

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1996

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081827 8

THESE N° 30 11

**DES SYSTEMES RENINE-ANGIOTENSINE TISSULAIRES
AU BENEFICE THERAPEUTIQUE
DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION**



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1996

par

Catherine GOURBIERE épouse **BESSE**
née le 21 Avril 1964 à PARIS 13^e (Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques	PRESIDENT
Mademoiselle ARNAUD Béatrice, Pharmacien	JUGE
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences	JUGE
Madame LARTIGUE Martine, Maître de Conférences	JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

<u>DOYEN DE LA FACULTE :</u>	Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
<u>ASSESEURS:</u>	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences
<u>PROFESSEURS :</u>	
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A la mémoire de ma mère,

*Pour tout ce que j'aurais aimé que tu me dises,
Pour tout ce que j'aurais aimé te dire,
Tu me manques.*

Pour mon père,

*Tu nous a tout donné.
Je te dédie cette thèse, consécration de tous nos
efforts et de tes sacrifices.
Avec toute mon affection.*

A Monsieur le Professeur J.BUXERAUD,
Professeur des Universités de chimie organique
et de chimie thérapeutique,

Nous avons toujours apprécié la qualité de votre enseignement que ce soit à l'Université ou au cours de la formation post-universitaire.

Vous avez tout au long de ces dernières années manifesté écoute et compréhension au cours de l'élaboration de ce travail, vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

A Madame M. LARTIGUE,
Maître de conférences,

Vous avez eu la gentillesse d'accepter de diriger ce travail. Au cours de nos rencontres, nous avons pu apprécier votre disponibilité et nous avons été sensible à l'accueil que vous nous avez réservé.

Vous nous faites aujourd'hui le grand plaisir de juger notre thèse.

A Monsieur F. COMBY,
Maître de Conférences,

Nous vous remercions d'avoir accepté de corriger ce travail et sachez que nous avons apprécié la qualité de vos conseils.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre thèse.

A Béatrice ARNAUD,
Docteur en Pharmacie,

Depuis près de dix ans, nous avons partagé beaucoup d'évènements et tu as toujours été là pour me soutenir quand la vie me jouait de vilains tours.

Il fallait que tu sois à mes côtés aujourd'hui.
Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Pour Philippe,

avec tout mon amour.

A Bénédicte et Céline,

votre joie de vivre est notre bonheur de tous les jours.

Pour mes grand-parents,

vos vies sont pour moi des exemples.

Pour Laurence,

à nos disputes passées et à venir,
avec toute ma tendresse.

Pour Jacqueline et Lucien,

Je ne vous remercierai jamais assez pour le soutien que
vous m'avez apporté depuis plusieurs années.
Recevez ici le témoignage de ma profonde affection.

A Clémentine,

Annette, Bernard, Eddie

Audrey, Vincent,

j'ai la chance d'avoir une belle " belle-famille ",
Merci !

A tous mes amis et à tous ceux qui m'ont aidé,

merci pour votre attention et votre soutien.

PLAN

INTRODUCTION GENERALE

PREMIERE PARTIE : LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE ET LES SYSTEMES RENINE-ANGIOTENSINE TISSULAIRES

CHAPITRE I : LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

I HISTORIQUE

II LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME : NOTIONS BIOCHIMIQUES IMPORTANTES

II - 1 - L'angiotensinogène

II - 2 - la rénine

II - 3 - l'angiotensine I

II - 4 - l'enzyme de conversion de l'angiotensine

II - 4 - 1 - structure de l'enzyme

II - 4 - 2 - clivage de l'angiotensine I par l'ECA

II - 5 - l'angiotensine II

II - 5 - 1 - structure

II - 5 - 2 - interaction de l'Ang II avec ses récepteurs

a/ structure du récepteur à l'angiotensine

b/ mécanisme de la vasoconstriction induite

par l'angiotensine II

II - 6 - l'angiotensine III

III-PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

III - 1 - rappels concernant la production de rénine

III - 1 - 1 - l'appareil juxta-glomérulaire

III - 1 - 2 - facteurs influençant la production de rénine

III - 1 - 3 - rôle de l'angiotensine II sur la sécrétion de la rénine

III - 2 - effets de la mise en jeu du SRA

III - 3 - régulation du système

III - 4 - part du SRAA chez l'homme dans le contrôle de la pression artérielle

IV-INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DU SRAA

IV - 1 - les points d'impact des inhibiteurs du SRAA

IV - 1 - 1 - blocage de la rénine

a/ les béta-bloquantS

b/ l'inhibition de la rénine sur son substrat

IV - 1 - 2 - blocage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

IV - 1 - 3 - les antagonistes des recepteurs de l'angiotensine

a/ les dérivés peptidiques

b/ les dérivés non peptidiques

IV - 2 - effets pharmacologiques attendus des IEC

CHAPITRE II ; LE CONCEPT DE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE TISSULAIRE

I-INTRODUCTION

II-MISE EN EVIDENCE DE L'IMPORTANCE DE L'ECA TISSULAIRE DANS LA CORRECTION DE LA PRESSION ARTERIELLE

III-MISE EN EVIDENCE DES SRA TISSULAIRES ET ETUDE DE LEUR FONCTIONNALITE

III - 1 - le rein

III - 1 - 1 - mise en évidence des différents éléments du système

III - 1 - 2 - fonctionnalité

a/ contrôle du flux plasmatique rénal (FPR)

b/ contrôle de la filtration glomérulaire des néphrons individuels

c/ réabsorption tubulaire du sodium

III - 2 - les vaisseaux

III - 2 - 1 - mise en évidence des différents éléments

III - 2 - 2 - fonctionnalité

III - 3 - le myocarde

III - 3 - 1 - les différents éléments du système

a/ l'angiotensinogène

b/ la rénine

c/ l'ECA

d/ récepteurs à l'angiotensine II

III - 3 - 2 - fonctionnalité

III - 4 - le cerveau

III - 4 - 1 - les différents éléments du système

a/ l'angiotensinogène

b/ la rénine

c/ l'enzyme de conversion de l'angiotensine

d/ les récepteurs de l'angiotensine II

III - 4 - 2 - fonctionnalité

IV-LES SYSTEMES TISSULAIRES : LA CONTROVERSE

IV - 1 - l'angiotensinogène

IV - 2 - activité rénine ou rénine-like ?

IV - 3 - l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IV - 4 - l' angiotensine II

DEUXIEME PARTIE : LE SRA ET LES AUTRES SYSTEMES DE REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LE SYSTEME DES KININES-KALLICREINES

I-LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME

I - 1 - les kallibréines

I - 2 - les kininogènes

I - 3 - les kinines

I - 4 - les récepteurs aux kinines

I - 5 -les kininases

II-BIOLOGIE CELLULAIRE ET IMPORTANCE FONCTIONNELLE

II - 1 - les cellules rénales

II - 1 - 1 - localisation des différents éléments du système

II - 1 - 2 - Importance fonctionnelle des kinines rénales

II - 2 - les cellules myocardiques

II - 2 - 1 - Localisation des différents éléments du système

II - 2 - 2 - Biologie cellulaire et importance fonctionnelle

II - 3 - les vaisseaux

CHAPITRE II : LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

I-PHYSIOLOGIE DU FNA

I - 1 - structure et biosynthèse

I - 1 - 1 - éléments du système et biosynthèse

a/ structure

b/ biosynthèse et maturation

c/ récepteurs au FNA

d/ action du FNA sur ses récepteurs

I - 1 - 2 - régulation de la synthèse du FNA

a/ facteur mécanique

b/ facteurs humoraux

I - 1 - 3 - actions biologiques du FNA

a/ action rénale

b/ action cardiovasculaire du FNA

c/ effets hormonaux du FNA

II-MODULATION DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE- ALDOSTERONE PAR LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

II - 1 - antagonisme biologique

II - 2 - interactions physiologiques

II - 3 - facteur natriurétique, système rénine-angiotensine- aldostérone et vieillissement

**III SYNTHÈSE DES ACTIONS RENALES DU FACTEUR
NATRIURETIQUE, DES SYSTÈMES RENINE-ANGIOTENSINE ET
KININES KALLICREINES**

CHAPITRE III : ENDOTHELIUM ET VASOMOTRICITE

I-FACTEURS ENDOTHELIAUX

I - 1 - facteurs de relaxation du muscle lisse vasculaire

I - 1 - 1 - l'oxyde nitrique = EDRF₁

I - 1 - 2 - le facteur hyperpolarisant = EDRF₂

I - 2 - facteurs de contraction du muscle lisse vasculaire

I - 2 - 1 - l'endothéline = EDCF₁

I - 2 - 2 - radicaux libres d'oxygène = EDCF₂

I - 3 - autres facteurs libérés par l'endothélium

II-PAROIR VASCULAIRE, SRA, SKK ET FNA

**TROISIÈME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDIOVASCULAIRES : PLACE DU SRA**

CHAPITRE I : L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I-HYPERTENSION ARTERIELLE : GENERALITES

I - 1 - hypertension artérielle : définitions

I - 2 - les hypertensions artérielles

I - 2 - 1 - les hypertensions essentielles

I - 2 - 2 - les hypertensions artérielles secondaires

II-SRAA ET GÈNESE D'UNE HTA PRIMAIRE

**II - 1 - origine neurogène avec hyperactivité des centres
presseurs**

II - 2 - augmentation des résistances périphériques

II - 2 - 1 - modifications structurales de la paroi vasculaire et hyperactivité de la phospholipase C

II - 2 - 2 - majoration du tonus artériolaire par défaut d'excretion sodée

a / modèles animaux

b / hypertension humaine

II - 3 - l'athérosclérose

II - 3 - 1 - rôle du SRA dans la constitution de la plaque d'athérome

II - 3 - 2 - bénéfice théorique d'un traitement de l'athérosclérose par les IEC

III-LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

III - 1 - historique

III - 2 - chimie

III - 2 - 1 - structure

III - 2 - 2 - relation structure activité, mécanisme d'action

III - 2 - 3 - blocage de l'ECA

a/ spécificité de l'antagonisme

b/ localisation de l'inhibition

c/ nature de l'antagonisme

III - 3 - pharmacocinétique

III - 3 - 1 - absorption

III - 3 - 2 - distribution

III - 3 - 3 - métabolisation-excrétion

III - 4 - effets secondaires et contre-indications

III - 4 - 1 - effets secondaires de classe

a/ chute des concentrations en angiotensine II

b/ élévation des concentrations en kinines

III - 4 - 2 - effets secondaires liés à la molécule

III - 4 - 3 - contre-indications absolues

III - 5 - le choix d'un IEC

III - 6 - mécanismes antihypertenseurs des IEC

III - 6 - 1 - action au niveau des mécanismes presseurs

III - 6 - 2 - action au niveau des systèmes hypotenseurs

III - 6 - 3 - IEC et insulino-résistance

**IV-IEC ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS : BENEFICE
THERAPEUTIQUE**

IV - 1 - morbidité de l'HTA

**IV - 2 - intérêt théorique des différentes classes
d'antihypertenseurs**

IV- 2 - 1 - les effets tensionnels

a/ les diurétiques

b/ les bêta-bloquants

c/ Les inhibiteurs calciques

d/ les antihypertenseurs centraux

IV - 2 - 2 - les effets non tensionnels

**IV - 3 - IEC et associations médicamenteuses dans le traitement
de l'HTA**

IV - 3 - 1 - les phénomènes de contre-régulation

IV - 3 - 2 - les bithérapies logiques

a/ IEC et diurétiques

b/ IEC et inhibiteurs calciques (IC)

c/ bêta-bloquants et IC vasculaires

REFLEXION

CHAPITRE II : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

I-DEFINITION

II-PHYSIOPATHOLOGIE

III-CONSEQUENCES

IV-TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

IV - 1 - médicaments autres que les IEC

IV - 1 - 1 - les diurétiques

IV - 1 - 2 - les vasodilatateurs

IV - 1 - 3 - les substances inotropes positives

a/ agents inotropes non digitaliques

b/ les digitaliques

IV - 1 - 4 -le traitement antiarythmique

IV - 2 - les IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

IV - 2 - 1 - les grandes études cliniques

IV - 2 - 2 - mécanisme d'action

CHAPITRE III : L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I-L'INFARCTUS DU MYOCARDE : GENERALITES

I - 1 - physiopathologie

I - 2 - traitement classique de la phase aigue de l'infarctus du myocarde

II-LES IEC DANS LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS

II - 1 - IEC et remodelage au cours du post-infarctus

II - 1 - 1 - l'étude AIRE (acute infarction ramipril efficacy)

II - 1 - 2 - l'étude save (survival and ventricular enlargement)

II - 2 - IEC et phase aigue de l'infarctus du myocarde

II - 2 - 1 - réduction de la taille de l'infarctus

a/ modèles animaux

b/ chez l'homme

II - 2 - 2 - bénéfice d'un traitement précoce par les IEC

III-SCHEMA D'ORIENTATION THERAPEUTIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION

GENERALE

L'objet de notre travail est de rassembler les différentes acquisitions dans les domaines biologique, physiopathologique et pharmacologique qui ont concerné le SRA depuis l'émergence du concept de l'existence de systèmes rénine angiotensine tissulaires.

Nous verrons que l'élargissement rapide des indications des IEC trouve son origine dans une meilleure connaissance des systèmes rénine angiotensine, des kinines-kallicroéines, du Facteur Natriurétique Auriculaire et des fonctions de l'endothélium.

En cette fin de siècle, de nombreuses études cliniques de grande envergure sont venues confirmer le bénéfice thérapeutique attendu des IEC dans d'autres indications cardiovasculaires que l'hypertension artérielle.

PREMIERE PARTIE

LE SYSTEME
RENINE
ANGIOTENSINE
ALDOSTERONE
ET
LES SYSTEMES
RENINE
ANGIOTENSINE
TISSULAIRES

CHAPITRE I
LE SYSTEME
RENINE-ANGIOTENSINE-
ALDOSTERONE

I HISTORIQUE

LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE, UN SIECLE DE DECOUVERTES !

En 1898, Tigerstedt et Bergman découvrent qu'un broyat de rein de lapin, injecté à d'autres lapins, provoque une poussée hypertensive reproductible. Ils attribuent cette propriété à une substance qu'ils nomment **rénine**. Leur découverte n'aura pas de retentissement considérable et il faudra attendre la fin des années trente pour que Goldblatt, avec le premier modèle d'hypertension réno-vasculaire, mette en évidence l'existence d'une fonction endocrine rénale redécouvrant ainsi la rénine. Dans le même temps, Braun, Menedez et Page identifient son mécanisme d'action. [26] [54]

Un vingtaine d'années plus tard, l'enzyme de conversion et les angiotensines seront individualisées (Skeggs et coll), et à partir des premières connaissances physiologiques, le concept de **système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)** va s'ébaucher.

Par la suite, le rythme des travaux et les mises au point sur les différents éléments du système et son fonctionnement vont s'accélérer. Le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), le captopril, est synthétisé en 1975 et mis sur le marché en 1982 avec comme indication l'hypertension artérielle (HTA) rebelle. Beaucoup d'autres suivront. Aujourd'hui une dizaine d'IEC sont sur le marché (bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, fosinopril, lisinopril, périndopril, quinapril, ramipril, trandolapril,.....).

les grandes dates de la découverte des IEC.

1965 : le venin de *Bothrops jararaca* potentialise l'action de la bradykinine, nonapeptide vasodilatateur (travaux de FERREIRA).

1966 : la kininase responsable de la dégradation de la bradykinine est inhibée par le venin du même serpent (FERREIRA, ERDOS et YANG).

1968 : la kininase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) sont une seule et même enzyme (VANE et BAHKLE).

1971 : isolement du **téprotide** à partir du venin, inhibiteur puissant de l' ECA (ONDETTI).

1974 : CUSHMAN et ONDETTI étudient les similitudes entre le site actif de l'ECA et celui de la carboxypeptidase A.
BYERS et WOLFENSEN découvrent un inhibiteur puissant de la carboxypeptidase A.

1975 : synthèse du **captopril**.

Tableau 1 : les grandes dates de la découverte des IEC.

[26] [43] [54] [64]

II LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME : NOTIONS BIOCHIMIQUES IMPORTANTES

La mise en jeu du SRA réalise une véritable cascade enzymatique qui aboutit à la production de l'angiotensine II (AngII), effecteur du système.

Nous allons en détailler les différents acteurs dans l'ordre chronologique de leur intervention (figure 1).

II - 1 - L'ANGIOTENSINOGENE

L'angiotensinogène circulant est produit par les hépatocytes. Il s'agit d'une glycoprotéine de grande taille, migrant avec les alpha-globulines, à renouvellement rapide et non stockée. Ainsi, seule sa synthèse fait l'objet d'une régulation.

II - 2 - LA RENINE [54] [82]

La rénine est l'enzyme qui clive l'angiotensinogène en angiotensine I (AngI) avec une haute spécificité à la fois moléculaire et d'espèce. Elle appartient au groupe des protéases acides comme la pepsine ou la chymosine. Ces enzymes présentent une grande homogénéité de groupe :

- l'implication dans le site catalytique de deux résidus acide aspartique,
- la présence de deux ponts disulfure localisés aux mêmes endroits,
- des inhibiteurs spécifiques puissants,
- une structure cristalline similaire,
- une extension polypeptidique N terminale de quarante acides aminés.

La particularité de la rénine vis-à-vis des autres enzymes du groupe est qu'elle agit à pH neutre. Elle est produite au niveau d'une structure spécialisée du rein, l'appareil juxta-glomérulaire, par les cellules de la *macula densa* et elle obéit à la séquence de production d'une hormone classique. Nous développerons ces différentes étapes ultérieurement. Après son action catalytique sur l'angiotensinogène dans le torrent circulatoire, la rénine est catabolisée presque exclusivement au niveau hépatique.

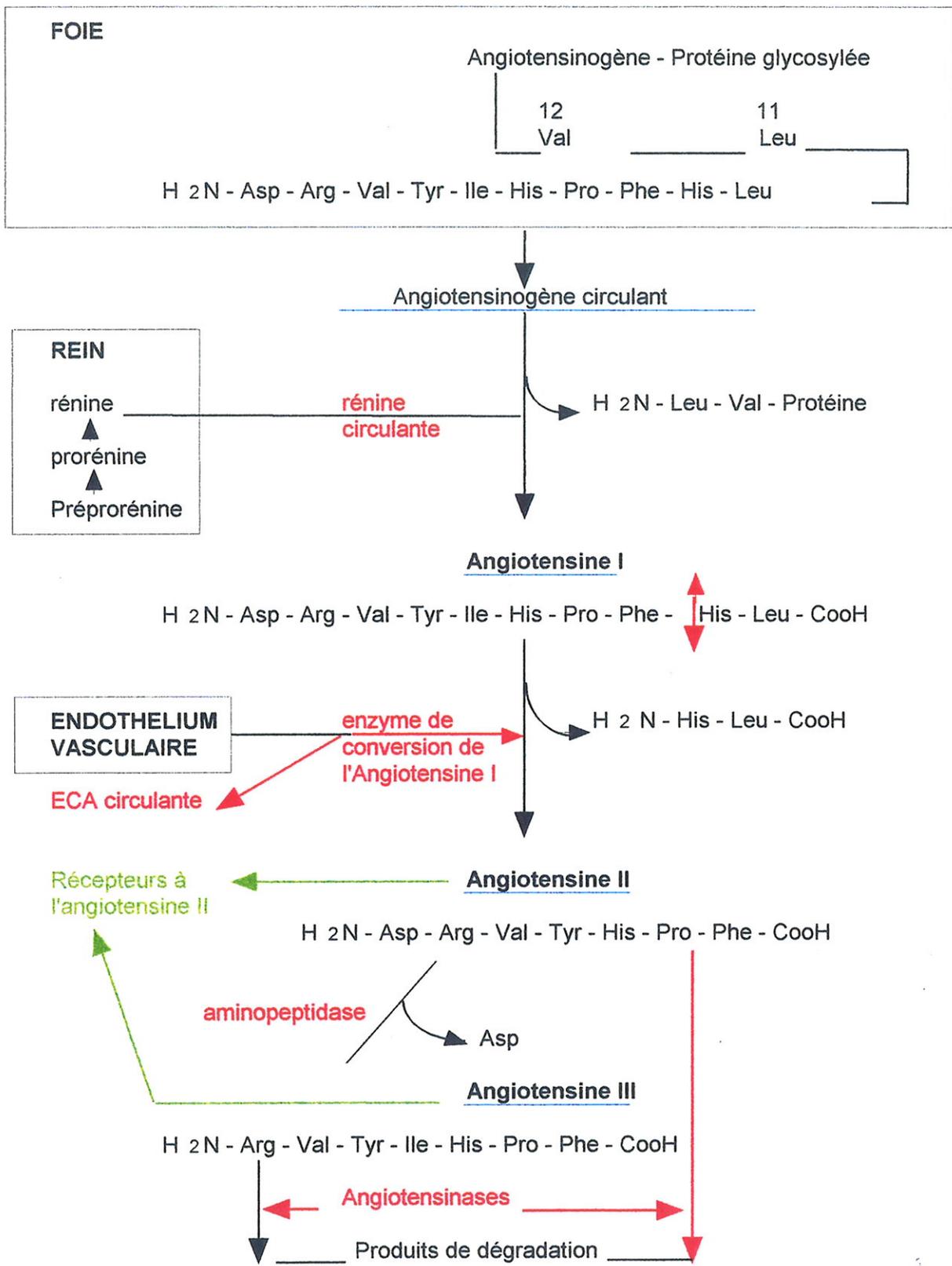


Figure 1: étapes enzymatiques de la formation de l'angiotensine II

II - 3 - L'ANGIOTENSINE I

L'angiotensine I est un **décapeptide** dont le rôle physiologique semble très limité.

II - 4 - L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

II - 4 - 1 - STRUCTURE DE L'ENZYME

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est responsable du clivage de l'angiotensine I en un octapeptide, l'angiotensine II, effecteur du système rénine-angiotensine. Elle est présente au niveau de la plupart des organes.

La structure de l'ECA a été récemment précisée grâce aux outils de la biologie moléculaire. Il s'agit d'une glycoprotéine monocaténaire de 1277 acides aminés, dont la séquence peut être divisée en deux domaines tout à fait superposables, comportant chacun un site d'action potentiel. Cette structure *double* est surprenante car, biochimiquement, l'enzyme ne catalyse qu'une seule molécule de substrat.[23][82]

D'autre part, on sait aujourd'hui que le gène codant pour l'ECA humaine présente deux allèles, D ou I et d, qui correspondent à la délétion ou non d'une séquence de près de 300 paires de bases. L'expression de l'un ou l'autre des différents génotypes ne modifie pas l'activité enzymatique mais plutôt l'abondance de la protéine. Ce polymorphisme semble avoir des conséquences thérapeutiques. [74]

Une autre notion essentielle de la biochimie de l'enzyme de conversion est sa **non spécificité de substrat**, au contraire de la rénine. Elle peut cliver de nombreux autres peptides ayant des rôles physiologiques diversement connus. Le plus important d'entre eux est la bradykinine.

En plus d'éléments moléculaires intrinsèques, l'activité de l'enzyme dépend également de sa localisation. Une fraction minime existe sous forme soluble dans le plasma et serait responsable de la formation de 10 à 30% du pool d'angiotensine II. Mais l'ECA est **principalement une molécule ancrée dans la membrane cellulaire** et on la retrouve au **pôle cyto-luminal de tout l'endothélium vasculaire**. Or, si l'endothélium peut être défini comme un organe diffus aux fonctions métaboliques et endocriniennes spécifiques, ce n'est pas une structure homogène. Il existe en effet autant de types cellulaires que de niveaux dans l'arbre vasculaire, avec pour corollaire une expression différente de l'activité enzymatique. L'ECA présente une activité maximum à l'étage pulmonaire, où, conjuguée à l'importante surface d'échange, elle permet le clivage en un seul passage de la quasi totalité de l'angiotensine I. Ceci a longtemps masqué la répartition ubiquitaire de l'enzyme.

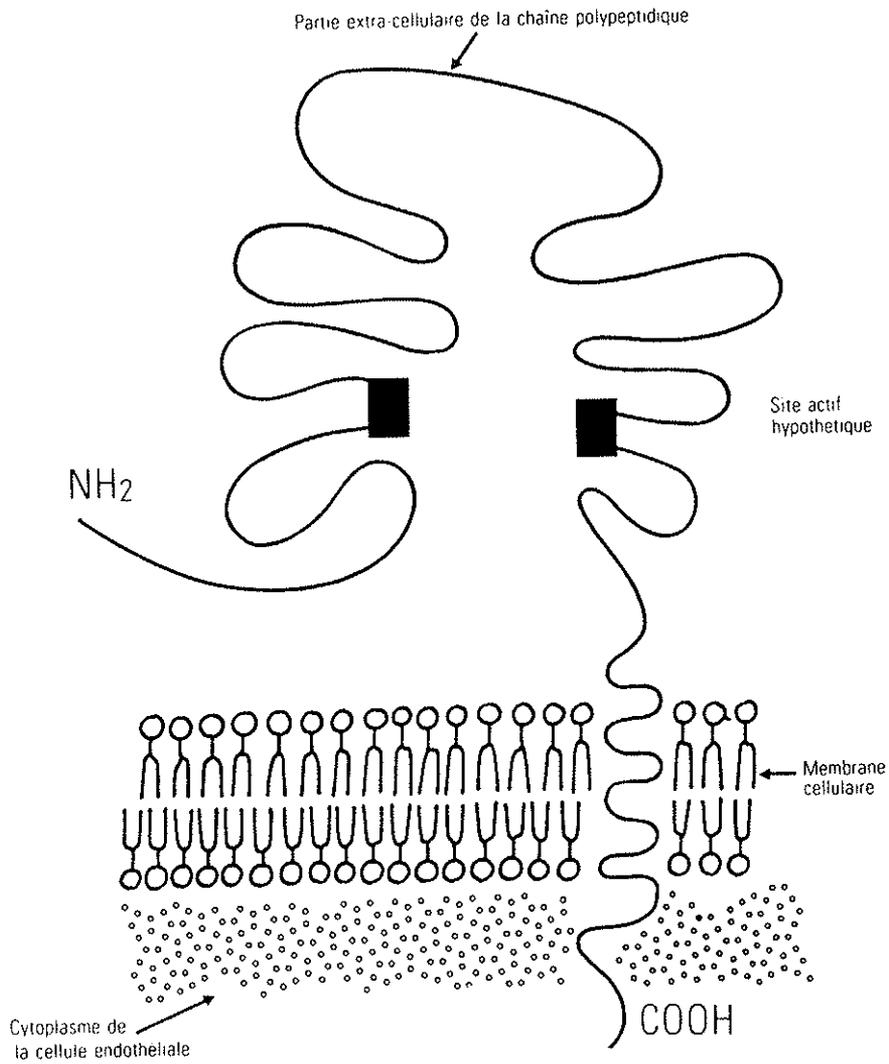


Figure 2 : l'enzyme de conversion endothéliale humaine
(d'après Soubrier et coll)

II - 4 - 2 - CLIVAGE DE L'ANGIOTENSINE I PAR L'ECA

Les travaux de Cushman et coll.[42] ont mis en évidence l'existence de trois sous-sites nécessaires à l'action catalytique de l'ECA. Nous verrons plus loin que cette connaissance fine de l'enzyme a permis de synthétiser des inhibiteurs de plus en plus puissants.

Dans l'ensemble constituant le site de l'angiotensine convertase, peuvent être distingués trois sous-sites (S_1 , S'_1 et S'_2). Entre S_1 et S'_1 , un atome de zinc coordonné à une molécule d'eau forme avec la liaison peptidique (- CO - NH-) reliant la phénylalanine à l'histidine de l'angiotensine I, un complexe qui sera scindé par hydrolyse. [42] [26]

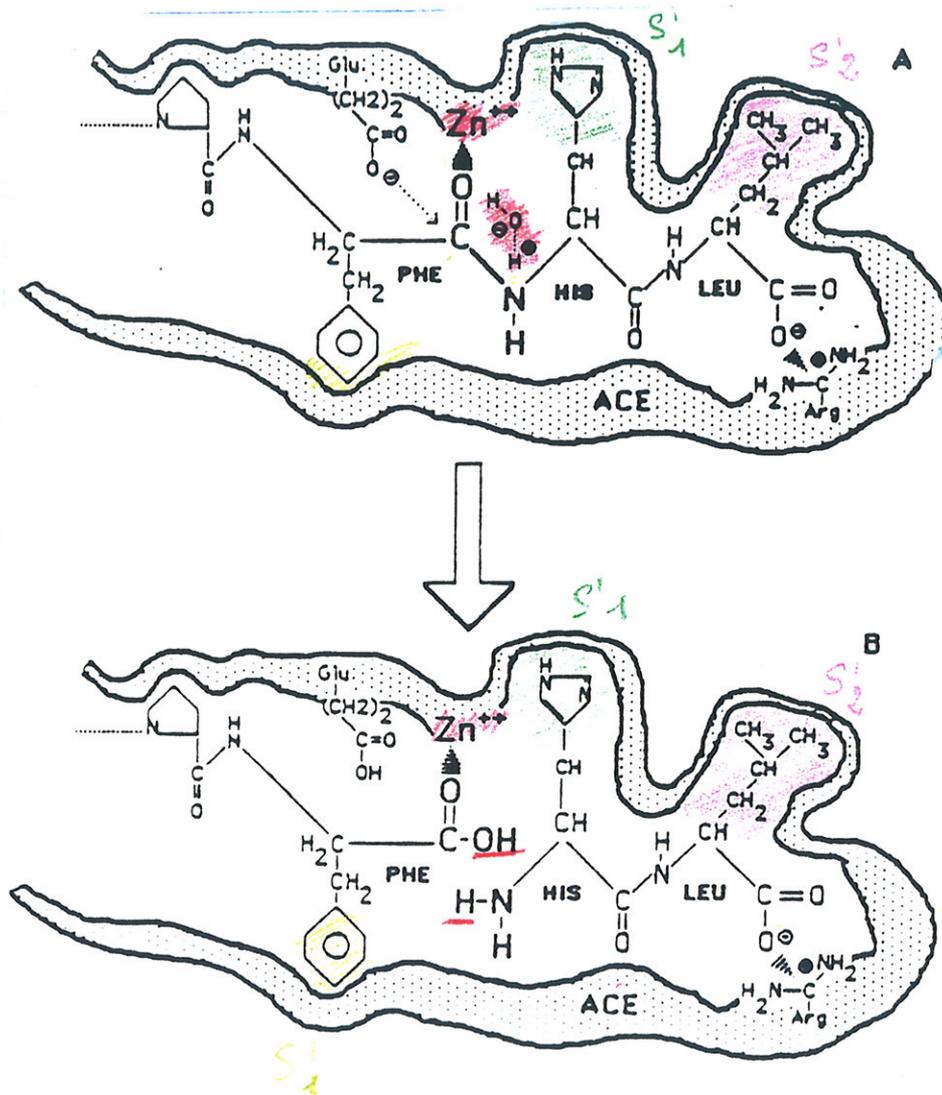
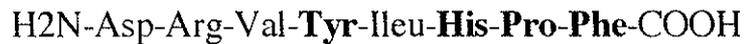


Figure 3 : clivage de l'angiotensine I par l' ECA [40]

II - 5 - L'ANGIOTENSINE II

II - 5 - 1 - STRUCTURE

C'est l'effecteur du système rénine -angiotensine. Biochimiquement il s'agit d'un octapeptide, de structure hélicoïdale et dont les acides aminés actifs sont situés du même côté de la molécule :



II - 5 - 2 - INTERACTION DE L'ANG II AVEC SES RECEPTEURS

Les récepteurs à l'angiotensine II ont été retrouvés dans de nombreux tissus (vaisseaux, coeur, rein...). Ils sont situés au sein des membranes cellulaires en contact avec le plasma. Les actions biologiques de l'octapeptide utilisent plusieurs schémas de transduction : [26] [82]

- voie des phosphatidyl-inositols,
- ouverture de canaux calciques,
- inhibition de la formation de l'AMP cyclique.

a/ structure du récepteur à l'angiotensine [75]

Les premières études ont utilisé des analogues peptidiques de l'angiotensine. Elles ont permis d'identifier la séquence responsable de la reconnaissance, de la liaison et de la stimulation du récepteur. La grande variété des réponses tissulaires a rapidement suggéré aux chercheurs l'existence d'une hétérogénéité des molécules réceptrices.

La découverte de deux séries d'antagonistes non peptidiques de l'angiotensine, le losartan et le PD123177, a confirmé de façon irrévocable cette supposition. Signalons qu'aujourd'hui, le losartan est commercialisé depuis 1995 sous le nom de COZAAR®.

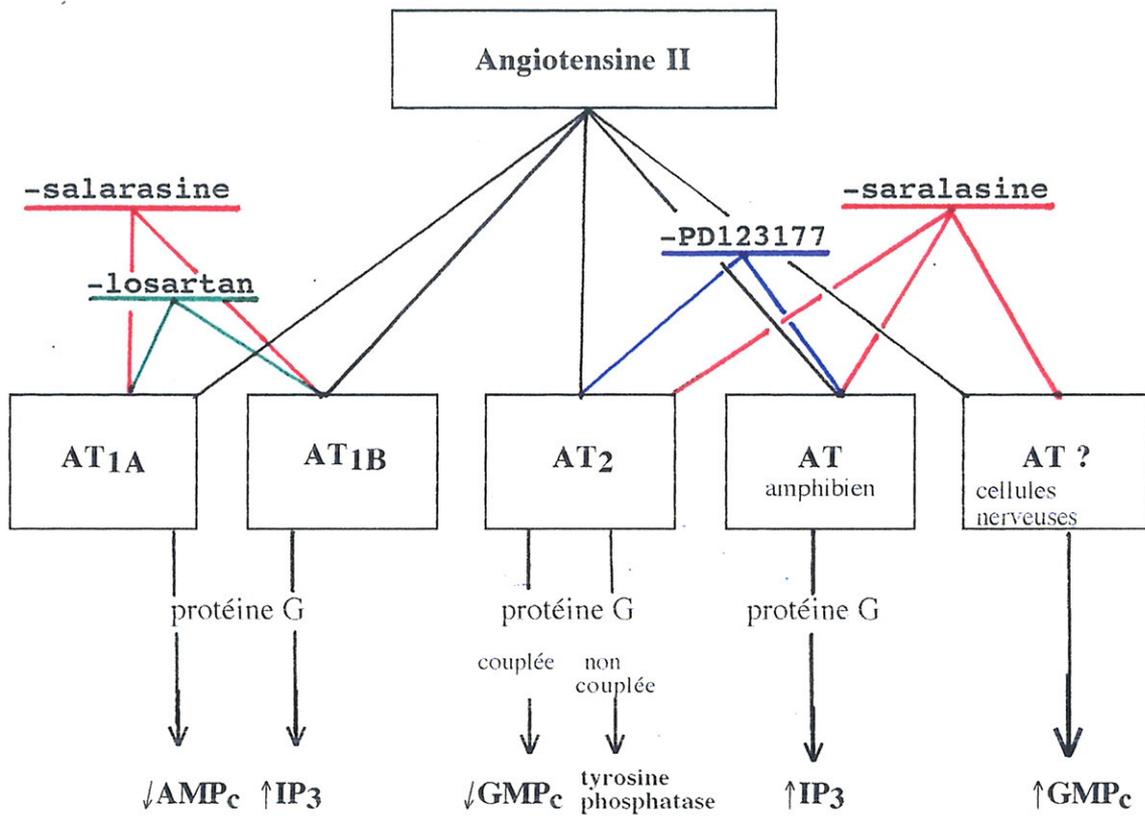
Ainsi, on distingue deux sous-types de récepteurs, les AT₁ et les AT₂. Le premier type a une forte affinité pour le losartan, faible pour le PD123177; il est inactivé par un prétraitement au dithiothreitol (DTT). A l'opposé, les récepteurs AT₂ présentent une forte affinité pour le PD123177, faible pour le losartan et sont insensibles à un pré-traitement par l'agent réducteur DTT.

Dans l'état actuel des connaissances, la quasi totalité des effets physiologiques de l'angiotensine II semble être médiée par les récepteurs AT₁.

Certaines espèces animales (rat, souris...) possèdent des isoformes du récepteur AT₁ désignés par AT_{1A} et AT_{1B}. On signale également l'existence de sites de liaison de l'angiotensine II qui ne sont sensibles à aucun des antagonistes servant de référence.

Après avoir vainement tenté d'isoler les récepteurs, les biochimistes se sont tournés vers les techniques de clonage pour élucider leur structure. Les résultats se sont avérés satisfaisants pour les AT₁. Chaque protéine réceptrice contient

- 359 acides aminés,
- sept domaines transmembranaires caractéristiques des récepteurs liés aux protéines G,
- des résidus aspartiques extra-cellulaires, sites potentiels de glycosylation,
- des anses extra-cellulaires renfermant des résidus cystéine capables de former des ponts disulfure,
- de nombreux résidus sérine et thréonine intra-cellulaires qui participeront aux réactions de phosphorylation du métabolisme intermédiaire.



AMP_c = adénosine monophosphate cyclique, GMP_c = guanosine monophosphate cyclique,

IP₃ = inositol triphosphate.

-antagoniste

Figure 4 : les différents récepteurs à l'Ang II et leur second messenger
Mise en évidence par l'utilisation d'antagonistes peptidiques ou non.[75]

bl mécanisme de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II [25]

La constriction des cellules musculaires lisses vasculaires utilise la voie des phosphatidyl-inositols.

L'interaction de l'angiotensine II avec les récepteurs AT1 vasculaires provoque l'activation de la phospholipase C qui hydrolyse un phospholipide membranaire, libérant ainsi dans le milieu intra-cellulaire l'inositol triphosphate (IP3) et le diacyl glycérol (DAG).

L' **IP3** induit l'ouverture des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique. Il s'ensuit une élévation de la concentration calcique dans le milieu intra-cellulaire suffisante pour induire une contraction (formation d'un complexe Ca^{++} / calmoduline activateur de la Myosin Light Chain Kinase). Cependant, l'action de l'**IP3** est très transitoire du fait de sa demi-vie très courte.

Le **DAG** assure le maintien de la contraction en activant la Protéine Kinase C. La protéine kinase C provoque de nombreuses phosphorylations intracellulaires qui vont participer au maintien de la contraction.

II - 6 - L'ANGIOTENSINE III

Egalement de structure hélicoïdale, c'est un heptapeptide produit à partir de l'angiotensine II par action d'une aminopeptidase. L'angiotensine III possède une activité biologique sur la sécrétion d'aldostérone. On suppose par ailleurs qu'une partie de l'action surrénalienne de l'angiotensine II passe par sa conversion en agiotensine III. [55]

III-PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

III - 1 - RAPPELS CONCERNANT LA PRODUCTION DE RENINE

III - 1 - 1 - L'APPAREIL JUXTA-GLOMERULAIRE

La rénine est synthétisée, stockée et excrétée par le rein au niveau d'une structure spécialisée : l'appareil juxta-glomérulaire.

Cette structure complexe comprend :

les cellules juxta-glomérulaires : ce sont des cellules myoépithéliales appartenant à la paroi de l'artériole afférente au glomérule. C'est à leur niveau que se passent toutes les étapes de la production de rénine.

Elles reçoivent une innervation sympathique (récepteurs *beta*).

la macula densa est une zone différenciée de l'épithélium du tube contourné distal. Elle est localisée dans l'angle formé par l'artériole afférente et l'artériole efférente au glomérule. Ces cellules sont en contact direct ou indirect avec celles de l'appareil juxta-glomérulaire.

les cellules du lacis constituent un ensemble cellulo-conjonctif ayant un rôle de liaison entre les cellules tubulaires distales et les cellules juxta-glomérulaires.

des capillaires lymphatiques : on retrouve tous les éléments du SRA au niveau de la lymphe rénale.

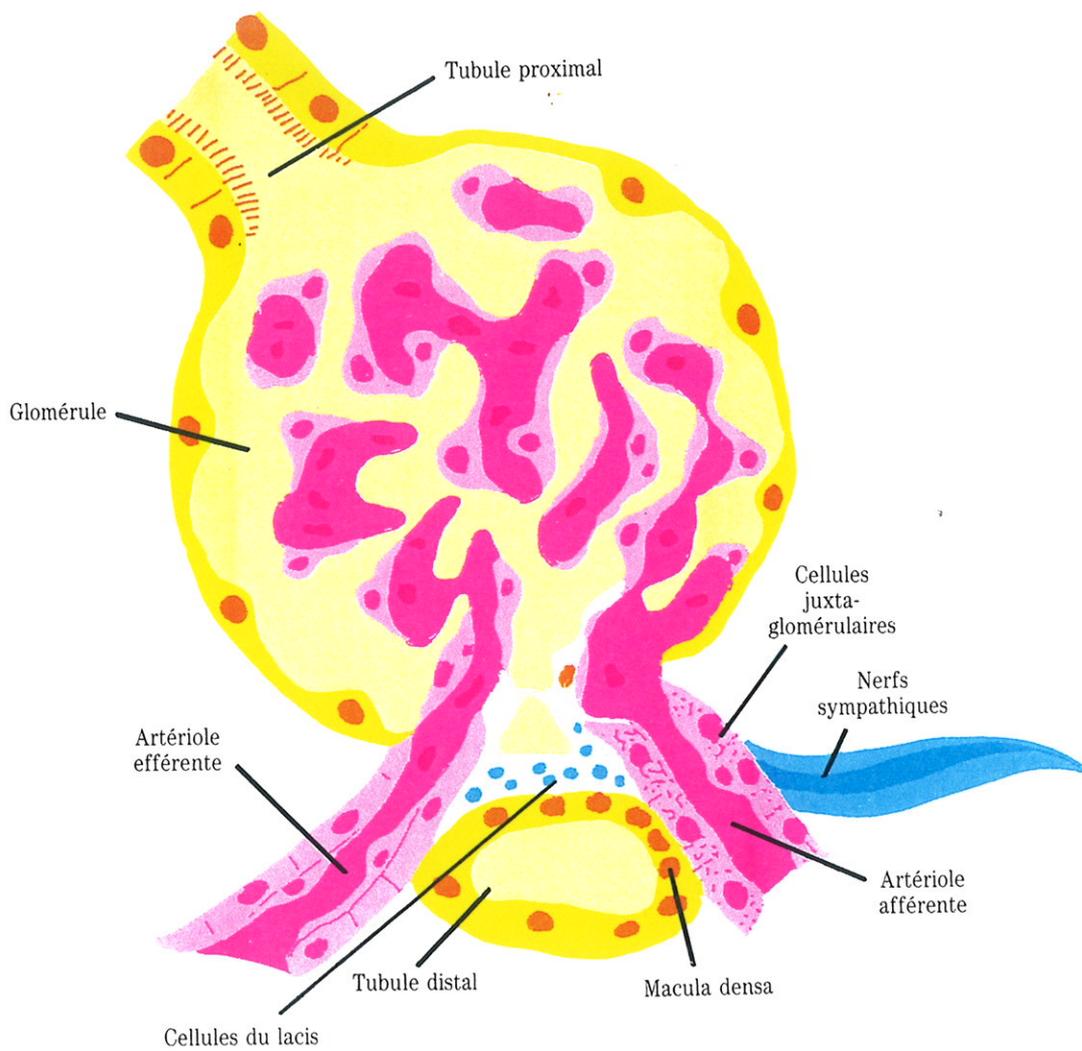


Figure 5 : l'appareil juxta-glomérulaire

III - 1 - 2 - FACTEURS INFLUANÇANT LA PRODUCTION DE RENINE

[43] [60] [82]

Toute stimulation sympathique provoque, par l'intermédiaire des récepteurs bêta, une sécrétion de rénine.

Toutes les situations physiologiques ou pathologiques qui provoquent une *baisse du débit sanguin rénal* peuvent déclencher une libération de rénine (orthostatisme, hypovolémie intrathoracique.....).

Plusieurs facteurs humoraux sont susceptibles d'influencer la production de rénine. L'ADH (hormone anti-diurétique hypophysaire) et le FNA (facteur natriurétique auriculaire) inhibent la sécrétion de rénine alors que certaines prostaglandines (PGE2 , prostacycline) ont un rôle stimulateur.

Les cellules de la macula densa, à la fois " renseignées " sur la composition ionique du plasma et de l'urine distale, peuvent stimuler l'appareil juxta-glomérulaire. C'est par leur intermédiaire que l'hypokaliémie et la diminution du flux sodique distal déclencheraient une libération de l'hormone rénale.

L'enregistrement d'une élévation de pression au niveau des baro-récepteurs de l'artériole afférente, provoque une diminution de la production de rénine. Ce *baroréflexe intra-rénal* relève d'un mécanisme encore hypothétique, VanHoutte en a proposé une explication [79]. Lui et d'autres chercheurs ont montré que l'endothélium vasculaire, en réponse à une augmentation des forces de cisaillement libère une quantité plus ou moins importante de monoxyde d'azote (NO) identifié à l' Endothelium Derivated Relaxing Factor (EDRF). Pour le fonctionnement du baro-récepteur intra-rénal, la séquence suivante est proposée :

- augmentation des pressions de perfusion au niveau de l'artériole afférente,
- augmentation des forces de **cisaillement**,
- libération d'EDRF = NO
- inhibition de la sécrétion de rénine par rétro-contrôle négatif.

III - 1 - 3 - ROLE DE L'ANGIOTENSINE II SUR LA SECRETION DE LA RENINE [26][43][82]

La libération de rénine dans le sang rénal provoque la formation *in situ* d'angiotensine II qui exerce par une boucle de régulation courte, un rétro-contrôle négatif sur la production de rénine.

Mais, l'AngII intervient également dans plusieurs boucles de régulation longues, sur la libération de l'hormone rénale. Son action vasopressive directe, conjuguée à l'amplification de l'activité sympathique et à la sécrétion d'aldostérone, restaure, *via* l'augmentation de la volémie, une pression artérielle suffisante pour mettre en jeu le baro-réflexe intra-rénal et inhiber la libération de rénine.

L'octapeptide peut également provoquer la libération d'ADH qui, comme nous l'avons énoncé plus haut, exerce un feed-back négatif sur la sécrétion de rénine

III - 2 - EFFETS DE LA MISE EN JEU DU SRA

Les actions physiologiques cardiovasculaires de l'angiotensine II aboutissent à une élévation de la pression artérielle par modification simultanée du tonus vasculaire et de la volémie. Nous avons résumé les différents effets physiologiques systémiques de l'angiotensine II dans le tableau N° 2.

organe ou tissu cible	Action(s) de l'angiotensine II.	Conséquences sur les paramètres tensionnels		
		débit cardiaque	résistances périphériques	volémie
vaisseaux	vasoconstriction		↑	
rein	réabsorption tubulaire de sodium			↑
surrénales : corticosurrénales	libération d'aldostérone			↑
médullosurrénales	libération de catécholamines	↑	↑	↑
Système Nerveux Sympathique	facilitation de la transmission synaptique par inhibition du reuptake présynaptique de la noradrénaline	↑ effets chronotrope et inotrope positifs.	↑	↑
Système Nerveux Central	- stimulation des centres vasomoteurs bulbaire : - stimulation du centre de la soif / - stimulation de la libération d'ADH :		↑	↑ ↑

Tableau 2 : actions physiologiques de l'activation du SRA plasmatique

III - 3 - REGULATION DU SYSTEME

La mise en jeu du SRAA plasmatique est régulée **physiologiquement** par l'**activation** ou l'**inactivation** de la **sécrétion de rénine**.

III - 4 - PART DU SRAA CHEZ L'HOMME DANS LE CONTROLE DE LA PRESSION ARTERIELLE

Chez un sujet normotendu, en régime normosodé, le SRAA intervient seulement pour 10 mm Hg dans le niveau tensionnel. Parallèlement, il contrôle le flux sanguin rénal et la sécrétion d'aldostérone. Par contre en cas de régime désodé (ou de traitement par les diurétiques), il participe alors pour 20 à 30 mm Hg dans le niveau tensionnel. [16]

D'autre part, l'utilisation des inhibiteurs de la rénine a montré qu'une concentration élevée de l'enzyme permet de maintenir dans des situations extrêmes (insuffisance cardiaque avancée, cirrhose, ...) une pression de perfusion suffisante au niveau des principaux organes et notamment du rein. Le système rénine-angiotensine devient prédominant pour des pressions systoliques inférieures à 70 mm Hg. [16]

IV-INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DU SRAA

Dans ce paragraphe, nous allons citer les différentes molécules capables d'inhiber le SRAA (cf figure 6). Leur utilisation, clinique ou expérimentale, a été la source de nombreuses avancées physiologiques et pharmacologiques.

IV - 1 - LES POINTS D'IMPACT DES INHIBITEURS DU SRAA

IV - 1 - 1 - BLOCAGE DE LA RÉNINE

a/ les bêta-bloquants

Le blocage de la sécrétion de rénine par action au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques de l'appareil juxta-glomérulaire n'est que partiel mais contribue à l'action anti-hypertensive de ces molécules .

b/ l'inhibition de la rénine sur son substrat [30]

Elle représente l'**inhibition idéale** du SRAA, car la rénine est très spécifique de son substrat, elle ne participe à aucun autre mécanisme connu de régulation et il s'agit de l'étape limitante de la production de l'angiotensine II. Les premiers inhibiteurs utilisés ont été des anticorps puis des dérivés peptidiques mais ces produits étaient inactifs *per os*. La synthèse de dérivés non-peptidiques (*énalkiren, RO42-5892*) a levé ce premier obstacle à l'utilisation clinique des inhibiteurs de la rénine. Cependant, leur développement se heurte à de nombreux problèmes de méthodologie et de compréhension (baisse de la pression artérielle non corrélée à la baisse de l'activité rénine plasmatique) et les études cliniques ne sont pas assez nombreuses pour tirer des conclusions nettes en terme d'efficacité et de bénéfice thérapeutique éventuel.

IV - 1 - 2 - BLOCAGE DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (ECA)

Les IEC inactivent l'enzyme en occupant le site actif de la protéine. Ils empêchent ainsi la formation de l'angiotensine II, effecteur du SRAA.

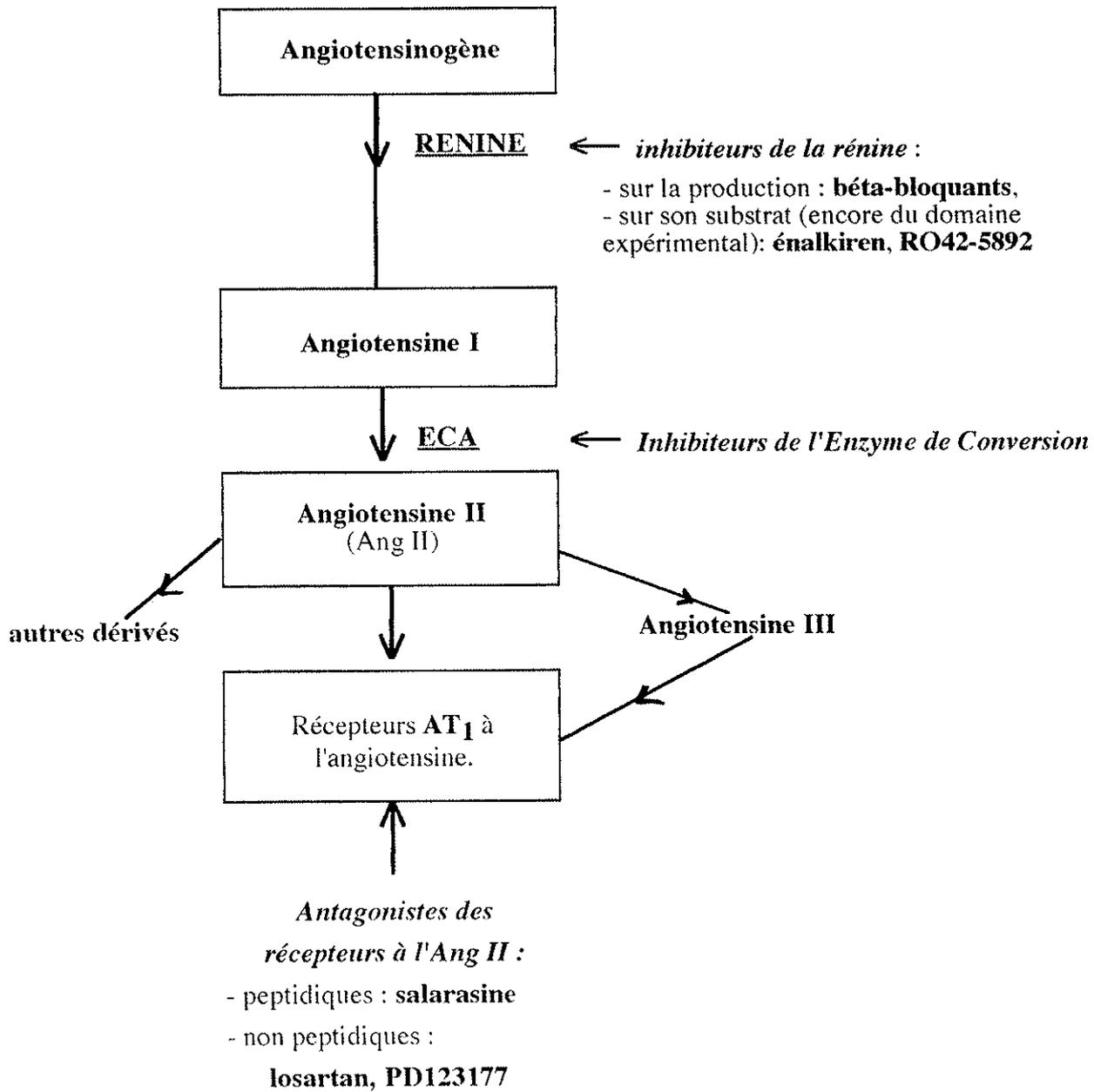


Figure 6 : points d'impact des inhibiteurs du SRA [75]

IV - 1 - 3 - LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE

a/ les dérivés peptidiques

Ces peptides dérivent de l'angiotensine. Historiquement ils ont été les premiers utilisés dans l'intention de bloquer le SRA. L'antagoniste le plus utilisé a été la salarasmine. Mais ce composé présente également des propriétés agonistes partielles avec pour conséquence des poussées hypertensives. De plus ce peptide n'est pas actif *per os*. [6] [16] [64]

b/ les dérivés non peptidiques[30] [75]

Un composé de synthèse récente que nous avons évoqué dans le paragraphe concernant les récepteurs à l'angiotensine II, le losartan, vient d'être commercialisé (COZAAR®) avec comme indication l'hypertension artérielle. Il s'agit d'un composé imidazolé, actif par voie orale et qui, comme nous l'avons énoncé précédemment, présente une haute affinité pour les récepteurs AT₁ à l'AngII. Le losartan est métabolisé en un composé (EXP 3174) lui même actif sur ces mêmes récepteurs.

IV - 2 - EFFETS PHARMACOLOGIQUES ATTENDUS DES IEC

Le captopril a été le premier IEC commercialisé. Cette molécule présente également la particularité d'être la première à avoir été développée sur la base de ses interactions moléculaires spécifiques. En effet, les actions biologiques de l'angiotensine II étaient connues, ainsi que la cascade enzymatique aboutissant à sa formation, et Cushman, assisté de ses collaborateurs [26] [43], a synthétisé une molécule spécifiquement dirigée contre la production d'angiotensine. Dans le même temps, plusieurs équipes commençaient à s'intéresser aux rôles biologiques de la bradykinine dont on découvrait les actions hypotensives.

L'effet attendu était une réduction de la pression artérielle par inhibition des effets de l'angiotensine II et par potentialisation de la bradykinine :

- vasodilatation,
- diminution du tonus sympathique,
- natriurèse.

Dans cette optique, la première indication du captopril a été, à la fin des années 70, l'hypertension artérielle réfractaire.

RESUME :

L'étude biochimique rapide des différents éléments de la cascade enzymatique montre qu'un seul élément verrouille l'ensemble :

l'angiotensinogène est produit sans stimulation particulière,

l'enzyme de conversion est présente à tous les niveaux de l'endothélium vasculaire,

les angiotensines ne sont que les produits de réactions biochimiques, et seule la production de rénine nécessite une stimulation extérieure au système.

Le niveau d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone va dépendre directement de la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire.

La localisation des différents acteurs du SRAA permet également de comprendre que si la majorité de l'angiotensine II est formée au niveau de la circulation pulmonaire, elle peut l'être également à tous les niveaux de l'arbre vasculaire.

Chez l'homme normotendu en régime normosodé, le SRAA contrôle :

- le niveau tensionnel pour 10 mm Hg,*
- la filtration glomérulaire,*
- la production d'aldostérone pour environ 50%,*
- partiellement l'excrétion des électrolytes.*

Dans la suite de notre travail, nous allons voir comment les premières études portant sur l'évaluation clinique des IEC ont amené le concept de SRA tissulaire. Nous montrerons que ce système n'est pas " isolé " et que les systèmes biologiques qui lui sont étroitement associés participent à l'homéostasie tensionnelle, mais jouent aussi un rôle important en physiopathologie cardiovasculaire et dans le mécanisme d'action des IEC.

CHAPITRE II
LE CONCEPT DE SYSTEME RENINE
ANGIOTENSINE TISSULAIRE

I-INTRODUCTION

La recherche puis l'étude des systèmes rénine-angiotensine tissulaires se sont imposées à certains chercheurs au regard de différents résultats expérimentaux et constatations cliniques.

La conception classique de l'effet antihypertenseur des IEC basée sur l'inhibition des actions vasoconstrictrice et antinatriurétique de l'angiotensine II ne permet pas d'expliquer l'efficacité des IEC sur toutes les formes d'hypertension. De plus, de nombreuses expérimentations cliniques ne retrouvent pas de corrélation entre l'inhibition du système rénine angiotensine circulant et les effets antihypertenseurs observés. [1] [64] [77] [80]

Plusieurs chercheurs se sont attachés à montrer dans un premier temps la relation entre l'inhibition de l'enzyme de conversion tissulaire et la baisse de la pression artérielle. D'autres travaux ont eu pour but de mettre en évidence l'existence de SRA au niveau des organes responsables de l'homéostasie tensionnelle et, tâche beaucoup plus ardue, de leur fonctionnalité.

II-MISE EN EVIDENCE DE L'IMPORTANCE DE L'ECA TISSULAIRE DANS LA CORRECTION DE LA PRESSION ARTERIELLE

ETUDE DE UNTER-GANTEN ET LAND [76] [77] [78]

Ces chercheurs ont étudié sur une population de rats aux caractéristiques physiologiques bien déterminées et maîtrisées (rats de souche Okamamoto Aoki spontanément hypertendus et sujets aux accidents vasculaires cérébraux = RSH), les effets d'une administration chronique d'IEC.

Les différents protocoles expérimentaux ont permis de mesurer :

- les effets antihypertenseurs,
- les conséquences du traitement sur les éléments du SRA plasmatique,
- le degré d'inhibition de l'ECA tissulaire au niveau de la paroi aortique et d'autres organes (poumons, reins, coeur...).

Les résultats obtenus ont permis de conclure que le pouvoir antihypertenseur **chronique** des IEC n'est pas corrélé à l'inhibition du SRAA plasmatique mais à la **baisse de l'activité de l'ECA dans les différents tissus étudiés**.

Ces mêmes auteurs, dans un deuxième temps, ont utilisé sensiblement les mêmes protocoles pour tenter d'établir une relation entre la persistance de l'effet antihypertenseur à l'arrêt du traitement et l'inhibition de l'angiotensine convertase.

Ils ont pu conclure que, chez le RSH, la baisse de la pression artérielle s'est maintenue deux semaines après l'arrêt du traitement alors que l'activité de l'enzyme plasmatique et pulmonaire était restaurée. L'action hypotensive prolongée a été associée à l'inhibition persistante de l'ECA au niveau du rein et de la paroi aortique.

Des arguments en faveur de l'existence d'autres systèmes de régulation de la PA que le SRA circulant ont été étayés grâce à ces mêmes expérimentations :

- au cours du traitement, l'inhibition incomplète du SRA plasmatique n'a pas modifié la baisse constante et prononcée des valeurs tensionnelles,
- les différences d'amplitude et de durée d'inhibition de l'enzyme de conversion observées entre plasma, paroi aortique et rein, montrent que l'activité dans les homogénats tissulaires ne reflète pas celle des vaisseaux,
- les différents pools d'enzymes ne se reconstituent pas à la même vitesse selon les organes étudiés.

Ces résultats, confrontés à ceux d'autres chercheurs [24] [76] [82], ont amené les auteurs à formuler les hypothèses suivantes :

- il existerait des systèmes rénine-angiotensine intra-tissulaires responsables de la synthèse d'angiotensine II.
- l'octapeptide aurait un rôle dans la régulation du tonus vasculaire local, par différents mécanismes pouvant être soit une interaction directe avec ses récepteurs, soit une modulation de l'activité sympathique locale ou encore la production d'agents vasoconstricteurs locaux.

III-MISE EN EVIDENCE DES SRA TISSULAIRES ET ETUDE DE LEUR FONCTIONNALITE

Dans ce chapitre, nous allons présenter une synthèse des résultats expérimentaux obtenus par de très nombreuses équipes.[80] [83]. Les modèles étudiés sont des modèles animaux d'espèces très variées, ce qui, ajouté à la diversité des techniques de dosage, rend la confrontation des résultats très difficile et l'intégration des données en un modèle physiologique cohérent et fonctionnel sujette à de très nombreuses controverses.

Quoi qu'il en soit, on ne peut envisager l'existence d'un SRA tissulaire qu'après avoir retrouvé et localisé les trois éléments indispensables à la cascade enzymatique (l'angiotensinogène, la rénine, l'ECA), et, pour preuve de la fonctionnalité de l'ensemble des récepteurs à l'angiotensine II (cf tableau N°3).

Nous tenterons d'intégrer toutes ces données pour présenter **les fonctions des différents SRA dans des conditions physiologiques** (cf tableau N°4).

Dans le cadre des effets tissulaires de l'angiotensine II, on parle souvent d'effet autocrine ou paracrine. Nous rappelons la définition de ces deux termes :

- effet autocrine : une seule cellule sécrète une substance qu'elle utilisera pour elle même,
- effet paracrine : les sécrétions d'une cellule sont utilisées par les cellules immédiatement adjacentes.

III - 1 - LE REIN

III - 1 - 1 - MISE EN EVIDENCE DES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME [71][80][82] [83]

Le système rénine-angiotensine intra-rénal est le mieux documenté et sa fonctionnalité connue, même si la localisation exacte des différents événements physiologiques n'est pas complètement établie.

Les techniques d'hybridation *in situ* ont permis de localiser l'ARN_m de la rénine au niveau des cellules juxta-glomérulaires et du *mesangium*. D'ailleurs, pour certains auteurs, les cellules mésangiales en culture sont capables de synthétiser la rénine et renferment des récepteurs à l'angiotensine II. Mais, ceci ne signifie pas que ces propriétés se retrouvent au niveau de l'organe entier dans des conditions physiologiques. Il peut en effet s'agir d'un phénomène de différenciation, comme celui qui est observé pour les cellules cardiaques en culture.

L'ARN_m codant pour l'angiotensinogène a été localisé essentiellement dans le tube proximal. L'ECA, elle, se trouve au niveau de la bordure en brosse du tubule. Il n'a pas été retrouvé l'ARN_m de la rénine à ce niveau mais l'enzyme pourrait être filtrée de la lumière du tubule vers les cellules ou encore libérée au pôle antéro-basal des cellules juxta-glomérulaires vers le liquide interstitiel.

EN RESUME :

Deux hypothèses sont possibles, le SRA rénal pourrait se retrouver :

soit au niveau du tube contourné proximal où l'angiotensinogène est synthétisé et la rénine réabsorbée. Dans cette hypothèse, l'AngI formée dans la cellule peut être convertie au niveau de la bordure en brosse ou par l'ECA du liquide interstitiel,

soit l'angiotensine I est sécrétée de la cellule du tube contourné proximal vers le liquide interstitiel où se trouvent déjà la rénine et l'ECA. L'AngII est alors directement générée dans le liquide interstitiel.

III - 1 - 2 - FONCTIONNALITE [71]

L'angiotensine II contrôle :

- le flux plasmatique rénal,
- la filtration glomérulaire des néphrons individuels,
- une partie de la réabsorption du sodium.

a/ contrôle du flux plasmatique rénal (FPR).

Le FPR dépend de la pression de perfusion rénale, elle même liée au débit cardiaque et aux résistances vasculaires périphériques.

L'AngII influe sur le FPR en faisant varier l'état de constriction de l'artériole **efférente** au glomérule. Sa vasoconstriction induite par l'octapeptide provoque une diminution du FPR.

b/ contrôle de la filtration glomérulaire des néphrons individuels

L'AngII agit sur les trois paramètres de la régulation de la filtration glomérulaire ;

- le tonus de l'artériole afférente,
- la surface fonctionnelle du glomérule (l'AngII en contractant les cellules mésangiales réduit la surface d'échange du glomérule),
- le tonus de l'artériole efférente.

Les possibilités de filtration dépendent du gradient de pression existant entre l'artériole afférente et l'artériole efférente ainsi que de la surface d'échange. Des études ont montré que l'affinité de l'angiotensine II pour ses récepteurs est variable et suit la séquence suivante :

artériole efférente > mésangium > artériole afférente.

Le contrôle de la filtration glomérulaire fait également intervenir des prostaglandines vasodilatatrices, réalisant ainsi une boucle de régulation.

c/ réabsorption tubulaire du sodium

L'AngII aurait un rôle direct dans la réabsorption du sodium et la sécrétion des protons au niveau du tube contourné proximal. Des études ont montré qu'un régime désodé provoque une élévation des taux d'ARNm codant pour l'angiotensinogène dans le tubule.

III - 2 - LES VAISSEAUX [80]

III - 2 - 1 - MISE EN EVIDENCE DES DIFFERENTS ELEMENTS

Les trois protéines du SRA ont été mises en évidence dans la paroi des vaisseaux y compris celle des coronaires.

L'angiotensinogène est synthétisé et stocké à la périphérie du vaisseau (adventice), notamment au niveau de la graisse brune et des fibroblastes.

L'ECA a été depuis longtemps localisée sur toute la surface de l'endothélium vasculaire.

La rénine a été mise en évidence dans la *media* mais sa synthèse n'a pas été démontrée. Elle pourrait être captée à partir du pool de rénine circulante. Cependant certains chercheurs (Lilly et coll.) ont montré que des cellules endothéliales **en culture** sont capables de synthétiser et de sécréter la rénine.

III - 2 - 2 - FONCTIONNALITE

L'angiotensine II produite peut avoir une action très localisée (effet paracrine) et modifier de façon très ponctuelle la vasomotricité en faisant intervenir différents médiateurs chimiques :

- induction d'une vasoconstriction directe par interaction avec les récepteurs à l'angiotensine II ou libération facilitée de noradrénaline,
- vasoconstriction indirecte par la stimulation de la production d'endothéline.

Remarque : nous verrons que l'action vasomotrice locale de l'angiotensine II est en équilibre avec l'action vasodilatatrice exercée par le système des kinines-kallicréines, en association avec les productions de l'endothélium.

L'octapeptide favorise également l'agrégation plaquettaire.

Dans certaines circonstances, l'AngII active l'expression de proto-oncogènes et induit ainsi la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire.

III - 3 - LE MYOCARDE [46]

III - 3 - 1 - LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME

a/ l'angiotensinogène

L'ARNm codant pour la protéine a été retrouvé en grande quantité, mais sa synthèse en dehors du péricarde reste à confirmer.

Jusqu'à présent, l'impossibilité de distinguer l'angiotensinogène cardiaque de la protéine plasmatique rendait l'interprétation des dosages difficile. Néanmoins, ce blocage pourrait être levé. Higenfeldt, en utilisant la technique du Western Blot a montré que l'angiotensinogène plasmatique et la protéine cardiaque avaient des schémas de migration différents. Cette différence analytique paraît être due à une différence de glycosylation plutôt qu'à une variation de la structure primaire des molécules.

b/ la rénine

De nombreux auteurs ont mis en évidence une activité rénine (inhibée par des anticorps anti-rénine) au niveau du myocarde. Certains ont pu retrouver l'ARNm correspondant dans des cultures de myocytes de rat mais aucune preuve de la synthèse complète de l'enzyme n'a été apportée. Comme pour les vaisseaux, cette activité enzymatique pourrait provenir d'une fraction de rénine captée à partir de la circulation générale.

c/ l'ECA

L'enzyme cardiaque semble différente des autres enzymes tissulaires vis-à-vis d'un certain nombre de paramètres (point isoélectrique, spécificité de substrat).

Si le gène de l'ECA a été récemment cloné, aucun élément concernant la structure de l'ARNm de la convertase n'a été publié. C'est donc par des méthodes indirectes (mesures autoradiographiques à l'aide d'un IEC marqué) que l'enzyme a été localisée. On la retrouve sur la totalité de l'endocardium, et notamment autour des valves mitrale et tricuspide ainsi qu'au niveau du nœud sinusal. Néanmoins, cette répartition, comme l'activité de l'enzyme, subit de nombreuses variations en fonction des espèces animales étudiées.

d/ récepteurs à l'angiotensine II

Chez la plupart des mammifères, les récepteurs à l'octapeptide ont été retrouvés au niveau des ventricules cardiaques

III - 3 - 2 - FONCTIONNALITE

Il est pratiquement impossible de dissocier les effets du SRA myocardique de ceux du système nerveux sympathique et du SRA des coronaires et d'extrapoler quelques résultats d'une espèce animale à une autre.

Cependant, l'AngII exerce des effets inotrope et chronotrope positifs directs chez la plupart de ces espèces.

III - 4 - LE CERVEAU [83]

III - 4 - 1 - LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME

a/ l'angiotensinogène

Sa synthèse est clairement établie et la protéine est très abondante dans le liquide céphalo-rachidien.

b/ la rénine

La présence de rénine au niveau du SNC est très discutée. Cependant, la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I voire même directement en angiotensine II a tout de même lieu; elle est catalysée par d'autres enzymes.

c/ l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Sa synthèse a lieu de façon prépondérante au niveau des plexus choroïdes et des cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux.

d/ les récepteurs de l'angiotensine II

Ils sont largement présents au niveau thalamique et hypothalamique.

III - 4 - 2 - FONCTIONNALITE

L'AngII a des fonctions bien déterminées au niveau cérébral :

- régulation de la soif,
- stimulation du centre vasomoteur bulbaire,
- régulation des sécrétions hypophysaires d'ADH, d'ACTH, de LH et de prolactine.

La présence de la barrière hémato-encéphalique fait du cerveau l'organe " idéal " pour l'identification d'un SRA indépendant du système circulant. Mais, il subsiste le problème de la synthèse de la rénine *in situ*, pour pouvoir décrire un système complet.

		Angiotensinogène	Rénine	Enzyme de conversion
REIN	- glomérule - tubule	- synthèse	synthèse -	- synthèse
COEUR	- endocarde - myocarde - péricarde	- - synthèse	- stockage -	synthèse - -
VAISSEAUX	- endothélium - média - adventice	- - synthèse	- stockage -	synthèse - -
CERVEAU	- cortex - thalamus - hypothalamus - noyaux périvericulaires	- synthèse astrocytaire -	- - - discuté	- - - synthèse

Tableau 3 : localisation tissulaire des protéines du système rénine-angiotensine [82]

<p>rein :</p> <ul style="list-style-type: none"> - glomérule ; - tubules : 	<ul style="list-style-type: none"> - contrôle du flux plasmatique rénal, - contrôle de la filtration glomérulaire des néphrons individuels. - réabsorption directe du sodium au niveau proximal, indirecte au niveau distal (effet vasculaire).
<p>vaisseaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - tonus constricteur direct ou indirect. - favorise l'agrégation plaquettaire. - activation de proto-oncogènes au niveau des cellules de la <i>media</i>.
<p>myocarde</p>	<ul style="list-style-type: none"> - action vasculaire coronaire. - actions chronotrope et inotrope positives. - facilitation des actions du Système Nerveux Sympathique.
<p>SNC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - action au niveau hypophysaire sur la libération d'ACTH, de LH, de prolactine et d'ADH. - stimulation des centres vasomoteurs bulbaire. - participe à la régulation de la soif (stimulation).
<p>surrénales</p> <ul style="list-style-type: none"> -médullosurrénale : - corticosurrénale : 	<ul style="list-style-type: none"> - stimule la synthèse des catécholamines. - stimule, avec l' Ang III, la synthèse de l'aldostérone.

Tableau 4 : effets cellulaires de l'angiotensine II et leur localisation

IV-LES SYSTEMES TISSULAIRES : LA CONTROVERSE

[8] [47] [82] [83]

La synthèse des paragraphes précédents amène à la conclusion que l'existence indiscutable d'un SRA tissulaire, autonome et fonctionnel, n'a été possible pour aucun tissu en dehors du rein :

- soit un élément de la cascade enzymatique n'a pas été retrouvé ou sa synthèse *in situ* non-prouvée,
- soit la localisation sub-cellulaire des différents acteurs n'est pas toujours cohérente avec une réalité fonctionnelle,
- pour les études utilisant des IEC, il subsiste toujours la difficulté de relier certains résultats à la seule inhibition de la production d'AngII.

Ces résultats sont certes décevants, mais explicables. Pour chaque protagoniste se sont ajoutées des difficultés purement techniques (extraction, dosage....) et des interrelations métaboliques complexes, du fait de la non-spécificité de substrat de l'ECA, avec pour corollaire l'action non-univoque des IEC.

IV - 1 - L'ANGIOTENSINOGENE

A la lumière des différents travaux, trois conclusions s'imposent :

- au niveau vasculaire, la localisation adipocytaire de la protéine nécessite un transport vers les autres types cellulaires pour que les différentes réactions puissent s'enchaîner. De plus, la concentration en angiotensinogène paraît faible pour permettre une réaction enzymatique suffisante,
- au niveau cardiaque, l'absence de localisation myocytaire est à remarquer,
- l'angiotensinogène présente des similitudes structurales avec d'autres anti-protéases et pourrait avoir d'autres fonctions biochimiques que celles actuellement connues. Dans cette éventualité, la présence de la molécule au sein d'un tissu ne sous-entend pas obligatoirement l'existence d'un SRA.

IV - 2 - ACTIVITE RENINE OU RENINE-LIKE ?

L'activité rénine peut être mesurée *in vitro* par la production d'Ang I à partir d'angiotensinogène. De nombreuses sources d'erreur ont été identifiées :

- contamination de l'échantillon par des protéases acides capables de générer l'AngI (cathepsine D, pepsine, aspartylprotéases...), surtout si l'expérimentation est menée à pH inférieur à 7,

- si la néphrectomie bilatérale rend l'activité rénine plasmatique indétectable, il persiste néanmoins une quantité mesurable de prorénine. Or l'étape d'acidification utilisée dans certaines techniques d'extraction active la conversion non-biochimique de la prorénine en rénine. Certaines enzymes peuvent également catalyser *in vitro* cette réaction (tonine, kallicréine, plasmine....),

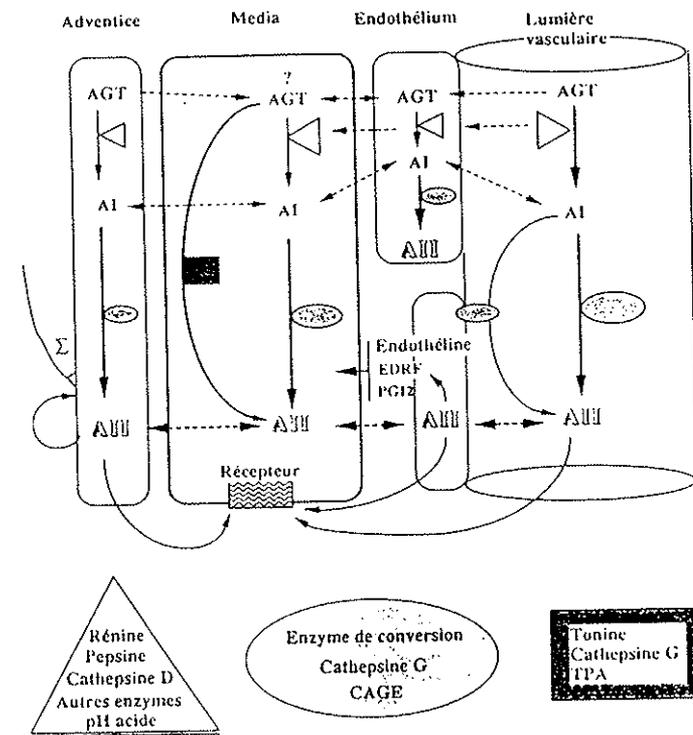
- dans le cas de cultures cellulaires, la production de rénine semble dépendre étroitement des conditions de culture,

- en dernier lieu, la contamination par la rénine d'origine rénale ne peut jamais être totalement écartée.

La biologie moléculaire pourrait être déterminante vis-à-vis de toutes ces contradictions mais, toujours à cause de la grande homologie des sérines protéases, la distinction entre les ARN_m codant pour les différentes enzymes nécessite des contrôles d'hybridation. Ces contrôles ne permettent pas de distinguer rénine et pro-rénine et ne démontrent pas l'existence d'une conversion physiologique.

en Ang I	en Ang II
rénine	tonine
cathepsine D	cathepsine G
pepsine	kallicroéine
aspartylprotéases	tPA
	élastase

Tableau 5 : enzymes capables de cliver l'angiotensinogène



— Les étapes enzymatiques sont représentées par des symboles qui contiennent les enzymes pouvant catalyser cette réaction. Relations multiples entre le système rénine angiotensine (SRA) circulant et le SRA au niveau des couches cellulaires de la paroi des vaisseaux. Les flèches en pointillés indiquent les relations de transfert probables entre les couches cellulaires, celles en trait plein, les réactions enzymatiques.

AGT : angiotensinogène ; AI : angiotensine I ; AII : angiotensine II ,
 TPA : activateur tissulaire du plasminogène ; EDRF : endothelium derived contracting factor ; CAGE : chymostatin-sensitive angiotensin II generating enzyme.

Figure 7 : identification d'un SRA vasculaire, difficultés et éléments de la controverse [8]

IV - 3 - L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

L'activité enzymatique tissulaire de l'ECA est la moins contestable même si l'essentiel de cette activité repose sur la présence de cellules endothéliales.

Si l'on obtient une bonne corrélation entre l'activité enzymatique et le nombre de sites de fixation mesurés à l'aide du ramiprilate tritié, la détermination de cette même activité par mesure de la conversion d'Ang I en Ang II présente de nombreuses sources d'erreurs, parmi lesquelles nous citerons :

- existence d'enzymes insensibles aux IEC et capables, comme pour la prorénine, de convertir in vitro l'Ang I (TPA, cathepsine D...),

- existence d'enzymes insensibles aux IEC et capables de convertir l'AngI en AngII et ayant une réalité physiologique (tableau N°5). Ainsi la **chymase** humaine présente au niveau du myocarde une affinité pour l'angiotensine I supérieure à celle de l'ECA. Pressentie depuis plusieurs années, la chymase a été purifiée à partir de tissus humains par Urata H (documentation MERCK SHARP DOHME). Cette enzyme, sécrétée par les mastocytes des tissus interstitiels myocardiques et les cellules endothéliales cardiaques, est capable de **transformer l'Ang I en Ang II.**

- production directe d'AngII à partir de l'angiotensinogène catalysée par la tonine. Contrairement aux autres réactions décrites précédemment, qui sont en fait des artéfacts techniques, l'action de la tonine est physiologiquement possible et pourrait jouer un rôle non négligeable en cas de lésion vasculaire ou de réaction inflammatoire.

IV - 4 - L' ANGIOTENSINE II

L'octapeptide n'est pas toujours facilement détectable après extraction et purification. Les résultats des dosages demandent à être contrôlés, car ils sont très variables malgré l'utilisation de techniques à rendements comparables.

CONCLUSION :

Hormis pour le rein, il n'existe à ce jour aucun consensus permettant de décrire un SRA tissulaire dont l'existence soit reliée à un rôle physiologique certain, même si dans le même temps, les rôles de l'AngII se sont précisés.

On ne peut cependant remettre en cause que les tissus jouent un rôle dans la production de l'octapeptide, mais la distinction entre l'apport du SRA circulant et celui des tissus est difficile à établir, et il paraît juste aujourd'hui de considérer le SRA dans son ensemble, actions endocrine, paracrine et autocrine étroitement impliquées dans sa physiologie.

Ceci, ajouté à la non-spécificité de substrat et à l'ubiquité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, fait que la pharmacodynamie des IEC apparaît bien plus complexe que l'étude du SRA plasmatique pouvait le laisser supposer.

En dernier lieu, l'existence indiscutable de voies de production de l'octapeptide, différentes du SRA (cerveau, coeur), soulève de nouvelles questions :

- ces voies " alternes ou parallèles " ont elles une importance physiologique ?

- existent-elles au niveau de tous les organes participant à l'homéostasie tensionnelle?

Dans la suite de notre travail, nous allons aborder d'autres systèmes biologiques qui, à côté du système rénine-angiotensine, vont participer au maintien de l'homéostasie tensionnelle.

DEUXIEME PARTIE

LE SRA ET LES AUTRES SYSTEMES DE REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

INTRODUCTION

Plusieurs systèmes biologiques interviennent dans la régulation de la pression artérielle par action sur :

- le flux sanguin,
- les résistances vasculaires,
- la charge sodée,
- les mouvements d'eau.

Nous avons schématisé leurs inter-relations (figure 8).

Nous étudierons plus particulièrement le système des kinines-kallicréines et celui du Facteur Natriurétique Auriculaire. Leurs peptides effecteurs possèdent, comme l'angiotensine II, des effets autocrine, paracrine et endocrine mais nous ne les distinguerons pas.

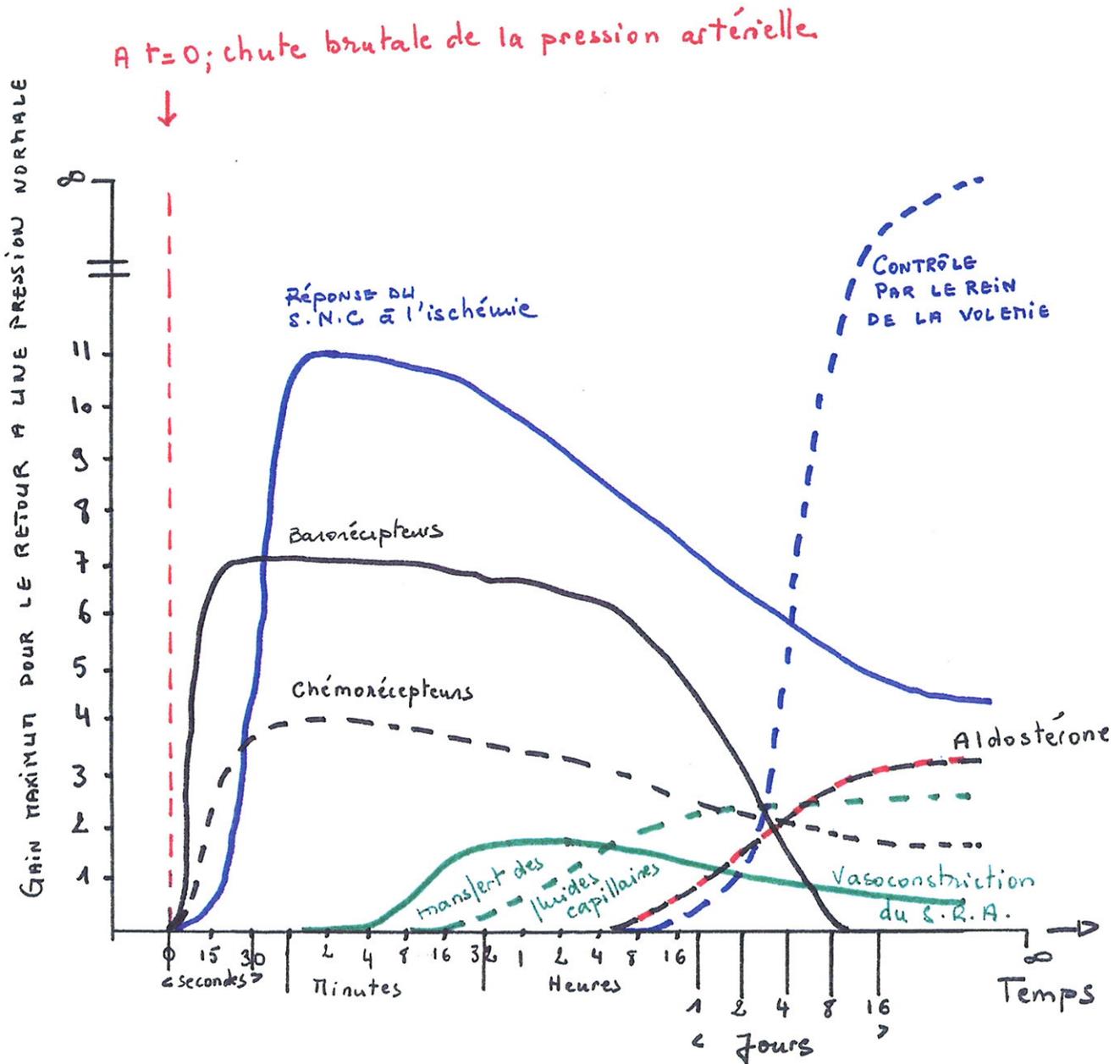


Figure 8 : systèmes de contrôle de la pression artérielle d'après Guyton

CHAPITRE I
LE SYSTEME DES KININES-
KALLICREINES

La mise en jeu du SKK provoque une vasodilatation et une natriurèse qui concourent à faire baisser la pression artérielle. Le SKK possède une composante plasmaticque et tissulaire [3].

I-LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME

I - 1 - LES KALLICREINES

Elles constituent un groupe de sérine-protéases. On distingue **les kallicroéines tissulaires** et la kallicroéine **plasmaticque**. Après activation, elles libèrent les kinines à partir des kininogènes.

I - 2 - LES KININOGENES

Chez l'homme, on connaît deux types de kininogène :

- le **HK** ou kininogène de haut poids moléculaire, présent au niveau **plasmaticque**,
- le **LK** ou kininogène de bas poids moléculaire, présent dans le sang et au niveau de nombreux tissus.

Les kininogènes sont des protéines multifonctionnelles impliquées dans de nombreuses réactions biochimiques (coagulation, inflammation....).

I - 3 - LES KININES

La kallidine et la bradykinine (BK) sont des autacoïdes, c'est-à-dire des hormones dont le site d'action est proche du lieu de production.

Leurs actions cellulaires sont nombreuses, variables en fonction des espèces étudiées, directes ou médiées, généralement par les prostaglandines ou le monoxyde d'azote (NO).

I - 4 - LES RECEPTEURS AUX KININES

On distingue deux types de récepteurs; ceux activés par la des-Arg⁹ Kallidine ou la des Arg⁹ Bradykinine, appelés récepteurs BK₁, et les récepteurs insensibles à ces composés, les récepteurs BK₂.

LES RBK₁ : ils semblent être absents dans les conditions normales, mais l'exposition à des facteurs nocifs provoque leur apparition, notamment à la surface des fibroblastes et des cellules musculaires lisses.

LES RBK₂ : La majorité des actions des kinines est médiée par ce type de récepteur. L'interaction kinine-récepteur peut provoquer l'apparition de **tous les types de seconds messagers** en fonction du type cellulaire étudié.

I - 5 -LES KININASES

Ces enzymes sont responsables de la dégradation des kinines et participent ainsi à la régulation de leurs actions cellulaires. Leur importance relative dépend de l'espèce et du fluide biologique considéré. Ainsi, chez l'homme, les taux circulants des kinines sont régulés par la Kininase I CarboxyPeptidaseNeutre (KI-CPN) et à la surface des endothéliums par la Kininase II-ACE qui n'est autre que l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Chez le rat, l'ECA est l'enzyme principale de dégradation des kinines. Cette donnée biochimique devient importante lorsque l'on veut extrapoler les résultats expérimentaux vers l'espèce humaine...

LA KININASE I CARBOXYPEPTIDASE NEUTRE = KI-CPN : elle libère le résidu arginine C-terminal des kinines, son pH optimum est de 7,4. Elle est responsable de la **dégradation de 90%** de la **bradykinine circulante**. Son action aboutit *in vivo* à la formation d'un agoniste RBK₁ pouvant avoir, dans certaines circonstances, un rôle non négligeable dans l'exacerbation de certaines actions des kinines, parfois superposables aux effets indésirables des IEC.

LA KININASE I CARBOXYPEPTIDASE MEMBRANAIRE = KI-CPM : elle libère également les résidus arginine Cterminal de la bradykinine, mais sa localisation est membranaire (poumon, rein, artère pulmonaire...).

Remarque : la libération par les kininases de type I d'un résidu arginine en relation étroite avec les cellules endothéliales ou les membranes cellulaires, apporte le substrat nécessaire à la Nitric Oxyd Synthetase pour la formation de monoxyde d'azote.

LA KININASE II ECA = KII-ECA : les interactions de la bradykinine avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont en étroite relation avec **le métabolisme du sodium**. L'inhibition de l'ACE par les IEC provoque une augmentation de la concentration en BK qui, nous le verrons plus loin, participe au bénéfice thérapeutique de cette classe médicamenteuse.

LA KININASE II NEUTRAL ENDO PEPTIDASE = KII-NEP : elle est principalement ancrée dans les membranes cellulaires (fibroblastes du poumon, bordure en brosse du tubule contourné distal des néphrons).

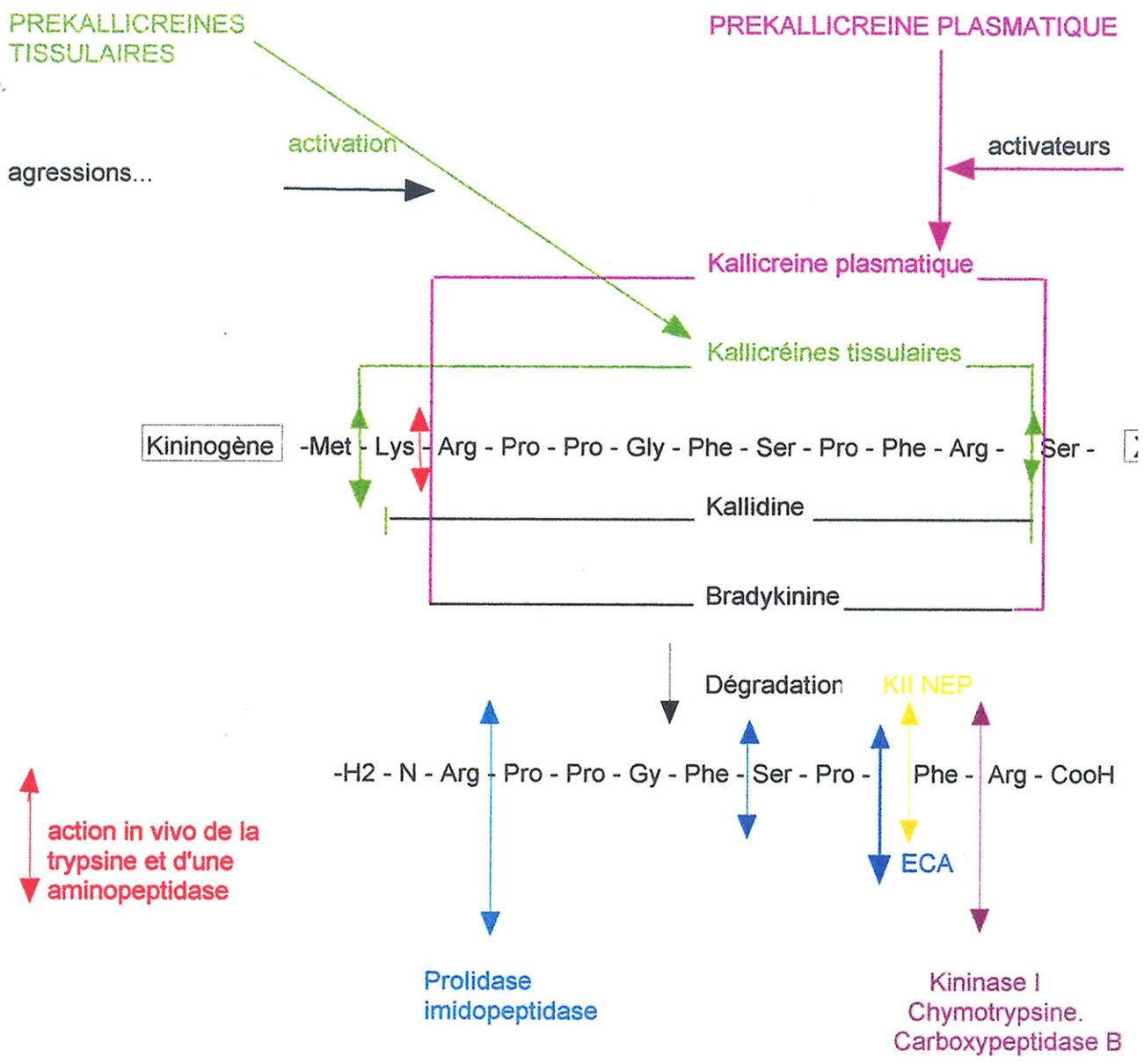


Figure 9 : cascade enzymatique de la formation et de la dégradation des kinines

II-BIOLOGIE CELLULAIRE ET IMPORTANCE FONCTIONNELLE

II - 1 - LES CELLULES RENALES

II - 1 - 1 - LOCALISATION DES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME

Le SKK exerce son action natriurétique en intervenant principalement au niveau des segments terminaux du **tube contourné distal** (TCD) et des **tubes collecteurs**. On y retrouve tous les éléments du système. Le rein est très riche en kininases réparties tout le long du néphron. On distingue une formation des kinines :

- exocrine, c'est-à-dire des TCD vers le liquide tubulaire,
- paracrine dans le liquide interstitiel.

L'utilisation de bradykinine marquée a montré une fixation importante au niveau des tubules collecteurs corticaux et médullaires externes. Une fixation plus faible mais significative a été détectée au niveau du glomérule, du tubule contourné proximal et des premiers segments du tubule distal.

II - 1 - 2 - IMPORTANCE FONCTIONNELLE DES KININES RÉNALES

Expérimentalement, l'injection de kinines dans l'artère rénale a pour conséquence :

- une augmentation du flux sanguin rénal,
- une augmentation de la diurèse et de la natriurèse sans variation du taux de filtration glomérulaire.

Ces effets ont été totalement abolis par l'administration d'un inhibiteur de la synthèse du monoxyde d'azote.

- *contrôle du flux sanguin rénal* - les relations anatomiques étroites entre l'appareil juxta-glomérulaire et les cellules productrices de kallibréines ont suggéré à de nombreux auteurs l'existence d'une relation physiologique entre SKK et SRA.

La bradykinine (BK) agit de deux manières au niveau du glomérule, par une action vasodilatatrice directe au niveau des artérioles afférente et efférente, mais aussi indirectement en stimulant la libération de rénine (probablement par l'intermédiaire des prostaglandines) donc la formation d'AngII qui va compenser la vasodilatation efférente et maintenir ainsi le taux de filtration glomérulaire.

- contrôle du transport de l'eau et des électrolytes -

-au niveau des segments terminaux des tubules distaux-

La **BK** inhibe la réabsorption de sodium au niveau de la membrane basolatérale. La production de PGE₂ induite par les kinines à la face luminale des cellules potentialise l'action natriurétique en empêchant l'entrée d'ions sodium et des molécules d'eau dans les cellules tubulaires.

-au niveau des tubules collecteurs-

L'activation des récepteurs aux kinines provoque une réponse électrogénique au niveau luminal et basolatéral des cellules, ce qui empêche l'entrée des ions sodium dans la cellule ainsi que leur sortie vers le milieu interstitiel. Dans la mesure où les mouvements sodiques conditionnent le mouvement des autres ions, c'est l'ensemble des électrolytes qui se trouve concerné.

La **kallidine** inhibe la réabsorption d'eau facilitée par l'ADH au niveau des tubules collecteurs.

II - 2 - LES CELLULES MYOCARDIQUES

II - 2 - 1 - LOCALISATION DES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME

Les arguments expérimentaux en faveur de l'existence d'un SKK myocardique sont quasiment inexistantes. Seule une sérine protéase, immunologiquement identique à la kallikréine tissulaire, a été identifiée au niveau du réticulum sarcoplasmique et des granules de sécrétion des myocytes auriculaires.

II - 2 - 2 - BIOLOGIE CELLULAIRE ET IMPORTANCE FONCTIONNELLE

Une libération de kinines au niveau épocardique pourrait stimuler les terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques. Cette action serait directement liée à l'action de la bradykinine sur ses récepteurs BK₂.

Alors que l'effet dilatateur de la bradykinine sur le muscle lisse vasculaire est médié par le monoxyde d'azote ou les prostaglandines, la relaxation coronaire est consécutive à une augmentation de la conductance au **potassium**.

Les effets cardioprotecteurs des kinines sont indiscutables même s'il est difficile de savoir si elles sont générées par un SKK intra-myocardique ou si elles proviennent de polynucléaires neutrophiles ayant migré vers le site lésé. Nous y reviendrons lorsque nous aborderons le bénéfice thérapeutique des IEC dans l'infarctus du myocarde.

II - 3 - LES VAISSEAUX

Au niveau vasculaire les kinines exercent un effet vasodilatateur qui dépend selon les tissus :

- du type et de la capacité des kininases présentes à la surface de l'endothélium,
- du type de récepteur présent, et qui pourra être modulé par d'autres agents vasoactifs.

EN RESUME ;

Le SKK intervient dans la régulation de la pression artérielle par des actions vasculaires et rénales souvent indirectes, médiées le plus souvent par les prostaglandines ou le monoxyde d'azote.

Physiologiquement son importance semble être secondaire, mais certaines situations pathologiques (ischémie, infarctus...) ou pharmacologiques (blocage de la dégradation des kinines par les IEC) démasquent des effets parfois très bénéfiques (effets cardioprotecteurs) ou néfastes (certains effets indésirables des IEC).

CHAPITRE II
LE FACTEUR NATRIURETIQUE
AURICULAIRE

I-PHYSIOLOGIE DU FNA[22] [81]

Le facteur natriurétique auriculaire (FNA) est une hormone de découverte récente (De Bold 1983) qui intervient dans la régulation de la balance hydrosodée et le maintien de l'homéostasie tensionnelle. Son stimulus principal serait l'expansion volémique atriale et l'ensemble de ses actions biologiques aboutit à une action hypotensive par vasorelaxation et effet natriurétique.

I - 1 - STRUCTURE ET BIOSYNTHESE

I - 1 - 1 - ELEMENTS DU SYSTEME ET BIOSYNTHESE

a/ structure

Le FNA est un peptide qui suit la synthèse classique d'une hormone. Chez l'Homme, trois peptides ayant une activité natriurétique et vasorelaxante ont pu être isolés à partir d'extraits auriculaires :

- le gamma-FNA (126 AA) correspond à la prohormone stockée dans les granules,
- l'alpha-FNA (28AA) est la forme circulante de l'hormone,
- le bêta-FNA (56AA) est un peptide spécifique de l'Homme.

L'activité biologique semble être inversement proportionnelle à la longueur du peptide.

b/ biosynthèse et maturation

Alors que pour la majorité des hormones polypeptidiques la maturation de pro-hormone en hormone s'effectue dans le réticulum sarcoplasmique, la conversion de la forme gamma en peptide alpha n'a lieu qu'au moment de la sécrétion. On n'écarte pas le rôle du SKK dans la maturation du FNA.

Les études sur le stockage du gamma-FNA ont montré une localisation cardiaque (oreillettes droite et gauche) et extra-cardiaque (hypothalamus, hypophyse, crosse aortique, rein).

cl récepteurs au FNA

On en distingue deux types. Les récepteurs biologiquement actifs, RA, liés à une guanylate cyclase membranaire et les récepteurs RC, dits de " clairance "

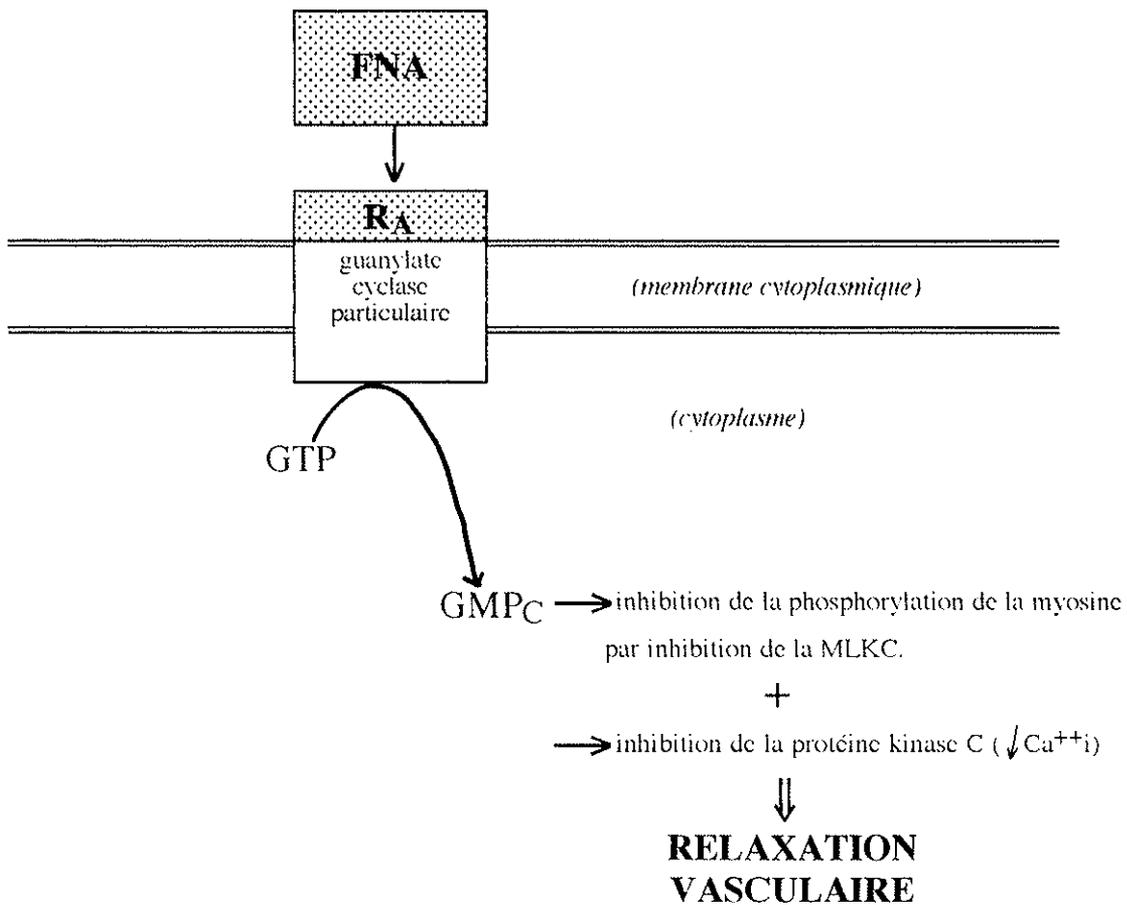
dl action du FNA sur ses récepteurs

Le deuxième messager du FNA est le GMPc produit après activation d'une guanylate cyclase particulière qui fait partie intégrante de la molécule réceptrice (par opposition à l'enzyme cytosolique soluble qui, elle, est activée par le monoxyde d'azote et les dérivés nitrés). Ces deux enzymes sont indépendantes l'une de l'autre.

Les mécanismes qui succèdent à la production de GMPc et qui vont produire les effets biologiques de l'atriopeptide sont encore imparfaitement connus. Il est certain cependant qu'ils varient en fonction de la localisation tissulaire des récepteurs. Ainsi, au niveau vasculaire, l'action vasorelaxante repose sur :

- une diminution de la concentration cytosolique en Ca^{++} après activation d'une protéine kinase G. La concentration calcique intracytoplasmique devenant trop faible (inférieure à 10^{-7} M) la calmoduline ne peut pas être activée,
- l'inhibition de la Myosin Light Chain Kinase (MLKC) par phosphorylation,
- l'inhibition de la protéine kinase C

Au niveau rénal, et plus précisément dans la cellule tubulaire distale, le FNA diminue la perméabilité au sodium d'un canal sensible à l'amiloride (effet inhibiteur direct du GMPc).



RA = récepteur actif du FNA.

GTP = guanosine tri-phosphate.

GMPC = guanosine monophosphate cyclique

MLKC = Myosine Light Chain Kinase

Figure 10 : **mécanisme de l'action vasorelaxante du FNA**

I - 1 - 2 - REGULATION DE LA SYNTHÈSE DU FNA

La régulation de la sécrétion du FNA fait intervenir trois types de stimuli, mécanique, hormonal et pharmacologique que nous n'aborderons pas. L'innervation cardiaque n'est pas nécessaire à la sécrétion du FNA.

a/ facteur mécanique

L'expansion volémique entraîne une libération de l'atriopeptide. Le stimulus est l'étirement de la paroi auriculaire. Ainsi toute redistribution du sang du secteur périphérique vers le secteur intra-thoracique provoque une élévation des taux plasmatiques du FNA.

b/ facteurs humoraux

Chez l'homme, la perfusion d'AngII, d'adrénaline ou de noradrénaline provoque l'augmentation de la concentration de FNA circulant.

I - 1 - 3 - ACTIONS BIOLOGIQUES DU FNA

a/ action rénale

-effet sur l'hémodynamique rénale

Par **action directe** sur ses récepteurs, le **FNA augmente la filtration glomérulaire** en élevant la pression de perfusion et le coefficient de filtration.

Au niveau tubulaire, le FNA **redistribue le flux sanguin rénal du cortex vers la medulla** et **modifie les forces de Starling périlitubulaires**. Malgré une légère augmentation, la pression hydrostatique intra-tubulaire est inférieure à celle qui règne dans les capillaires péri-tubulaires. En conséquence, le gradient de pression hydraulique s'oppose à la réabsorption au niveau du tube contourné proximal.

-effet sur l'excrétion hydro-sodée

L'augmentation de la fraction filtrée associée à la diminution de la réabsorption proximale entraîne une augmentation de l'excrétion hydrosodée au niveau du tube proximal.

-action au niveau de la zone médullaire

L'augmentation du flux sanguin au niveau des capillaires concerne également les *vasa recta*. Il se crée un **nouveau gradient** de pression hydrostatique anse de Henlé / *vasa recta* qui **favorise le passage des solutés vers les tubes collecteurs** et s'oppose aux fonctions de réabsorption de ces mêmes tubes collecteurs.

L'enrichissement en chlorure de sodium de l'urine modifie le comportement de l'anse de Henlé. On assiste à une augmentation du transport actif du chlorure de sodium vers l'intersticium.

L'enrichissement de l'intersticium associé à l'élévation de pression dans les *vasa recta* favorise le transfert du liquide interstitiel riche en sel vers les tubules collecteurs.

-effet direct sur le tubule collecteur

Le FNA inhibe l'action de l'ADH ce qui renforce l'action natriurétique décrite précédemment.[22]

b/ action cardiovasculaire du FNA

-baisse des résistances périphériques

La réponse vasculaire au FNA dépend du tonus sympathique basal. Un effet vasodilatateur artériel direct s'exerce surtout lorsqu'une vasoconstriction a été initiée par les catécholamines ou l'angiotensine II (augmentation de l'expression des récepteurs au FNA lors de l'exposition aux agents vasoconstricteurs ?).[81]

-action sur le débit cardiaque

Comme pour l'action vasorelaxante, l'activité du système nerveux autonome détermine la réponse du FNA (stimulation, ralentissement ou indifférence).

c/ effets hormonaux du FNA

L'atriopeptide augmente la sécrétion de noradrénaline, peut-être par activation du baroréflexe, et il exerce un effet inhibiteur central sur la sécrétion d'ADH.

II-MODULATION DU SYSTEME RENINE- ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE PAR LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE [22][38][81]

Il existe une relation très étroite entre le SRAA et le FNA. On la retrouve au niveau de leur antagonisme biologique (cf tableau 6), de leurs relations physiologiques et des associations pathologiques.

II - 1 - ANTAGONISME BIOLOGIQUE

Au niveau périphérique, le FNA et l'AngII possèdent des actions opposées. De plus, l'atriopeptide exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de rénine et d'aldostérone.

Au niveau central, les relations sont encore plus étroites. Les récepteurs à l'AngII et au FNA ont la même répartition mais leurs taux respectifs ne sont pas corrélés. On suppose que leur interaction s'exerce au niveau des seconds messagers (inhibition de l'augmentation des taux de calcium intracellulaire provoquée par l'AngII).

II - 2 - INTERACTIONS PHYSIOLOGIQUES

L'étude des concentrations de FNA et d'AngII dans différentes situations physiologiques a permis d'établir le concept suivant :

le FNA exerce un tonus négatif permanent sur le SRA par l'intermédiaire d'un rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de rénine.

Toute situation qui provoque une diminution de la distension auriculaire, avec pour conséquence une diminution de la concentration en FNA, lève l'inhibition sur la sécrétion de rénine, activant dans le même temps le système rénine-angiotensine. [22]

	FNA	Ang II
effets cardiovasculaires - résistances systémiques - pression artérielle, - débit cardiaque, - pressions auriculaires, - contractilité intrinsèque du myocarde.	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ~ ~ ↑
effets rénaux - flux sanguin rénal, - filtration glomérulaire, - fraction de filtration, - réabsorption de sodium	effet variable dilatation afférente constriction efférente ↑ ± ↑ ↓ effet proximal indirect + effet distal direct	↓ ± constriction afférente ± constriction efférente ↓ ± ↑ ↑ effet proximal direct + effet distal indirect
effets endocrines - sécrétion de rénine, - sécrétion d'aldostérone, - sécrétion d'ADH., - production rénale de PGs.	↓ ↓ ↓ ? = ?	↓ ↑ ↑ ↑
effets neurologiques - SNA, - centre nerveux?	antagonise Σ (système sympathique) ↓ soif et appétit en sel	potentialise Σ ↑ soif et appétit en sel
effets cellulaires	↓ Ca^{++}_i ↓ Activité Protéine kinase C (PKC) ↑ GMPC	↑ Ca^{++}_i ↑ Activité PKC ↑ Activité phosphodiésterase qui dégrade le GMPC

Tableau 6 : effets biologiques comparés du FNA et de l'Angiotensine II [22]

II - 3 - FACTEUR NATRIURETIQUE, SYSTEME RENINE- ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE ET VIEILLISSEMENT

Au cours du vieillissement, on observe une diminution des taux de rénine circulante en relation avec la réduction de la masse rénale, ainsi qu'une tendance à la rétention hydrosodée avec augmentation de la fraction sodée échangeable, ce qui tend encore à réduire la sécrétion de rénine.

Plus récemment, on a mis en évidence un accroissement de l'activité du FNA, probablement dû à une diminution de la clairance rénale associée à une réduction de la fonction ventriculaire gauche. Il peut être séduisant de penser que cette activité se traduit par une natriurèse qui viendrait compenser la rétention hydrosodée " sénile " .

EN RESUME ;

Le FNA agit directement sur les différents segments du néphron ainsi que sur sa vascularisation, avec pour conséquence un accroissement de l'excrétion hydrosodée pouvant aboutir à une baisse de la pression artérielle.

Il représente l'antagoniste physiologique du SRAA pour devenir un système compensateur dans certaines situations physiologiques (changements posturaux, vieillissement...) ou, comme nous le développerons plus loin, au décours de maladies du système cardiovasculaire.

III SYNTHÈSE DES ACTIONS RENALES DU FACTEUR NATRIURETIQUE, DES SYSTÈMES RENINE-ANGIOTENSINE ET KININES KALLICREINES

Le tableau ci-dessous (tableau 7) résume les actions du SRA, du SKK et du FNA dans des conditions physiologiques de fonctionnement.

	angiotensine II	kinines	FNA
glomérule	VC afférente et efférente, ⇒ dim FG et aug FF	VD afférente et efférente, stim rénine ⇒ aug flux plasmatique rénal avec maintien FF	VD afférente, VC efférente ⇒ aug FG et aug FF.
tubes contournés proximaux	aug réabsorption directe Na ⁺ facilitée par action hémodynamique		pas de récepteur au FNA mais inh indirecte réabsorption Na ⁺ par action hémodynamique et inh du SRA ⇒ enrichissement en Na⁺ de l'urine proximale.
anse de Henlé			↓ modification comportement AH et aug transport actif du sodium
segments terminaux des TCD et tubules collecteurs	réabsorption sodée sous l'influence de l'aldostérone, réabsorption d'eau par action ADH	BK inh sortie ion sodium vers intersticium et entrée Na ⁺ et H ₂ O au pôle apical des ζ (action indirecte). kallidine inh action ADH. réaction électrogénique qui bloque tout mouvement ionique	inh directe réabsorption sodée, inh synthèse aldostérone, inh action ADH
effet global	rétention hydrosodée	élimination hydrosodée	élimination hydrosodée

VC = vasoconstriction, VD = vasodilatation, FG= filtration glomérulaire, FF = fraction de filtration

Tableau 7 : synthèse des effets rénaux du SRA, du FNA et du SKK
[3] [22] [33] [81]

CHAPITRE III

ENDOTHELIUM ET VASOMOTRICITE

De nombreux auteurs, dont Furchgott et Zawadski, ont montré que l'activité de certains composés comme les kinines, l'acétylcholine ou certains médicaments nécessitent l'intégrité de l'endothélium.

Les cellules endothéliales jouent en effet un rôle considérable dans le contrôle de la motricité vasculaire, en libérant des facteurs de relaxation ou de contraction dont l'action est immédiate.

I-FACTEURS ENDOTHELIAUX

I - 1 - FACTEURS DE RELAXATION DU MUSCLE LISSE VASCULAIRE

I - 1 - 1 - L'OXYDE NITRIQUE = EDRF₁ [49]

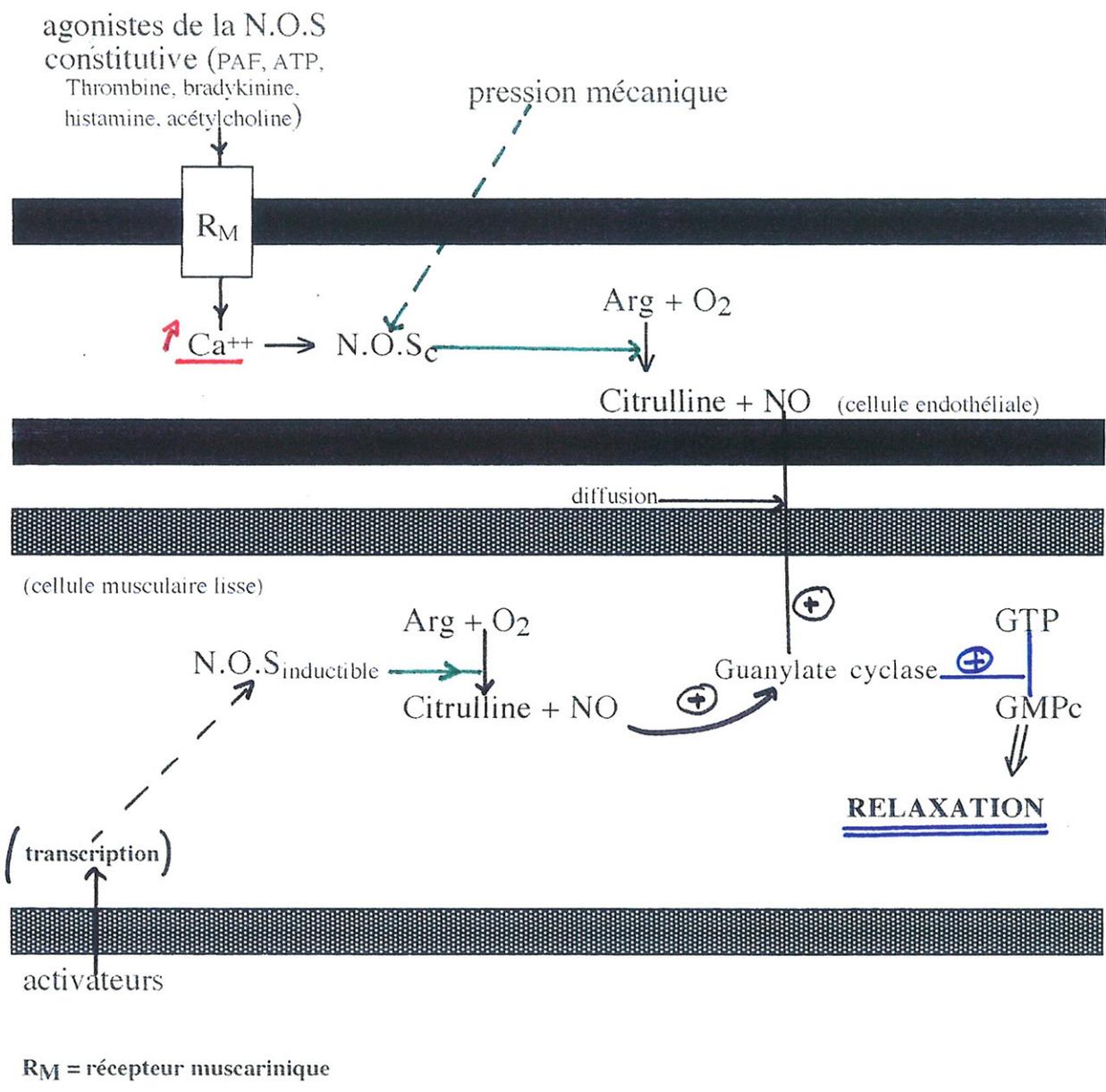
L'EDRF₁ est assimilé au radical libre NO° et est synthétisé à partir de la L-Arginine par la Nitric Oxid Synthetase (N.O.S). On connaît aujourd'hui deux classes d'enzyme :

- NOS constitutive, qui se retrouve au niveau des cellules endothéliales vasculaires et du cytosol du tissu nerveux,
- NOS inductible (cytosol des macrophages, cellules tubulaires rénales).

Le monoxyde d'azote agit directement sur sa cible cytosolique, le GTP, pour produire le GMPC, médiateur de la vasodilatation.

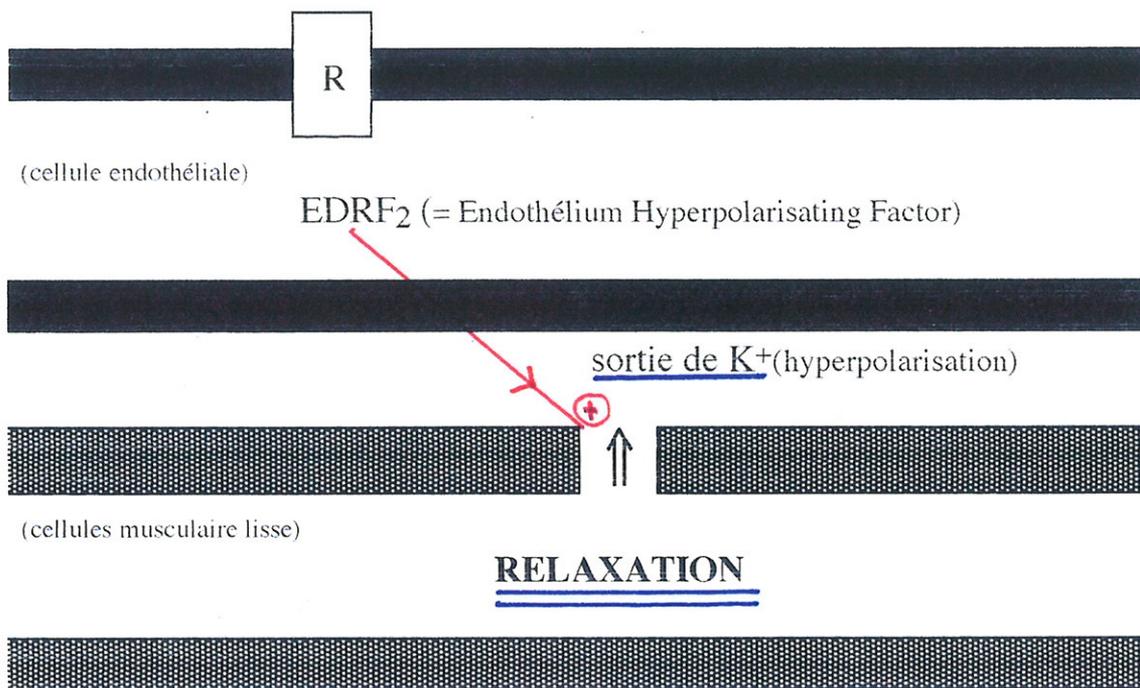
Les fonctions du monoxyde d'azote sont nombreuses. C'est avant tout un puissant vasodilatateur endothélial, mais il a aussi des actions dans le domaine immunologique, le système nerveux (neuromédiateur du SNC et périphérique), l'agrégation plaquettaire, la croissance des cellules musculaires lisses..... Le monoxyde d'azote provoque une baisse des résistances locales, indépendante de l'AngII, de la Nad et de l'ADH. Le stimulus principal de sa synthèse serait un stimulus mécanique.

Il a été montré que la L-arginine est utilisée de manière constante par l'endothélium, afin de maintenir constante la concentration de monoxyde d'azote ce qui sous-tend l'existence d'un "tonus endothélial basal vasorelaxant " .



le monoxyde d'azote

Figure 12a : facteurs relaxants libérés par l'endothélium vasculaire [49]



le facteur hyperpolarisant = EDRF₂

Figure 12b : facteurs relaxants libérés par l'endothélium vasculaire [49]

I - 1 - 2 - LE FACTEUR HYPERPOLARISANT = EDRF₂

L'action de l'EDRF₂ passe par des récepteurs muscariniques différents de ceux de l'EDRF₁. Le couplage avec son récepteur provoque une sortie de potassium et une hyperpolarisation cellulaire vasorelaxante.

I - 2 - FACTEURS DE CONTRACTION DU MUSCLE LISSE VASCULAIRE

I - 2 - 1 - L'ENDOTHELINE = EDCF₁

Elle est libérée dans des situations d'hypoxie mais aussi après action de l'AngII, et elle provoque une ouverture des canaux calciques potentiel-dépendants. [63]

I - 2 - 2 - RADICAUX LIBRES D'OXYGENE = EDCF₂

On sait qu'ils sont issus de la voie de la cyclo-oxygénase mais leur mécanisme d'action contracturant n'est pas connu.

I - 3 - AUTRES FACTEURS LIBERES PAR L'ENDOTHELIUM

A côté des facteurs vaso-actifs, les cellules endothéliales peuvent également libérer des facteurs de croissance, les produits de la voie de la cyclo-oxygénase, ou encore des substances chémo-actives.

II-PAROIE VASCULAIRE, SRA, SKK ET FNA

La paroi vasculaire est le carrefour de tous les systèmes que nous avons décrits jusqu'ici.

On y retrouve :

- les antagonismes SRA / SKK et SRA / FNA
- l'équilibre entre les facteurs endothéliaux vasorelaxants ou contracturants.

C'est à ce niveau que les produits d'une éventuelle dégranulation des plaquettes produisent leurs effets.

systemes vasoconstricteurs	systemes vasodilatateurs
Ang II (SRA) Nad (SNA + SRA) Endothéline (endothélium) radicaux libres (endothélium) Thromboxane (plaquettes) Leucotriènes (plaquettes) Sérotonine (plaquettes)	FNA Bradykinine (SKK) PGE2 ET PGI2 (endothélium et SKK) EDRF (endothélium) EDHF (endothélium)

EN RESUME :

La part physiologique de l'endothélium dans la vasomotricité est importante. Aussi, lorsqu'il existe des lésions de cet endothélium, ses capacités de sécrétion peuvent se trouver fortement réduites, avec pour conséquence l'amplification d'effets néfastes qui auront été initialisés à sa surface.

TROISIEME PARTIE
PHYSIOPATHOLOGIE
ET
THERAPEUTIQUE
CARDIOVASCULAIRES :
PLACE DU SRA

CHAPITRE I
L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I-HYPERTENSION ARTERIELLE : GENERALITES

I - 1 - HYPERTENSION ARTERIELLE : DEFINITIONS [50] [52]

L'hypertension artérielle (HTA) se définit selon l'Organisation Mondiale de la Santé par rapport à des chiffres tensionnels considérés comme normaux.

Jusqu'à l'âge de 60 ans, un sujet est **normotendu** lorsque sa pression artérielle systolique (PAS) est inférieure à **140** mm Hg et sa pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à **90** mm Hg.

Un sujet est **hypertendu permanent** lorsque sa PAS est supérieure à **160** mm Hg **et/ou** sa PAD à **95** mm Hg.

Un sujet est **hypertendu labile** ou **limite** entre ces deux seuils.

90 % des cas d'HTA essentielles sont des formes légères à modérées et se traduisent par une simple anomalie des mesures tensionnelles avant l'apparition de complications (qui se manifesteront même si l'hypertension reste modeste).

La mortalité directe de l'HTA est faible (2%) [52] mais elle est souvent la première cause des maladies cardiovasculaires, maladies qui sont responsables d'un décès sur deux en France. L'objectif d'un traitement anti-hypertenseur sera de diminuer ce risque cardiovasculaire et pas seulement de ramener les chiffres tensionnels à des valeurs normales.

I - 2 - LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES

On distingue deux grandes type d'hypertension. Les HTA dites "essentielles" (95% des cas) pour lesquelles on ne retrouve par d'explication clinique et les hypertensions secondaires à une affection déterminée. [31]

I - 2 - 1 - LES HYPERTENSIONS ESSENTIELLES

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la survenue d'une HTA essentielle :

- origine neurogénique avec hyperactivité des centres presseurs,
- majoration du tonus artériolaire par défaut d'excrétion sodée,
- anomalie des membranes cellulaires,
- déficit en facteurs hypotenseurs,

Mais, il est aujourd'hui admis que la maladie hypertensive est une affection **multifactorielle**, aggravée par les conditions de vie des populations "riches" (sédentarité, tabagisme, obésité, hyperlipidémie, diabète sucré, apports sodés,.....).

L'apparition d'une hypertension même légère est dans certains cas un facteur péjoratif (grossesse, maladie diabétique) ou nécessite une prise en charge thérapeutique prudente (sujet âgé) pour limiter l'apparition d'effets secondaires invalidants (hypotension orthostatique, dépression, insuffisance rénale,..[44]).

I - 2 - 2 - LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES SECONDAIRES

Nous nous contenterons d'en citer les étiologies possibles : [31]

- HTA iatrogènes,
- Coarctation de l'aorte,
- HTA rénovasculaires,
- HTA surrénaliennes,
- HTA d'origine rénale.

II-SRAA ET GENESE D'UNE HTA PRIMAIRE

L'utilisation des IEC dans la stratégie antihypertensive ainsi que les progrès des outils de la biologie moléculaire ont relancé l'intérêt des chercheurs pour le SRAA.

La genèse d'une HTA primaire est multifactorielle, mais nous allons voir que le SRAA peut se retrouver impliqué dans la plupart des théories proposées dans la survenue de cette affection.

II - 1 - ORIGINE NEUROGENIQUE AVEC HYPERACTIVITE DES CENTRES PRESSEURS

Le système nerveux sympathique est vasopresseur par :

- le baroreflexe,
- le centre vasopresseur.

Toute diminution de stimulation des barorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse de l'aorte entraîne une levée de l'inhibition du centre vasomoteur et provoque une décharge de catécholamines au niveau central puis périphérique, avec pour conséquence :

- une vasoconstriction (récepteurs alpha),
- une accélération du rythme cardiaque (récepteurs bêta),
- une libération de rénine et l'activation du SRA (récepteurs bêta).

Si un système rénine-angiotensine cérébral complet n'a pu être décrit, l'AngII et ses récepteurs sont néanmoins abondamment présents au niveau des structures cérébrales bulbaires responsables de l'homéostasie tensionnelle.

De nombreuses expérimentations ayant pour objet l'étude de l'influence du SRA sur le baroréflexe, ont permis d'énoncer le principe suivant :

l'Ang II endogène réduit la capacité des barorécepteurs à inhiber les neurones vasomoteurs. [29]

On comprend alors qu'une hyperactivité du SRAA réduit davantage encore le fonctionnement du baroréflexe en accentuant dans le même temps la vasoconstriction. L'augmentation des résistances périphériques pourra aboutir à l'instauration d'un état hypertensif.

II - 2 - AUGMENTATION DES RESISTANCES PERIPHERIQUES

Il apparaît aujourd'hui que les lésions vasculaires rencontrées dans l'HTA, et qui font sa gravité, ne sont pas la conséquence de l'élévation de pression mais qu'elles s'installent en même temps, voire un peu avant, et se trouvent ensuite entretenues par l'hypertension. [2]

II - 2 - 1 - MODIFICATIONS STRUCTURALES DE LA PAROI VASCULAIRE ET HYPERACTIVITE DE LA PHOSPHOLIPASE C

Les actions cellulaires de l'AngII sont compatibles avec le mécanisme d'apparition des modifications structurales des vaisseaux, aboutissant à l'élévation des résistances périphériques. [2][41]

De nombreuses altérations moléculaires sont retrouvées dans l'HTA essentielle, notamment au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, des plaquettes et des fibroblastes :

- nombre de récepteurs à l'AngII plus élevé, associé à une augmentation de l'affinité de l'octapeptide pour son récepteur,
- hyperactivité de la phospholipase C,
- élévation de l'activité de la protéine kinase C,
- augmentation de l'expression de certains oncogènes directement stimulés par l'AngII.

Dans la première partie de notre travail, nous avons expliqué le mécanisme cellulaire de la vasoconstriction induite par l'AngII. L'interaction au niveau des récepteurs provoque la libération de deux seconds messagers, l'inositol triphosphate (IP₃) et le diacyl glycérol (DAG). Ce second composé reste au sein de la membrane cellulaire et active la protéine kinase C en formant le complexe :
kinase / DAG / Ca⁺⁺ / phosphatidylsérine.

Entre autres actions, cette enzyme active l'échangeur Na^+/H^+ qui aboutit à une stimulation de la prolifération cellulaire par action sur le noyau.

Ceci a pour conséquence :

- au niveau de l'adventice, une **hyperplasie des fibroblastes** qui provoque un **épaississement** de la tunique,

- au niveau de la *media*, la *media* de la paroi vasculaire des mammifères est constituée d'un seul type cellulaire : les cellules musculaires lisses (CML). L'épaississement de la *media* que l'on retrouve chez les hypertendus a pour origine l'**augmentation de volume des CML**, mais surtout un **accroissement de la matrice extra-cellulaire** souvent de mauvaise qualité.

Remarque : cette modification du rapport tissu musculaire/tissu de soutien, se produit également au niveau des myocytes, avec pour conséquence l'hypertrophie myocardique que nous aborderons plus avant lorsque nous aborderons l'insuffisance cardiaque.

- au niveau de l'*intima*; les **CML** de la *media* **migrent** vers l'intima au travers de la limitante élastique interne et participent, dans certaines situations agressives, à la constitution du muscle lisse longitudinal et surtout réduisent la lumière vasculaire réalisant ainsi une **sténose**. [2]

Les anomalies moléculaires citées en début de paragraphe **déplacent l'équilibre SRA/SKK vasculaire** vers une **prédominance des actions de l'angiotensine II**.

Tous ces événements concourent à l'aggravation d'éventuelles lésions de l'*intima*. En effet, lorsqu'une partie de l'endothélium est lésée, les cellules endothéliales détruites sont remplacées par des plaquettes qui, par dégranulation, libèrent de nombreux facteurs qui endommagent l'endothélium et l'espace sous-endothélial, favorisant la migration à l'intérieur de la paroi vasculaire d'éléments "étrangers", point de départ de lésions athéromateuses.

L'endothélium ayant perdu son intégrité, perd toute ou partie de ses capacités de sécrétion (NO, kinines...), au détriment de l'effet vasodilatateur. [41]

La question qui se pose est de savoir si l'hyperactivité de la phospholipase C est la conséquence ou non de l'hyperactivité du SRA. De nombreux travaux ont montré [2] que cette hyperactivité se situe en amont de l'activité catalytique et qu'elle ne porte pas sur les protéines transductrices. L'anomalie porterait donc sur les récepteurs activant cette voie enzymatique.

Les anomalies moléculaires retrouvées chez le rat spontanément hypertendu, mais aussi dans les populations humaines souffrant d'HTA, laissent penser qu'elles ont une origine génétique responsable de la synthèse de récepteurs anormaux. [41]

Il est plus probable que ce défaut génétique touche d'autres récepteurs que ceux de l'angiotensine. [69]

EN RESUME :

L'hyperactivité du SRA s'exprime au niveau des récepteurs de l'angiotensine II.

Elle entraîne une exacerbation de toutes les actions de l'octapeptide :

- action vasoconstrictrice locale,*
- hyperactivation de la phospholipase C avec stimulation de la synthèse des fibroblastes et du tissu conjonctif et épaissement de toutes les tuniques des vaisseaux,*
- stimulation de la production d'endothéline et de l'agrégation plaquettaire,*
- perte des capacités vasodilatarices de l'endothélium.*

II - 2 - 2 - MAJORATION DU TONUS ARTERIOLAIRE PAR DEFAUT D'EXCRETION SODEE

Dans ce paragraphe, nous allons exposer le rôle encore hypothétique du système des kinines-kallicréines dans la génèse d'une HTA primaire.

a / modèles animaux

De nombreuses études menées sur des populations de rats spontanément hypertendus (RSH) ou sensibles au sel ont montré que : [69]

- avant toute modification histologique due à l'hypertension et à l'âge, le tissu rénal des RSH contient davantage de kallicréine tissulaire par rapport aux rats normotendus,

- cette élévation de concentration est associée à une diminution de l'excrétion urinaire de l'enzyme.

Plusieurs explications ont été proposées, la molécule synthétisée étant anormale son excrétion est difficile. Il s'ensuit une élévation des concentrations intracellulaires de kallicréine et une diminution de la formation des kinines urinaires (sécrétion exocrine). L'autre hypothèse repose sur le concept d'inhibition de la kallicréine; une protéine, la kallistatine ou *kallicrein-binding-protein*, a été identifiée dans de nombreux tissus où elle forme un complexe avec le site actif de la kallicréine, empêchant son excrétion. [3][41]

D'autres travaux utilisant un antagoniste des kinines sur deux populations de rats ont mis en évidence une différence de fonctionnement du SKK. Ainsi, chez les rats normotendus, on observe une élévation de la PA et une diminution du flux sanguin rénal beaucoup plus importantes que chez les rats hypertendus. Ceci suggère un fonctionnement défectueux du SKK au niveau des récepteurs à la bradykinine, avec pour conséquence une déficience de la fonction hypotensive du SKK.

b / hypertension humaine

On constate que généralement l'excrétion urinaire de kallibréine est réduite chez les hypertendus. La relation devient plus évidente si on étudie les sous-populations de malades.

Chez les sujets à HTA essentielle avec rénine basse, on retrouve une diminution de l'activité et de l'immunoréactivité tissulaire de la kallibréine. La même population ainsi que les patients atteints d'une HTA rénoparenchymateuse présentent une forte proportion de kallistatine. Une étude génétique a montré l'existence d'un allèle dominant qui favorise l'excrétion de la kallibréine tissulaire et qui diminuerait le risque hypertensif.

EN RESUME :

Une anomalie dans la sécrétion des kallibréines et le turn-over des kinines peut prédisposer à l'apparition d'une hypertension. En effet, un mauvais fonctionnement du SKK amène à un défaut d'excrétion sodée, et l'enrichissement de la paroi des vaisseaux en sodium les rend moins sensibles aux agents dilatateurs physiologiques, déplaçant le tonus vasculaire vers une augmentation des résistances périphériques.

II - 3 - L'ATHEROSCLEROSE

L'athérosclérose n'est pas une conséquence directe de l'HTA. Elle peut préexister à toute élévation des chiffres tensionnels, elle est favorisée par les déséquilibres lipidique, glucidique et le tabagisme.

La maladie athéromateuse a un retentissement important et constitue un véritable cercle vicieux. Les lésions qu'elle occasionne aggravent l'hypertension et sont aggravées par l'élévation des chiffres tensionnels. La rigidification vasculaire engendrée augmente les résistances vasculaires périphériques, avec pour conséquence plus ou moins immédiate, l'augmentation du travail cardiaque et une possible évolution vers l'hypertrophie ventriculaire.

L'autre versant péjoratif est le risque thrombotique. La menace est sévère lorsqu'elle concerne les coronaires, les vaisseaux cérébraux ou ceux des membres inférieurs.

II - 3 - 1 - ROLE DU SRA DANS LA CONSTITUTION DE LA PLAQUE D'ATHEROME

Nous avons vu précédemment que le SRA au niveau des vaisseaux est capable de modifier profondément la structure de la paroi vasculaire. Nous avons vu également que le SKK exerce au niveau de l'endothélium vasculaire un **tonus dilatateur basal**, antagoniste physiologique du SRA vasculaire en même temps que le FNA.

Or, on sait aujourd'hui que, dans la maladie athéromateuse, certaines lésions pariétales provoquent une **activation du SRA local** qui se prolonge **indéfiniment**, avec pour conséquences : [62]

- la prolifération des CML et des constituants de la matrice extracellulaire,
- une vasoconstriction locale,
- la sécrétion d'endothéline vasoconstrictrice,
- la stimulation de l'agrégation plaquettaire avec libération par les thrombocytes d'autres facteurs de croissance des CML qui vont venir amplifier l'action de l'AngII.
- la migration de monocytes vers l'espace sous-endothélial où ils se chargent de lipides pour devenir les cellules spumeuses. L'HTA aggrave cette migration en " poussant " ces différents éléments dans la paroi vasculaire, et le glucose en excès augmente la perméabilité des cellules endothéliales,
- évolution de la plaque d'athérome vers la plaque fibreuse avec atteinte de la *media* et calcification de la paroi vasculaire.

Les lésions athéromateuses constituées réduisent la lumière vasculaire, créant des turbulences dans le flux sanguin local. Ces turbulences amplifient les chocs avec l'endothélium lésé, avec le risque supplémentaire de voir se former un thrombus en regard de la plaque d'athérome. L'AngII est encore impliquée dans ce phénomène. L'octapeptide active la sécrétion d'un facteur favorisant l'agrégation plaquettaire (le *plasminogen activator inhibitor*) tout en inhibant la production endothéliale du tPA antithrombotique. [62]

L'amas plaquettaire peut alors s'incorporer à la lésion athéromateuse ou évoluer vers le thrombus. Les plaquettes libèrent également par dégranulation, de nombreux facteurs qui amplifient les effets de l'angiotensine II.

II - 3 - 2 - BENEFICE THEORIQUE D'UN TRAITEMENT DE L'ATHEROSCLEROSE PAR LES IEC

L'IEC va s'opposer à la formation de l'AngII, mettant fin au processus d'activation du SRA local. L'équilibre endothélial SRA/SKK va se trouver restauré.

La découverte récente du rôle du SRA vasculaire dans la génèse des lésions athéromateuses a ouvert de nouveaux horizons pour le traitement des maladies coronariennes. Plusieurs grandes études cliniques sont en cours pour évaluer le bénéfice d'un traitement par les IEC. [72]

Les résultats préliminaires de TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) sont encourageants. Un traitement de six mois par quinapril restaure la réactivité coronaire à l'acétylcholine, signe de la restauration des propriétés de l'endothélium.

Les IEC les plus efficaces sur le SRA vasculaire sont le captopril, le périndopril et le **quinapril** qui paraît être le plus actif.

Cette fin de siècle est placée sous le signe des grandes analyses, aucune classe médicamenteuse n'y échappe et c'est au tour des statines d'enflammer les congrès de cardiologie ! La WOS (West Of Scotland study) vient de montrer que l'utilisation de la pravastatine chez des hommes d'âge moyen hypercholestérolémiques, mais sans antécédent coronarien, réduit le risque de survenue d'un infarctus de façon significative, et ce, dès la première année. Cette rapidité d'action exclut une modification structurale de la plaque d'athérome et l'on s'oriente vers un mécanisme d'action reposant sur une amélioration de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium (action anti-agrégante) qui rejoint celui des IEC. [73]

CONCLUSION :

Nous avons abordé plusieurs fois le rôle de l'endothélium dans la physiologie puis la pathologie cardiovasculaires. Ce paragraphe sur l'athérosclérose illustre l'importance de cet " organe diffus ", et peut-être sommes nous à la veille de l'émergence d'une nouvelle famille médicamenteuse : la famille des médicaments de l'endothélium qui comprendrait les IEC, les statines, les antagonistes de l'AngII, les analogues de la BK, des molécules capables de stimuler la synthèse du monoxyde d'azote,.....

III-LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

III - 1 - HISTORIQUE

Les premiers inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène (ACE), suffisamment puissants et spécifiques pour être soumis à l'essai dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), étaient des peptides isolés à partir du venin de serpent *Bothrops jararaca*. Le plus puissant d'entre eux est le **téprotide**, mais sa grande fragilité *in vivo* interdit son emploi en thérapeutique. [1] [27] [64]

Cushman et ses collaborateurs, en 1977, s'inspirent de la structure du téprotide pour synthétiser le captopril en reprenant les deux acides aminés terminaux (Ala-Pro) et en introduisant un groupement *thiol* terminal comme ligand au zinc.

R-NH-**Ala-NH-CO-Pro-NH-CO**-Pro-COO⁻ séquence terminale du
téprotide
HS-CH₂-Ala-NH-CO-Pro-COO⁻ captopril

Pour remédier aux effets indésirables du captopril attribués à ce groupement -SH, différents laboratoires ont mis au point des molécules possédant un autre ligand au zinc.

L'étape suivante a été la recherche de drogues à durée et intensité d'action augmentées, pour réduire la posologie et le nombre de prises. [42]

III - 2 - CHIMIE

Le tableau 7 rassemble les inhibiteurs connus de l'ECA. Nous ne nous intéressons ici qu'aux composés synthétiques utilisés en thérapeutique et regroupés sous le terme d'**Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)**.

III - 2 - 1 - STRUCTURE [26] [42] [64]

Les IEC sont des dérivés de la **proline**. On les classe en trois groupes, en fonction de leur ligand au zinc :

- fonction thiol libre ou masquée,
- les carboxyalkyldipeptides; parmi eux, on différencie les IEC présentant une fonction acide et une fonction ester des molécules diacides, l'hydrolyse de la fonction ester étant indispensable à l'activité thérapeutique de ces composés,
- les composés phosphorés.

ligand au zinc	DCI	spécialité(s) [®]
fonction thiol	captopril	<i>captolane, lopril</i>
carboxyalkyldipeptides non soufrés : - avec une fonction ester et une fonction acide - avec deux fonctions acides	bénazépril cilazapril énalapril périndopril quinapril ramipril trandolapril lisinopril	<i>Cibacène, Briem</i> <i>Justor</i> <i>Rénitec</i> <i>Coversyl</i> <i>Acuitel, Korec</i> <i>Triatec</i> <i>Gopten, Odrik</i> <i>Prinivil, Zestril</i>
groupement phosphoré	fosinopril	<i>Fozitec</i>

Tableau 8 : classification chimique des IEC

III - 2 - 2 - RELATION STRUCTURE ACTIVITE, MECANISME D'ACTION

Dans l'ensemble constituant le site actif de l'ACE, peuvent être distingués trois sous-sites (S₁, S'₁ et S'₂) et, entre S₁ et S'₁, se loge un atome de zinc indispensable à l'hydrolyse du substrat.

Du fait de cette structure, les IEC ont des exigences basales communes :

- un groupe carboxyle terminal,
- un résidu alanine dont le groupement méthyle se loge dans le sous-site S'₁,
- un groupe se liant fonctionnellement à l'ion zinc (groupement thiol, acide ou phosphoré).

Vincent et ses collaborateurs ont mis en évidence une règle structurale : [42]

Pour obtenir un meilleur inhibiteur de l'enzyme que les composés naturels, mais proche de l'enchaînement Phe-Ala-Pro du téprotide, il faut augmenter l'interaction hydrophobe avec le sous-site S'₂ et simultanément diminuer la liaison avec le sous-site S'₁. Ces " adaptations " permettent une prolongation de l'activité de la drogue.

III - 2 - 3 - BLOCAGE DE L'ECA [64]

a/ spécificité de l'antagonisme

Les IEC sont spécifiques et ne bloquent pas ou peu les autres protéases.

b/ localisation de l'inhibition

La puissance, la cinétique et la localisation de l'inhibition dépendent également de l'aptitude de la molécule à pénétrer au sein des tissus (lipophilie) et de la présence, le cas échéant, de l'estérase nécessaire à l'activation des formes esters.

c/ nature de l'antagonisme

Les IEC non sulfhydrilés présentent un antagonisme de type compétitif sur l'ECA. Ce qui signifie qu'ils peuvent être **déplacés** de leur site de liaison sur l'enzyme par un **excès d'angiotensine I**.

Les dérivés soufrés, eux, exercent un antagonisme de type mixte c'est-à-dire à la fois compétitif et non compétitif.

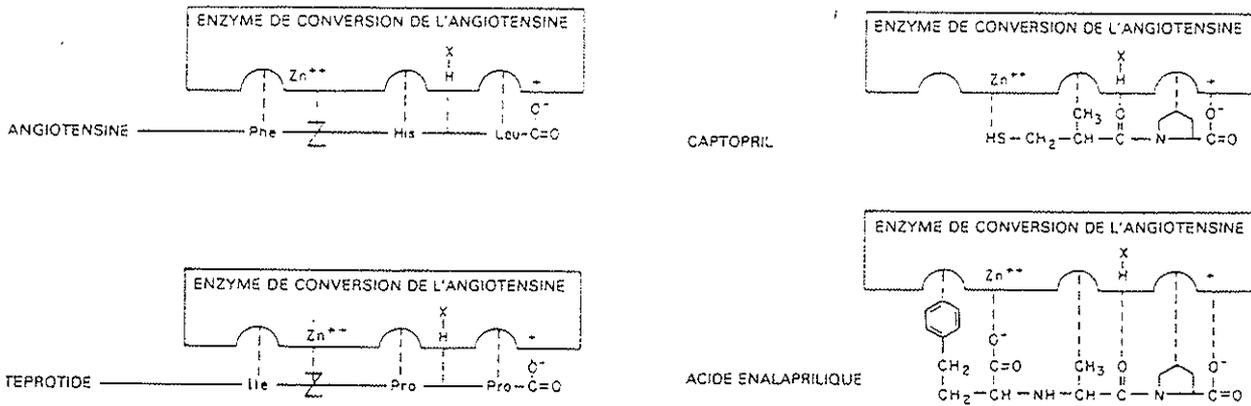


Schéma du site actif hypothétique de l'enzyme de conversion et des liaisons proposées avec l'angiotensine I et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [d'après Cushman et coll., '4)].

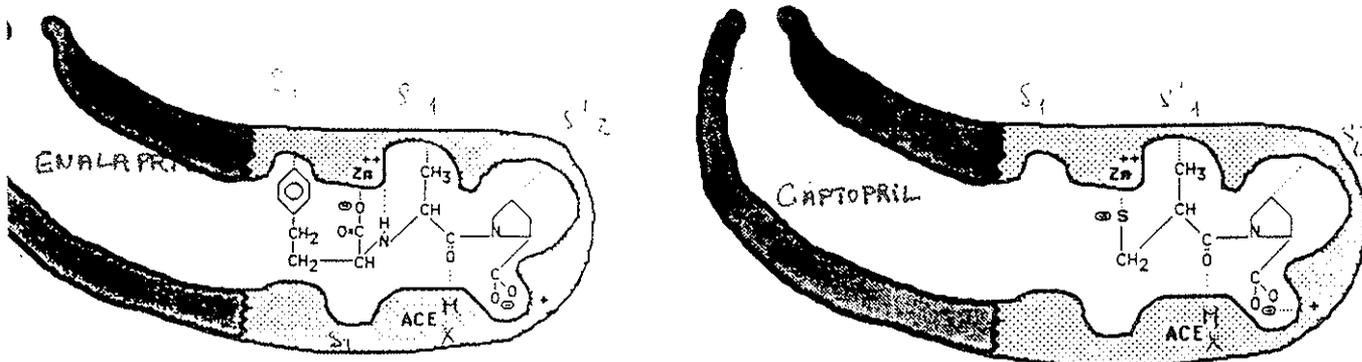


Figure 13 : schéma du site actif hypothétique de l'enzyme de conversion et des liaisons proposées avec l'angiotensine I et certains IEC (d'après Cushman et coll)

III - 3 - PHARMACOCINETIQUE

Nous ne présentons ici que les généralités concernant la cinétique des IEC. Les différents tableaux (tableau N°8 et 9) regroupent les paramètres correspondants aux principales molécules actuellement commercialisées. [1] [19][27]

II - 3 - 1 - ABSORPTION

Les molécules présentant des fonctions acide sont très sensibles aux enzymes digestives et nécessitent une administration sous forme de prodrogues (des esters le plus souvent). La libération de la forme active se produit généralement au niveau du foie et impose un délai d'action d'environ quatre heures. Le lisinopril fait exception et, malgré sa fonction diacide, est directement utilisable *per os*.

La biodisponibilité des prodrogues comprend deux aspects : la biodisponibilité de la forme inactive et le rendement d'hydrolyse, très variable d'une molécule à l'autre, libérant le principe actif. En théorie, ces substances présentent la possibilité d'une désestérification tissulaire, avec pour conséquence une action plus sélective de certains produits vis-à-vis des organes responsables de la régulation de la pression artérielle. Ce corollaire reste largement à démontrer.

III - 3 - 2 - DISTRIBUTION

La pénétration tissulaire de l'IEC et l'inhibition du SRA qui en résulte semblent être relatives à la lipophilie. En effet, une lipophilie élevée est un facteur essentiel de diffusion au travers des membranes cellulaires et de distribution au sein même des tissus.

La fixation des IEC à l'albumine est faible et le risque d'interaction médicamenteuse par défixation protéique peu probable, sauf pour le bédézéprilate qui, lui, présente une fixation à l'albumine supérieure à 90%.

IEC	Index de lipophilie	Affinité (M)
trandolaprilate	2,74	$0,4 \times 10^{-9}$
quinalaprilate	2,67	$0,005 \times 10^{-9}$
ramiprilate	2,61	$1,9 \times 10^{-9}$
cilazaprilate	2,47	$0,8 \times 10^{-9}$
bénazéprilate	2,44	$1,3 \times 10^{-9}$
énalaprilate	2,34	$4,5 \times 10^{-9}$
périndoprilate	2,20	2×10^{-9}
lisinopril	1,92	$4,5 \times 10^{-9}$
captopril	1,33	5×10^{-9}

Tableau 9 : lipophilie comparée et affinité pour l'enzyme de conversion de quelques inhibiteurs de l'enzyme de conversion (formes actives) [19]

DCI <i>spécialité</i>	métabolisme	durée d'action	posologie dans l'HTA
captopril <i>Lopril</i> [®] , <i>Captolane</i> [®]	directement actif élimination rénale	inférieure à 24 heures	50 à 100 mg/j
énalapril <i>Rénitec</i> [®]	métabolite actif élimination rénale	24 heures	20 mg/j
lisinopril <i>Zestril</i> [®] , <i>Prinivil</i> [®]	directement actif élimination rénale sous forme inchangée	supérieure à 24 heures	20 mg/j 20 à 40 mg/j
quinapril <i>Acuitel</i> [®] , <i>Korec</i> [®]	métabolite actif élimination rénale	24 heures	5 mg/j
ramipril <i>Triatec</i> [®]	métabolite actif élimination rénale	24 heures	2 à 4 mg/j
périndopril <i>Coversyl</i> [®]	métabolite actif	24 heures	

Tableau 10 : pharmacocinétique et posologie des principaux IEC [45]

III - 3 - 3 - METABOLISATION-EXCRETION

Le captopril présente une métabolisation partielle avec une transformation en dérivés disulfurés, capables de redonner du captopril libre, constituant ainsi une forme de réserve.

Pour les autres composés, le métabolisme de la forme active est généralement nul.

La plupart des IEC présente une excrétion urinaire qui nécessite une adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale, sauf pour le trandolapril et le fosinopril qui présentent une élimination mixte (biliaire et rénale) intéressante chez des patients présentant une insuffisance rénale.

III - 4 - EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

III - 4 - 1 - EFFETS SECONDAIRES DE CLASSE

Les effets secondaires observés sont liés à l'inhibition de l'ECA.

a/ chute des concentrations en angiotensine II

- l'octapeptide exerce dans certaines circonstances (déplétion sodée, insuffisance cardiaque globale, sténose des artères rénales) une action constrictrice sur l'artériole efférente au glomérule, essentielle pour le maintien d'une fonction rénale minimum. Les IEC doivent alors être prescrits avec une grande prudence pour éviter l'**apparition d'une insuffisance rénale**. [86]

- risque de survenue d'une **chute de tension brutale** (régime désodé ou traitement par diurétiques, HTA à rénine haute),

- **hyperkaliémie**.

b/ élévation des concentrations en kinines

L'apparition d'une toux (première cause d'arrêt d'un traitement par IEC), la survenue de rougeur de la face, le gonflement des lèvres et des paupières voire même un oedème angioneurotique ont été attribués aux kinines. L'accumulation de bradykinine et de kallidine au niveau sous-endothélial et sous-cutané favorise la libération de substances oedémateuses (histamine, sérotonine...) ou irritantes respiratoires (PGE₂, substance P). [28] [34]

On n'écarte pas le rôle du polymorphisme génétique de l'ECA pour expliquer la sensibilité plus particulière de certains patients vis-à-vis des IEC.

III - 4 - 2 - EFFETS SECONDAIRES LIES A LA MOLECULE

Les effets secondaires propres au **captopril** (éruptions cutanées, troubles du goût, problèmes hématologiques) ont été attribués au radical **-SH**. On a rapporté des cas de protéinurie sous énalapril mais avec de fortes posologies.

III - 4 - 3 - CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Les contre-indications strictes des IEC sont la **grossesse**, **l'allaitement** et **l'hypersensibilité connue** à un des différents IEC.

III - 5 - LE CHOIX D'UN IEC

L'explosion de cette classe thérapeutique peut dérouter le praticien quant au choix d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

La complexité du mode d'action rend les arguments " clinico-commerciaux " discutables, et seules les grandes études peuvent apporter des données fiables dans le maniement de ces molécules.

La comparaison des drogues porte sur deux points [15] [19] [44], l'affinité déterminée par le K_i (constante de dissociation) et Ic_{50} (quantité d'IEC nécessaire pour inhiber 50% de l'activité de l'enzyme). Une plus grande affinité diminue en principe l'incidence des effets secondaires dûs à la molécule elle-même. En ce qui concerne la pharmacocinétique, une élimination autre que rénale peut-être intéressante pour traiter des patients dont la fonction rénale est déficiente. (trandolapril et fosinopril) possèdent une élimination mixte (biliaire et rénale). Le bénéfice théorique d'une désestérification ou d'une diffusion tissulaire " ciblée " a trouvé des arguments cliniques pour certaines molécules :

 énalapril et ventricule gauche,
 quinapril et endothélium vasculaire,
 lisinopril et coronaires,

Le *captopril* se situe un peu à part à cause du groupement thiol qui le lie au zinc. Ce groupement (-SH) renforce l'action vasodilatatrice par stimulation probable de la synthèse de prostaglandines dilatatrices (PGE₂). Il intervient dans la formation du monoxyde d'azote (transformation des nitrites organiques) mais il limite aussi la production des radicaux libres et protège contre l'épuisement des effets thérapeutiques des dérivés nitrés. [9] [67]

Ainsi, les différences essentielles entre les produits semblent être le délai et la durée d'action (puissance et biodisponibilité).

*Le *captopril* paraît apporter quelques bénéfices thérapeutiques supplémentaires, mais au détriment d'une posologie et d'un nombre de prises plus élevés avec le risque de voir apparaître davantage d'effets indésirables.*

Si on ne peut pas dire que les IEC sont tous semblables, sélectionner une molécule idéale n'est pas facile mais, des indications préférentielles semblent se dégager avec les premiers résultats des grandes études cliniques.

III - 6 - MECANISMES ANTIHYPERTENSEURS DES IEC

Des chapitres précédents, il ressort que les effets hypotenseurs des IEC ne sont pas seulement dus à l'inhibition de la formation de l'angiotensine II et que pour bien appréhender leur mode d'action, il faut se souvenir que :

- les actions du SRA et leur régulation résultent d'une série complexe d'évènements biologiques ;

- il n'est pas possible d'évaluer l'activité du SRA dans l'hypertension artérielle en mesurant l'activité rénine plasmatique ou la concentration en AngII ;

- l'ACE n'est pas une enzyme spécifique du SRA.

On distingue plusieurs voies d'action dans le mécanisme antihypertenseur des IEC. [5] [23] [29] [69]

III - 6 - 1 - ACTION AU NIVEAU DES MECANISMES PRESSEURS

Les IEC provoquent :

- une réduction de l'effet constricteur direct de l'AngII,

- une réduction de la libération des catécholamines à partir des terminaisons nerveuses périphériques,

- au niveau central après passage vers les centres bulbaires (*area postrema*), réduction de l'activité des centres vasomoteurs sympathiques et une restauration de la sensibilité du baroreflexe.

- une réduction de la production d'aldostérone.

III - 6 - 2 - ACTION AU NIVEAU DES SYSTEMES HYPOTENSEURS

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a pour effet direct outre la chute de la concentration en AngII, l'accumulation de bradykinine directement ou indirectement vasodilatatrice (rôle des prostaglandines et du NO). On assiste également au démasquage d'autres voies de dégradation de l'angiotensine I notamment par des endopeptidases qui produisent l'AngII (1-7) dépourvue d'effet sur le système sympathique, sans activité vasoconstrictrice directe mais qui stimulerait la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. [29] [69]

L'ensemble de ces actions vasorelaxantes explique l'efficacité des IEC dans les cas d'hypertension à rénine basse pour lesquels le SRA ne peut être directement impliqué dans la pathogénèse.

III - 6 - 3 - IEC ET INSULINORESISTANCE

L'équipe de Reaven s'est attachée à montrer que l'insulinorésistance pouvait être à l'origine d'une hypertension. En étudiant tout d'abord des populations d'obèses, ces chercheurs ont mis en évidence que certaines situations pathologiques nécessitaient la production de davantage d'insuline pour faire pénétrer le glucose dans les cellules (insulinorésistance). Or, l'insuline est capable de stimuler le système nerveux sympathique. On comprend alors qu'un excès de l'hormone puisse provoquer une élévation des chiffres tensionnels. Des résultats récents montrent que chez certains parents (eux-mêmes normotendus) d'hypertendus, il existe une hyperinsulinémie. [59]

L'hypokaliémie induite par l'insuline gêne la pénétration du glucose dans les cellules musculaires. Les IEC pourraient diminuer l'insulinorésistance en restaurant une kaliémie normale et ainsi diminuer le risque de survenue d'une hypertension ou la traiter en agissant en même temps sur sa cause (hypokaliémie) et ses effets. [59]

IV-IEC ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS : BENEFICE THERAPEUTIQUE

IV - 1 - MORBIMORTALITE DE L'HTA [57]

L'étude de Framingham a montré la relation directe qui existe entre des chiffres tensionnels élevés et le risque cardiovasculaire. On s'attendait donc à ce qu'une réduction des chiffres tensionnels diminue ce risque. Les premières études, celle de la " Veteran's Administration " ou du MRC britannique, ont bien confirmé cette hypothèse. Mais, quelques décennies de recul dans le traitement de l'HTA et l'apparition de nouvelles classes médicamenteuses (IEC, inhibiteurs calciques) ont soulevé d'autres questions et amènent l'ensemble de la communauté scientifique à aborder le bénéfice du traitement de l'hypertension dans une autre dimension.

Aujourd'hui, l'objectif d'un antihypertenseur n'est pas seulement d'abaisser les chiffres tensionnels mais bien de réduire les complications cardiovasculaires de l'HTA qui font sa gravité.

Pour une même réduction de la pression artérielle, les différentes classes d'antihypertenseurs ne sont pas équivalentes quant au bénéfice thérapeutique, actions favorables et effets délétères pouvant influencer la morbimortalité.

De grandes études internationales ont été mises en place pour évaluer ce fameux bénéfice thérapeutique à long terme des différentes familles d'antihypertenseurs. Les paramètres étudiés seront généralement :

- le nombre d'accidents vasculaires cérébraux,
- le nombre d'hémorragies méningées,
- la survenue d'infarctus du myocarde,
- l'apparition d'une insuffisance cardiaque,
- la mortalité globale cardio et cérébrovasculaire.

IV- 2 - INTERET THEORIQUE DES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIHYPERTENSEURS

IV - 2 - 1 - LES EFFETS TENSIONNELS

La réduction des chiffres tensionnels est sensiblement identique quelle que soit la classe utilisée puisqu'il s'agit d'un préalable à la mise sur le marché.

L'hypertension artérielle étant une maladie multifactorielle, l'efficacité à l'échelon individuel est nettement plus variable et la diversité de l'arsenal thérapeutique devient une chance, à tel point qu'aujourd'hui, beaucoup d'hypertensions peuvent être corrigées avec un seul médicament.

a/ les diurétiques

Ils favorisent l'excrétion sodée et, par suite, les mouvements électrolytiques. La paroi artériolaire s'appauvrit en sodium puis en calcium, ce qui diminue le tonus artériolaire constricteur et restaure la sensibilité aux agents vasodilatateurs endogènes. Leur utilisation a été particulièrement efficace sur la réduction de survenue d'AVC, mais les désordres électrolytiques qu'ils produisent, surtout à posologies élevées, limitent leur bénéfice à long terme voire l'annulent. Cependant, de nouvelles études cliniques sont actuellement en cours, dans lesquelles la posologie des diurétiques a été fortement réduite et les premiers résultats semblent être en faveur de cette nouvelle utilisation (étude du MRC britannique de 1992 [55]).

b/ les bêta-bloquants

Bien qu'utilisés depuis trente ans, leur mode d'action reste mal connu. Il procède vraisemblablement de plusieurs mécanismes simultanés ou consécutifs et variables en fonction du malade (action cardiaque, centrale, inhibition de la rénine). Cette constatation n'a rien de vraiment surprenant, lorsque l'on connaît les nombreuses interactions du système nerveux sympathique avec les différents systèmes de régulation de l'organisme.

Parmi les nombreuses molécules commercialisées, les plus intéressantes dans le domaine de l'hypertension sont les molécules dotées d'une sélectivité bêta-1 et pourvue d'une activité sympathique intrinsèque (ASI). Elles permettent une meilleure adaptabilité à l'effort et respectent les bilans glucidique et lipidique.

Leur indication préférentielle est l'hypertension chez le coronarien, l'HTA neurotonique du sujet jeune et l'hypertension au cours de la grossesse.

c/ Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques réduisent le calcium libre intra-cellulaire, empêchant l'activation de la calmoduline et à terme la contraction de la cellule musculaire.

Ils peuvent agir : [84]

- sur l'entrée du calcium, par action au niveau des canaux calciques de la membrane plasmique,
- en empêchant la libération de l'ion à partir des réserves intracellulaires,
- en se liant à la calmoduline et en perturbant son activation.

Les inhibiteurs calciques sont actifs sur les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et sur les cellules du système de conduction cardiaque, avec des nuances en fonction des molécules.

Ce sont de bons vasodilatateurs coronariens et ils agissent rapidement (nifédipine et crise hypertensive) mais leur tolérance est médiocre (activation sympathique réflexe à la vasodilatation, effets myocardiques, oedèmes des membres inférieurs...).

La grande hétérogénéité des molécules fait qu'il est difficile d'établir un effet de classe pour cette famille pharmacologique.

L'indication type des Inhibiteurs Calciques (IC) est l'HTA du sujet âgé avec une pathologie angineuse associée.

	cellules musculaires lisses vasculaires	myocytes	système de conduction atrioventriculaire
<i>diltiazem</i>	+	+	+
<i>nifédipine</i>	++	-	-
<i>nitrendipine</i>	++	-	-
<i>vérapamil</i>	+	++	++

Tableau 11 : effets des IC sur les cellules du système cardiovasculaire [84]

d/ les antihypertenseurs centraux [52]

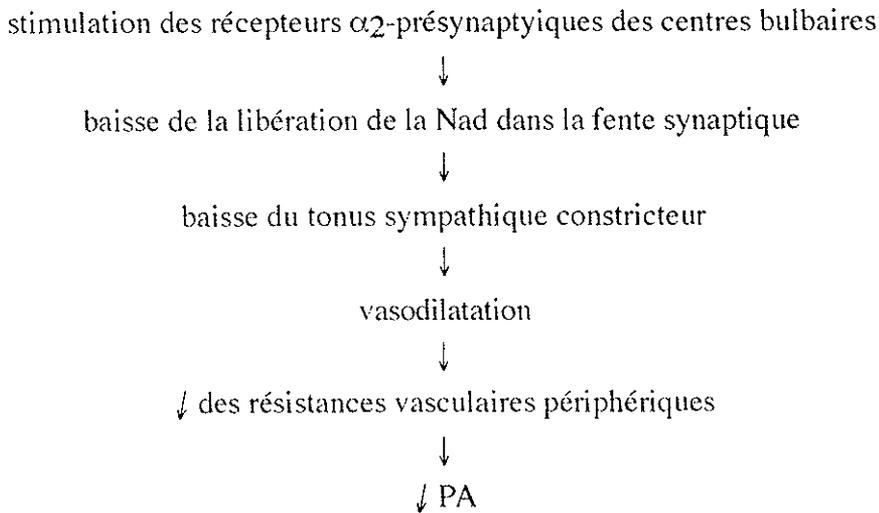
Ils ont longtemps été les plus prescrits, mais leurs effets secondaires limitent aujourd'hui leur utilisation en thérapeutique. Ils gardent néanmoins quelques indications précises, surtout lorsqu'une tri-thérapie est nécessaire :

- certains sujets âgés,
- la femme enceinte.

Dans cette classe médicamenteuse, on trouve cinq molécules :

- méthyl-dopa (ALDOMET[®], EQUIBAR[®])
- clonidine (BARCLYD[®], CATAPRESSAN[®])
- guanfacine (ESTULIC[®])
- rilménidine (HYPERIUM[®])
- tolonidine.(EUCTAN[®])

mécanisme d'action :



principaux effets secondaires :

- sécheresse buccale,
- hypotension orthostatique,
- somnolence,
- asthénie, apathie,
- impuissance,
- dépression.

mais surtout, phénomène de rebond hypertensif à l'arrêt brutal du traitement!

IV - 2 - 2 - LES EFFETS NON TENSIONNELS

Nous allons évoquer ici les effets des médicaments qui ne sont pas toujours reliés directement à la baisse des chiffres tensionnels mais qui à long terme pourront influencer la morbidité de la maladie hypertensive. Comme le montre le tableau 11 résumant ces effets, beaucoup de questions restent posées. [13]

<i>classe</i>	réduction hypertrophie ventriculaire gauche.	ischémie myocardique	réduction hypertrophie vasculaire	protection rénale	lipides	glycémie
<i>diurétiques</i>	+	O/-	?	O	O/-	O/-
<i>β-bloquants</i>	++	++	?	?	O/-	O/-
<i>I Calciques</i>	++	++	+	+?	O	O
<i>IEC</i>	++	O/+	++	+	O/+	O
<i>α-bloquants</i>	+	O	?	?	O/+	O
<i>vasodilatateurs vasculaires</i>	O/-	O/+	?	?	O	O
<i>antihypertenseurs centraux</i>	++	O	?	?	O	O

O = pas d'effet; + = effet favorable ; - = effet défavorable ; ? = effet inconnu.

Tableau 12a : effets non-tensionnels des antihypertenseurs

Les deux éléments qui influencent le plus favorablement la morbidité de l'HTA sont [32] :

- **la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche**, les études SOLVD traitement et prévention, ayant permis d'affirmer que le traitement par les IEC réduit l'hypertrophie cardiaque et vasculaire avec un bénéfice incontestable sur la survenue ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque,

- l'abaissement des chiffres tensionnels sans perturbation du bilan lipidique.

L'amélioration ou, au moins, le respect des variables lipidiques est maintenant un élément incontournable de la prise en charge de l'hypertendu. En effet, l'efficacité des diurétiques et des β -bloquants dans la survenue des AVC ne s'est pas retrouvée au niveau des accidents coronariens. Ce " non-progrès " dans la mortalité a été attribué aux perturbations lipidiques induites par ces médicaments. Une étude récente vient de faire le point à ce sujet, et nous verrons que la maladie athéromateuse est un autre risque pour l'hypertendu et qu'il ne faut pas substituer au risque tensionnel le " risque lipidique " .[37]

effets de différentes classes d'antihypertenseurs sur les variables du bilan lipidique.				
	cholestérol	LDL	HDL	triglycérides
<i>diurétiques</i>	↑	NS	NS	↑
- fortes doses	↑↑	↑↑	↓ (diabétiques)	↑↑
<i>bétabloquants</i> avec ASI et cardiosélectivité	NS	NS	↓	↑
	↓	↓	↑	↓
<i>alphanbloquants</i>	↓	↓	↑ (sujets jeunes)	↓
<i>antihypertenseurs centraux</i>	NS	NS	NS	NS
<i>IEC</i>	NS (↓ diabétiques)	NS	NS	↓ (diabétiques)
<i>antagonistes calciques</i>	NS	NS	NS	NS
<i>vasodilatateurs</i>	↓	↓	↑	NS

Tableau 12b : effets des différentes classes d'antihypertenseur sur les variables du bilan lipidique

IV - 3 - IEC ET ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES DANS LE TRAITEMENT DE L'HTA

Il est aujourd'hui admis qu'une monothérapie ne permet pas de contrôler à 100% les cas d'hypertension légère à modérée, et ce, quelle que soit la classe médicamenteuse utilisée. Les associations médicamenteuses deviennent logiques pour trois raisons majeures :

- l'HTA est une maladie multifactorielle,
- tout traitement médicamenteux met en jeu des phénomènes de contre-régulation,
- l'observance est souvent médiocre du fait des effets secondaires parfois occasionnés.

IV - 3 - 1 - LES PHENOMENES DE CONTRE-REGULATION

Chaque classe d'antihypertenseur déclenche des contre-régulations spécifiques à son mode d'action. Leurs effets peuvent se manifester à plus ou moins long terme et être responsables d'échappement thérapeutique ou d'actions plus ou moins délétères (hypertrophie myocardique, accélération de l'évolution d'une athérosclérose). [53]

Les principaux mécanismes de contre-régulation et leurs conséquences sont résumés sous la forme d'un tableau (tableau 13).

	diurétiques thiazidiques	IEC	β -bloquants	inhibiteurs calciques
mode d'action	bilan sodé négatif ↓	- inhibition de la formation d'AngII par l'ECA, - préservation de la BK	baisse de la fréquence cardiaque, vasodilatation si passage BHE et β 1 sélectivité, inhibition de la sécrétion de rénine	baisse des résistances périphériques ↓
contre-régulation	hyperaldostéronisme ↓ stimulation du SRA	production réflexe de rénine ↓	désactivation du baroreflexe ↓ stimulation sympathique ↓	stimulation sympathique réflexe. ↓
conséquences de la contre-régulation	hypovolémie ↓ - stimulation sympathique + - ↑ ADH	- ↑ angiotensine I, ↓ risque de déplacement de l'IEC de l'ECA, - production d'Ang II par d'autres voies enzymatiques	α stimulation ↓ vasoconstriction	α stimulation ↓ vasoconstriction

Tableau 13 : phénomènes de contre-régulation après instauration d'un traitement anti-hypertenseur [53]

IV - 3 - 2 - LES BITHERAPIES LOGIQUES

L'association de deux antihypertenseurs doit permettre de limiter les effets de contre-régulation mais certaines apportent en plus des bénéfices spécifiques. [53]

a/ IEC et diurétiques

La stimulation réflexe du SRA par les diurétiques est inhibée par l'administration conjointe d'un IEC. Cette association est intéressante également d'un point de vue hormonal et métabolique :

- le diurétique diminue la réactivité vasculaire à l'angiotensine II en diminuant la teneur en sodium et en calcium de la CML,
- l'association hydrochlorothiazide/IEC est plus efficace sur les chiffres tensionnels,
- la fuite potassique provoquée par le thiazidique est compensée par l'épargne potassique liée à l'IEC (ce qui ne dispense pas d'un contrôle régulier du ionogramme).

L'indication préférentielle de cette association est l'hypertendu présentant un **risque d'évolution vers l'insuffisance cardiaque.**

b/ IEC et inhibiteurs calciques (IC)

Cette association permet de limiter la stimulation sympathique induite par l'IC et de renforcer l'action des IEC en négativant le bilan sodé.

c/ bêta-bloquants et IC vasculaires

Ces produits agissent sur l'hypertension par des mécanismes complémentaires et chacun neutralise les mécanismes de contre-régulation déclenché par l'autre, mais l'IC doit appartenir à la famille des **dihydropyridines.**

REFLEXION :

LA MALADIE HYPERTENSIVE EST-ELLE CONTRÔLÉE EN 1996 ?

Après trente années d'utilisation des diurétiques et des β -bloquants, l'apparition des nouvelles classes thérapeutiques, les avancées énormes dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie et de ses complications, il serait légitime de penser que, pour chaque hypertendu, on soit en mesure d'adapter un traitement efficace. En fait, il n'en est rien !

Plusieurs études, américaines et françaises, si elles présentent des proportions variables entre hypertendus non-diagnostiqués, hypertendus non traités ou mal équilibrés, arrivent toutes à la même conclusion :

la majorité des hypertendus ne sont pas équilibrés par leur traitement !

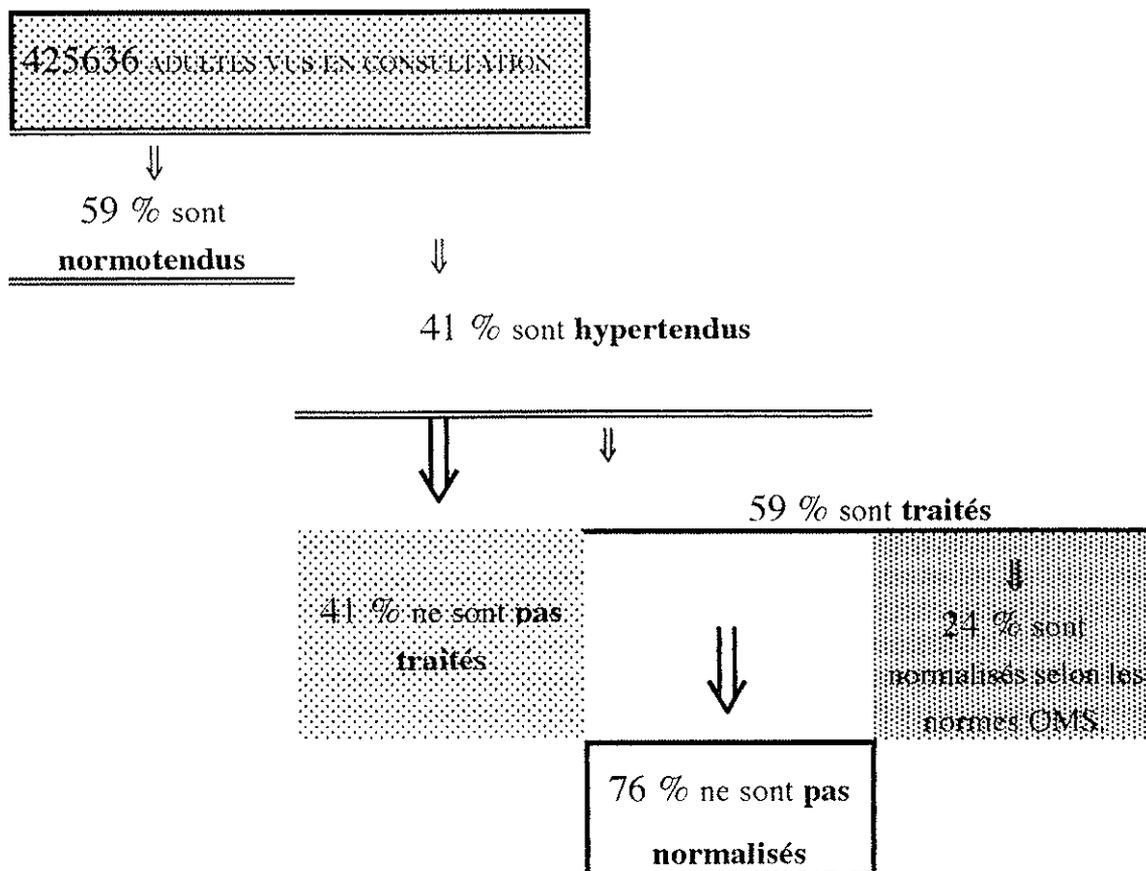
Dans le même temps, on estime, paradoxalement, qu'au moins 30% des patients traités sont en fait des normotendus. Plus que jamais, les bonnes pratiques de mesure de la pression artérielle sont à remettre en lumière.

Autre mise au point, la valeur des chiffres tensionnels ne traduit pas l'impact de l'HTA sur les risques cardiovasculaires :

- la tension artérielle normale de l'adulte est de 140/90 mm Hg, quel que soit l'âge!***
- tous les stades de l'HTA justifient d'un traitement à long terme,***
- 10% des hypertensions restent malgré tout réfractaires à tout traitement.***

L'étude PHARE (cf figure 14), coordonnée par POGGI, a été mise en place pour évaluer la pratique quotidienne de la prise en charge de l'hypertendu par les omnipraticiens français. Elle vient de livrer les résultats de la première phase.

La deuxième qui vient de débiter devrait permettre de savoir si la sensibilisation de la population médicale va changer les habitudes thérapeutiques.



P-H-A-R-E : résultats nationaux de la première phase.

Profil tensionnel d'une semaine de consultation en France

Ces résultats portent sur l'analyse de 425636 patients de plus de 18 ans vus en consultation. Ont été vus 43% d'hommes, 56% de femmes. 73% de ces patients avaient moins de 65 ans.

*P.H.A.R.E = étude nationale sur la **P**rise en charge de l'**H**ypertendu **A**près sensibilisation aux nouvelles **R**Ecommandations de l'OMS.*

Figure 14 : premiers résultats de l'étude P.H.A.R.E [56]

CHAPITRE II
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

I-DEFINITION

La forme la plus fréquente d'insuffisance cardiaque est l'insuffisance ventriculaire gauche (IVG), qui se définit comme l'incapacité du ventricule gauche à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins fonctionnels et métaboliques des différents organes.

Les étiologies de l'insuffisance cardiaque sont très nombreuses, et nous ne les détaillerons pas.

L'évolution de cette maladie est très variable. A une insuffisance aiguë, peut succéder ou non une insuffisance chronique, et la forme chronique de la maladie peut s'émailler de " poussées " aiguës. [39]

La défaillance du ventricule est compensée par des phénomènes adaptatifs cardiaques, mais aussi périphériques, qui rendent le diagnostic difficile (symptomatologie extra-cardiaque).[18] On parle également d'insuffisance cardiaque congestive, car le principal signe fonctionnel est l'essoufflement qui traduit une élévation de pression dans la circulation pulmonaire. L'oedème aigu du poumon (OAP) en est la manifestation paroxystique. [39]

Nous allons voir comment les mécanismes compensateurs auto-entretiennent l'insuffisance cardiaque, et quelle place tient le SRAA et les systèmes biologiques associés dans cette affection.

II-PHYSIOPATHOLOGIE

Le mauvais fonctionnement du ventricule gauche se traduit par une baisse du débit cardiaque donc de la pression artérielle [36].

Dans les stades précoces de la maladie, l'insuffisance est asymptomatique, car entièrement compensée par la **mise en jeu de systèmes de contre-régulation**. Cette compensation physiologique dépasse dramatiquement, son but car elle **concourt en fait à l'aggravation de l'insuffisance ventriculaire** avec l'apparition d'une symptomatologie lourde et une dégradation irréversible du myocarde. [36] [39]

Il existe plusieurs classifications des différents stades de l'insuffisance cardiaque, la plus utilisée étant celle de la New York Heart Association (cf tableau 14).

CLASSE I : patient **asymptomatique**.

CLASSE II : patient éprouvant de l'**essoufflement** ou de la **fatigue** pour des **efforts inhabituels**.

CLASSE III : patient éprouvant de l'essoufflement ou de la fatigue pour des **efforts de la vie courante**.

CLASSE IV : patient éprouvant une **gêne permanente** même au repos.

Tableau 14 :
classification qualitative des différents stades de l'insuffisance cardiaque
(classification de la New York Heart Association)

En effet, la diminution du débit cardiaque induit, par voie réflexe, une **libération de catécholamines** (baroréflexe). L'activation du système sympathique va aboutir à la restauration de la pression artérielle par vasoconstriction directe (récepteurs alpha) et rétention hydrosodée.

Le système sympathique va dans le même temps activer le **SRAA** en provoquant la libération de rénine (récepteur bêta-adrénergique). L'AngII, par ses actions vasoconstrictrice et antinatriurétique directes, va renforcer celles du sympathique et les amplifier en facilitant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses. [10] [23] [61]

Dans les stades peu évolués de la maladie, la stimulation du SRAA n'est qu'intermittente et intervient au détour d'une " poussée " d'insuffisance cardiaque [10]. Mais, elle peut devenir constante par aggravation de la maladie ou instauration d'un traitement diurétique. [36]

Un troisième système vasopresseur intervient dans les phases terminales de l'insuffisance cardiaque, il s'agit de l'**ADH**. Elle est la principale responsable de la rétention hydrique et de l'hyponatrémie de l'insuffisance cardiaque sévère, mais constitue également un facteur stimulant de la sécrétion de rénine. Ainsi elle vient à son tour renforcer les deux mécanismes précédents.

Dans le même temps, les **prostaglandines vasodilatatrices**, représentées par la **PGE₂**, dont la synthèse est déclenchée par l'ischémie tissulaire, voient leur concentration s'élever d'autant plus que les systèmes constricteurs sont stimulés.

En outre, l'élévation chronique des pressions de remplissage au cours de l'insuffisance cardiaque est à l'origine de **la forte élévation des taux de FNA**. Il est actuellement admis que les taux de FNA sont bien corrélés avec les valeurs du débit cardiaque (marqueur biologique du degré d'insuffisance cardiaque).

Comme nous l'avons exposé précédemment, le FNA est en tout point un antagoniste physiologique du SRAA. Sa forte stimulation au cours de l'insuffisance cardiaque constitue un phénomène adaptatif tendant à limiter les effets pervers du SRAA et du système sympathique. Cependant, il apparaît que l'atriopeptide présente une très faible activité dans cette affection [10] qui serait due à une désensibilisation des récepteurs face à une concentration chroniquement trop élevée de l'hormone (down regulation semblable à celle des récepteurs β_1 cardiaques ?).

EN RESUME :

On peut dire que l'insuffisance cardiaque est un état pathologique dans lequel les systèmes vasoconstricteurs sont très dominants et où les systèmes dilatateurs essaient de maintenir une excrétion sodée et une perfusion tissulaire minimales.

III-CONSEQUENCES

La domination des systèmes constricteurs a pour effets :

- une élévation de la pré et de la post-charge (vasoconstriction généralisée),
- une perte de la force contractile des ventricules (down-regulation des récepteurs β_1 -cardiaques).

En réponse à ces nouvelles conditions de fonctionnement, on observe un **hypertrophie ventriculaire** (sous l'influence du SRA) [36] avec développement d'une masse contractile de mauvaise qualité et, au bout du compte, une réduction supplémentaire de la fraction d'éjection.

De plus, la circulation coronaire ne s'adapte pas à l'augmentation de la masse musculaire et un **risque majeur d'infarctus apparaît**. [39]

Le maintien de la pression artérielle à un niveau proche de la normale se fait au profit des circulations cérébrale et myocardique et au détriment des circulations périphériques, surtout pour les territoires très riches en récepteurs alpha-adrénergiques. Au cours des insuffisances cardiaques sévères, on observe un refroidissement cutané important et les muscles ne sont plus suffisamment oxygénés, ce qui limite l'adaptation à l'effort physique. Enfin, la baisse du débit sanguin rénal intensifie la rétention sodée et est à l'origine de l'insuffisance rénale fonctionnelle. La paroi des vaisseaux s'enrichit en ion sodium, élément supplémentaire au " scénario catastrophe " , avec pour conséquence une inaptitude à la dilatation et une sensibilité encore accrue aux agents vasoconstricteurs! [10] [39]

Les modifications anatomiques vasculaires sont semblables à celles rencontrées au cours de l'hypertension artérielle. [36]

En phase terminale de l'insuffisance cardiaque, on retrouve :

- une insuffisance gauche avec oedème pulmonaire et dyspnée,
- une insuffisance droite responsable d'oedèmes périphériques, d'hépatomégalie avec ascite,
- une perte de fonctionnement du baro-réflexe,
- une insuffisance rénale fonctionnelle avec filtration glomérulaire sous la dépendance de l'AngII.

CONCLUSIONS:

Quelle que soit l'origine de la défaillance du ventricule gauche, le SRAA se trouve largement impliqué dans l'évolution dramatique de la maladie.

L'insuffisance cardiaque est à mon sens la meilleure illustration physiopathologique de la grande complexité et de l'extrême intrication des différents systèmes biologiques décrits dans les chapitres précédents. L'activation sympathique crée un cercle vicieux au cours duquel les évènements physiologiques s'enchaînent sans interruption avec un pronostic sombre pour le malade. On retrouve successivement :

- la composante circulante ou endocrine du SRAA, avec les conséquences décrites dans le premier chapitre (actions propres, facilitation sympathique, libération d'ADH),*

- la mise en jeu intense du FNA qui va tenter d'alléger le travail cardiaque,*

- l'antagonisme au niveau artériolaire entre AngII, bradykinine et prostaglandines pour le maintien d'une pression de perfusion périphérique minimum,*

- les actions paracrine et autocrine de l'octapeptide avec les modifications structurales des vaisseaux et du myocarde qui vont s'inscrire dans le long terme.*

Des effets de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque ne ressort qu'une seule action " protectrice " : le maintien d'une pression de perfusion rénale minimum, malgré la baisse importante du débit cardiaque grâce à la vasoconstriction intense de l'artériole efférente au glomérule.

IV-TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque a conduit à des stratégies thérapeutiques basées sur des notions théoriques :

- thérapeutique toni-cardiaque,
- lutte contre la rétention hydro-sodée,
- inhibition des systèmes vasoconstricteurs antinatriurétiques.

Assez récemment, plusieurs études [10] ont montré que les concentrations en noradrénaline, sodium et peut-être même FNA ont une valeur pronostique en elles-mêmes, indépendamment des paramètres hémodynamiques (fraction d'éjection, pression intra-ventriculaire). Les catécholamines et l'hyperaldostéronisme sont deux facteurs de risque des arythmies ventriculaires (action directe sur les myocytes et la kaliémie). La mort subite par trouble du rythme ventriculaire est devenue un type de décès de plus en plus fréquent des insuffisants cardiaques.

Le traitement actuel de l'insuffisance cardiaque, en plus de l'amélioration des performances cardiaques, associée à la réduction des signes fonctionnels, doit avoir pour but :

- d'abaisser la concentration en Nad plasmatique,
- de prévenir l'hypokaliémie,
- et d'éviter les médicaments arythmogènes.

IV - 1 - MEDICAMENTS AUTRES QUE LES IEC

IV - 1 - 1 - LES DIURETIQUES

La lutte contre la rétention hydrosodée et les oedèmes s'effectue à l'aide des diurétiques. L'élimination du sodium rend les vaisseaux aptes à la dilatation et l'élimination d'eau qui l'accompagne diminue le volume plasmatique.

L'inconvénient majeur est le **risque d'hypokaliémie** qui peut être évité par une supplémentation potassique ou par l'association diurétique de l'anse ou thiazidique avec un diurétique distal antialdostérone (spironolactone). [39]

L'autre inconvénient d'un traitement par ces molécules est l'activation par voie réflexe du SRA (stimulation de la libération de rénine par augmentation des flux sodiques traversant la *macula densa*). Un traitement chronique, par les diurétiques, de l'insuffisance cardiaque doit impérativement être associé à un traitement dilatateur avec une préférence pour les IEC. [10]

IV - 1 - 2 - LES VASODILATATEURS

Leur utilisation a pour but de réduire la post-charge. [39]

On distingue :

- les vasodilatateurs veineux (dérivés nitrés) particulièrement actifs sur les symptômes de congestion pulmonaire,
- les vasodilatateurs artériels (hydralazine) actifs sur la symptomatologie associée aux bas débits périphériques,
- les vasodilatateurs mixtes (prazosine).

Leur inconvénient majeur dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en dehors de leurs effets indésirables propres, est le risque de diminuer de façon trop importante le débit sanguin rénal avec pour conséquence, une fois de plus, l'activation secondaire du SRA. [10] [36] [39]

IV - 1 - 3 - LES SUBSTANCES INOTROPES POSITIVES

Ces molécules ont la propriété d'augmenter la force de contraction du ventricule.

a/ agents inotropes non digitaliques

L'utilisation de certains inhibiteurs des phosphodiesterases myocardiques a montré une bonne efficacité à court terme de ces substances, mais leur emploi en traitement chronique s'est avéré très décevant. On observe une augmentation du travail cardiaque et de ses besoins en oxygène, avec le risque de provoquer une ischémie myocardique ou des troubles du rythme graves (phénomènes de down régulation et de tachyphylaxie).

L'échec thérapeutique de ces molécules nouvelles a remis en lumière la digoxine qui, aujourd'hui, reste le traitement de première intention dans certaines formes d'insuffisance cardiaque. [39]

b/ les digitaliques

Ils ont une action inotrope positive mais également un effet favorable sur la diastole qu'ils allongent, améliorant ainsi le remplissage ventriculaire (effet vagotonique bradycardisant).

L'indication des digitaliques est l'insuffisance cardiaque associée à une fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide. La **digoxine**, avec une posologie moyenne de **0,25 mg/jour** chez l'**adulte**, est le plus utilisé des digitaliques. [4] [17]

Plusieurs études menées pendant la dernière décennie ont montré le bénéfice de la poursuite du traitement par digitaliques par rapport à son arrêt et un bénéfice thérapeutique global plus important pour les insuffisances sévères. [58]

Cependant, la marge thérapeutique de cette classe médicamenteuse est faible, et les désordres métaboliques inhérents à l'insuffisance cardiaque sensibilisent le myocarde aux effets arythmogènes de ces molécules anciennes.

IV - 1 - 4 - LE TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE

Il n'a pas prouvé son efficacité dans la prévention de la mort subite.

La molécule de choix pour traiter une tachycardie ventriculaire apparaissant chez l'insuffisant cardiaque est l'**amiodarone**, qui ne possède pas d'effet inotrope négatif. [4]

IV - 2 - LES IEC DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les IEC sont en passe de devenir le deuxième traitement de première ligne de l'insuffisance cardiaque. La démonstration de leur efficacité a été faite très tôt dans l'histoire de ces produits. En 1977 Gavras utilise la salarasmine et, par la suite, le téprotide (1978), le captopril (1979) et l'énalapril (1984) seront utilisés dans des études cliniques. Comme pour l'hypertension, les IEC ont été réservés dans un premier temps aux insuffisances cardiaques sévères et résistantes au traitement digitalo-diurétique. Les premiers résultats significatifs (durée de traitement et nombre de patients) ont été donnés par le CMRG (Captopril Multicenter Research Group) en 1983 et 1985. Les études CONSENSUS II et SOLVD ont suivi. La molécule la plus étudiée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est l'**énalapril**.

IV - 2 - 1 - LES GRANDES ETUDES CLINIQUES

Nous avons résumé les principaux résultats de ces études dans le tableau ci-dessous. Toutes ont utilisé l'**énalapril**.

étude	critères d'inclusion	nombre de patients	durée	principaux résultats
CONSENSUS I	IC sévère	127	6 mois	40% réd. mortalité
SOLVD traitement	IC légère à modérée	1285	41 mois	16% réd. mortalité.
SOLVDprévention	IVG asymptomatique	2111	37 mois	37% de réduction de survenue d'une IC congestive
V-HeFTII	IC chronique	403	24 mois	36% de réduction des mort subite par rapport au traitement nitrés+hydralazine

CONSENSUS I = COoperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.

SOLVD = Studies Of Left Ventricular Dysfunction (traitement et prévention).

V-HeFT II -= Veteran Administrationcooperative vasodilatator Heart Failure Trial.

Tableau 15 : **traitement de l'insuffisance cardiaque par les IEC : les grandes études cliniques** [59]

IV - 2 - 2 - MECANISME D'ACTION

En empêchant la formation d'Ang II, les IEC interrompent le cercle auto-entretenu de l'insuffisance cardiaque. [10] [14] [36] [61]

La sécrétion de rénine induite par la baisse du débit sanguin rénal n'est plus relayée par la formation de l'octapeptide. Il en résulte :

- une vasodilatation artérielle et veineuse (réduction de la pré- et post-charge),
- la réduction des concentrations des catécholamines circulantes et d'aldostérone,
- une augmentation de la concentration en bradykinine et prostaglandines vasodilatatrices.

La réduction conjointe de la pré-charge et de la post-charge associée à l'amélioration de la contractilité du ventricule est très bénéfique pour l'ensemble du fonctionnement du myocarde. La restauration du débit cardiaque améliore la pression de perfusion des tissus et organes, réduisant les signes fonctionnels de la maladie.

CLASSE I	Restriction de l'activité et surveillance des apports sodés
CLASSE II	- diurétique + digitalique, ou - diurétique + IEC (ou autre vasodilatateur)
CLASSE III	- diurétique + digitalique + vasodilatateur
CLASSE IV	- diurétique + digitaliques + plusieurs vasodilatateurs et éventuellement un autre cardiotonique

Il s'agit d'une thérapeutique additive qui prend en compte un certain nombre de critères :

- âge du patient, contexte personnel et socio-professionnel;
- sévérité de l'insuffisance cardiaque;
- cardiopathie causale;
- nature du facteur déclenchant;
- réponse au traitement à court et à long terme;
- effets secondaires éventuels .

Tableau 16 :
stratégies thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque gauche chronique
 [39]

DCI (spécialité)	Posologie
captopril (<i>Lopril[®], Captoplane[®]</i>)	50 à 150 mg/j (dose initiale à 6,25 mg/j) -----
énalapril (<i>Rénitec[®]</i>)	10 à 20 mg/j (dose initiale à 5 mg/j) -----
lisinopril (<i>Zestril[®], Prinivil[®]</i>)	5 à 10 mg/j (dose initiale à 5 mg/j) -----
périndopril (<i>Coversyl[®]</i>)	4 mg/j (dose initiale à 2 mg) -----
quinapril (<i>Acuitel[®], Korec[®]</i>)	10 à 20 mg/j (dose initiale à 5 mg)

tableau 17 : IEC indiqués dans l'insuffisance cardiaque et leur posologie
[85]

CONCLUSION :

Ces vastes travaux ont montré, sans aucun doute possible, que les IEC sont bénéfiques, non seulement chez l'insuffisant cardiaque grave, mais aussi à un stade précoce de la défaillance du myocarde pour prévenir l'évolution vers une insuffisance décompensée. Toutefois, l'introduction du traitement doit être prudente en raison du risque de survenue d'une insuffisance rénale (levée par les IEC de la constriction "protectrice" de l'artériole efférente au glomérule exercée par l'angiotensine II).

CHAPITRE III

L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I-L'INFARCTUS DU MYOCARDE : GENERALITES

I - 1 - PHYSIOPATHOLOGIE

L'infarctus du myocarde est la conséquence d'une **thrombose coronaire** qui survient le plus souvent au niveau d'une lésion athéromateuse. [20]

La gravité de l'infarctus est fonction de la localisation et de l'étendue de la thrombose.

La lésion du myocarde qui survient est à la fois évolutive et hétérogène; [20]

- *évolutive* : l'apparition des **lésions irréversibles** est progressive dans le **temps et topographiquement**.

- *hétérogène* : **deux cellules** myocardiques **adjacentes** ne seront pas touchées avec la même intensité par l'ischémie.

I - 2 - TRAITEMENT CLASSIQUE DE LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Des observations précédentes, il découle que la **lésion** du myocarde **n'est pas** complètement **irréversible**. La limitation de la zone de nécrose dépend :

- de la possibilité de **reperfuser** rapidement la zone ischémisée (thrombolyse),

- de **préserver la contractilité** de cette zone en la mettant au repos (agents anti-ischémiques).

Le traitement actuellement institué le plus précocément après la survenue de l'infarctus est le suivant : [20] [35]

thrombolyse : administration du thrombolytique par voie veineuse, le choix s'effectue entre *streptokinase* et ses dérivés ou l'*activateur recombiné du plasminogène (rt-PA)*. L'administration conjointe d'*aspirine per os* à la posologie de **75 à 160 mg** renforce le bénéfice thérapeutique de la thrombolyse. Par contre, l'utilisation de l'héparine est controversée.

protection de la zone ischémisée : administration le plus précocément possible de *dérivés nitrés* par voie veineuse mais surtout de *β -bloquants* en intra-veineux puis per os (prévention des ruptures cardiaques et des fibrillations ventriculaires).

II-LES IEC DANS LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS

Les modifications morphologiques consécutives à un infarctus du myocarde sont désignées sous le terme de **remodelage** [11]. Ce terme regroupe l'hypertrophie de la partie restée saine du ventricule et la cicatrisation de la zone infarctée qui aboutit à un amincissement de la paroi.

Les suites d'un infarctus du myocarde réalisent une myocardiopathie de surcharge; le travail à réaliser est concentré sur la zone saine qui n'a d'autre ressource que l'hypertrophie et la dilatation. Plus le ventricule se dilate, plus les contraintes pariétales augmentent et plus le **sous-endocarde** est à **risque d'ischémie**.

II - 1 - IEC ET REMODELAGE AU COURS DU POST-INFARCTUS

L'efficacité des IEC sur la régression de l'hypertrophie du ventricule gauche de l'insuffisance cardiaque a incité plusieurs équipes à les administrer en post-infarctus, d'abord chez l'animal puis chez l'homme. Le traitement s'est avéré satisfaisant au point que certaines molécules ont obtenu récemment une extension d'AMM pour cette indication (captopril, lisinopril). [11]

Les études de Sharpe et Pfeffer [11] ont montré qu'il était possible de ralentir la progression d'une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique après infarctus. Ces premiers résultats ont été obtenus sur des populations réduites (60 et 59 patients), mais elles ont conduit à la mise en place d'essais de plus grande envergure. [11]

II - 1 - 1 - L'ETUDE AIRE (ACUTE INFARCTION RAMIPRIL EFFICACY)

Elle a étudié le bénéfice éventuel du ramipril chez des malades en post-infarctus, hémodynamiquement stables et présentant une **insuffisance cardiaque symptomatique**. L'administration de l'IEC débutait entre le 3^e et le 10^e jour suivant l'accident cardiaque. Le groupe qui a reçu en plus du traitement conventionnel le ramipril, à la dose de 10mg par jour et en deux prises, a présenté une réduction de 28% de la mortalité. [7][11]

II - 1 - 2 - L'ETUDE SAVE (SURVIVAL AND VENTRICULAR ENLARGMENT)

Le captopril était administré au 11^e jour suivant l'infarctus à des malades hémodynamiquement stables et présentant une **insuffisance cardiaque asymptomatique**. Les résultats obtenus ont dépassé les espérances. Non seulement il a été noté une réduction de 37% de survenue d'une insuffisance cardiaque symptomatique, mais aussi une baisse de 24% des récurrences d'infarctus. Cet effet " protecteur " a été attribué à l'amélioration de l'oxygénation du myocarde.

La synthèse des résultats de cette étude avec ceux de SOLID prévention permet de conclure que tout patient en post-infarctus qui présente une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection inférieure à 40%) symptomatique ou non, doit recevoir un traitement par IEC dès la fin de la première semaine de post-infarctus.

Les résultats ont été obtenus avec des posologies quotidiennes de 150mg de captopril ou 20mg d'énalapril. Cette posologie doit être respectée dans la mesure où l'abaissement tensionnel qu'elle occasionne reste supportable. Le traitement est instauré pour un minimum de 6 semaines. [11][48]

II - 2 - IEC ET PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I - 2 - 1 - REDUCTION DE LA TAILLE DE L'INFARCTUS

a/ modèles animaux

Chez l'animal, on provoque l'infarctus par ligature d'une artère coronaire.

Si le remodelage du ventricule s'inscrit dans le temps, la taille de l'infarctus peut être réduite par une reperfusion rapide de la zone ischémisée. Mais, au cours de cette reperfusion, il y a libération de radicaux libres issus de la peroxydation des lipides membranaires ou produits par les polynucléaires neutrophiles qui auront migré vers le site de l'infarctus. Ces radicaux libres endommagent définitivement les membranes cellulaires des myocytes et réduisent fortement le bénéfice de la reperfusion (phénomène de " no reflow "). [11] [20]

Plusieurs expérimentations (Erlt [11]) menées chez le rat et le chien mettent en évidence une réduction de la taille de l'infarctus après administration d'un IEC au cours de la reperfusion de l'artère ligaturée. Ce bénéfice a été aboli par administration conjointe d'un antagoniste de la bradykinine.

Se basant sur l'hypothèse que les prostacyclines inhibent la formation de radicaux libres par les polynucléaires, une équipe chinoise [12] a montré que l'effet cardioprotecteur du captopril ou du ramiprilate est aboli par l'administration préalable d'indométacine (inhibiteur de la formation des prostacyclines) [51].

Le mode d'action cardioprotecteur des IEC au cours de la reperfusion du myocarde repose donc vraisemblablement sur le renforcement de la concentration locale en bradykinine par inhibition de sa dégradation plutôt que sur l'inhibition de la formation de l'angiotensine II. La BK induit la production de **prostacycline**, le véritable agent **cardioprotecteur**. [12] [51]

Ceci est un nouvel exemple de la complexité d'action des IEC et de l'étroite relation qui existe entre SKK et SRA à l'échelon tissulaire.

b/ chez l'homme

L'influence d'un traitement par IEC sur la taille de l'infarctus n'a pas fait l'objet de grandes études en raison de l'importance des recherches entreprises sur les bêta-bloquants et la thrombolyse.

Cependant, une étude récente [7] portant sur 22 patients a montré que le captopril (1,5 à 2mg en IV/heure) exerce une action favorable sur la taille de l'infarctus (mesure du complexe QRS, dosage de la Créatine Kinase) et sur l'instabilité électrique (pas de fibrillation ventriculaire dans le groupe traité). Le captopril a été administré en plus de la prise en charge classique de l'infarctus.

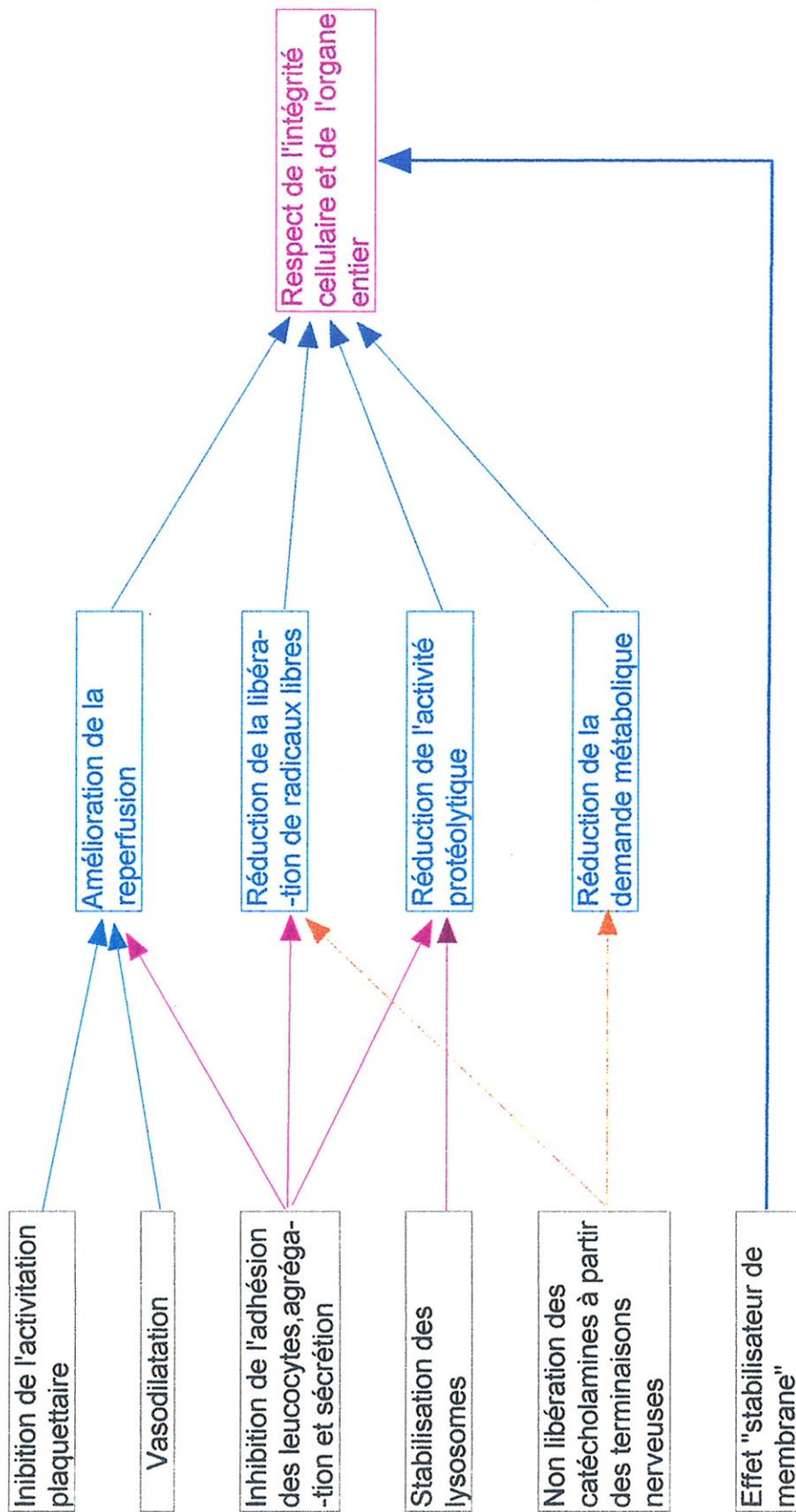


Figure 15 : mécanismes pouvant être impliqués dans les effets cardioprotecteurs des prostacyclines(d'après F.Mac DONALD)

II - 2 - 2 - BENEFICE D'UN TRAITEMENT PRECOCE PAR LES IEC

CONSENSUS II, la première étude sur l'administration en intra-veineux d'un IEC dans les 24 premières heures suivant l'infarctus, a été interrompue à cause d'une surmortalité observée dans le groupe traité. Après analyse, cette surmortalité a été attribuée à une baisse excessive de la pression artérielle chez les patients les plus âgés du groupe traité. [51]

Pour les études suivantes (GISSI 3 et ISIS 4), il a été tenu compte de ces résultats. L'IEC a été administré :

- dans les 24 premières heures,
- à des patients ayant une situation tensionnelle stabilisée (au moins 10mmHg),
- *per os* et à dose modérée et progressivement augmentée.

En première analyse, l'administration précoce d'un IEC n'améliore pas de façon notable la survie des patients.

Une étude plus fine des sous-populations incluses dans les études montre que le bénéfice est plus important pour des patients qui présentaient :

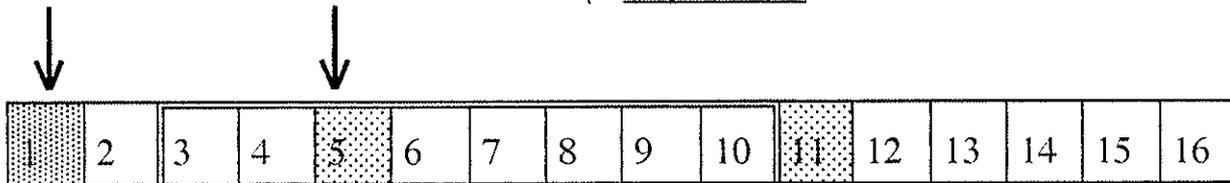
- un antécédent d'infarctus,
- une insuffisance cardiaque sévère,
- un infarctus du myocarde antérieur.

GISSI 3
ISIS 4

IEC *per os*
patient hémodynamiquement
stable, pas d'autre critère
d'inclusion

AIRE

état hémodynamiquement stable
avec insuffisance cardiaque symptomatique.

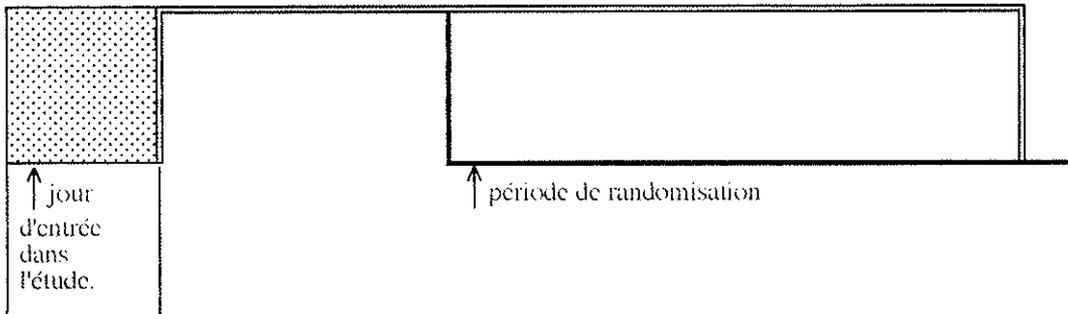


IEC en intra-veineux

état hémodynamiquement stable
insuffisance cardiaque asymptomatique
(fraction d'éjection < 40 %).

SAVE

CONSENSUS II



GISSI 3; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto Miocardio.

ISIS 4; International Study of Infarct Survival.

AIRE; Acute Infarction Ramipril Efficacy.

SAVE; Survival And Ventricular Enlargement.

CONSENSUS II; Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II.

Figure 16 : IEC et infarctus du myocarde; les différentes études [51]

III-SCHEMA D'ORIENTATION THERAPEUTIQUE

Le schéma ci-dessous (figure 17) permet de visualiser l'opportunité d'instaurer un traitement par les IEC (en plus du traitement classique) après un infarctus du myocarde.

Nous citerons ensuite les molécules qui ont obtenu une extension de leur AMM pour cette indication et les posologies recommandées.

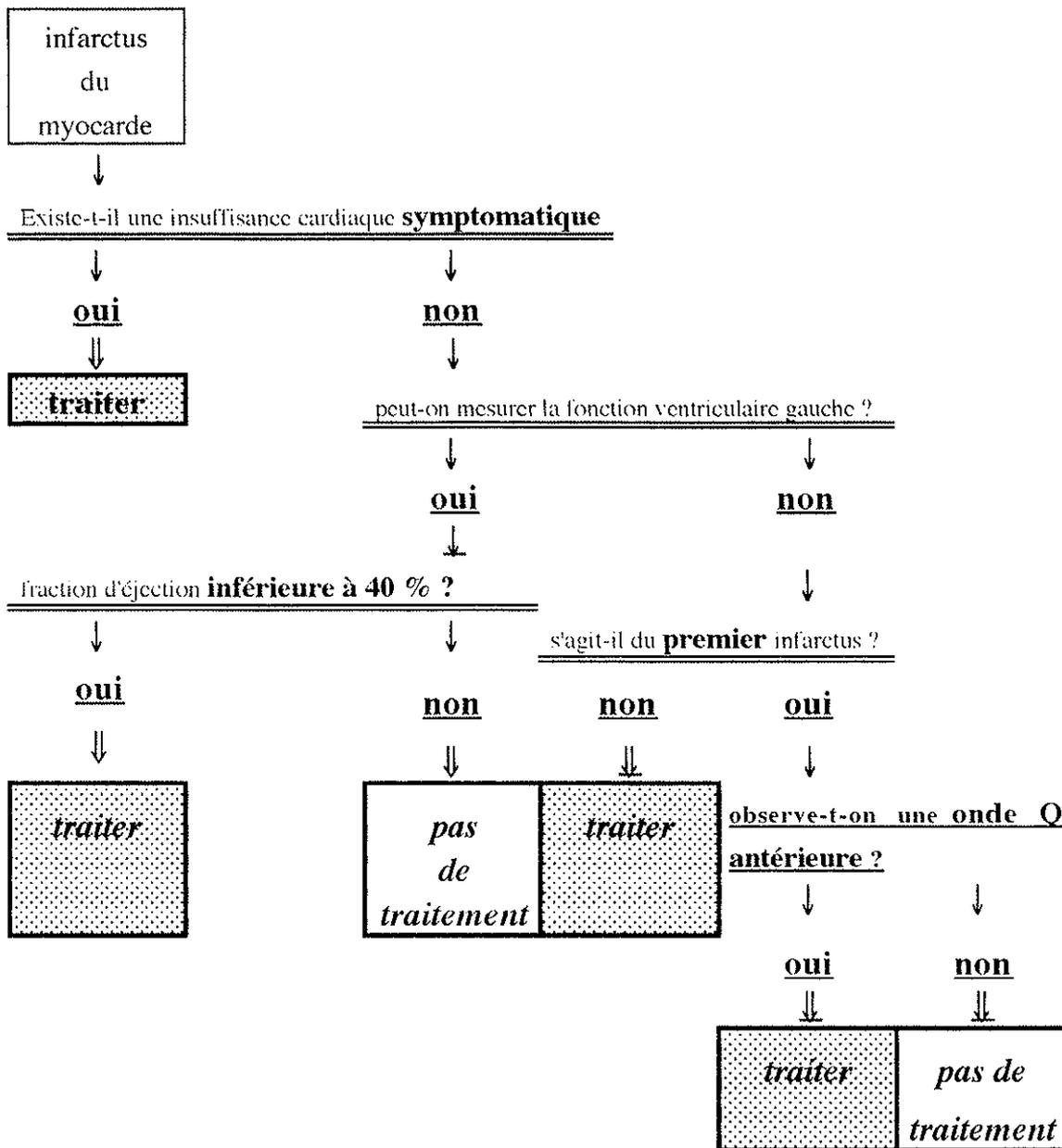


Figure 17 :
 opportunité d'un traitement par IEC au décours de l'infarctus
 du myocarde [51]

DCI	posologie et mode d'administration
captopril	<p>indiqué chez les malades en post-infarctus, présentant une insuffisance cardiaque asymptomatique.</p> <p>début du traitement : entre le 3^e et le 16^e jour de l'infarctus</p> <p>1^{er} jour : 6,25 mg</p> <p>2^e et 3^e jour : 12,5 mg 3 fois par jour</p> <p>les jours suivants : 75 mg en 3 prises</p> <p>posologie idéale pour une cardioprotection au long cours :</p> <p style="text-align: center;">75 à 150 mg/j en trois prises</p> <p style="text-align: center;">-----</p>
lisinopril	<p>indiqué chez les malades hémodynamiquement stables, au cours de la phase aiguë de l'infarctus, sans autre critère d'inclusion.</p> <p>Début du traitement : dès la 24^e heure,</p> <p>1^{er} jour : 5 mg</p> <p>2^e jour : 10 mg</p> <p>traitement pendant 6 semaines au minimum à raison de :</p> <p style="text-align: center;">10 mg/j en une prise</p> <p style="text-align: center;">-----</p>
ramipril	<p>indiqué chez les malades cliniquement stables, présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, persistante ou non.</p> <p>début du traitement : entre le 2^e et le 10^e jours suivant l'infarctus.</p> <p>traitement instauré pour plusieurs mois à raison de :</p> <p style="text-align: center;">10 mg/j en deux prises</p>

tableau 18 : **IEC indiqués dans le traitement du post-infarctus**
(posologie et mode d'administration) [85]

CONCLUSION :

**LES TROIS POINTS CLES DE L'UTILISATION D'UN IEC DANS
LES SUITES DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE SONT :**

- il est dangereux d'administrer les IEC par voie veineuse et/ou à trop fortes doses chez des patients ayant une pression artérielle basse,

- il est utile de les prescrire per os à tous les patients, à condition que la pression artérielle soit stable et l'accroissement des doses progressif,

- il est utile de poursuivre le traitement par IEC au delà de l'hospitalisation pour tous les patients présentant une dysfonction marquée du ventricule gauche symptomatique ou non.

CONCLUSION

Au début des années 80 (1982), l'**indication** du *captopril* est l'**hypertension artérielle réfractaire**. Aujourd'hui, les **indications des IEC** sont :

- l'**HTA à tous les stades** seuls ou en association,
- l'**insuffisance cardiaque**, symptomatique ou non,
- le **post-infarctus** pour certaines molécules (*captopril, énalapril, lisinopril*) et sous certaines conditions.

En moins de quinze ans, les IEC ont fait **progresser** de façon considérable les **stratégies thérapeutiques cardiovasculaires** et les **connaissances physiopathologiques dans de nombreux domaines** :

- ils ont éclairé les rôles tissulaires de l'angiotensine II des kinines et des facteurs endothéliaux,
- ils ont montré que l'endothélium est un organe à part entière et le site probable de l'initialisation de l'hypertension artérielle essentielle,
- ils ont participé à l'évolution des objectifs thérapeutiques de la prise en charge de l'hypertendu.

Il est aujourd'hui reconnu que le mécanisme d'action des IEC implique non seulement la chute des concentrations en angiotensine II, mais aussi l'élévation de celles des kinines. On est en droit de se demander si l'inhibition clinique "idéale" du SRAA, en divergence avec la biochimie, n'est pas l'inhibition de l'ECA.

En effet, ni les inhibiteurs de la rénine, ni les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne sont susceptibles de provoquer une élévation des kinines si bénéfiques dans la protection du myocarde.

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II semblent être intéressants pour traiter l'hypertension artérielle en évitant certains effets secondaires des IEC. Mais, auront-ils la même efficacité dans le long terme ? Nous n'avons pas à ce jour les éléments cliniques suffisants pour en juger.

Quant aux inhibiteurs de la rénine, trouveront-ils leur place dans l'arsenal thérapeutique anti-hypertensif ?

Pour les IEC, les perspectives d'avenir sont grandes. La prochaine évaluation d'importance devrait donner ces premiers résultats fin 96. L'étude QUIET va étudier l'influence du quinapril sur la survenue d'accidents coronariens après coronaroplastie. D'autres études cliniques portant sur les IEC et la pathologie coronarienne viendront à échéance autour de l'an 2000 (HOPE, ALLHAT, PEACE).

On attend beaucoup des IEC pour limiter les effets délétères du diabète et des hypercholestérolémies à LDL (en association avec les statines) au cours de la maladie athéromateuse.

Enfin, à plus long terme, les IEC ou les antagonistes des récepteurs à l'Ang II permettront peut-être de limiter la production de protéines indésirables par désactivation de certains proto-oncogènes. Leur utilisation dépassera alors largement le cadre cardiovasculaire pour peut-être s'introduire en immunohématologie voire même en oncologie.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

ADDENDA

Les références bibliographiques 2, 33 et 63 sont issues de l'ouvrage suivant :

ADVENIER Ch, MEYER Ph.
Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire.
Ed Hermann, science et pratique médicales 1992.

Les références bibliographiques 66 et 79 sont des communications réalisées au cours du symposium " la vasodilatation dans l'hypertension artérielle " qui a eu lieu pendant les Journées de l'Hypertension Artérielle de l'année 1990.

- 1 ANDREJAK M.
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion; systèmes biologiques et drogues en jeu.
Tempo Médical 1990, 377B.
- 2 BAUDOIN-LEGROS M.
Altérations trophiques de l'hypertension artérielle.
dans Pharmacologie Cardiovasculaire, chap 15, 137-143.
- 3 BHOOLA ET Coll.
Bioregulation of kinins : kallikreins, kininogens and kininases.
Pharmacological Reviews 1992, 44(1) : 4-61.
- 4 BLOCH A.
Acquisitions thérapeutiques 93 : Cardiologie.
Med et Hyg 1994, 52 : 10-14.
- 5 BRUNNER HR, WAEBER B, NUSSBERGER J.
What we would like to know about the antihypertensiv mechanisms of angiotensin converting enzym inhibitors.
Journal of Hypertension 1988, 6(3) : 1-5.
- 6 BURNIER M, WAEBER B, BRUNNER HR.
Hypertension artérielle.
Med et Hyg 1992, 50 : 35-38.
- 7 BUSSMANN WD, MICKE G, HILDENBRAND R, KLEPZIG H.
Captopril in acute myocardial infarction, beneficial effects on infarct size and arhythmias.
Presse Med 1995, 24 : 345-350.
- 8 CARAYON.
Du SRA circulant aux SRA intratissulaires.
Thérapie 1990, 45 : 489-497.

- 9 CASE D.B.
Angiotensin Converting Enzym Inhibitors : are they all alike ?
J.Clin.Hypertens. 1987, 3 : 243-256.
- 10 CASTAIGNE A, DUVAL AM, DUBOIS-RANDE JL, HITTINGER L,
MERLET P, BENVENUTI Ch.
Les adaptations neuroendocriniennes au cours de l'insuffisance cardiaque.
La presse médicale 1991, 20(12) : 556-561.
- 11 CASTAIGNE A, SAAL JP, ALBO C, VERSCHUREN P, PHAM I.
IEC et insuffisance coronaire.
Rev.Prat (Paris) 1992, 42(20) : 2568-2573.
- 12 CHEN Xiu and Coll.
Prostacyclins mediated cardioprotection of captopril and ramiprilate
against lipid peroxydation in rat.
in " Prostaglandin Cardiovascular System in Clinical Research " 1989,
301 : 167-173.
- 13 COHEN-SOLAL A.
Hypertrophie ventriculaire gauche et HTA, faut-il en tenir compte ?
Rev.Prat (Paris) 1992, 42(6) : 720-722.
- 14 COHEN-SOLAL A, LAPERCHE T, MAKOWSKI S, AUMONT MC.
IEC et insuffisance cardiaque : données actuelles et perspectives.
Rev.Prat 1990, 23(3) : 43-51.
- 15 Collectif.
Six nouveaux IEC pour le traitement de l'hypertension artérielle.
Medical Letter (édition française) 1991, 13(2) : 99-100.
- 16 CORVOL P, MICHEL JB.
A quoi sert le SRAA chez l'homme?
Rev.Prat.(Paris) 1988, 38(10) : 585-592.

- 17 CROZIER I, IKRAM H.
Angiotensin Converting Enzym Inhibitors *versus* Digoxin for the treatment of Congestive Heart Failure.
Drugs 1992, 43(5) : 637-650.
- 18 DELAHAYE JP.
Difficultés pratiques de la prescription médicamenteuse dans l'insuffisance cardiaque chronique.
Arch. Mal. Coeur. 1990, 83(13) : 1983-1987.
- 19 DRICI MD.
Pharmacologie comparée des IEC.
La lettre du pharmacologue 1994, 8 .
- 20 DUBOIS-RANDE JL, AMSELEM J, LAURENT MA, LEJONC JL.
Infarctus du myocarde : physiopathologie et implications thérapeutiques.
La lettre du pharmacologue 1994, 8 (1) : 23-27.
- 21 DUBOIS-RANDE JL, VERSCHUREN P, MABRIS M.
Traitement de l'infarctus du myocarde (II), conduite thérapeutique après la phase aiguë.
La revue du prat. Médecine générale 1994, 8(243) : 16-18.
- 22 DUSSAULE JC.
Connaissances actuelles sur le FNA.
Rev.Prat (Paris) 1994, 44(4) : 505-513.
- 23 DZAU V.
Mechanism of action of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension and Heart Failure. Role of plasma *versus* tissue ACE.
Drugs 1990, 39(2) : 11-16.

- 24 DZAU V.
Facteurs déterminant à court et à long terme les fonctions
cardiovasculaires et la thérapeutique. Contributions des SRA circulant et
tissulaires.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 1989, 14(4) : 1-5.
- 25 ELGOZI L.
IEC en 1990, nouveaux concepts.
Cardiologie pratique 1990, 131 : 16-18.
- 26 ESPAGNOL, COUDERT, BARTHELEMY.
IEC première partie.
Lyon pharmaceutique 1989, 40(5) :335-344.
- 27 ESPAGNOL, COUDERT, BARTHELEMY.
IEC deuxième partie.
Lyon pharmaceutique 1989,40(6) :455-466.
- 28 FERNER RE, SIMPSON JM, RAWLINS MD.
Effects of intradermal bradykinine after inhibition of Angiotensin
Converting Enzym.
BMJ 1987, 294 : 1119-1120.
- 29 FERRARIO and Coll.
Hypertensive mechanisms and ACE Inhibitors.
Clin.Cardiol 1991,14 : 56-62.
- 30 FOOTE EF, HALSTENSON CE.
New therapeutic agents in the managment of hypertension : angiotensin II
receptor antagonists and renin inhibitors.
The Annals of pharmacotherapy 1993, 27 : 1495-1503.
- 31 GOSSE P.
Hypertension artérielle de l'adulte.
Rev.Prat (Paris) 1991, 41(6).

- 32 GOSSE P, GUILLO P, DALLOCCHIO M.
Les effets non tensionnels des IEC sont-ils importants dans le traitement de l'HTA.
Rev.Prat (Paris) 1992, 42(20) : 2539-2543.
- 33 HANNEDOUCHE T.
Hémodynamique rénale et diurétiques.
dans Pharmacologie cardiovasculaire, chap 6 : .
- 34 HARAMBURU F, CHASTERIE A, BEGAUD B.
IEC et toux.
Le concours médical 1995, 117(8) : 586-588.
- 35 HERLITZ J, HARTFORD M, DELBORG M, KARLSON BW.
Optimal treatment after acute myocardial infarction in the Elderly.
Drug et Aging 1995, 6(3) : 181-191.
- 36 IKRAM H.
Mode of action and haemodynamic effects of angiotensin Converting Enzym Inhibitors in Heart failure and hypertension.
Current Opinon in Cardiology 1988, 3(1) : 9-17.
- 37 KASISKE et Coll.
Effects of antihypertensive therapy on serum lipids.
Ann.Intern.Med 1995, 122 : 133-141.
- 38 JOHNSTON CI, PHILLIPS PA, ARNOLDA L, MOOSER V.
Modulation of RAS by Atrial Natriuretic Peptid.
Journal of cardiovascular pharmacology 1990, 16(7) : 43-46.
- 39 KOMADJDA M.
Insuffisance ventriculaire gauche, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement.
Rev.Prat 1992, 42(16) : 2076-2082.

- 40 KOSTIS JB.
ACE Inhibitors, emerging differences and new compounds.
A.J.H. 1989, 2 : 57-64.
- 41 KRIEGER, DZAU V.
Molecular biology of hypertension.
Hypertension 1991, 18(3) : 13-17.
- 42 LABRID C.
Les relations structure-activité de quelques médicaments cardiovasculaires.
Cardiologie tropicale 1991, 17(1) : 83-92.
- 43 LAUREN, BILLAUD, KREFT-JAIS.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, principes et règles d'utilisation.
Rev.Prat 1992, 42(4) : 517-522.
- 44 LEBLOND JB.
L'hypertension artérielle en gériatrie et son traitement.
Sem.Hop.Paris 1992, 68(6) : 146-153.
- 45 LECHAT Ph.
Développement thérapeutique des IEC.
Med.et Hyg 1994, 52 : 169-177.
- 46 LINDPAINTNER K, GANTEN D.
The cardiac Renin Angiotensin System, an appraisal of present
experimental and clinical evidence.
Cir.Res. 1991, 68(4) : 905-921.
- 47 MacFADYEN RJ, LEES KR, REID JL.
Tissue and plasma Angiotensin Converting Enzym and the response to
ACE Inhibitors drugs.
Br.J.Clin.Pharmac. 1991, 31 : 1-13.

- 48 MacMURRAY J, RAUBIN A.
Cardiology. I : Treatment of myocardial infarction, unstable angina and
angina pectoris.
BMJ 1994 , 309 : 1343-1350.
- 49 MARTIN Y, NIEDERBERGER M.
Oxyde nitrique (NO) et fonction rénale.
Med.et Hyg. 1994, 52 : 386-390.
- 50 MARTY JP.
Les antihypertenseurs.
Le Moniteur des Pharmacies 1996, 2167 : 20-24.
- 51 MASTORAMA PA, KETTENBACH B, BREIPOHL G, LINZ W,
SCHÖLKENS BA.
Reduction of infarct size by local Angiotensin Converting Enzym
inhibition is abolished by a bradykinin antagonist.
European Journal of Pharmacology 1990, 182 : 395-396.
- 52 MAUREL A.
Guide pratique de l'hypertension.
Ed Pro-Officina
- 53 MENARD J.
HTA, les mécanismes de l'homéostasie limitent l'efficacité des
antihypertenseurs.
A.I.M 1996, 27 : 31-37.
- 54 NICOLAS C.
Traitement de l'hypertension artérielle, étude préliminaire du trandolapril.
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie 1988,
Limoges 0337.
- 55 NOYER Ph.
Baisser la pression artérielle sans perturber les lipides.
A.I.M 1995, 24 : 14.

- 56 NOYER Ph.
Des hypertendus non traités et des hypertendus traités non contrôlés.
A.I.M 1996, 26 : 17.
- 57 NOYER Ph.
Enfin une première étude de morbidité avec un inhibiteur calcique.
A.I.M 1996, 26 : 12-13.
- 58 O'MARA NB, ZIMMERMAN WB.
Withdrawal of Digoxin from patients with chronic heart failure treated
with ACE inhibitors.
New England Journal of Medicine 1993, 329(24) : 1819-1820.
- 59 OPIE J.
Les IEC, presque trop beaux pour être vrais.
A.I.M 1994, 14 : 36-41.
- 60 PHAM I, MICHEL JB.
IEC : principes et règles d'utilisation.
Rev.Prat (Paris) 1994, 44 : 373-376.
- 61 PRAKASH C, DEEDWARNIA MD.
ACE Inhibitors in Congestive heart failure.
Arch.Intern.Med. 1990, 150 : 1798-1805.
- 62 RAPIN JR.
Les acteurs de l'athérosclérose.
A.I.M 1996, 27 : 28-29.
- 63 REGOLI D, DION S.
Peptides vasoactifs.
dans pharmacologie cardiovasculaire.

- 64 RICHER C, SCHWEBIG A, GIUDICELLI JF, MENARD J.
Les IEC.
dans GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G et Coll.
Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique.
2^e ed.1988 : 332-350.
- 65 RORIVE G, KRZESINSKI JM.
Les IEC, la molécule a-t-elle de l'importance?
Med et Hyg 1991, 49 : 2046-2049.
- 66 SAFAR M.
Vasodilatation et HTA chez l'homme, concepts fondamentaux.
dans JAMA hors série, la vasodilatation dans l'HTA : 16-19.
- 67 SALVETTI A.
Newer ACE-Inhibitors, a look at the future.
Drugs 1990, 40(6) : 800-828.
- 68 SAMANI NJ.
New developments in renin and hypertension.
BMJ 27/04/1991, 302 .
- 69 SHIMAMOTO K, MATSUKI T, IIMURA O.
ACE-Inhibitors and the KKS.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 1990, 15(6) : 83-90.
- 70 SOUCHET T, LHOSTE F.
L'HTA, l'insuffisance cardiaque et l'angiotensine II.
Concours Médical 1990, 112(37) : 3363-3366.
- 71 SRAER JD et Coll.
SRA et régulation de la filtration glomérulaire.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 1989, 14(4) : 23-28.

- 72 STRORA F.
Les IEC peuvent-ils modifier l'évolution de l'athérosclérose?
A.I.M 1995, 25 : 12-14.
- 73 STORA F.
La pravastatine efficace en prévention primaire de l'infarctus.
A I M 1995, 24 : 12-13.
- 74 TEO KK.
ACE genotype and disease.
BMJ 1995, 311 : 763-764.
- 75 TIMMERMANS et Coll.
New perspectives in angiotensin system control.
Journal of Human Hypertension 1993, 7(2) : 19-31.
- 76 UNGER TH, GANTEN D, LANG RE.
Effets des IEC sur l'enzyme de conversion tissulaire et l'angiotensine II :
implications thérapeutiques.
Am.J.Cardiol 1987, 59 : 18-22.
- 77 UNGER TH, GANTEN D, LAND RE, SCHOELKENS BA.
L'inhibition de l'enzyme de conversion tissulaire est-elle un mécanisme
déterminant de l'efficacité anyihypertensive des IEC.
J.Cardiovasc.Pharmacol. 1984, 6(5) : 872-880.
- 78 UNGER TH, GANTEN D, LAND RE, SCHOELKENS BA.
Inhibition persistante de l'enzyme de conversion tissulaire après traitement
chronique par le Hoe 489 et le MK 421 chez le RSH.
J.Cardiovasc.Pharmacol. 1985, 7(1) : 36-41.
- 79 Van HOUTTE M.
La vasodilatation endothélium-dépendante.
Communication au cours symposium

- 80 VELTMAR A, GOHLKE P, UNGER T.
From tissue Angiotensin Converting Enzym Inhibition to antihypertensive effect.
Am.J.Hypertens. 1991, 3(2) : 263-269.
- 81 VIGNON.Ph.
Effets de la perfusion du facteur natriurétique à dose physiologique sur la natriurèse du rat anesthésié pour différentes valeurs de la pression artérielle. Implication du FNA en pathologie cardiovasculaire humaine, perspectives thérapeutiques.
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine,
Limoges 1991, N°145.
- 82 VASMANT D.
Les SRA tissulaires.
STV 1992, 4 : 97-104.
- 83 VASMANT D, USINGER P.
Les SRA tissulaires et leur inhibition : apport du développement d'un nouvel IEC.
Réalités cardiologiques 1991, 15 : 37-39.
- 84 WAEBER B, NUSSBERGER J, BRUNNER HR.
Antihypertenseurs.
dans SCHOERDERET et Coll.
Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques
Ed Frison Roche/Slatkine 1989, chapitre 11 : 127-149.
- 85 dictionnaire VIDAL, ed 1995.
- 86 WYNCKEL A, REZAIGNIA S, MELIN JP, CHANARD J.
Insuffisance rénale aiguë sous IEC, un diagnostic trop fréquent.
La Presse Médicale 1991, 20 : 265-266.

INDEX
DES
TABLEAUX

Tableau 1 : les grandes dates de la découverte des IEC.....	20
Tableau 2 : actions physiologiques de l'activation du SRA plasmatique	36
Tableau 3 : localisation tissulaire des protéines du système rénine-angiotensine	54
Tableau 4 : effets cellulaires de l'angiotensine II et leur localisation	55
Tableau 5 : enzymes capables de cliver l'angiotensinogène.....	58
Tableau 6 : effets biologiques comparés du FNA et de l'Angiotensine II.....	82
Tableau 7 : synthèse des effets rénaux du SRA, du FNA et du SKK	85
Tableau 8 : classification chimique des IEC.....	106
Tableau 9 : lipophilie comparée et affinité pour l'enzyme de conversion de quelques inhibiteurs de l'enzyme de conversion (formes actives).....	111
Tableau 10 : pharmacocinétique et posologie des principaux IEC	112
Tableau 11 : effets des IC sur les cellules du système cardiovasculaire	120
Tableau 12a : effets non-tensionnels des antihypertenseur.....	122
Tableau 12b.: effets des différentes classes d'antihypertenseur sur les variables du bilan lipidique	123

Tableau 13 : phénomènes de contre-régulation après instauration d'un traitement anti-hypertenseur	125
Tableau 14 : classification qualitative des différents stades de l'insuffisance cardiaque (classification de la New York Heart Association).....	131
Tableau 15 : traitement de l'insuffisance cardiaque par les IEC : les grandes études cliniques	140
Tableau 16 : stratégies thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque gauche chronique.....	142
Tableau 17 : IEC indiqués dans l'insuffisance cardiaque et leur posologie	143
Tableau 18 : IEC indiqués dans le traitement du post-infarctus (posologie et mode d'administration)	156

INDEX
DES
ILLUSTRATIONS

Figure 1: étapes enzymatiques de la formation de l'angiotensine II.....	22
Figure 2 : l'enzyme de conversion endothéliale humaine.....	25
Figure 3 : clivage de l'angiotensine I par l' ECA	27
Figure 4 : les différents récepteurs à l'Ang II et leur second messenger	30
Figure 5 : l'appareil juxta-glomérulaire.....	33
Figure 6 : points d'impact des inhibiteurs du SRA.....	39
Figure 7 : identification d'un SRA vasculaire, difficultés et éléments de la controverse	58
Figure 8 : systèmes de contrôle de la pression artérielle d'après Guyton.....	64
Figure 9 : cascade enzymatique de la formation et de la dégradation des kinines	69
Figure 10 : mécanisme de l'action vasorelaxante du FNA.....	77
Figure 11 : résumé des effets cardiovasculaires du FNA et des phénomènes de contre-régulation qu'ils induisent.....	80
Figure 12a : facteurs relaxants libérés par l'endothélium vasculaire.....	88
Figure 12b : facteurs relaxants libérés par l'endothélium vasculaire	89
Figure 13 : schéma du site actif hypothétique de l'enzyme de conversion et des liaisons proposées avec l'angiotensine I et certains IEC (d'après Cushman et coll).....	109

Figure 14 : premiers résultats de l'étude P.H.A.R.E.....	128
Figure 15 : mécanismes pouvant être impliqués dans les effets cardioprotecteurs des prostacyclines(d'après F.Mac DONALD)	151
Figure 16 : IEC et infarctus du myocarde, les différentes études	153
Figure 17 : opportunité d'un traitement par IEC au décours de l'infarctus du myocarde	155

TABLE
DES
MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	15
-----------------------------------	-----------

PREMIERE PARTIE : LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE- ALDOSTERONE ET LES SYSTEMES RENINE-ANGIOTENSINE TISSULAIRES	17
--	-----------

CHAPITRE I : LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE- ALDOSTERONE.....	18
--	-----------

I HISTORIQUE.....	19
--------------------------	-----------

II LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME :

NOTIONS BIOCHIMIQUES IMPORTANTES	21
---	-----------

II - 1 - L'angiotensinogène.....	21
---	-----------

II - 2 - la rénine	21
---------------------------------	-----------

II - 3 - l'angiotensine I.....	23
---------------------------------------	-----------

II - 4 - l'enzyme de conversion de l'angiotensine	23
--	-----------

II - 4 - 1 - structure de l'enzyme.....	23
---	----

II - 4 - 2 - clivage de l'angiotensine I par l'ECA.....	26
---	----

II - 5 - l'angiotensine II	28
---	-----------

II - 5 - 1 - structure	28
------------------------------	----

II - 5 - 2 - interaction de l'Ang II avec ses récepteurs....	28
--	----

a/ structure du récepteur à l'angiotensine.....	28
---	----

b/ mécanisme de la vasoconstriction induite	
---	--

par l'angiotensine II	31
-----------------------------	----

II - 6 - l'angiotensine III.....	31
---	-----------

III-PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE- ALDOSTERONE.....	32
---	-----------

III - 1 - rappels concernant la production de rénine	32
---	-----------

III - 1 - 1 - l'appareil juxta-glomérulaire	32
---	----

III - 1 - 2 - facteurs influençant la production de rénine.....	34
--	----

III - 1 - 3 - rôle de l'angiotensine II sur la sécrétion de la rénine	35
--	----

III - 2 - effets de la mise en jeu du SRA.....	35
---	-----------

III - 3 - régulation du système.....	37
III - 4 - part du SRAA chez l'homme dans le contrôle de la pression artérielle	37
IV-INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DU SRAA	38
IV - 1 - les points d'impact des inhibiteurs du SRAA	38
IV - 1 - 1 - blocage de la rénine	38
a/ les béta-bloquants	38
b/ l'inhibition de la rénine sur son substrat.....	38
IV - 1 - 2 - blocage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).....	38
IV - 1 - 3 - les antagonistes des recepteurs de l'angiotensine	40
a/ les dérivés peptidiques	40
b/ les dérivés non peptidiques	40
IV - 2 - effets pharmacologiques attendus des IEC	40

CHAPITRE II ; LE CONCEPT DE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE TISSULAIRE.....43

I-INTRODUCTION.....	44
II-MISE EN EVIDENCE DE L'IMPORTANCE DE L'ECA TISSULAIRE DANS LA CORRECTION DE LA PRESSION ARTERIELLE	44
III-MISE EN EVIDENCE DES SRA TISSULAIRES ET ETUDE DE LEUR FONCTIONNALITE.....	47
III - 1 - le rein	
III - 1 - 1 - mise en évidence des différents éléments du système	48
III - 1 - 2 - fonctionnalité.....	49
a/ contrôle du flux plasmatique rénal (FPR)	49
b/ contrôle de la filtration glomérulaire des néphrons individuels.....	49
c/ réabsorption tubulaire du sodium.....	49

III - 2 - les vaisseaux	50
III - 2 - 1 - mise en évidence des différents éléments.....	50
III - 2 - 2 - fonctionnalité.....	50
III - 3 - le myocarde	51
III - 3 - 1 - les différents éléments du système	51
a/ l'angiotensinogène	51
b/ la rénine	51
c/ l'ECA.....	51
d/ récepteurs à l'angiotensine II	52
III - 3 - 2 - fonctionnalité.....	52
III - 4 - le cerveau.....	52
III - 4 - 1 - les différents éléments du système	52
a/ l'angiotensinogène	52
b/ la rénine	52
c/ l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	52
d/ les récepteurs de l'angiotensine II.....	52
III - 4 - 2 - fonctionnalité.....	53
IV-LES SYSTEMES TISSULAIRES : LA CONTROVERSE.....	56
IV - 1 - l'angiotensinogène.....	56
IV - 2 - activité rénine ou rénine-like ?	57
IV - 3 - l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	59
IV - 4 - l' angiotensine II	60

**DEUXIEME PARTIE : LE SRA ET LES AUTRES SYSTEMES DE
REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE..... 62**

INTRODUCTION.....63

CHAPITRE I : LE SYSTEME DES KININES-KALLICREINES.....65

I-LES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYSTEME.....	66
I - 1 - les kallicroïnes.....	66
I - 2 - les kininogènes.....	66
I - 3 - les kinines	66

I - 4 - les récepteurs aux kinines.....	67
I - 5 -les kininases.....	67

II-BIOLOGIE CELLULAIRE ET IMPORTANCE FONCTIONNELLE ..70

II - 1 - les cellules rénales	70
II - 1 - 1 - localisation des différents éléments du système	70
II - 1 - 2 - Importance fonctionnelle des kinines rénales	70
II - 2 - les cellules myocardiques	72
II - 2 - 1 - Localisation des différents éléments du système	72
II - 2 - 2 - Biologie cellulaire et importance fonctionnelle.....	72
II - 3 - les vaisseaux	72

CHAPITRE II : LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE ...73

I-PHYSIOLOGIE DU FNA	75
I - 1 - structure et biosynthèse	75
I - 1 - 1 - éléments du système et biosynthèse	75
a/ structure.....	75
b/ biosynthèse et maturation	75
c/ récepteurs au FNA.....	76
d/ action du FNA sur ses récepteurs	76
I - 1 - 2 - régulation de la synthèse du FNA	78
a/ facteur mécanique	78
b/ facteurs humoraux	78
I - 1 - 3 - actions biologiques du FNA.....	78
a/ action rénale.....	78
b/ action cardiovasculaire du FNA	79
c/ effets hormonaux du FNA	79

II-MODULATION DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE- ALDOSTERONE PAR LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE	81
II - 1 - antagonisme biologique.....	81
II - 2 - interactions physiologiques.....	81
II - 3 - facteur natriurétique, système rénine-angiotensine- aldostérone et vieillissement.....	83
 III SYNTHÈSE DES ACTIONS RENALES DU FACTEUR NATRIURETIQUE, DES SYSTEMES RENINE-ANGIOTENSINE ET KININES KALLICREINES	85
 CHAPITRE III : ENDOTHELIUM ET VASOMOTRICITE	86
 I-FACTEURS ENDOTHELIAUX.....	87
I - 1 - facteurs de relaxation du muscle lisse vasculaire.....	87
I - 1 - 1 - l'oxyde nitrique = EDRF ₁	87
I - 1 - 2 - le facteur hyperpolarisant = EDRF ₂	90
I - 2 - facteurs de contraction du muscle lisse vasculaire ..	90
I - 2 - 1 - l'endothéline = EDCF ₁	90
I - 2 - 2 - radicaux libres d'oxygene = EDCF ₂	90
I - 3 - autres facteurs libérés par l'endothélium.....	90
 II-PAROI VASCULAIRE, SRA, SKK ET FNA.....	91
 TROISIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE CARDIOVASCULAIRES : PLACE DU SRA	92
 CHAPITRE I : L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	93
 I-HYPERTENSION ARTERIELLE : GENERALITES.....	94
I - 1 - hypertension artérielle : définitions	95

I - 2 - les hypertensions artérielles.....	95
I - 2 - 1 - les hypertensions essentielles.....	95
I - 2 - 2 - les hypertensions artérielles secondaires.....	96
II-SRAA ET GENESE D'UNE HTA PRIMAIRE.....	96
II - 1 - origine neurogénique avec hyperactivité des centres presseurs.....	96

II - 2 - augmentation des résistances périphériques	97
II - 2 - 1 - modifications structurales de la paroi vasculaire et hyperactivité de la phospholipase C	97
II - 2 - 2 - majoration du tonus artériolaire par défaut d'excretion sodée	100
a / modèles animaux.....	100
b / hypertension humaine.....	100
II - 3 - l'athérosclérose	102
II - 3 - 1 - rôle du SRA dans la constitution de la plaque d'athérome	102
II - 3 - 2 - bénéfice théorique d'un traitement de l'athérosclérose par les IEC	103
 III-LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION.....	105
III - 1 - historique	105
III - 2 - chimie	106
III - 2 - 1 - structure	106
III - 2 - 2 - relation structure activité, mécanisme d'action.....	107
III - 2 - 3 - blocage de l'ECA	107
a/ spécificité de l'antagonisme	107
b/ localisation de l'inhibition.....	107
c/ nature de l'antagonisme	108
III - 3 - pharmacocinétique	110
III - 3 - 1 - absorption.....	110
III - 3 - 2 - distribution.....	110
III - 3 - 3 - métabolisation-excrétion.....	113
III - 4 - effets secondaires et contre-indications.....	113
III - 4 - 1 - effets secondaires de classe	113
a/ chute des concentrations en angiotensine II	113
b/ élévation des concentrations en kinines	113
III - 4 - 2 - effets secondaires liés à la molécule.....	114
III - 4 - 3 - contre-indications absolues	114
III - 5 - le choix d'un IEC.....	114

III - 6 - mécanismes antihypertenseurs des IEC.....	116
III - 6 - 1 - action au niveau des mécanismes presseurs.....	116
III - 6 - 2 - action au niveau des systèmes hypotenseurs.....	117
III - 6 - 3 - IEC et insulino-résistance	117

IV-IEC ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS : BENEFICE

THERAPEUTIQUE.....	118
IV - 1 - morbidimortalité de l'HTA.....	118
IV - 2 - intérêt théorique des différentes classes d'antihypertenseurs	119
IV- 2 - 1 - les effets tensionnels	119
a/ les diurétiques	119
b/ les bêta-bloquants	119
c/ Les inhibiteurs calciques	120
d/ les antihypertenseurs centraux	121
IV - 2 - 2 - les effets non tensionnels.....	122
IV - 3 - IEC et associations médicamenteuses dans le traitement de l'HTA.....	124
IV - 3 - 1 - les phénomènes de contre-régulation.....	124
IV - 3 - 2 - les bithérapies logiques.....	126
a/ IEC et diurétiques.....	126
b/ IEC et inhibiteurs calciques (IC)	126
c/ bêta-bloquants et IC vasculaires.....	126
REFLEXION	127

CHAPITRE II : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE..... 129

I-DEFINITION	130
II-PHYSIOPATHOLOGIE	130
III-CONSEQUENCES.....	133

IV-TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	136
IV - 1 - médicaments autres que les IEC	137
IV - 1 - 1 - les diurétiques.....	137
IV - 1 - 2 - les vasodilatateurs.....	137
IV - 1 - 3 - les substances inotropes positives	138
a/ agents inotropes non digitaliques.....	138
b/ les digitaliques	138
IV - 1 - 4 -le traitement antiarythmique	139
IV - 2 - les IEC dans le traitement de l'insuffisance	
cardiaque.....	139
IV - 2 - 1 - les grandes études cliniques.....	140
IV - 2 - 2 - mécanisme d'action.....	141
CHAPITRE III : L'INFARCTUS DU MYOCARDE.....	145
I-L'INFARCTUS DU MYOCARDE : GENERALITES	146
I - 1 - physiopathologie.....	146
I - 2 - traitement classique de la phase aigue de l'infarctus du	
myocarde	146
II-LES IEC DANS LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS.....	147
II - 1 - IEC et remodelage au cours du post-infarctus.....	147
II - 1 - 1 - l'étude AIRE	
(acute infarction ramipril efficacy).....	148
II - 1 - 2 - l'étude save	
(survival and ventricular enlargement).....	148
II - 2 - IEC et phase aigue de l'infarctus du myocarde ...	149
II - 2 - 1 - réduction de la taille de l'infarctus	149
a/ modèles animaux.....	149
b/ chez l'homme.....	150
II - 2 - 2 - bénéfice d'un traitement précoce par les IEC	
III-SCHEMA D'ORIENTATION THERAPEUTIQUE.....	154
CONCLUSION.....	158

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	161
INDEX DES TABLEAUX.....	173
INDEX DES ILLUSTRATIONS	176

BON A IMPRIMER N° 30

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

GOURBIERE Catherine épouse BESSE .--- Des systèmes rénine-angiotensine tissulaires au bénéfice thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. --- 189 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (thèse : Pharm. ; Limoges ; 1996)

RESUME :

Si la production tissulaire d'angiotensine II est incontestable, la réalité physiologique de l'existence de systèmes rénine-angiotensine tissulaires, autonomes et fonctionnels, n'a pu être établie pour tous les tissus ou organes participant à l'homéostasie tensionnelle. De plus, la mise en évidence de la production *in vivo* d'angiotensine II par d'autres voies biochimiques que le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a réduit l'intérêt de leur recherche.

Dans le même temps, la localisation et les effets tissulaires de l'angiotensine II se sont précisés. Il est désormais reconnu que le SRAA est en étroite relation avec le système des kinines et celui du facteur natriurétique. Cette réalité physiologique trouve son prolongement dans le bénéfice thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). En effet, cette classe médicamenteuse en agissant à un carrefour métabolique, a vu, au fil des années, ses indications s'étendre de l'hypertension artérielle au traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

MOTS-CLES :

- rénine angiotensine système.
- kinines.
- facteur natriurétique auriculaire.
- hypertension artérielle.
- insuffisance cardiaque.
- infarctus du myocarde.

JURY : Président : M. le Professeur BUXERAUD Jacques.

Juges : M.COMBY Francis, Maître de Conférences.

Mme LARTIGUE Martine, Maître de Conférences.

Melle ARNAUD Béatrice, Pharmacien.