmatique à partir du KHPM. La BK est considérée comme une substance autacoïde, exerçant son activité pharmacologique de façon autocrine et paracrine au site de sa libération, sauf lorsque les mécanismes de synthèse ne sont plus contrôlés ou lorsque les voies d'inactivation sont déficientes ou inhibées, comme c'est le cas pour les effets secondaires des iECA. En effet, la BK est rapidement métabolisée par différentes métallopeptidases, des kininases. La nature de ces kininases et leur importance relative varient cependant avec l'espèce animale, le milieu biologique et les conditions physiopathologiques. Ainsi, même si la kininase II (ECA) est la voie d'inactivation première pour BK, l'importance de cette dernière dans ce métabolisme n'est pas la même chez le lapin ou chez l'homme, par exemple [16].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2770126>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2770126>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)