

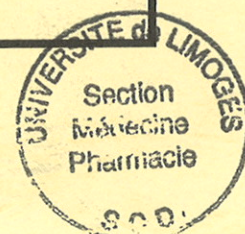
UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2000

THESE N° 315

**IMPLICATION DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE
DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE : INTERET DES NOUVELLES
THERAPIES, LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET
LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II.**



**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le vendredi 16 juin 2000

Par Monsieur OLIVIER LAFONT

Né le 03 juin 1968 à TULLE (19)

EXAMINATEURS DE LE THESE

Docteur LAGORCE Jean-François, Maître de Conférences-HDR.....-Président

Docteur CLEDAT Dominique, Maître de Conférences.....-Juge

Docteur BRUTUS Anne-Marie, Pharmacien-Juge

Docteur SIRIEIX Joëlle, Pharmacien.....-Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur le COMBY Francis Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
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
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur LAGORCE Jean-François
Maître de conférences en chimie organique
Docteur en pharmacie
Docteur es-sciences pharmaceutiques
Habilité à diriger des recherches

C'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse.

Nous tenions à vous remercier très sincèrement pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigués au cours de la rédaction de ce travail.

Un grand merci également pour la qualité de votre enseignement tout au long de notre cursus universitaire.

Nous vous prions de trouver ici, Monsieur le Président, le témoignage de notre plus haute gratitude.

A Madame CLEDAT Dominique
Maître de conférences de chimie analytique
Maître es-sciences
Docteur de l'Université de Limoges

C'est un grand privilège que de vous compter parmi les membres de notre jury.

Nous vous remercions très vivement pour votre disponibilité. Soyez assurée Madame, de
notre sincère reconnaissance.

A Madame BRUTUS Anne-Marie

Docteur en pharmacie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de prendre part au jury de cette thèse aussi, veuillez trouver ici, Madame, l'expression de notre plus haute gratitude.

Vous avez su, au cours des divers stages effectués à vos côtés durant nos études, faire montre d'une grande bienveillance à notre égard et nous tenions à vous en remercier très sincèrement.

A Mademoiselle SIRIEIX Joëlle

Docteur en pharmacie

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les membres de notre jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus sincère gratitude.

A mon épouse Valérie

Jamais je ne pourrai assez te remercier de tout ce que tu as fait pour moi tout au long de mes études. Ces dix années passées à tes côtés sont pour moi à compter parmi les plus belles de ma vie. Merci de m'avoir donné un si beau et adorable petit garçon.

Je te prie de trouver ici l'expression de mon plus grand amour.

A mon fils Thomas

Tu es le plus beau cadeau que la vie aie pu me faire. Tu as déjà deux ans et, saches que je suis le plus fier des papas. Je voulais te remercier de l'aide précieuse que tu m'as apportée durant la réalisation de ma thèse et notamment ton habileté à te servir du clavier de l'ordinateur.

Je t'aime du plus profond de mon cœur.

A mon fils Clément

Tes petits yeux ne s'ouvriront que dans deux mois mais tu occupes déjà une grande place dans mon cœur. Je suis impatient de te tenir dans mes bras.

Je t'aime.

A Maman

En me donnant la vie tu m'as fait mon premier plus beau cadeau aussi, je te prie de trouver ici l'expression de ma plus grande tendresse.

Je voulais aussi t'assurer de mes plus vifs remerciements pour toute l'aide que tu as pu m'apporter tout au long de mon existence, de mon enfance jusqu'à la fin de mes études et même encore aujourd'hui.

A mon Frère

Je veux que tu trouves ici les marques de ma plus sincère affection, toi qui a été mon premier et mon meilleur compagnon de jeux.

A ma Grand-mère

Mamie, je te dois énormément hélas, ton départ vers l'au-delà est intervenu beaucoup trop tôt. Je voudrais que tu saches que pas un jour ne s'écoule sans que je ne pense à toi. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

Tu me manques.

A mes Beaux-parents

Veillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance. Votre gentillesse associée à votre générosité au cours de mes études m'ont été d'un très grand soutien.

Je vous remercie très sincèrement.

A mes oncles et tantes

A mes cousines

A toute ma famille

A tous mes amis

ABREVIATIONS UTILISEES

Ach : acétylcholine
Adr : adrénaline
Ang : angiotensine
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
DID : diabète insulino-dépendant
DNID : diabète non insulino-dépendant
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine I
HTA : hypertension artérielle
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgG : immunoglobuline G
PA : pression artérielle
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
PG : prostaglandine
SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

Acides aminés :

Ala : alanine	Leu : leucine
Arg : arginine	Lys : lysine
Asn : asparagine	Met : méthionine
Asp : acide aspartique	Phe : phénylalanine
Cys : cystéine	Pro : proline
Gln : glutamine	Ser : sérine
Glu : acide glutamique	Thr : thréonine
Gly : glycine	Try : tryptophane
His : histidine	Tyr : tyrosine
Ile : isoleucine	Val : valine

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
I - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE	5
I.1- GENERALITES.....	5
I.1.1- LE COEUR.....	5
I.1.2- LA CIRCULATION SANGUINE	26
I.2- PHYSIOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE.....	33
I.2.1- RAPPELS D'HEMODYNAMIQUE	33
I.2.2- DETERMINATION DE LA PRESSION ARTERIELLE	42
I.2.3- CONCLUSION	55
I.3- L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	56
I.3.1- DEFINITION.....	56
I.3.2- SYMPTOMATOLOGIE	56
I.3.3- DIAGNOSTIC	57
I.3.4- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES DE L'HTA	57
I.3.5- LES DIFFERENTS TYPES D'HTA	61
I.3.6- LES COMPLICATIONS DE L'HTA.....	63
I.3.7- LES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS	65
I.4- CONCLUSION	87
II- LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE ...	88
II.1- LE REIN.....	88
II.1.1- ANATOMIE FONCTIONNELLE DU REIN	88
II.1.2- PHYSIOLOGIE DU TUBULE RENAL	93
II.2- PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA)	98
II.2.1- LES CONSTITUANTS DU SRAA.....	99
II.2.2- LES EFFETS DE L'ANGIOTENSINE II.....	108
II.2.3- LA REGULATION DE LA SYNTHESE DE RENINE.....	126
II.2.4- LE BLOCAGE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	130

II.2.5-CONCLUSION.....	134
------------------------	-----

III- LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION..... 135

III.1- INTRODUCTION	135
III.2- STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES IEC	136
III.2.1- STRUCTURE CHIMIQUE DES IEC	136
III.2.2- CLASSIFICATION DES IEC	138
III.3- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES	138
III.4- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	139
III.5- LES SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE	141
III.6- INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES IEC	143
III.6.1- L'HYPERTENSION ARTERIELLE	143
III.6.2- LES IEC ET LA PATHOLOGIE CARDIAQUE.....	152
III.6.3- LES IEC ET LA FONCTION RENALE.....	157
III.6.4- CONCLUSION	161
III.7- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	161
III.8- EFFETS INDESIRABLES	161
III.8.1- LES EFFETS SECONDAIRES LIES AU BLOCAGE DU SRA	161
III.8.2- LES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INHIBITION DE L'ENZYME DE CONVERSION ...	163
III.8.3- LES EFFETS SECONDAIRES LIES A LA MOLECULE.....	168
III.9- LES CONTRE-INDICATIONS DES IEC	170
III.9.1- LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	170
III.9.2- LES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES.....	172
III.10- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	172
III.10.1- LES ASSOCIATIONS DECONSEILLEES	172
III.10.2- LES ASSOCIATIONS NECESSITANT DES PRECAUTIONS D'EMPLOI	173
III.10.3- LES ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE	173
III.11-CONCLUSION.....	173

IV- LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AT₁ DE L'ANGIO-TENSINE II OU AT₁ BLOQUEURS..... 175

IV.1-INTRODUCTION	175
IV.2- LA DECOUVERTE DES ARA II.....	175
IV.3- MECANISME DE L'INHIBITION DE L'ANGIOTENSINE II.....	176
IV.4- LES ARA II DISPONIBLES EN FRANCE.....	177
IV.5- STRUCTURE DES ARA II	178
IV.6- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.....	180
IV.7- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES.....	182
IV.8- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ARA II.....	184

IV.8.1- L'HYPERTENSION ARTERIELLE	184
IV.8.2- LES EFFETS DES ARA II SUR LA FONCTION CARDIAQUE.....	187
IV.8.3- LES EFFETS DES ARA II SUR LA FONCTION RENALE	189
IV.8.4- LES ARA II ET LA CIRCULATION CEREBRALE.....	193
IV.9- POSOLOGIES ET MODE D'ADMINISTRATION	193
IV.10- LES EFFETS INDESIRABLES DES ARA II.....	194
IV.10.1- LES EFFETS INDESIRABLES LIES AU BLOCAGE DU SRAA.....	194
IV.10.2- LES EFFETS INDESIRABLES LIES A LA MOLECULE.....	195
IV.11- LES CONTRE-INDICATIONS DES ARA II.....	198
IV.11.1- LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES.....	198
IV.11.2- LES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES.....	199
IV.12- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	199
IV.12.1- LES ASSOCIATIONS DECONSEILLEES	199
IV.12.2- LES ASSOCIATIONS NECESSITANT DES PRECAUTIONS D'EMPLOI	199
IV.12.3- LES ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE.....	200
IV.13- CONCLUSION.....	200
V- ETUDE COMPARATIVE DES IEC ET DES ARA II	201
V.1- COMPARAISON DANS LE TRAITEMENT DE L'HTA	201
V.1.1- LE LOSARTAN	202
V.1.2- LE CANDESARTAN CILEXETIL	203
V.1.3- LE VALSARTAN.....	206
V.1.4- LES AUTRES SARTANS	209
V.1.5- CONCLUSION.....	210
V.2- LA TOLERANCE CLINIQUE DES IEC ET DES ARA II	210
V.2.1- LA TOUX SECHE.....	210
V.2.2- LES AUTRES EFFETS SECONDAIRES	212
VI- CONCLUSION.....	215

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est une affection fréquente touchant environ 15% de la population adulte dans les pays industrialisés (1). Son traitement permet de prévenir de manière efficace le développement de complications cardio-vasculaires telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux.

De nombreux efforts ont été réalisés dans le but de traiter l'HTA. Au cours des 30 dernières années nous avons vu apparaître différentes classes pharmacologiques de médicaments antihypertenseurs (2) :

- ◆ Les diurétiques dans les années 60,
- ◆ Les bêtabloquants dans les années 70,
- ◆ Les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans les années 80,
- ◆ Enfin, une nouvelle classe, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), est apparue dans les années 90. Le losartan (dci), chef de file de cette nouvelle famille est commercialisé en France sous le nom de COZAAR® depuis 1995.

Avec cet arsenal thérapeutique et, du fait de la prévalence de l'HTA dans le monde, les revenus générés par les médicaments antihypertenseurs ont été de 22 milliards de dollars US en 1994 et avaient montré une croissance annuelle de 15% les années précédentes (3).

Malgré toutes ces armes, un faible taux d'observance des patients (40% après six mois de traitement) est apparu et semble en corrélation avec les effets secondaires que sont susceptibles d'entraîner ces médicaments (2).

Notre thèse consiste à comparer les deux classes les plus récentes d'antihypertenseurs c'est à dire les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Dans un premier temps nous rappellerons un certain nombre de généralités sur l'appareil cardio-vasculaire, la pression artérielle, l'HTA, le système rénine-angiotensine-aldostérone (cible commune de ces deux classes thérapeutiques) et nous terminerons par l'étude des IEC et des ARA II.

I - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE

I.1- GENERALITES

Il nous est apparu essentiel avant de réaliser cet ouvrage de rappeler un certain nombre de généralités concernant l'appareil cardio-vasculaire chez l'homme. En effet, il est primordial de définir un vocabulaire ainsi que des critères anatomo-physiologiques du cœur et de la circulation sanguine.

I.1.1- LE COEUR

I.1.1.1- Anatomie du cœur

I.1.1.1.1- Description du cœur

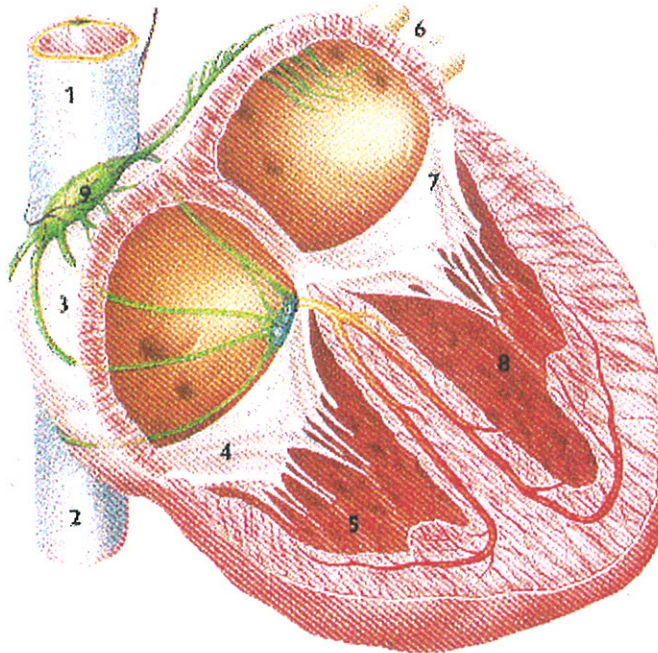
Le cœur est un organe impair constitué essentiellement par un muscle creux, le myocarde, qui délimite quatre cavités :

- ◆ une oreillette droite (OD)
- ◆ une oreillette gauche (OG)
- ◆ un ventricule droit (VD)
- ◆ un ventricule gauche (VG)

OD et VD constituent le cœur droit tandis que OG et VG forment le cœur gauche. Cœur droit et cœur gauche sont totalement séparés l'un de l'autre par les septums (cloisons) respectivement inter-auriculaire et inter-ventriculaire et, de ce fait ne communiquent pas entre eux (excepté dans certaines conditions pathologiques et notamment chez le nourrisson où une immaturité cardiaque laisse persister une communication atrio-ventriculaire et on assiste à un mélange de sang artériel et veineux à l'intérieur du cœur)

Chaque oreillette débouche sur le ventricule correspondant par un système valvulaire. OD et VD communiquent grâce à la valvule tricuspide constituée de trois feuillets tandis que OG et VG sont en relation via la valvule mitrale composée elle, de deux feuillets. Coté ventriculaire, ces valvules sont ancrées au myocarde par un ensemble de cordages qui s'articulent sur des piliers musculaires. Ces valvules ne laissent passer le sang que dans le sens oreillette-ventricule et ne permettent aucun reflux significatif du sang, elles sont dites suffisantes. La figure 1 montre la structure générale du cœur avec ses quatre cavités.

Figure 1 : Les quatre cavités du cœur.



- 1 : Veine cave supérieure
- 2 : Veine cave inférieure
- 3 : Oreillette droite
- 4 : Valve tricuspide
- 5 : Ventricule droit
- 6 : Oreillette gauche
- 7 : Valve mitrale
- 8 : Ventricule gauche
- 9 : Système de stimulation du cœur

I.1.1.1.2- Caractéristiques des cavités

I.1.1.1.2.1- Les oreillettes

Elles ont une paroi fine, de l'ordre de 1 à 2 mm d'épaisseur. Très distensibles, elles ont un volume maximal de 150 ml environ.

I.1.1.1.2.2- Les ventricules

La paroi du ventricule gauche mesure 8 mm d'épaisseur tandis que celle du ventricule droit n'a qu'une épaisseur de 2 à 3 mm. Ceci est dû au fait que le ventricule gauche est la partie du cœur qui travaille le plus au cours du cycle cardiaque. En revanche, les deux ventricules présentent un volume maximal de remplissage équivalent de 150 ml environ.

I.1.1.1.3- Le péricarde

C'est un organe en forme de sac qui englobe presque totalement le cœur et les troncs des vaisseaux qui en partent (aorte, artères pulmonaires) et des vaisseaux qui y arrivent (veines caves supérieure et inférieure, veines pulmonaires).

Le péricarde présente deux enveloppes qui sont :

- ◆ Le péricarde séreux constitué de deux feuillets, un feuillet viscéral appliqué contre le cœur et un feuillet pariétal tourné vers l'extérieur. Ces deux feuillets délimitent entre eux une cavité étanche remplie de liquide péricardique.

- ◆ Le péricarde fibreux qui recouvre le précédent et, par la même se retrouve en contact avec les autres organes du médiastin.

Les principales fonctions de cet organe sont de maintenir le cœur ancré dans la cavité thoracique et de faciliter les mouvements cardiaques grâce à la présence du liquide péricardique, ce dernier permettant aussi d'amortir les chocs externes que pourrait subir le cœur.

I.1.1.2- Physiologie du cœur

I.1.1.2.1- Les cellules myocardiques

Elles sont à la base de la physiologie cardiaque. Toutes les cellules myocardiques ne sont pas identiques. Même si la plupart présentent les caractéristiques habituelles des cellules contractiles (présence en particulier de fibres contractiles) certaines ont subi une différenciation particulière. Ces dernières sont de petite taille, plus ou moins arrondies et surtout capables de se dépolariser spontanément et, de transmettre cette dépolarisation plus vite que les autres. Elles constituent le tissu nodal. Les autres cellules contractiles sont plus grandes et plus nombreuses.

Toutes ces cellules sont douées de propriétés mais à des degrés différents selon qu'il s'agit de cellules du tissu nodal ou de cellules myocardiques dites banales. Ces propriétés sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Propriétés des cellules myocardiques.

	Cellules banales	Cellules nodales
Excitabilité	+++	+++
Conductivité	+	+++
Automatisme	+/-	+++
Distensibilité	+++	-
Contractilité	+++	-

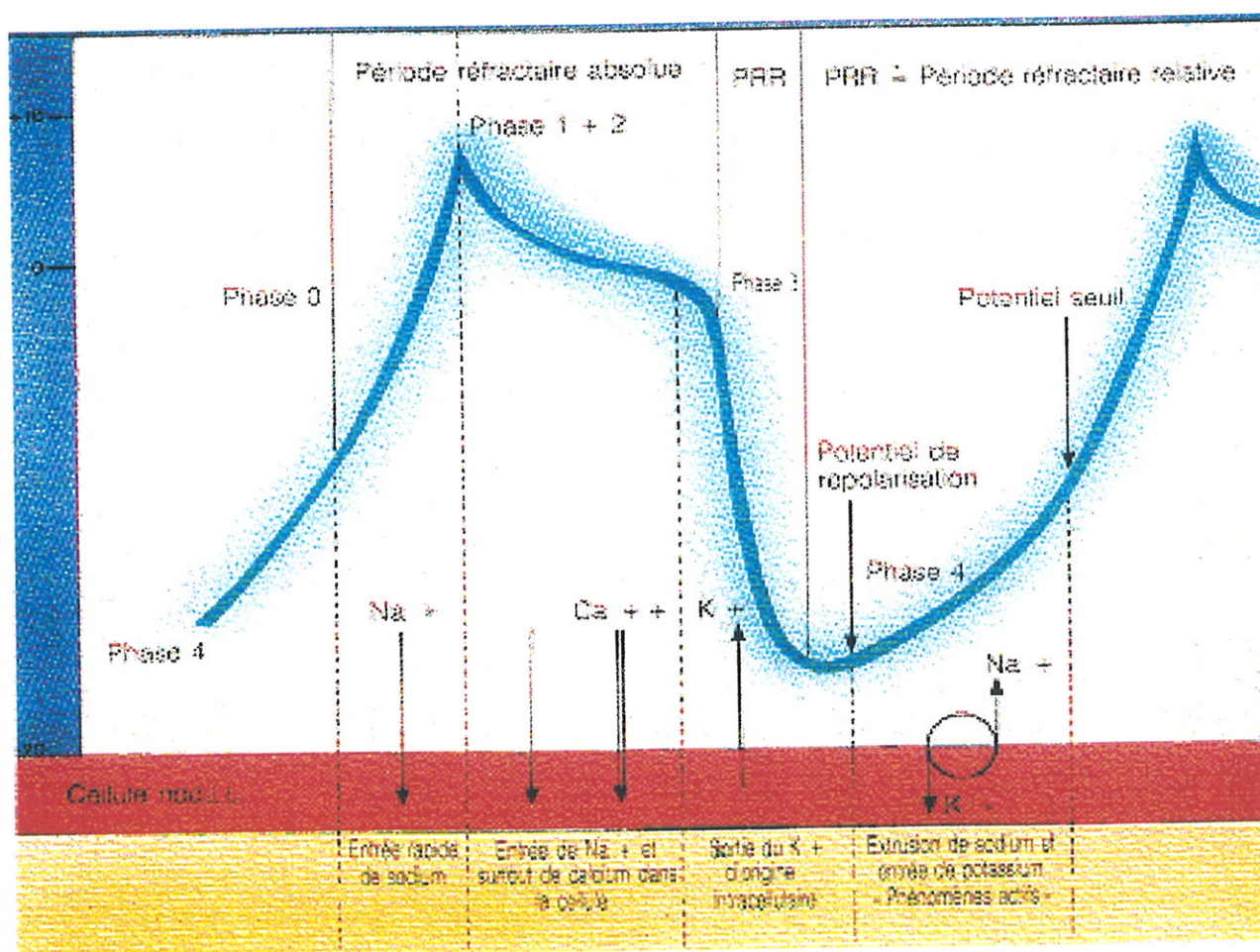
I.1.1.2.1.1- Propriétés électriques**I.1.1.2.1.1.1- L'excitabilité**

C'est la propriété que possède le muscle à réagir par sa réponse naturelle, la contraction, à toute excitation portée sur lui. Au repos, les cellules contractiles sont assez fortement polarisées, l'intérieur de la cellule présentant une différence de potentiel (ddp) de -80 mV par rapport à

l'extérieur. C'est le potentiel de repos. Cette ddp est due à l'activité de la Na^+/K^+ ATPase, enzyme qui catalyse l'échange de Na^+ et de K^+ . Cette ddp se crée car il y a sortie de trois ions Na^+ de la cellule contre l'entrée de deux ions K^+ seulement.

Lorsqu'elles sont stimulées, les cellules se dépolarisent. Le début de la dépolarisation est brutal, rapide (phase 0), le potentiel devient positif, c'est la phase 1 du potentiel d'action. La cellule reste dépolarisée un certain temps (phase 2) puis elle se repolarise (phase 3) et demeure à une valeur plateau (phase 4).

Figure 2 : Représentation schématique du potentiel d'action de la cellule nodale.



Il est à noter que plus une cellule est automatique plus sa ddp est faible en valeur absolue. C'est le cas des cellules nodales qui ont un potentiel de repos de -60 mV. En fait, ce potentiel de repos n'est pas stable et tend à diminuer en valeur absolue jusqu'à un certain seuil à partir duquel la dépolarisation intervient spontanément. C'est cette instabilité qui explique l'automatisme de la cellule nodale car elle ne nécessite pas de stimulus extérieur pour se dépolariser.

La dépolarisation est due à des phénomènes ioniques :

♦ La phase 0 du potentiel d'action (PA) est due à l'ouverture du canal sodique dit rapide car l'entrée des ions Na^+ dans la cellule est explosive. Ensuite pendant les phases 1 et 2 du PA, tandis que les ions K^+ sortent de la cellule, les ions Na^+ continuent d'entrer plus lentement, c'est le canal sodique lent.

♦ Pendant le même temps, des ions calcium Ca^{++} entrent dans la cellule. Ce Ca^{++} entrant permet la libération du Ca^{++} stocké dans le réticulum sarcoplasmique de la cellule. Ce sont les ions Ca^{++} qui permettent de traduire la dépolarisation (phénomène électrique) en contraction musculaire (phénomène mécanique). L'entrée du Ca^{++} extracellulaire dans la cellule se fait par l'intermédiaire de canaux calciques voltage-dépendants (VOC) de type L (lent) et T (transitoire). Ces deux types de canaux sont présents dans les cellules cardiaques et dans les cellules musculaires lisses. Il existe un troisième type de canal, le canal N (ni lent ni transitoire) au niveau de la cellule nerveuse.

La concentration extracellulaire de calcium est 10000 fois plus forte que la concentration intracellulaire. Il existe donc un mécanisme permettant au Ca^{++} de pénétrer dans la cellule sous l'effet d'un stimulus, la dépolarisation. Les canaux L sont sensibles à de fortes dépolarisations et induisent un courant de calcium de longue durée et à haute conductance tandis que les canaux T sont caractérisés par une sensibilité à de faibles dépolarisations, un courant calcique transitoire et une faible conductance. A côté de ce mécanisme couplé à des canaux calciques il existe une voie de pénétration du Ca^{++} dans le cytoplasme faisant intervenir un second messager. En effet, la liaison d'une molécule comme par exemple l'angiotensine II à un récepteur membranaire va catalyser l'hydrolyse du phosphoinositol-biphosphate (PIP_2) en inositol-triphosphate (IP_3) et en diacylglycérol (DAG) sous l'action d'une phospholipase C. Ce phénomène est sous la dépendance d'une protéine G qui assure le couplage entre les récepteurs membranaires et la phospholipase C. L' IP_3 va se fixer sur des récepteurs localisés sur la membrane du réticulum sarcoplasmique induisant ainsi la libération du Ca^{++} vers le cytoplasme à travers des canaux calciques de type ROC (Receptors Operated-Channels). Le DAG quant à lui va rester fixé à la membrane cellulaire et, il peut être hydrolysé par une phospholipase A_2 pour donner naissance à des prostaglandines. Parallèlement, le DAG peut jouer un rôle de second messager en activant une protéine kinase C qui va catalyser la phosphorylation de nombreuses protéines participant ainsi à la régulation de nombreuses fonctions cellulaires telles que la croissance, la différenciation, la sécrétion, l'expression de gènes et de récepteurs de surface et l'activation du métabolisme cellulaires. Lors de la repolarisation, le Ca^{++} cytoplasmique va subir le chemin inverse et être :

• soit expulsé de la cellule par trois mécanismes :

- un ion Ca^{++} intracellulaire est échangé contre un ion Na^+ grâce à l'action de la Na^+/K^+ ATPase membranaire,
- le Ca^{++} sort de la cellule via une pompe ATP-Calcium-dépendante,
- une faible quantité de calcium peut diffuser passivement à travers la membrane cellulaire.

• soit transporté vers les lieux de stockage intracellulaires grâce à l'action de

l' IP_3 :

- dans le réticulum sarcoplasmique grâce à une ATP-Magnésium dépendante,
- dans les mitochondries.

Une notion très importante concernant la cellule excitable est la notion de période réfractaire :

- Si un stimulus parvient à la cellule alors que celle-ci est déjà en phase 0 de la dépolarisation, cette stimulation n'aura aucun effet, c'est la période réfractaire absolue.

- Si ce stimulus a lieu durant une phase autre que la phase 0, il peut provoquer une nouvelle dépolarisation mais celle-ci sera incomplète ou anormale, c'est la période réfractaire relative.

I.1.1.2.1.1.2- La conductivité

La dépolarisation qui affecte une cellule est capable de se transmettre aux cellules qui l'entourent et, à leur tour celles-ci se dépolarisent. Toutes les cellules sont douées de cette propriété mais les cellules constituant le tissu nodal transmettent plus rapidement le potentiel d'action. Cette dépolarisation ne peut que se propager à des cellules qui ne sont pas en période réfractaire absolue donc, elle ne peut se transmettre qu'aux cellules qui ne sont pas encore dépolarisées. Tout ceci concourt à créer une onde de dépolarisation.

Remarque : il n'existe pas, en revanche, d'onde de repolarisation et, chaque cellule se repolarise pour son propre compte.

I.1.1.2.1.2- Propriétés mécaniques

I.1.1.2.1.2.1- L'élasticité ou distensibilité

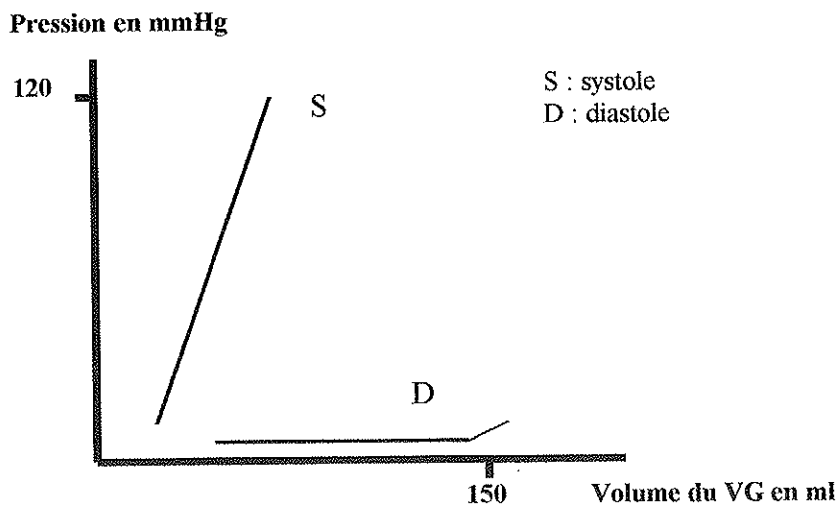
Cette propriété est une propriété dite passive, elle consiste pour le muscle à se laisser allonger par traction avant de revenir à sa position initiale lorsque cesse cette traction. La fibre myocardique a une structure élastique, plus exactement distensible. Au niveau cardiaque nous utilisons le terme de compliance.

Lorsque le cœur est en relaxation (diastole), la compliance est grande c'est à dire qu'il se laisse facilement distendre et, le volume de sang qu'il contient peut être augmenté sans que la pression n'augmente du moins jusqu'à un certain point.

En revanche, lorsqu'il est en contraction (systole), sa compliance diminue et, une très faible augmentation du volume entraîne une considérable élévation de pression.

Lorsque le cœur est en contraction (systole), une très faible variation de volume entraîne une forte variation de pression tandis que lors de la relaxation (diastole) le volume du VG peut augmenter sans qu'il n'y ait une augmentation de pression, du moins jusqu'à un certain point. C'est ce que nous indique la figure 3 ci-dessous.

Figure 3 : Courbe pression-volume.



I.1.1.2.1.2.2-La contractilité

C'est une propriété active. C'est la faculté que possède le muscle de se raccourcir, donc de rapprocher ses extrémités, (et, par là de mouvoir les éléments où il est fixé) après avoir subi un phénomène d'excitation. La fibre myocardique est une structure à la fois élastique et contractile c'est à dire qu'elle peut à la fois se distendre et se contracter. Elle peut de plus se contracter sans que sa longueur ne soit modifiée.

La contractilité consiste, notamment au niveau du ventricule gauche, à pouvoir augmenter la pression sanguine intra-ventriculaire de façon à pouvoir éjecter le sang dans une aorte où règne déjà une pression correspondant à la minimale de la pression sanguine artérielle. C'est donc une charge que doit vaincre le cœur, elle se nomme la post-charge par opposition à la pré-charge qui correspond au débit du retour sanguin dans l'oreillette.

I.1.1.2.1.2.3- Relations stimulation-contraction

I.1.1.2.1.2.3.1- Notion de seuil

Pour que la fibre, qu'elle soit myocardique ou musculaire d'un muscle squelettique, puisse répondre à un stimulus il faut que ce dernier dépasse un certain seuil d'intensité.

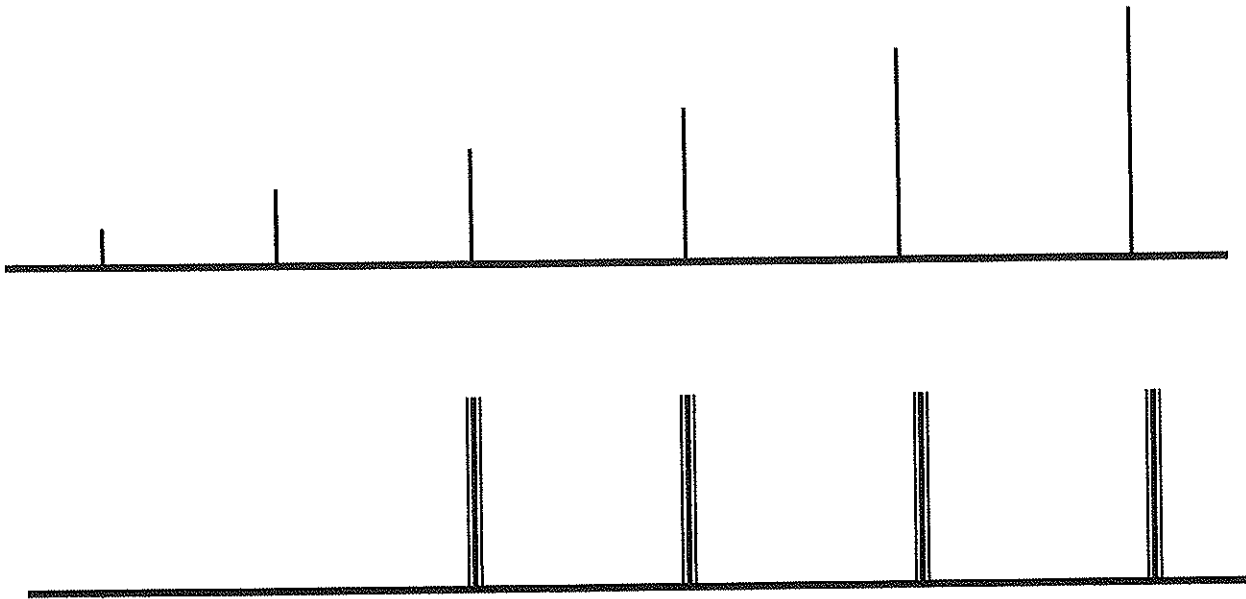
I.1.1.2.1.2.3.2- Loi du tout ou rien

Dès lors que le stimulus a une intensité supérieure à la valeur seuil, la fibre myocardique va répondre d'emblée de façon maximale à la stimulation contrairement à la fibre musculaire squelettique qui elle répond de manière proportionnelle au stimulus.

En somme, avec la fibre myocardique nous avons le schéma suivant :

- ◆ Une intensité de stimulation inférieure au seuil ne provoque pas de contraction
- ◆ Une intensité de stimulation égale ou supérieure au seuil provoque une contraction

maximale. Cependant, la loi du tout ou rien ne signifie pas que l'intensité de la réponse myocardique soit immuable. En effet, le myocarde peut se contracter plus ou moins fortement mais sous d'autres conditions que l'intensité du stimulus.

Figure 4 : Loi du tout ou rien.

Ligne supérieure : stimulation ; Ligne inférieure : réponse.

I.1.1.2.1.2.3.3- Fréquence de stimulation

Lorsque des stimuli successifs sont portés à fréquence croissante, la fibre musculaire striée se contracte d'abord à chaque stimulus puis peu à peu tend à rester contractée de manière continue, la fibre est alors téтанisée. Au contraire, le myocarde ne se laisse pas mettre en téтанos. Ceci s'explique par la relative longueur de la période réfractaire de la fibre myocardique. Cette propriété est fondamentale car, si le cœur restait contracté cela équivaudrait à un arrêt de la circulation sanguine. Un tel phénomène peut se produire dans certaines conditions pathologiques, c'est la fibrillation. Si elle atteint les ventricules la mort survient en quelques minutes.

I.1.1.2.1.3- L'automatisme cardiaque

Placé en dehors de l'organisme, c'est à dire entièrement déconnecté du système nerveux, le cœur continue à battre. Cet automatisme est fondamentalement un phénomène électrique : une dépolarisation cellulaire. Celle-ci apparaît en un point précis du myocarde, toujours identique puis

se propage à l'ensemble du myocarde selon un cheminement précis et constant. L'automatisme est contenu essentiellement dans les cellules nodales.

I.1.1.2.2- Création et conduction de l'onde de dépolarisation

Automatisme et conductivité sont donc des propriétés que possèdent la quasi-totalité des cellules myocardiques mais à des degrés très divers. En fait, elles sont presque exclusivement, surtout la première l'apanage des cellules nodales. Ces dernières sont hiérarchisées et, certaines sont véritablement automatiques tandis que d'autres ne fonctionnent que comme transmetteurs de la dépolarisation.

I.1.1.2.2.1- Distribution anatomique des cellules nodales

dans le myocarde

Le fonctionnement du cœur dépend, outre la création de la dépolarisation, des voies qu'elle suit ensuite pour se propager à l'ensemble du myocarde. La distribution du tissu nodal explique les voies de cette propagation.

Ce tissu nodal se présente :

- ◆ Soit sous forme de nœuds, agglomérats de cellules ayant perdu leurs propriétés de contractilité,
- ◆ Soit sous forme de faisceaux formés par la juxtaposition de cellules nodales plus ou moins allongées constituant ainsi les voies par lesquelles la dépolarisation s'engagera préférentiellement,
- ◆ Soit sous forme de réseaux dans la masse myocardique ventriculaire.

Il est également appelé nœud de TAWARA. Il est situé dans la partie inférieure du septum inter-auriculaire. Il comporte deux parties, un noyau central de 3 à 5 mm de longueur sur 1 à 2 mm de largeur formé de cellules arrondies. Ce noyau est bordé par un ensemble de cellules légèrement allongées et disposées en réseaux.

1.1.1.2.2.1.2- Le nœud auriculo-ventriculaire

Il est aussi appelé nœud auriculaire ou nœud de KEITH et FLACK. Il est situé dans la paroi de l'oreillette droite. Il mesure 15 à 20 mm de longueur sur 2 à 5 mm de largeur et a la forme d'un croissant. Ce nœud sinusal reçoit une importante innervation sympathique et parasympathique.

1.1.1.2.2.1.1- Le nœud sinusal

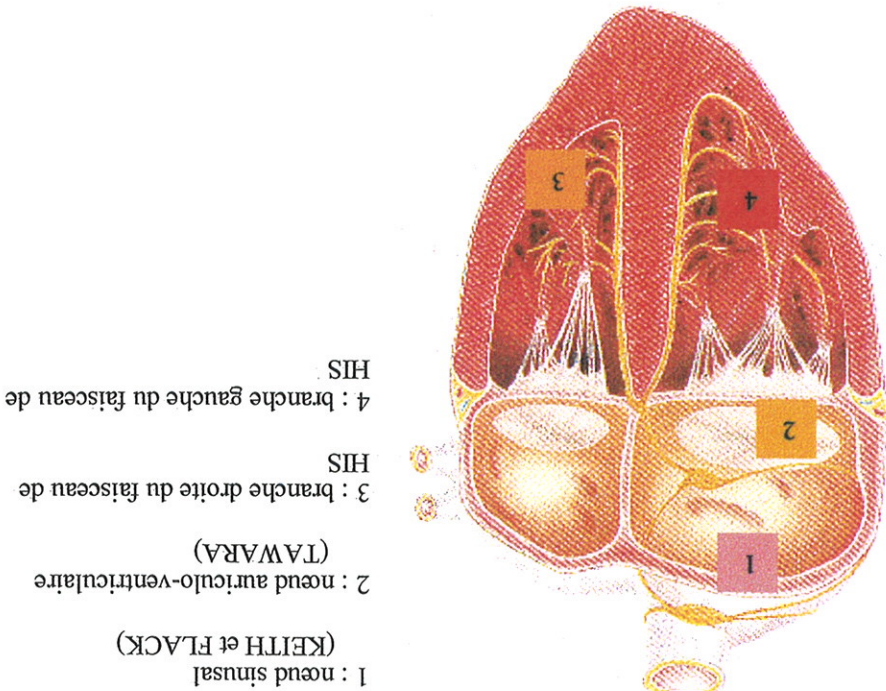


Figure 5 : Schéma des voies nodales.

I.1.1.2.2.1.3- Le faisceau de HIS et ses branches

A partir du nœud de TAWARA des cellules nodales plus allongées se disposent en un véritable faisceau, c'est le faisceau de HIS. Celui-ci s'engage très rapidement dans le noyau fibreux qui sépare le septum inter-auriculaire du septum inter-ventriculaire. A ce niveau, le faisceau de HIS constitue le seul pont musculaire entre le myocarde auriculaire et le myocarde ventriculaire. A la sortie de ce passage il se divise en deux.

La branche droite chemine sous l'endocarde septal droit en s'étalant progressivement. Arrivée dans la paroi latérale du ventricule droit elle émet des prolongements qui s'enfoncent dans le myocarde et va former le réseau de PURKINJE.

La branche gauche se divise rapidement en un faisceau antérieur et un faisceau postérieur. Des prolongements s'enfoncent dans le septum inter-ventriculaire. Après avoir contourné la pointe du cœur ces derniers convergent en formant le réseau de PURKINJE gauche.

I.1.1.2.2.2- La naissance de l'onde de dépolarisation

C'est dans le nœud sinusal que se crée la dépolarisation. Celle-ci naît spontanément à partir de cellules automatiques et se propage de cellules en cellules.

I.1.1.2.2.3- Transmission de la dépolarisation

I.1.1.2.2.3.1- A l'étage auriculaire

Partie du nœud sinusal, la dépolarisation va se transmettre à tout le myocarde auriculaire. La dépolarisation déclenche la contraction. Parvenue aux anneaux fibreux séparant le myocarde auriculaire du myocarde ventriculaire elle s'arrête sauf en un point, le nœud auriculo-ventriculaire. A ce niveau la dépolarisation est freinée, ce ralentissement implique que les ventricules se contracteront bien plus tard que les oreillettes. Le nœud de TAWARA franchi, l'onde de dépolarisation va s'engager dans des voies nodales spécifiques lui permettant d'envahir rapidement le myocarde ventriculaire.

I.1.1.2.2.3.2- A l'étage ventriculaire

La dépolarisation s'engage maintenant dans le faisceau de HIS. Depuis qu'elle est partie du nœud sinusal il s'est écoulé environ 100 ms. Elle atteint rapidement le point de division puis pénètre dans les branches du faisceau de HIS. A droite comme à gauche elle va suivre les voies nodales. Elle rejoint ensuite le réseau de PURKINJE pour gagner l'intimité du myocarde. La durée de la dépolarisation ventriculaire est de 60 à 80 ms.

I.1.1.2.2.4- La repolarisation

Comme nous l'avons vu précédemment il n'y a pas d'onde de repolarisation et, celle-ci est propre à chaque cellule. Au niveau auriculaire la repolarisation s'effectue rapidement avec un cheminement semblable à celui de la dépolarisation. En revanche, au niveau ventriculaire les cellules sous-endocardiques qui, bien qu'elles se soient dépolarisées les premières se repolarisent après les cellules sous-épicaudiques, les dernières à s'être dépolarisées.

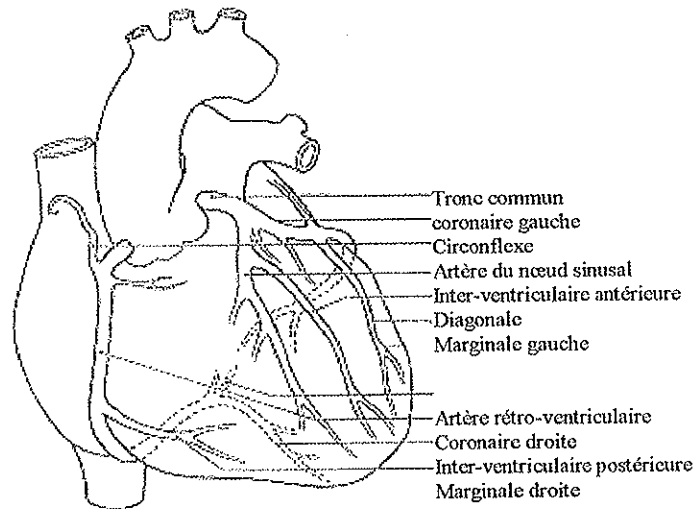
I.1.1.2.3- La circulation coronaire

Les artères coronaires initiales, au nombre de deux, partent directement de l'aorte en aval de la crosse.

La coronaire droite court sur la face postérieure du cœur dans le sillon auriculo-ventriculaire et donne naissance à l'artère inter-ventriculaire postérieure.

La coronaire gauche se divise rapidement sur la face antérieure du cœur donnant naissance à l'artère circonflexe et à l'artère inter-ventriculaire antérieure. De ces deux dernières partent les artères diagonales.

A partir de toutes ces artères précitées, naissent des branches qui s'enfoncent dans le tissu myocardique et, il faut noter qu'elles sont plus nombreuses au niveau du ventricule gauche du fait, à la fois de sa plus forte épaisseur pariétale ainsi que de sa plus grande activité. Ces artères coronaires sont représentées sur la figure 6.

Figure 6 : Les artères coronaires.

En ce qui concerne le réseau veineux, il contribue à former un gros vaisseau, le sinus coronaire, situé dans le sillon auriculo-ventriculaire postérieur et se déversant, directement dans l'oreillette droite. Parallèlement à ce sinus coronaire il existe d'autres veines se jetant également dans l'oreillette droite.

Ce système coronaire constitue un véritable faisceau nourricier pour le cœur. Il est le siège de nombreuses pathologies et notamment l'angor ou «angine de poitrine».

I.1.1.2.4- L'innervation cardiaque

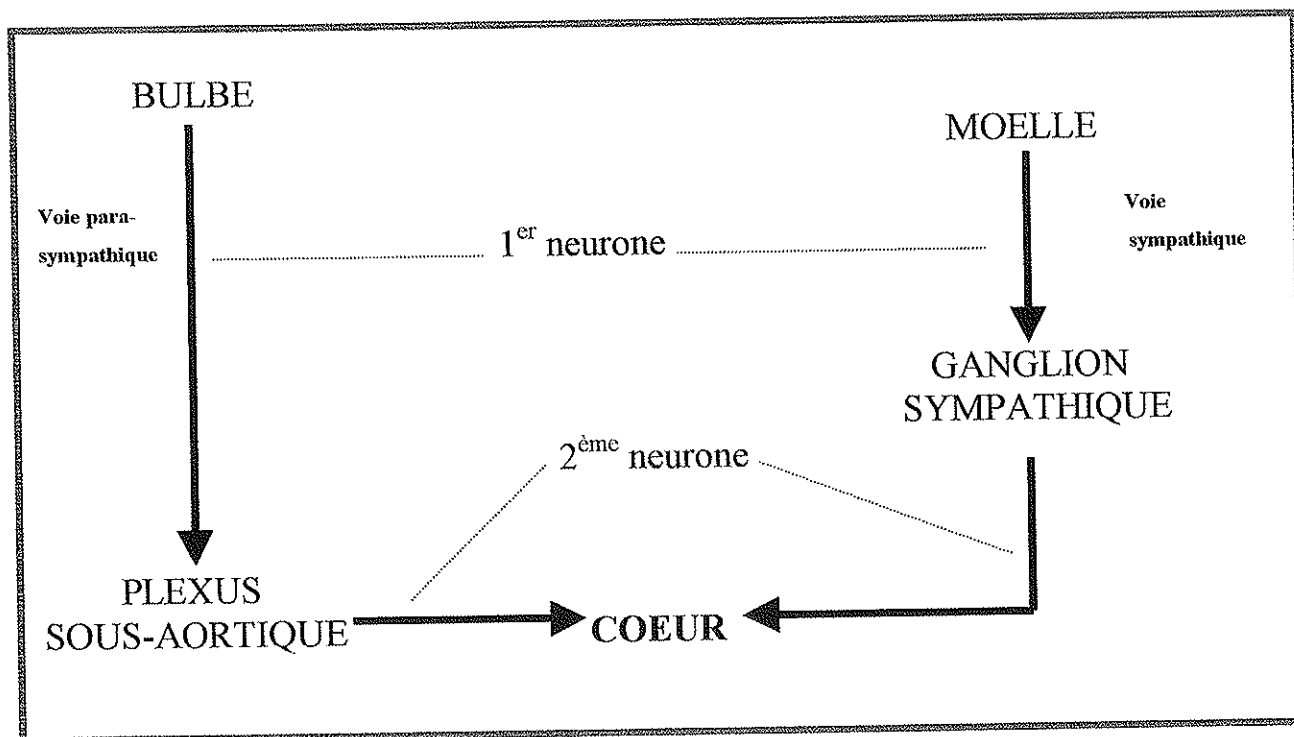
Le cœur est innervé par le système nerveux autonome (SNA). Cette innervation est représentée par deux systèmes s'opposant quant à leurs effets.

I.1.1.2.4.1- Le système nerveux parasympathique : pΣ

Cette voie est formée de deux neurones successifs. Les corps neuronaux initiaux sont situés dans les noyaux bulbaires des nerfs pneumogastriques (Xème paire de nerfs crâniens). Les fibres nerveuses qui en sont issues empruntent le trajet de ces nerfs pneumogastriques (nerfs vagues) puis, s'en détachent pour former un plexus nerveux situé dans la concavité de la crosse aortique. A ce niveau, les terminaisons axoniques de ces fibres s'articulent aux neurones périphériques. Les nouvelles fibres post-ganglionnaires s'enfoncent dans la masse myocardique mais, exclusivement

auriculaire. La figure 7 montre le schéma général des voies végétatives cardiaques avec à gauche, le système parasympathique et à droite le système sympathique.

Figure 7 : Schéma général des voies végétatives cardiaques.



I.1.1.2.4.2- Le système nerveux sympathique : Σ

Egalement constitué de deux neurones successifs, le corps du premier se trouvant au niveau de la moelle épinière entre les vertèbres dorsales D1 et D4, le second dans les ganglions sympathiques cervicaux. De là, les fibres, très nombreuses, se dirigent vers le myocarde. Ce système Σ innerve tout le myocarde.

I.1.1.2.5- La régulation nerveuse de l'activité cardiaque

Bien qu'étant automatique, le cœur est soumis au contrôle du SNA qui intervient, non pour créer, mais pour modifier l'activité de cet organe. Ce contrôle est double, accélérateur ou facilitateur d'une part, modérateur ou inhibiteur d'autre part.

I.1.1.2.5.1- Le contrôle cardio-modérateur

Il est réalisé par le système nerveux $p\Sigma$ représenté par les nerfs vagues ou pneumogastriques. Le neuromédiateur du neurone pré-ganglionnaire comme celui du neurone post-ganglionnaire est l'acétylcholine (Ach). L'antagoniste majeur de ce système est l'atropine, c'est donc un parasympholytique.

La section unilatérale du nerf vague n'a pas d'influence notable sur l'activité cardiaque, en revanche, la section bilatérale provoque une accélération relativement importante du cœur la fréquence passant, chez le sujet normal au repos, de 60 battements/minute à 120 battements/minute. Il faut donc déduire de cela que le système $p\Sigma$ exerce un tonus cardio-modérateur continu sur l'activité cardiaque et ce, même en l'absence de stimulation des nerfs pneumogastriques. Cette action freinatrice du vague sur la fréquence cardiaque est encore appelée effet chronotrope négatif.

Le système $p\Sigma$ diminue la conduction de l'onde de dépolarisation, c'est un effet dromotrope négatif ; de même il diminue l'excitabilité, c'est un effet bathmotrope négatif ; enfin, il provoque une baisse de la puissance contractile et a donc un effet inotrope négatif.

I.1.1.2.5.2- Le contrôle cardio-accélérateur

Ce contrôle est dû à la mise en jeu du système nerveux Σ . Les neurones post-ganglionnaires sont appelés nerfs cardiaques. Ce système Σ montre deux neuromédiateurs distincts contrairement au système $p\Sigma$ qui, nous l'avons vu n'en possède qu'un. L'Ach est le médiateur au niveau de la synapse ganglionnaire tandis que la noradrénaline (NA) est le médiateur de la synapse neuro-myocardique. La noradrénaline présente deux types de récepteurs, les récepteurs α (où nous discernons les α_1 -récepteurs et les α_2 -récepteurs) et les récepteurs β (où nous distinguons les β_1 -récepteurs et les β_2 -récepteurs). Au niveau du myocarde ce sont les β_1 -récepteurs qui prédominent.

La stimulation au niveau du ganglion Σ provoque :

- ◆ un effet chronotrope positif
- ◆ un effet inotrope positif
- ◆ un effet bathmotrope positif
- ◆ un effet dromotrope positif

I.1.1.2.5.3- Tableau récapitulatif

Tableau 2 : Action des systèmes Σ et $p\Sigma$ sur les différentes propriétés des cellules cardiaques.

	Actions du Σ	Actions du $p\Sigma$
Contractilité (inotrope)	+	-
Fréquence (chronotrope)	+	-
Conductivité (dromotrope)	+	-
Excitabilité (bathmotrope)	+	-

I.1.1.2.6- La circulation intracardiaque

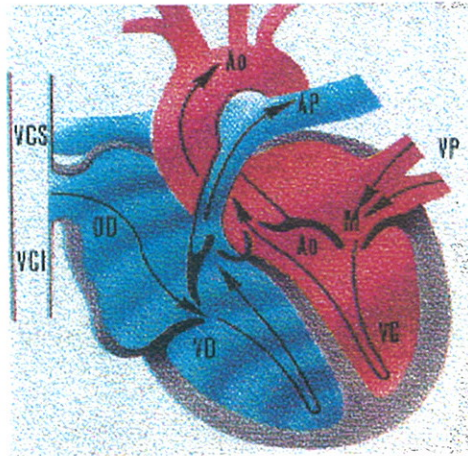
La circulation sanguine cardiaque se compose de deux systèmes distincts :

◆ Le cœur envoie aux poumons, par les artères pulmonaires, le sang veineux contenu dans le ventricule droit. Après avoir traversé les capillaires pulmonaires, où il libère son gaz carbonique (CO_2) et se charge en oxygène (O_2), le sang est ramené par les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche : c'est le cycle de la petite circulation.

◆ Une fois dans l'oreillette gauche, le sang va passer dans le ventricule gauche via la valvule mitrale puis il sera envoyé vers l'aorte et ses branches. Il va alors traverser le réseau capillaire où il cède aux tissus une partie de son O_2 et se charge en CO_2 puis il est ramené par le réseau veineux jusqu'aux veines caves inférieure et supérieure et de là, pénètre dans l'oreillette droite : c'est le cycle de la grande circulation. Passé de l'oreillette droite au ventricule droit via la valvule tricuspide le sang est éjecté vers les poumons et le cycle recommence.

Il est important de remarquer qu'au niveau de la petite circulation le sang oxygéné circule dans des veines et le sang carboniqué circule dans des artères tandis que dans la grande circulation c'est le processus inverse qui se produit.

Figure 8 : La circulation sanguine intracardiaque.



VCS : veine cave supérieure

VCI : veine cave inférieure

T : valvule tricuspide

VD : ventricule droit

AP : artère pulmonaire

M : valvule mitrale

Ao : aorte

VP : veines pulmonaires

I.1.1.2.7- Le cycle cardiaque

Les cycles cardiaques identiques les uns aux autres se succèdent sans interruption entre eux. Chez un sujet sain et au repos, le nombre de cycles par minute ou fréquence cardiaque est d'environ 60 à 70 battements par minute. Une augmentation de cette fréquence (émotion, activité musculaire...) est appelée une tachycardie (la fréquence cardiaque maximale est de l'ordre de 200/minute chez un sujet sain de 20 ans). A l'inverse, une diminution de la fréquence cardiaque (sommeil, sportif...) est une bradycardie.

Décrire le fonctionnement cardiaque revient donc à décrire les différents phénomènes successifs qui constituent le cycle cardiaque. Ceux-ci correspondent soit à des phases d'activité (contraction) dites systoles, soit à des phases de repos (décontraction ou relaxation) dites diastoles. Les oreillettes droite et gauche se contractent pratiquement toujours en même temps ; il en est de même pour les deux ventricules. Cependant, contraction auriculaire et contraction ventriculaire présentent un décalage chronologique.

La systole auriculaire est le premier phénomène mécanique du cycle cardiaque, elle dure $1/5^{\text{ème}}$ du cycle. La systole ventriculaire lui fait suite et dure $2/5^{\text{ème}}$ du cycle. Les $2/5^{\text{ème}}$ restant correspondent donc à une phase de repos de toutes les structures cardiaques : c'est la diastole

générale. Nous remarquons que les oreillettes sont au repos non seulement durant la diastole générale mais aussi pendant la systole ventriculaire soit pendant les 4/5^{ème} du cycle. Les ventricules quant à eux sont en repos durant la diastole générale mais aussi pendant la systole auriculaire soit durant les 3/5^{ème} du cycle.

Au cours du cycle cardiaque le cœur émet deux bruits B1 et B2 audibles à l'auscultation. B1 est contemporain du début de la systole ventriculaire, B2 marque la fin de celle-ci. L'intervalle B1-B2 appelé petit silence recouvre une grande partie de la systole ventriculaire tandis que l'intervalle entre B2 et le B1 du cycle suivant (le grand silence) recouvre la diastole ventriculaire.

I.1.1.2.7.1- La systole ou phase de contraction

Au moment où va commencer la contraction du myocarde ventriculaire, celui-ci est à l'extrême fin de sa période de relaxation, dite télédiastole. Les ventricules sont alors remplis de sang au maximum de leur capacité (environ 150 ml). C'est le volume télédiastolique. La pression dans la cavité ventriculaire est basse, de l'ordre de 8mmHg environ. Elle correspond à la pré-charge ventriculaire et, est le reflet de la contrainte que supporte le ventricule juste avant l'instant où il va entrer en contraction.

La systole se divise en deux phases :

I.1.1.2.7.1.1- Une phase isovolumique

L'arrivée de l'onde de dépolarisation déclenche la contraction du myocarde ventriculaire ce qui implique immédiatement une augmentation de pression du sang contenu dans la cavité. C'est la différence de pression qui est ainsi créée qui permet la fermeture de la valvule mitrale. A cet instant du cycle les valves sigmoïdes de l'aorte sont encore fermées. Le sang étant un fluide incompressible le volume du ventricule ne peut changer, cela signifie que la contraction des fibres myocardiques s'effectue sans que celles-ci ne puissent diminuer de longueur, il s'agit donc d'une contraction isovolumique. Il en résulte que cette mise en tension des parois ventriculaires provoque une augmentation de pression intra-ventriculaire. Cette pression va finir par atteindre le niveau de celle régnant dans l'aorte de l'autre côté des sigmoïdes et qui correspond à la minimale de la pression artérielle. Cette pression contre laquelle doit lutter le ventricule avant de pouvoir se vider de son sang est la post-charge. Elle est directement en relation avec l'élasticité des gros troncs artériels et

avec les résistances vasculaires. Normalement elle est de 70 mmHg mais elle augmente en cas d'hypertension artérielle.

I.1.1.2.7.1.2- Une phase d'éjection

La contraction se poursuivant, la pression dans le ventricule tend à devenir supérieure à celle qui règne dans l'aorte, c'est à dire la post-charge. La différence de pression qui s'établit de part et d'autre des valves sigmoïdes provoque leur ouverture marquant ainsi le début de la phase d'éjection. Dès l'ouverture, le sang est propulsé dans l'aorte. La pression continue à croître pendant la phase d'éjection. La valeur maximale qu'elle atteint est de l'ordre de 120 mmHg chez le sujet normal au repos. C'est cette valeur que l'on retrouve au niveau des grosses artères. La différence de pression qui se crée alors entre aorte et ventricule va contribuer à la fermeture des sigmoïdes. La phase d'éjection de l'ouverture à la fermeture des valves sigmoïdes dure environ 220 ms.

I.1.1.2.7.2- La diastole ventriculaire

I.1.1.2.7.2.1- La phase isovolumique

La valvule sigmoïde vient de se fermer et la valvule mitrale est encore close. De ce fait, la relaxation du ventricule s'effectue sans que son volume ne puisse changer, c'est la phase de relaxation isovolumique. La pression chutant brutalement, elle atteint très vite le niveau de celle qui règne dans l'oreillette (4 à 5 mmHg). Cette différence de pression provoque l'ouverture de la valvule mitrale et, commence alors le remplissage ventriculaire.

I.1.1.2.7.2.2- La phase de remplissage

Nous distinguerons trois étapes dans cette phase de remplissage.

◆ Une phase de remplissage rapide.

L'ouverture de la valvule mitrale crée un brusque appel de sang et celui-ci pénètre rapidement dans le ventricule. En 200 ms la majeure partie du remplissage est effectuée.

◆ Une phase intermédiaire.

La valvule mitrale a tendance à se refermer du fait de l'égalité des pressions entre oreillette et ventricule. Le remplissage du ventricule se poursuit à faible débit. C'est le remplissage lent.

◆ Un remplissage terminal.

Il correspond à la systole auriculaire. L'oreillette en se contractant fait augmenter de façon transitoire le débit de remplissage du ventricule. La pression atteint la valeur de pré-charge (8 mmHg), le cœur est de nouveau en télédiastole. Un nouveau cycle va commencer.

I.1.1.3- Conclusion

Il est une notion essentielle à laquelle nous n'avons volontairement pas fait allusion car nous préférons la définir en même temps que la pression artérielle, c'est le débit cardiaque.

Après ces rappels sur le cœur nous allons procéder à l'examen de la circulation sanguine.

I.1.2- LA CIRCULATION SANGUINE

La circulation sanguine se divise en plusieurs parties :

- ◆ La circulation artérielle,
- ◆ La circulation capillaire,
- ◆ La circulation veineuse,
- ◆ La circulation lymphatique.

En fait, nous ne décrirons, bien que de façon succincte, que la circulation artérielle dans la mesure où c'est à ce niveau que la pression artérielle est relevée. Cependant, nous définirons quand même les trois autres types de circulations.

I.1.2.1 La circulation capillaire

Elle est située à la jonction entre les systèmes artériel et veineux. Les capillaires sont des vaisseaux microscopiques dépourvus de fibres musculaires lisses s'intercalant entre artérioles et veinules. C'est au niveau de ce réseau que s'effectuent les échanges entre le plasma et le milieu interstitiel dans lequel baignent les cellules. Ces échanges sont de différents ordres :

◆ Transfert d'eau et de solutés

- par filtration-réabsorption selon un gradient de pression
- par diffusion selon un gradient de concentration

◆ Transfert de gaz

C'est le lieu d'échange d'O₂ et de CO₂. Le sang capillaire se décharge de son O₂ et se charge en CO₂ selon un gradient de pression (ce sont les différences de pressions partielles PaO₂ et PaCO₂ de part et d'autre du capillaire qui règlent ces échanges).

◆ Transfert de chaleur

Les cellules transmettent leur chaleur au sang qui va l'éliminer au niveau de la peau et des voies respiratoires. Donc le sang veineux à une température plus élevée que le sang artériel.

I.1.2.2- La circulation veineuse

Les veines ont pour rôle, dans la grande circulation, de ramener le sang des organes jusqu'au cœur, plus précisément des capillaires à l'oreillette droite. Ces veines constituent la circulation de retour. Elle présente deux caractéristiques :

- ◆ Elle est toute entière à basse pression (25mmHg chez le sujet en décubitus)
- ◆ Le volume de sang qu'elle contient est de l'ordre des 2/3 aux 3/4 du volume de sang total, c'est une circulation capacitive.

I.1.2.3- La circulation lymphatique

Comme la précédente, la circulation lymphatique est une circulation de retour. Les vaisseaux lymphatiques ne sont pas connectés aux vaisseaux sanguins. Ces vaisseaux drainent la lymphe qui est un liquide dont la concentration ionique avoisine celle du plasma. Cependant, elle est plus pauvre en protéines mais sa concentration protéique est très variable (de 2.5g/l au niveau de la cheville à 60g/l au niveau du foie). La lymphe se forme à partir du liquide interstitiel lequel est lui-même un ultra-filtrat du plasma.

La lymphe a pour rôle de récupérer les protéines qui auraient pu quitter la circulation sanguine au niveau capillaire. Elle contrôle par ce biais la pression oncotique du milieu interstitiel et donc l'état d'hydratation du milieu interstitiel (extracellulaire).

Elle joue également un rôle dans la récupération et le drainage d'éléments figurés tels que globules, cellules, agents pathogènes qui auraient pu pénétrer dans le milieu intérieur.

Elle a, en revanche, un rôle péjoratif car elle permet la dissémination des cellules cancéreuses et favorise donc les cancers métastatiques.

I.1.2.4- La circulation artérielle

I.1.2.4.1- Caractères généraux

Elle assure la propagation du sang depuis son éjection par le ventricule gauche jusqu'au réseau capillaire. C'est la circulation nourricière de l'organisme tout entier.

La pression du sang est élevée dans la circulation artérielle, de l'ordre de 80 à 100mmHg. Cette circulation est dite résistive car, à son extrémité, les résistances qu'elle oppose au passage du sang sont grandes.

Cette circulation prend naissance au niveau du ventricule gauche qui est séparé de l'aorte par les valves sigmoïdes. A partir de l'aorte naissent toutes les autres artères par ramifications. Au fur et à mesure de ces ramifications le calibre des artères diminue.

I.1.2.4.2- Aspects morphologiques

I.1.2.4.2.1- Anatomie d'une artère

La paroi artérielle est constituée de plusieurs tuniques.

I.1.2.4.2.1.1- L'intima

C'est la couche la plus interne de la paroi. Elle est formée d'une assise de cellules laissant passer dans des conditions physiologiques de petites molécules et stoppant les grosses : c'est l'endothélium. Celui-ci repose sur une membrane basale entourée d'une couche de cellules musculaires lisses.

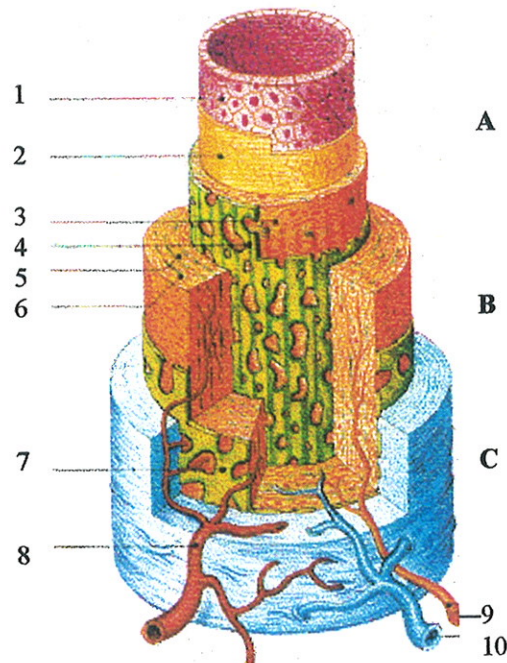
I.1.2.4.2.1.2- La média

C'est la couche centrale formée de lames élastiques concentriques entre lesquelles se trouvent des cellules musculaires lisses, des fibres ainsi que la substance interstitielle. La média est séparée de l'intima par une limitante élastique interne.

I.1.2.4.2.1.3- L'adventice

C'est la tunique externe. Elle est séparée de la média par une limitante élastique externe. Elle est formée d'un tissu conjonctif contenant les vasa-vasorum (vaisseaux nourriciers de l'artère).

Figure 9 : Structure de la paroi artérielle



1 : endothélium ; 2 : membrane basale ; 3 : cellules musculaires lisses ; 4 : limitante élastique interne ; 5 : muscle lisse ; 6 : fibres élastiques ; 7 : limitante élastique externe ; 8 : artériole ; 9 : veinule ; 10 : nerf sympathique.

I.1.2.4.2.1.4- La fibre musculaire lisse

La fibre musculaire lisse est une cellule longue de 20 à 500 μm et d'une largeur de 5 à 20 μm , beaucoup plus petite que la fibre musculaire striée squelettique qui peut atteindre 15 cm de longueur. Cette cellule musculaire lisse a la forme d'un fuseau à extrémités effilées.

La fibre lisse présente :

- un cytoplasme, le sarcoplasme, dépourvu de myoglobine ;

- un noyau unique, alors que la fibre striée contient, rappelons-le, de nombreux noyaux organisés en un syncytium ;

- enfin, le cytoplasme présente aussi des myofibrilles homogènes dépourvues de toute striation. Il n'y a pas de présence de disques sombres ni de bandes claires.

La fibre musculaire lisse obéit à quatre propriétés que sont l'élasticité, la tonicité, l'excitabilité et la contractilité comme la fibre striée. Néanmoins sa contraction est plus lente mais elle est plus puissante.

La répartition des fibres élastiques et des fibres musculaires varie selon la taille du vaisseau. Les artères de gros calibre c'est à dire, d'un diamètre de plus de 7mm sont principalement élastiques et peu musculaires tandis que celles ayant un diamètre compris entre 2 et 7mm sont constituées de nombreuses fibres musculaires.

I.1.2.4.2.2- Innervation et vasomotricité

Les fibres musculaires vasculaires reçoivent une riche innervation exclusivement par le système nerveux autonome qui, pour la plupart des vaisseaux est de type adrénergique, le neuromédiateur ganglionnaire étant la noradrénaline (NA). Cette innervation est à la base d'une propriété fondamentale des artères et surtout des artérioles, la vasomotricité. Les récepteurs en cause sont surtout des récepteurs de type α . Leur stimulation provoque une contraction des fibres musculaires avec pour résultat une diminution du calibre des vaisseaux, c'est la vasoconstriction. Le phénomène inverse peut être obtenu par suppression de la vasoconstriction, c'est la vasodilatation.

La paroi artérielle possède également des récepteurs β -adrénergiques dont la stimulation provoque une vasodilatation.

Au niveau des muscles squelettiques, le système sympathique qui en innerve les artères et artérioles présente la particularité de comporter des fibres cholinergiques en plus des nombreuses fibres adrénergiques habituelles. Cette innervation particulière permet aux vaisseaux des muscles squelettiques d'entrer en vasodilatation au cours de l'effort musculaire ce qui augmente l'oxygénation des tissus.

I.1.2.4.3- Rôles de la circulation artérielle

Le rôle fondamental de la circulation artérielle est d'apporter aux organes les nutriments et l'oxygène nécessaires, ce qui correspond à un certain débit de sang. De plus, la pression moyenne sous laquelle ce débit est apporté doit être relativement élevée afin que puissent se faire les

échanges sang-tissu. Cependant, les différents organes n'ont pas les mêmes besoins et, pour un organe donné, les besoins peuvent varier dans le temps. La distribution du sang aux organes doit pouvoir s'y adapter.

I.1.2.4.3.1- Transport du sang

Grâce à leur élasticité, les artères, surtout les plus grosses, permettent un meilleur écoulement du sang en amortissant les fortes pulsations engendrées par l'activité ventriculaire. En effet, durant le cycle cardiaque l'amplitude des variations de pression dans le ventricule gauche est proche de 120mmHg alors qu'elle n'est que de 50mmHg au maximum dans l'aorte. Au moment de l'arrivée dans l'aorte du volume sanguin éjecté par le ventricule gauche, les parois de ce vaisseau et des principales artères qui en partent sont distendues et, leur élasticité est ainsi sollicitée. A l'instant où le ventricule se relâche, l'énergie est restituée : la paroi artérielle tend à reprendre sa position initiale en maintenant le sang sous une certaine pression. Du même coup cette pression ferme les valvules sigmoïdes, séparant le ventricule gauche de l'aorte jusqu'à l'éjection suivante.

I.1.2.4.3.2- Distribution sélective du sang

Les besoins en oxygène varient fortement d'un organe à l'autre et, pour un organe donné, selon qu'il est en activité ou au repos (c'est le cas notamment du muscle squelettique). Le tableau 3 ci-après montre la différence de débit cardiaque au niveau de divers organes selon qu'ils sont au repos ou en activité.

Tableau 3 : Répartition du débit cardiaque dans les circulations régionales chez le sujet jeune en conditions basales avec un débit cardiaque de 5.5l/min.

Organes	Poids (g)	Débit sanguin (ml/min)	Débit et vasodilatation maximale locale (ml/min)
Cerveau	1400	750	1500
Cœur	300	250	1200
Foie	1500	450	2250
Tube digestif	2500	850	3150
Reins	300	1200	1500
Muscles squelettiques	35000	1000	20000
Peau	2000	200	4000
Os et autres tissus	27000	800	4000

Comme l'extraction de l'oxygène à partir du sang artériel ne peut varier que dans une faible proportion (car elle est liée à la PaO_2), l'augmentation de l'apport en O_2 ne peut se faire que par une augmentation corrélative du débit sanguin. C'est le rôle des petits vaisseaux qui, par le jeu des résistances vasculaires, vont pouvoir augmenter leur rayon permettant ainsi une augmentation du débit sanguin (nous expliquerons ce phénomène dans le chapitre suivant consacré à la pression artérielle).

Au repos, certains organes dont les besoins en O_2 sont déjà élevés (cerveau, myocarde...) ont des résistances vasculaires basses. A l'inverse, d'autres organes dont l'activité métabolique est modeste (viscères, muscles...) sont en état de vasoconstriction. Nous pouvons, lors de la mise en activité, montrer trois niveaux caractéristiques de réponses :

- ◆ L'organe est de faible volume : l'abaissement des résistances vasculaires dans son territoire, réalisée par une vasodilatation localisée, permet un détournement du sang vers cet organe, sans que cela n'ait une influence néfaste sur les autres organes.

- ◆ L'organe représente un fort volume : c'est le cas de la mise en activité de grands groupes musculaires. L'importante vasodilatation qui se produit entraîne vers eux un important afflux de sang. Ceci se passe aux dépens d'autres territoires vasculaires et, c'est souvent le territoire mésentérique qui est lésé par ce détournement du flux sanguin (ceci explique pourquoi il convient d'éviter de faire du sport lors de la digestion).

♦ A un degré supérieur, cette nouvelle distribution reste insuffisante pour assurer les besoins de ces organes en activité et, dans ce cas c'est le cœur lui-même qui va augmenter son débit et se mettre alors en tachycardie.

Tout ceci nous montre que la circulation artérielle est profondément intégrée dans l'ensemble de l'activité cardio-vasculaire et, que les adaptations (ou régulations) affectent nécessairement l'ensemble du système cœur-vaisseau.

I.1.2.4.4-conclusion

Après ce bref rappel sur les différentes circulations envisageons maintenant de définir la pression artérielle qui est une grandeur physiologique incontournable lors de toute consultation médicale. Nous étudierons également sa physiologie et surtout, sa pathologie.

I.2- PHYSIOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE

I.2.1- RAPPELS D'HEMODYNAMIQUE

I.2.1.1- Le fluide circulant

I.2.1.1.1- Le sang

Le sang n'est pas véritablement un fluide, c'est une structure composite formée pour 50% environ d'un fluide de base, le plasma, dans lequel se trouvent en suspension des éléments solides cellulaires dont les hématies représentent la quasi-totalité en volume et, jouent de ce fait le rôle fondamental quant à la mécanique circulatoire.

Cependant, en pratique le sang est considéré comme un fluide.

I.2.1.1.2- Fluides Newtoniens. Fluides non-Newtoniens

Il existe deux types de fluides, les Newtoniens et les non-Newtoniens. La différence tient à la variabilité ou non de la viscosité du fluide lorsqu'une déformation (ou contrainte de cisaillement

ε) lui est imposée. Cette contrainte de cisaillement ε permet au fluide de se déplacer à une certaine vitesse de cisaillement γ .

La viscosité dynamique du fluide η se définit comme étant le rapport ε / γ . L'unité de viscosité est la poise ou le Pascal-seconde (Pa.s).

Un liquide Newtonien se caractérise par un rapport ε / γ linéaire c'est à dire une viscosité constante quelle que soit la contrainte à laquelle est soumis le fluide. Dans le cas contraire le fluide est dit non-Newtonien.

I.2.1.1.3- La viscosité sanguine

Le plasma se comporte comme un fluide Newtonien, sa viscosité est constante, de l'ordre de 1.6 mPa.s. En revanche, le sang total se comporte de façon plus complexe car sa viscosité varie avec :

- ◆ La température
- ◆ La vitesse de cisaillement
- ◆ L'hématocrite

Plus la vitesse augmente, plus la viscosité diminue ce qui donne au sang un comportement de type rhéo-fluidifiant. Ceci est dû au fait que les hématies sont, à faible vitesse d'écoulement, organisées en rouleaux augmentant ainsi la viscosité du sang et, à forte vitesse ces rouleaux se désagrègent.

L'augmentation de l'hématocrite entraîne une augmentation de la viscosité de façon non linéaire. Cependant il est admis que le sang total, pour un hématocrite moyen de 40 à 60%, aux vitesses de cisaillement habituelles et à 37°C est constante.

I.2.1.2- Ecoulement des fluides idéaux

I.2.1.2.1- Lois fondamentales

Si nous considérons un fluide idéal s'écoulant de manière unidimensionnelle dans un tube, cet écoulement obéit à des lois fondamentales.

I.2.1.2.1.1- Loi de conservation de masse

En tout point de l'écoulement, le nombre de molécules qui circulent par unité de temps (le débit massique) est constant. Ceci est donné par la relation suivante :

$$\rho.S.U = \text{constante}$$

ρ : masse volumique du fluide

S : section du tube

U : vitesse du fluide

I.2.1.2.1.2- Loi de conservation de l'énergie

C'est la loi de BERNOULLI. Elle établit que, quel que soit le point du courant, la somme :

$$E_c + E_{pr} + E_p = \text{constante}$$

$E_c = 1/2 \rho U^2$: c'est l'énergie cinétique du fluide.

$E_{pr} = P$: c'est l'énergie de pression c'est à dire la pression que le fluide exerce sur la paroi du tube.

$E_p = \rho g z$: c'est l'énergie potentielle du fluide, elle résulte de la force de pesanteur.

Avec : - g : accélération de la pesanteur

- z : hauteur de chute. En fait $z = h \cos \alpha$ avec h pour hauteur de chute du fluide, α est l'angle que fait l'axe de chute avec la verticale.

Donc nous avons la relation suivante :

$$1/2 \rho U^2 + P + \rho g z = \text{constante}$$

I.2.1.2.2- Effet VENTURI

Lorsque sur un tube horizontal, existe un rétrécissement, la vitesse du fluide est augmentée au niveau de ce rétrécissement (relation vitesse-diamètre) tandis que sa pression diminue (relation pression-diamètre). C'est l'effet VENTURI.

I.2.1.2.2.1- Relation vitesse-diamètre

Cette relation découle du principe de conservation de masse, qui implique que le débit massique au niveau du rétrécissement [2] est le même qu'en amont [1]. Nous avons donc l'équation suivante :

$$\rho S_1 U_1^2 = \rho S_2 U_2^2$$

Or, ρ est constant donc, toute variation de section S implique une variation inverse de la vitesse. La section étant fonction du carré du rayon (en effet $S = \pi r^2$) donc la vitesse varie en fonction du carré du rayon.

I.2.1.2.2.2- Relation pression-diamètre

Cette relation découle de la loi de BERNOUILLI :

$$1/2\rho U_1^2 + P_1 + \rho g z_1 = 1/2\rho U_2^2 + P_2 + \rho g z_2$$

Supposons que le tube soit horizontal, alors $z_1 = z_2$, l'équation devient

$$1/2\rho U_1^2 + P_1 = 1/2\rho U_2^2 + P_2$$

Donc,
$$P_1 - P_2 = 1/2\rho.(U_2^2 - U_1^2)$$

Ceci démontre qu'au niveau d'un rétrécissement l'augmentation de la vitesse s'accompagne d'une diminution de pression. En effet, si $U_2 > U_1$, le rapport $1/2\rho.(U_2^2 - U_1^2) > 0$ donc $P_1 - P_2 > 0$, d'où $P_1 > P_2$.

Cette relation trouve une application en cardiologie car elle permet d'exprimer le degré d'une sténose en termes de dépression.

I.2.1.3- Ecoulement des fluides visqueux

I.2.1.3.1- Dans un tube de section constante

Lorsque le fluide est visqueux, c'est le cas général, la loi de conservation de l'énergie n'est plus directement applicable. En effet, les forces de friction du fluide sur les parois du tube entraînent une perte d'énergie ou perte de charge P_c . Soit E_1 l'énergie totale en un point 1 et E_2 l'énergie totale en un point 2 du tube, nous avons

$$P_c = E_1 - E_2$$

Si le tube a un diamètre constant et qu'il soit à l'horizontale, il vient :

$$P_c = P_1 - P_2$$

I.2.1.3.2- En cas de rétrécissement

S'il existe un rétrécissement, la perte de charge s'accroît brusquement mais le phénomène de VENTURI se manifeste également et interfère avec la diminution progressive de la pression.

I.2.1.4- Modalités de l'écoulement

I.2.1.4.1- L'écoulement laminaire

Lors de l'écoulement laminaire dans un tube rond, tout se passe comme si les différentes couches cylindriques du fluide glissaient sans déformation l'une par rapport à l'autre. A une certaine distance du point de départ de l'écoulement du fluide toutes les couches ne se déplacent plus à la même vitesse du fait des frottements des couches proches de la paroi. La vitesse est maximale au centre du tube et minimale au niveau des parois. Elle est exprimée par la relation :

$$U_x = U_{\max} \cdot (1 - (x/r)^2)$$

U_x = vitesse en un point x

x = distance entre le point x et le centre du tube

U_{\max} = vitesse maximale au centre du tube

r = rayon du tube

En ce qui concerne la vitesse moyenne ou vitesse de débit, elle correspond à la moitié de la vitesse maximale.

Le plus souvent, le sang s'écoule de façon laminaire. Cet écoulement ne requiert que peu d'énergie.

I.2.1.4.2- L'écoulement turbulent

Lorsque l'écoulement laminaire perd sa régularité, il devient turbulent. Dans ce type d'écoulement, les vitesses prennent des valeurs variées non seulement dans la tranche de section du tube mais, à un même endroit d'un instant à l'autre. Dans certaines zones l'écoulement peut avoir lieu à contre-courant.

Un tel type d'écoulement nécessite plus d'énergie que le laminaire, il soumet les parois à des contraintes mécaniques plus importantes et est générateur de phénomènes vibratoires.

I.2.1.4.3- Nombre de REYNOLDS

La nature d'un écoulement, laminaire ou turbulent, dépend de plusieurs facteurs qui peuvent se regrouper sous forme d'un rapport : le nombre de REYNOLDS R_e

$$R_e = U.d/v$$

U = vitesse moyenne de l'écoulement

d = diamètre du vaisseau

v = viscosité du fluide

Lorsque ce nombre R_e est bas l'écoulement est laminaire, s'il est élevé, l'écoulement est turbulent. La limite entre les deux se situe pour une valeur comprise entre 2000 et 2500. Dans l'aorte, la plus grosse artère, le flux reste laminaire car ce nombre de REYNOLDS ne dépasse guère 2000.

En pathologie, l'écoulement du sang tendra à devenir turbulent si la vitesse augmente ou si la viscosité du sang diminue.

I.2.1.4.4- Mesure de l'écoulement

Elle est réalisée grâce à un appareil sophistiqué, le DOPPLER. Il permet la détermination en continu de la vitesse du sang en des points choisis, soit au niveau des vaisseaux soit au niveau du cœur.

I.2.1.5- Les grandeurs hémodynamiques fondamentales

Elles sont au nombre de trois, la pression, le débit et les résistances vasculaires.

I.2.1.5.1- La pression

La pression qui est mesurée dans un vaisseau, par exemple une artère, est la somme de plusieurs composantes fondamentales.

I.2.1.5.1.1- La pression mécanique

Lorsque l'organisme est en position horizontale, on peut admettre que la pression hydrostatique est la même en tout point du système circulatoire, elle n'intervient pas dans l'écoulement du sang, elle peut alors être négligée.

La pression proprement dite est la somme de deux composantes : la pression de remplissage et la pression due à l'activité de la pompe cardiaque. En fait, la pression de remplissage qui correspond à celle que tout fluide exerce sur les parois est elle aussi négligeable. Donc, la pression telle qu'elle existe dans le cœur et les vaisseaux représente celle qui est due à la pompe cardiaque.

I.2.1.5.1.2- La pression cinétique ou d'accélération

Au moment de l'éjection ventriculaire, le sang est brusquement accéléré, il en résulte que la pression est alors augmentée d'une valeur qui est en rapport avec l'accélération. Cependant, cette composante est souvent négligée car elle ne se manifeste nettement qu'au niveau de la première partie de l'aorte.

I.2.1.5.1.3- La pression hydrostatique

Elle est due à la force de pesanteur et donnée par la relation :

$$P_{\text{hyd}} = \rho \cdot g \cdot h \cdot \cos a$$

ρ = masse volumique du sang

g = accélération de la pesanteur

h = hauteur au point considéré, la référence étant prise au niveau cardiaque

a = angle entre le grand axe du corps et la vertical. En orthostatisme, $\cos a = 1$.

Donc en orthostatisme, la pression hydrostatique est négative dans les territoires supra-cardiaques et positive dans les territoires infra-cardiaques.

I.2.1.5.1.4- La pression motrice

Ce qui permet l'écoulement du sang d'un point à un autre, c'est l'existence entre ces deux points d'une différence d'énergie. Mais, seule la pression proprement dite ou plus exactement la différence de pression entre deux points est en cause dans le déplacement. C'est cette différence qui est appelée pression motrice.

I.2.1.5.1.5- Pression intravasculaire et pression transmurale

La pression intravasculaire est la somme de toutes les composantes précitées. Elle tend à distendre les parois vasculaires, en revanche, les organes périvasculaires exercent une pression sur le vaisseau et tendent à l'écraser.

La pression transmurale est la différence entre pression intravasculaire et pression extravasculaire. C'est elle qui détermine le degré de contrainte à laquelle sont soumis les vaisseaux.

I.2.1.5.2- Le débit

Deux grandeurs caractérisent l'efficacité d'une pompe : la quantité de fluide qu'elle éjecte à chaque cycle et la pression sous laquelle ce fluide est émis. C'est le cas du cœur et plus exactement des ventricules.

Lors de sa contraction, le ventricule éjecte un certain volume de sang appelé volume d'éjection systolique V_s ; au bout d'une minute, le volume total éjecté est donné par la relation suivante :

$$Q = FC \cdot V_s$$

Où, FC est la fréquence cardiaque en nombre de contractions par minute.

Le débit est donc, avec la pression, l'un des deux éléments qui résultent de l'activité ventriculaire. Les deux ventricules étant placés en série, le débit du ventricule gauche et celui du ventricule droit doivent être strictement égaux. De même, circulation systémique et circulation pulmonaire sont traversées par le même débit cardiaque.

Le débit cardiaque est généralement exprimé en litres par minutes (l/min). Comme il varie en fonction de la taille et du poids du sujet, il est souvent rapporté au m² de surface corporelle et prend alors le nom d'index cardiaque.

I.2.1.5.3- Les résistances vasculaires

La perte de charge qui se produit dans tout élément de la circulation est due au fait que le sang et les vaisseaux opposent des résistances à l'écoulement sanguin, résistances qu'en définitive le cœur devra vaincre.

I.2.1.5.3.1- La loi de POISEUILLE

Il existe une relation entre la pression P, le débit Q et les résistances vasculaires R qui a été établie par POISEUILLE et portant son nom depuis.

$$P = Q.R$$

I.2.1.5.3.2- Composantes des résistances vasculaires

Les résistances qui s'opposent à l'écoulement du sang sont de deux ordres. Elles tiennent d'une part à la viscosité du sang lui-même et d'autre part au calibre des vaisseaux.

L'expression des résistances vasculaires est donnée par la relation :

$$R = 8.L.\eta/\pi.r^4$$

L = constante donnée, en rapport avec la longueur du vaisseau

η = viscosité du sang

r = rayon du vaisseau

Cette expression montre que les résistances varient de façon inversement proportionnelle à la puissance quatre du rayon c'est à dire qu'elles peuvent varier considérablement.

I.2.1.6- La tension artérielle

Lorsqu'un fluide est contenu dans une cavité élastique étanche, ce fluide, par sa pression, exerce sur les parois de son contenant une certaine contrainte mécanique appelée tension. Si la cavité est ouverte accidentellement, cette tension tend à écarter les lèvres de l'ouverture. Elle correspond donc à une force qui s'exerce par unité de longueur, elle est exprimée en Pascal par mètre (Pa/m) ou en dyne/cm. Cette tension T, dans la circulation sanguine, est le produit de la pression sanguine P par le rayon r du vaisseau.

$$T = P.r$$

En pratique clinique, une regrettable assimilation a conduit à la confusion entre pression et tension : en effet nous parlons de «tension» artérielle, «d'hypertension» artérielle alors que nous devrions parler de pression artérielle et d'hyperpression artérielle.

I.2.2- DETERMINATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

I.2.2.1- Définition de la pression artérielle

Comme nous l'avons vu précédemment, la pression artérielle P est égale au produit du débit cardiaque Q par les résistances vasculaires R. Le débit est lui-même le produit de la fréquence cardiaque FC par le volume d'éjection systolique V_s .

$$P = Q . R = FC . V_s . R$$

La pression P est exprimée en mmHg.

Les valeurs normales et pathologiques sont données par les nouvelles recommandations du Joint National Committee VI pour la détermination et le traitement de l'hypertension artérielle (4). Ces valeurs optimales sont regroupées dans le tableau 4 dressé par J.M. MALLION (5)

Tableau 4 : Joint national committee VI, 1997 classification de la pression artérielle pour les adultes de dix-huit ans et plus.

Catégorie	Systolique (mmHg)		Diastolique (mmHg)
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	< 130	et	< 85
Normale haute	130-139	ou	85-89
Hypertension			
Niveau 1	140-159	ou	90-99
Niveau 2	160-179	ou	100-109
Niveau 3	≥ 180	ou	≥ 110

I.2.2.2- Les méthodes de mesure de la pression artérielle

I.2.2.2.1- Les méthodes de mesure (5)

I.2.2.2.1.1- La méthode auscultatoire

Décrite pour la première fois par KOROTKOW en 1905 elle sert toujours de référence (6). Cette méthode met en jeu l'analyse de la variation de bruits par un stéthoscope ou par un microphone relié à un appareil de mesure.

Après gonflage d'un brassard jusqu'à un niveau de pression qui interrompt le passage du sang dans l'artère, les bruits sont suivis lors du dégonflage du brassard. Selon KOROTKOW il est classique de décrire cinq phases :

♦ Phase I : apparition d'un bruit clair et répétitif qui coïncide avec la perception d'un pouls palpable. Le sang commence à circuler dans l'artère de manière turbulente expliquant le bruit.

- ◆ Phase II : bruit doux et prolongé
- ◆ Phase III : bruit renforcé et bref
- ◆ Phase IV : bruit assourdi et doux
- ◆ Phase V : disparition des bruits, le flux sanguin est redevenu laminaire.

La phase I correspond à la pression artérielle systolique tandis que la phase V correspond à la pression diastolique (7).

Lorsqu'il existe des difficultés à percevoir ces bruits, le praticien peut être amené à utiliser la méthode oscillométrique.

I.2.2.2.1.2.- Méthode oscillométrique

Des oscillations se produisent dans la poche lors du dégonflage du brassard. Elles débutent un peu avant le niveau de pression artérielle systolique (PAS) et, disparaissent un peu après le niveau de pression diastolique (PAD). L'appréciation de PAS et de PAD se fait en référence à des méthodes de calcul automatiques pouvant varier suivant les appareils.

I.2.2.2- Les appareils de mesure (5)

I.2.2.2.1- Le brassard

Il contient une poche gonflable dont les dimensions doivent être adaptées impérativement à la circonférence du bras. Il est en effet important que la pression exercée dans le brassard soit uniformément distribuée au niveau de l'artère. Si la poche est trop étroite, la pression est surestimée, à l'inverse, si elle est trop large, la pression sera sous-estimée (8).

En pratique, le médecin devrait avoir trois brassards : un pour petit bras (enfant ...), un pour bras normal et un pour gros bras (obèse ...). La taille recommandée pour un brassard est donnée par MALLION (5) dans le tableau 5.

Tableau 5 : Tailles des brassards recommandées en fonction de la circonférence des bras.

Circonférence du bras	Taille du brassard
Moins de 20 cm	Largeur 8 à 11 cm Longueur 13 à 20 cm
De 20 à 33 cm	Largeur 11 à 13 cm Longueur 20 à 28 cm
Plus de 33 cm	Largeur 16 à 20 cm Longueur 32 à 42 cm

Actuellement, il existe un brassard (le TRICUFF) contenant trois poches gonflables avec adaptation automatique en fonction de la taille du bras.

Le système de gonflage peut être manuel ou automatique, il utilise alors soit une poire (manuel) soit une pompe ou une bouteille de gaz (automatique).

I.2.2.2.2- Les appareils de mesure

◆ Le manomètre à colonne de mercure ou sphygmomanomètre à mercure est l'appareil de référence en France. Mais, du fait de sa toxicité le mercure tend à être remplacé par d'autres métaux (7).

◆ Le manomètre anéroïde mesure la pression de manière mécanique. Il faut l'étalonner fréquemment. Sa précision est plus faible que celle du précédent (2mmHg). Cet appareil ainsi que le premier cité font référence à la méthode auscultatoire.

◆ Les appareils électroniques utilisent le plus souvent la méthode oscillométrique. Cependant, certains ont la double fonction car ils utilisent la méthode auscultatoire qui peut être relayée par la méthode oscillométrique. C'est le cas du SPACELABS (9). Parmi ces appareils électroniques certains sont :

- Non invasifs : par exemple le SPACELABS mais aussi le FINAPRESS (10) qui est un appareil mesurant la pression artérielle au niveau de la deuxième phalange d'un doigt en l'occurrence le médius (majeur).

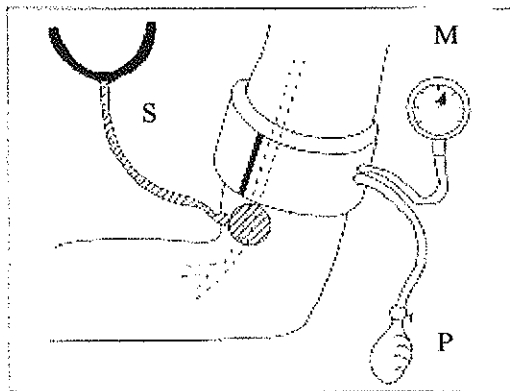
- Invasifs : c'est la méthode OXFORD (10). Un cathéter étant placé dans l'artère humérale est relié à un transducteur convertissant l'onde de pression en signaux électriques. Cependant, son caractère invasif la rend inutilisable en pratique courante d'autant que sur 1000 examens une complication sévère et 157 bénignes ont été relevées (10).

I.2.2.3- Les conditions de mesure de la pression artérielle

I.2.2.3.1- Au cabinet médical

Elle est réalisée avec un sphygmomanomètre à mercure ou un manomètre anéroïde. Les conditions de mesure sont précisées par le JNC VI (4). Le patient doit être assis sur une chaise, le dos bien calé et le bras détendu positionné à hauteur du cœur, soutenu si nécessaire comme le montre la figure 10. En France, la mesure s'effectue plutôt en position de décubitus dorsal.

Figure 10 : Principe de la mesure de la pression artérielle par la méthode stéthacoustique.



M : manomètre ; S : stéthoscope ; P : poire génératrice de pression.

La mesure en position orthostatique est utile pour détecter une hypotension orthostatique c'est à dire une baisse de pression artérielle lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.

Les mesures, deux à deux minutes d'intervalle, sont réalisées après un repos de cinq minutes au moins dans un environnement calme. La mesure aux deux bras est nécessaire pour dépister une anisotension. Si la différence de pression entre le bras gauche et le bras droit est supérieure à

20mmHg pour la PAS des examens complémentaires devront être réalisés pour rechercher une anomalie artérielle.

I.2.2.3.2- Au domicile

Le patient doit respecter les mêmes conditions de mesure qu'au cabinet médical. Le sujet doit réaliser un certain nombre de mesures au cours de la journée et ce, à des moments prédéfinis. L'utilisation d'appareils électroniques est ici préférable.

I.2.2.3.3- Mesures à l'effort

Elles se font sur une bicyclette ergométrique. Le sujet est assis et, il est soumis à un effort croissant. Il est recommandé d'atteindre un niveau d'effort supérieur ou égal à 85% de la fréquence cardiaque maximale théorique (donnée par la formule $220 - \text{âge en années}$). Donc, pour un sujet de 20 ans il faut atteindre 85% de $220 - 20 = 200$ battements/minute soit une fréquence cardiaque de 170 pulsations par minute au minimum.

L'épreuve est arrêtée si $PAS > 250\text{mmHg}$ ou si $PAD > 130\text{mmHg}$ ou en cas de manifestations d'intolérances ou de troubles à l'électrocardiogramme (ECG) témoins d'une souffrance myocardique.

I.2.2.3.4- Mesure ambulatoire

C'est la méthode MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle). C'est dans les années 1960-1970 (10) qu'est apparue cette méthode de mesure de la pression artérielle sur 24 heures.

Les appareillages comportent un brassard standard relié à un boîtier dans lequel se trouvent une pompe, une alimentation par batterie (ou bouteille de gaz). Les appareils sont programmés pour mesurer la pression artérielle plusieurs fois par jour (en général tous les 1/4 d'heures le jour et toutes les 1/2 heures la nuit). Il importe que le patient effectue ses activités journalières habituelles, il peut donc travailler avec son appareil, marcher, courir ...

Il doit tenir un carnet de bord sur lequel il consigne des renseignements tels que l'heure du lever, du coucher, des repas...

Cette méthode permet, au même titre que celle de la mesure au domicile, d'annuler «l'effet blouse blanche». En effet, 30% au moins des patients ont montré une pression artérielle normale après utilisation de cette méthode de mesure alors qu'ils présentaient une hypertension artérielle après une mesure au cabinet médical (11).

I.2.2.4- Les systèmes de régulation de la pression artérielle

Chez le sujet normal comme chez le sujet hypertendu (sauf exceptions), la pression artérielle subit un rythme physiologique nyctéméral. En effet, la pression artérielle connaît une baisse nocturne évaluée à 20% environ de la moyenne de la PA à l'état de veille. La remontée matinale s'amorce vers 3 à 4 heures du matin, soit avant le réveil, elle est donc indépendante de l'activité. Cette remontée est lente au début puis s'accélère vers 7 heures du matin lors du réveil (10).

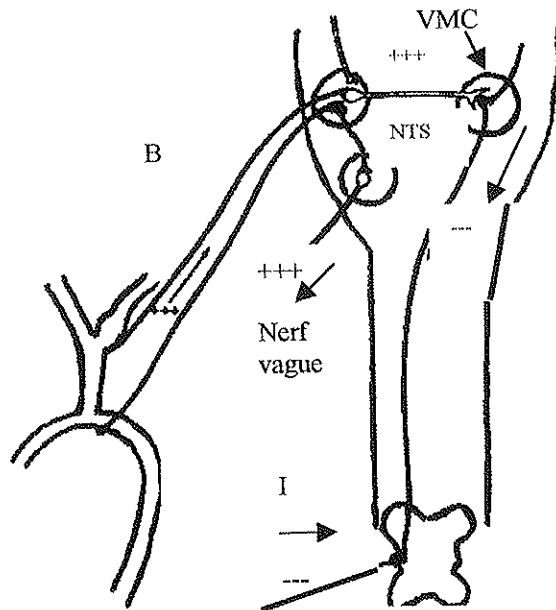
I.2.2.4.1- Le baroréflexe

Il permet l'ajustement fin et rapide de la pression artérielle. L'origine du baroréflexe est un ensemble de récepteurs, les barorécepteurs, situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique. Ces récepteurs sont sensibles à la distension artérielle, ce sont des mécanorécepteurs.

Les fibres provenant du sinus carotidien sont conduites au bulbe rachidien par une branche du nerf glosso-pharyngien tandis que celle provenant de la crosse aortique suivent le trajet du nerf dépresseur aortique et du nerf vague. Lors de l'augmentation de la pression artérielle, le tronc cérébral, informé par les voies afférentes citées ci-dessus, réagit en augmentant le tonus parasympathique $p\Sigma$ et en diminuant le tonus sympathique Σ ce qui se traduit par une baisse de la fréquence cardiaque et donc de la pression artérielle. Inversement, ce système baroréflexe est sensible à une baisse de la pression et permet de la corriger en activant le Σ et en inhibant le $p\Sigma$.

Chez le malade hypertendu, le seuil de détection du baroréflexe est augmenté. Cela signifie que, bien que sensible à une augmentation de pression, le baroréflexe fini par s'adapter à un niveau de détection supérieur et ne peut plus ramener la valeur de la pression à un niveau physiologique.

Figure 11 : Schéma simplifié de l'arc baroréflexe.



Les afférences nerveuses (B) partant des barorécepteurs artériels et aboutissant dans le noyau du faisceau solitaire (NTS) induisent une hypotension artérielle.

Les neurones inhibiteurs partant du NTS aboutissent dans le centre vasomoteur ventrobulbaire (VMC), leur inhibition engendre une hypotension artérielle.

Le NTS est connecté avec le nerf vague qu'il stimule tandis que le VMC est connecté aux fibres préganglionnaires sympathiques qu'il inhibe.

I.2.2.4.2- Les chémorécepteurs

L'aorte et les carotides contiennent des structures spécialisées sensibles en premier lieu aux concentrations en O_2 mais aussi en CO_2 et en ions H^+ . Une diminution de la teneur sanguine en O_2 va les stimuler et, le résultat de leur intervention par un mécanisme réflexe provoque une augmentation de la pression artérielle de façon à amener une plus grande quantité de sang aux poumons en vue de les oxygéner. Ce mécanisme est mis en jeu surtout lors de l'effort musculaire.

I.2.2.4.3- Le système nerveux autonome

Nous avons vu précédemment que la pression artérielle P est donnée par la relation suivante :

$$P = Q \cdot R = FC \cdot V_s \cdot R$$

Où Q est le débit cardiaque, R représente les résistances vasculaires, FC la fréquence cardiaque et V_s le volume d'éjection systolique. Donc, tout mécanisme capable de faire varier l'un de ces paramètres est capable de modifier la pression artérielle.

Ce système nerveux autonome représente les voies efférentes de l'arc baroréflexe. Ces voies, au nombre de deux, sont constituées chacune par deux neurones successifs, un pré-ganglionnaire et l'autre post-ganglionnaire, faisant synapse dans un ganglion.

I.2.2.4.3.1- Le système nerveux sympathique

Ce système Σ intervient dans la régulation de la pression artérielle via deux neuromédiateurs, l'adrénaline (Adr) et la noradrénaline (NA). Ces deux substances sont synthétisées par la médullo-surrénale (zone médullaire de la glande surrénale) et, les terminaisons synaptiques des fibres Σ périphériques synthétisent uniquement la NA.

Adr et NA agissent à trois niveaux :

◆ Sur le cœur : il possède en majeure partie des récepteurs β_1 et quelques β_2 .

Les β_1 sont plus sensibles à l'Adr et leur stimulation provoque une augmentation de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique et donc, du débit cardiaque.

◆ Sur les vaisseaux : ce sont les α -récepteurs qui prédominent et ils sont

plus sensibles à l'action de la NA. Leur stimulation provoque une vasoconstriction. Ils possèdent aussi des récepteurs β_2 dont la stimulation induit une vasodilatation. L'action du système Σ sur les vaisseaux est en somme :

- une vasoconstriction sur les vaisseaux possédant des α -récepteurs

(vaisseaux cutanés, rénaux...)

- une vasodilatation sur les vaisseaux contenant des récepteurs β_2

(muscles squelettiques...)

◆ Sur le rein : cette action au niveau rénal est triple :

- la stimulation du Σ entraîne une vasoconstriction (prédominance de

récepteurs α)

- les catécholamines exercent une influence facilitatrice sur l'activité

du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en favorisant la libération de rénine circulante et tissulaire (12 ; 13)

- les catécholamines augmentent la rétention sodée via les α -récepteurs concourant ainsi à augmenter la pression artérielle. Ceci a été démontré par OSBORN et Coll. (14).

I.2.2.4.3.2- Le système parasympathique

Ce système $p\Sigma$ intervient dans la régulation de la pression artérielle grâce à un neuromédiateur, l'acétyl-choline (Ach). Comme le système Σ , le $p\Sigma$ est formé de deux neurones successifs faisant synapse au niveau d'un ganglion. Deux types de récepteurs, les nicotiques et les muscariniques sont situés au niveau ganglionnaire tandis que seules les muscariniques sont présents au niveau du neurone post-ganglionnaire.

◆ Au niveau du cœur : l'Ach provoque une baisse de débit cardiaque par effets inotrope et chronotrope négatifs.

◆ Au niveau des vaisseaux : l'Ach provoque une diminution des résistances périphériques par un effet muscarinique en dépit de l'absence d'innervation cholinergique dans les lits artériels et artériolaires.

Ces deux phénomènes concourent à une diminution de la pression artérielle.

I.2.2.4.4- Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

I.2.2.4.4.1- Le système rénine-angiotensine (SRA)

Le SRA constitue une cascade de réactions enzymatiques qui, à partir d'un substrat, l'angiotensinogène conduit par l'action successive de deux enzymes, la rénine et l'enzyme de conversion, à la formation d'un composé fortement vasoconstricteur, l'angiotensine II qui permet l'augmentation de la pression artérielle.

Nous reviendrons plus en détail sur le SRA au cours de notre deuxième partie.

I.2.2.4.4.2- L'aldostérone

C'est une hormone minéralocorticoïde synthétisée dans la zone glomérulée de la glande surrénale. Elle provoque une augmentation de la pression artérielle en induisant une rétention sodée.

Sa synthèse est en étroite corrélation avec le taux d'angiotensine II circulante c'est pourquoi nous l'étudierons également plus en détail au cours de notre seconde partie.

I.2.2.4.5- L'hormone antidiurétique (ADH)

Elle est aussi appelée arginine-vasopressine (AVP). Elle fut découverte en 1895 par OLIVER et SCHAEFFER. Il s'agit d'un peptide de dix acides aminés synthétisé à partir d'un précurseur hypothalamique puis transporté et stocké dans l'hypophyse. Cette hormone contrôle la balance hydrique de l'organisme. Elle augmente la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur. Elle peut être stimulée par une augmentation de la natrémie, une hypovolémie, une hypotension, un stress, une hypoxie majeure... Elle régule également le centre de la soif.

Elle est donc une hormone hypertensive. Cependant, aux concentrations auxquelles se trouve cette ADH dans le plasma, son action fondamentale est l'action antidiurétique. Son action vasoconstrictrice ne se manifeste qu'à des concentrations généralement non atteintes dans les conditions physiologiques.

I.2.2.4.6- Facteurs endothéliaux vasoconstricteurs

L'endothélium vasculaire peut produire directement ou indirectement des substances à effet vasoconstricteur. Ce sont les endothélines et les dérivés de l'acide arachidonique (AA).

I.2.2.4.6.1- Les endothélines

Ce sont des peptides de dix huit acides aminés. La principale est l'endothéline 1 qui est le plus puissant vasoconstricteur endogène connu. Elle est synthétisée à partir d'un précurseur, la pré-ou big-endothelin via une enzyme de conversion. Cette synthèse s'effectue dans certaines conditions et en particulier en cas d'hypoxie.

I.2.2.4.6.2- Les dérivés de l'acide arachidonique (AA)

L'AA est un acide gras poly-insaturé à 20 atomes de carbone et 4 doubles liaisons, il est noté de la façon suivante (C 20 : 4) (15).

Il est formé à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'une phospholipase A₂. Cet AA est à son tour dégradé par la cyclo-oxygénase 2 (Cox 2), la lipoxigénase ou la voie du cytochrome P450 (16).

La Cox 2 catabolise l'AA en prostaglandine G₂ (PGG₂). Cette dernière est alors transformée en prostaglandine E₂ (PGE₂) ou en prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}) par peroxydation et isomérisation,

en thromboxane A_2 (TXA_2) par la thromboxane synthétase ou en prostacycline (aussi appelée prostaglandine I_2 : PGI_2) par la prostacycline synthétase (17). Le TXA_2 est principalement synthétisé par les plaquettes sanguines et, il stimule l'agrégation plaquettaire. De plus, ce TXA_2 est une substance possédant des propriétés vasoconstrictrices (17). De même, $PGF_{2\alpha}$ est une substance vasoconstrictrice.

I.2.2.4.7- Les systèmes hormonaux vasodilatateurs

L'élévation de la pression artérielle n'est pas nécessairement liée à l'action des mécanismes qui tendent à entraîner une élévation des résistances périphériques totales mais, elle peut résulter d'une déficience en facteurs vasodilatateurs endogènes. Nous pouvons en effet considérer que l'état de normotension est la résultante d'une modulation des systèmes vasoconstricteurs par ceux, vasodilatateurs.

I.2.2.4.7.1- Les prostaglandines

Comme nous l'avons vu précédemment, les prostaglandines sont issues du catabolisme de l'AA. Nous avons cité le TXA_2 et la $PGF_{2\alpha}$ comme étant des substances vasoconstrictrices en revanche, PGE_2 et PGI_2 sont quant à elles vasodilatatrices. La PGI_2 est aussi appelée prostacycline, elle possède en outre des propriétés anti-agrégantes plaquettaires (17).

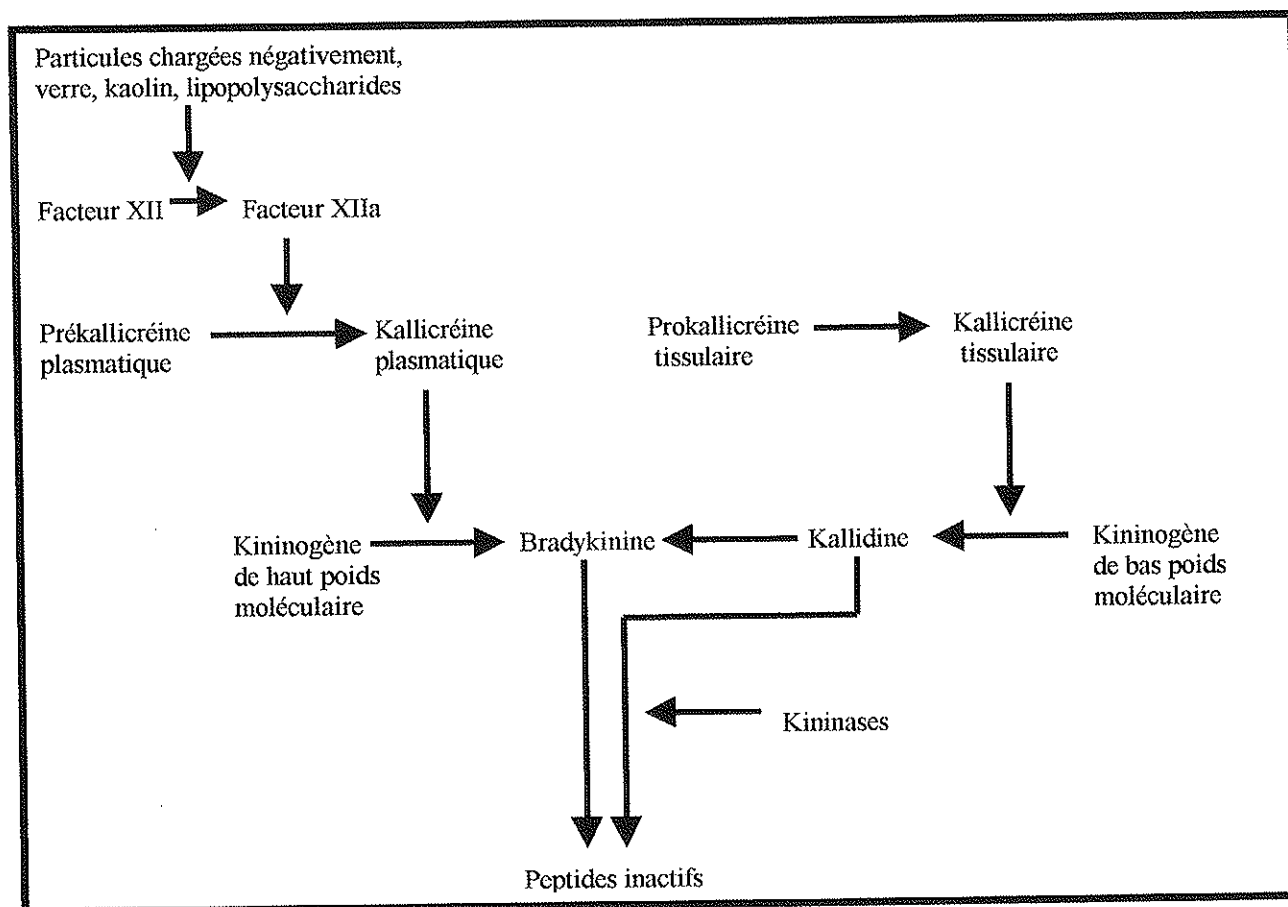
Cette synthèse des prostaglandines est directement annihilée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine car ils inhibent l'enzyme clé de la dégradation de l'AA c'est à dire la Cox2 (17).

I.2.2.4.7.2- Le système kinine-kallicréine

La bradykinine est un peptide formé de 9 acides aminés (18). Elle est produite à partir d'un précurseur, le kininogène sous l'action d'une enzyme, la kallicréine. Selon qu'il se trouve dans le plasma ou dans les tissus, le kininogène se trouve respectivement sous forme de kininogène de haut poids moléculaire ou de kininogène de bas poids moléculaire. De même, la kallicréine suivant qu'elle est plasmatique ou tissulaire se trouve sous forme inactive respectivement de prékallicréine plasmatique ou de prokallicréine tissulaire (19).

La figure 12 d'après MAJIMA et Coll. (19) résume les voies de synthèse de la bradykinine tissulaire et plasmatique.

Figure 12 : Voies de synthèse de la bradykinine.



Nous remarquons que dans le plasma cette synthèse repose sur l'activation du facteur XII de la coagulation sanguine. De plus, au niveau tissulaire une étape intermédiaire, la kallidine, intervient entre le kininogène et la bradykinine. La kallidine est une lysylbradykinine.

La bradykinine est dégradée par la kininase II qui n'est autre que l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II au niveau du SRAA.

Ce système kinine-kallibréine provoque via la bradykinine une vasodilatation artérielle, une augmentation de la perméabilité vasculaire, la contraction des muscles lisses, la douleur, une natriurèse, une diurèse et peut augmenter le débit sanguin rénal (19).

Lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, les taux de bradykinine augmentent puisqu'elle n'est plus dégradée et, cette augmentation de concentration stimule les phospholipases A₂ donc permet la synthèse d'acide arachidonique et la formation de PGE₂ vasodilatatrice (20).

Ce système kinine-kallicréine montre une augmentation de son activité au niveau rénal lorsqu'une déplétion sodée est détectée. Ce système semble jouer un rôle important pour contrebalancer les effets du SRAA au niveau du rein (21).

I.2.2.4.7.3- L'EDRF : Endothelium Derivated Relaxant

Factor

Ce facteur relaxant dérivé de l'endothélium est le monoxyde d'azote (NO). Il est, comme son nom l'indique, synthétisé par l'endothélium vasculaire à partir de la L-arginine qui, sous l'action d'une enzyme Ca^{++} et NADPH dépendante, la NO synthétase, se transforme en citrulline et libère le monoxyde d'azote.

Ce NO est une molécule possédant des propriétés vasorelaxantes, anti-prolifératives et anti-fibrosantes dans les fibres musculaires lisses. L'angiotensine II stimule la production de NO. De plus, il a été montré que l'inhibition des NO synthétases augmente la vasoconstriction due à l'angiotensine II (22).

En outre, NO et l'endothéline 1 s'autorégulent et ont des effets antagonistes. NO est vasodilatateur et augmente la synthèse de rénine tandis que l'endothéline 1 est vasoconstrictrice et diminue la synthèse de rénine (22).

I.2.2.4.7.4- L'ANF : Atrial Natriuretic Factor

Le cœur a une fonction endocrine sécrétant un peptide vasorelaxant et natriurétique. A l'état normal ce peptide est synthétisé par le cœur auriculaire d'où son nom d'ANF. En revanche, en cas d'hypertension artérielle le tissu myocardique ventriculaire est recruté pour synthétiser l'ANF.

I.2.3- CONCLUSION

Nous avons vu au cours de ce chapitre qu'un grand nombre de paramètres tend à maintenir l'homéostasie de la pression sanguine par des mécanismes d'autorégulation. Malgré le nombre élevé de ces systèmes, cette homéostasie peut être déséquilibrée et conduit à deux types de pathologies :

- ◆ L'hypotension artérielle : dans ce cas, la pression artérielle baisse, la PAS étant inférieure à 10mmHg. Elle est observée chez le sujet fatigué, dans certaines maladies

(insuffisance surrénalienne...), elle peut être iatrogène (médicaments antidépresseurs...). Certains symptômes tels que sueurs, vertiges sont retrouvés et permettent de la diagnostiquer.

♦ L'hypertension artérielle : dans ce cas la pression artérielle augmente au-dessus d'une valeur seuil. Les symptômes peuvent être des céphalées, des acouphènes, des épitaxis... C'est cette pathologie qui va faire l'objet de notre prochain chapitre.

I.3- L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I.3.1- DEFINITION

Comme nous l'avions précisé précédemment, utiliser l'expression «tension artérielle» et à fortiori «hypertension artérielle» est une aberration de langage en considérant la grandeur mesurée. Nous devrions en effet la requalifier par le terme de pression et donc d'hyperpression artérielle. Cependant, et afin de demeurer au plus près de la réalité nous pensons qu'il est préférable d'employer le qualificatif de tension malgré son caractère inadapté.

Par hypertension artérielle (HTA), il faut entendre toute valeur de la pression artérielle qui dépasse un certain seuil que ce soit pour la systolique (PAS), pour la diastolique (PAD) ou pour les deux à la fois. Ces valeurs seuils sont définies par le rapport du JNC-VI (4) selon lequel doivent être considérés comme hypertendus :

♦ Tous les patients ayant une atteinte des organes cibles ou un diabète cela même, si leur pression artérielle est encore à la limite supérieure de la norme (130-139/85-89mmHg respectivement pour la PAS et la PAD)

♦ Tous les malades ayant un ou des facteurs de risques associés, même en l'absence d'une atteinte des organes cibles pour des pressions de l'ordre de 140-159/90-99mmHg

♦ Tous les hypertendus ayant une pression artérielle supérieure ou égale à 160/90mmHg.

Ces conditions sont précisées par le tableau 4 d'après MALLION (5) (cf. page 43).

I.3.2- SYMPTOMATOLOGIE

Un certain nombre de symptômes peut laisser planer la suspicion et une hypertension artérielle pourra être évoquée devant des troubles tels que des céphalées persistantes, des vertiges,

des acouphènes, des épistaxis. Malheureusement nombre de ces manifestations n'apparaissent que lorsque l'HTA est à un stade évolué.

I.3.3- DIAGNOSTIC

Il repose sur la mesure de la pression artérielle au cabinet médical et/ou en ambulatoire. Cette dernière permet d'éliminer un éventuel effet «blouse blanche».

Cependant, une seule mesure au décours d'une consultation de routine ne suffit pas à poser le diagnostic par contre, elle permet de le soupçonner. En effet, cette pression artérielle doit être mesurée aux deux bras et, il est préconisé un contact tous les deux ans si la pression artérielle est normale, un contact à un an si elle est limite (labile) et une surveillance beaucoup plus rapprochée lorsqu'elle est anormale (5).

De plus, il faut prendre en compte les facteurs de risques reposant notamment sur l'âge, les antécédents familiaux, le tabagisme, un diabète, une dyslipidémie...(4)

I.3.4- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES DE L'HTA

I.3.4.1- L'âge

La pression artérielle tend à augmenter avec l'âge et donc, la prévalence de l'HTA augmente également en fonction de l'âge. HE (23) rapporte que selon l'étude NHANES I l'incidence de l'HTA augmenterait approximativement de 5% par décennie d'âge.

I.3.4.2- Le sexe

La prévalence de l'HTA semble être corrélée au sexe. En effet, selon l'étude NHANES III (23) celle-ci s'élève à 12% chez l'homme contre 5% chez la femme pour une tranche d'âge comprise entre 18 et 49 ans. Toujours selon cette même étude, la prévalence de l'HTA est de 50% chez l'homme contre 55% chez la femme pour une tranche d'âge supérieure à 70 ans. L'étude FRAMINGHAM va plus loin en montrant que l'HTA est plus fréquente chez la femme de plus de 50 ans que chez l'homme du même âge (23).

I.3.4.3- L'origine ethnique

De nombreuses études ont montré que la prévalence de l'HTA est plus grande dans la race noire que dans la race blanche laquelle, a une prévalence supérieure à celle des mexicains. Ceci est consigné dans le tableau 6 d'après HE (23).

Tableau 6 : Prévalence (%) de l'hypertension artérielle en fonction de l'âge, du genre et de l'origine ethnique chez l'adulte âgé de 18 à 74 ans résidant aux ETATS UNIS de 1988 à 1991.

Age	Hommes			Femmes		
	Afro-Américains	Blancs	Américano-Mexicains	Afro-Américains	Blancs	Américano-Mexicains
18-29	6.4	3.3	3.4	2.3	1.0	0.9
30-39	22.5	13.2	7.6	11.2	6.9	4.4
40-49	35.2	22.0	24.8	33.2	11.3	10.5
50-59	53.3	37.5	38.4	47.8	33.0	28.8
60-74	71.2	51.1	44.3	73.9	50.0	53.0

L'HTA était définie pour une pression systolique > 140 mmHg et/ou une pression diastolique > 90 mmHg et/ou un traitement antihypertenseur en cours.

Ce tableau 6 résume la corrélation entre l'HTA et les trois facteurs précités que sont l'âge, le sexe et l'ethnie.

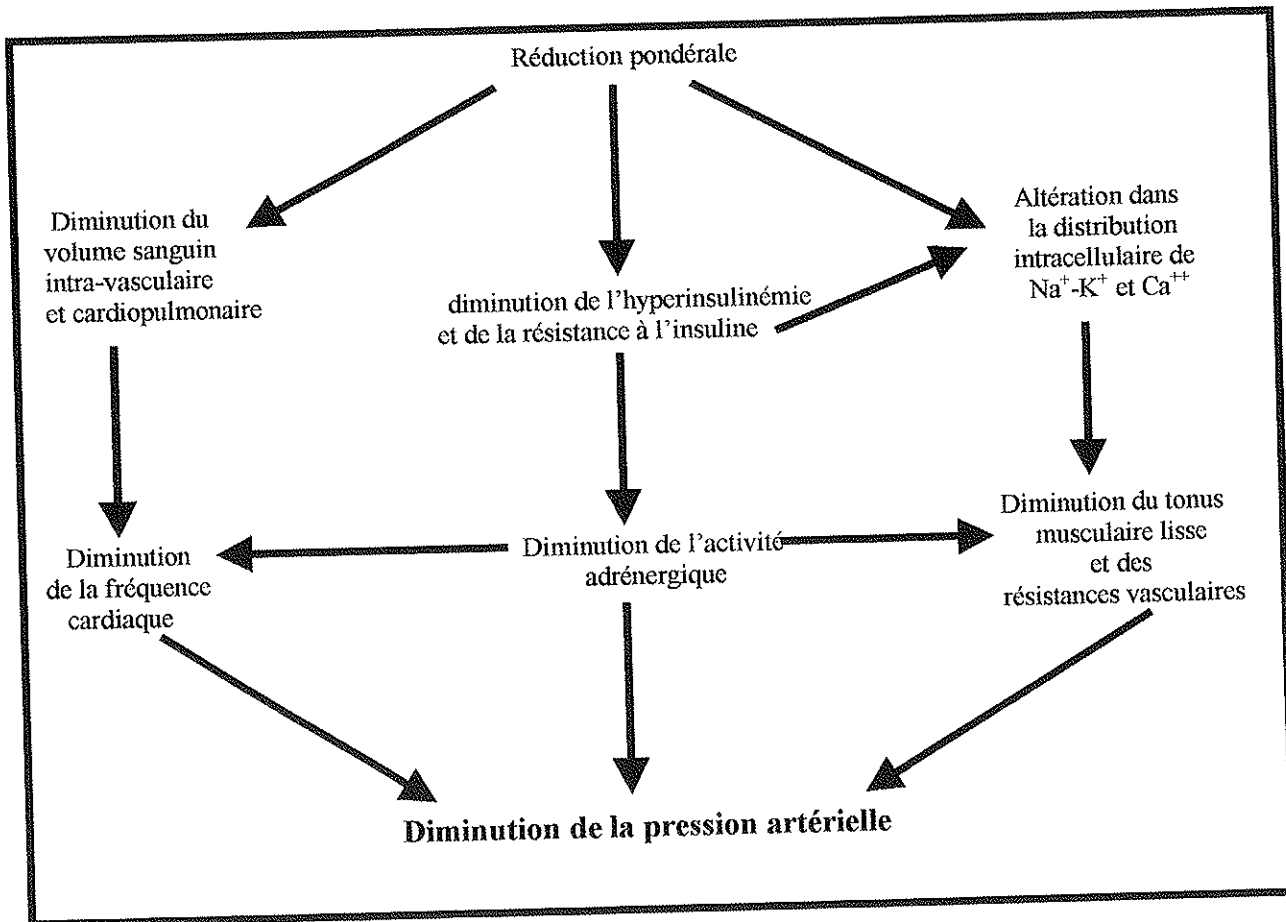
I.3.4.4- Génétique

Les enfants d'hypertendus ont beaucoup plus de risques d'être victimes d'une HTA que les autres, ceci résultant d'un facteur génétique indéniable mais aussi d'un environnement commun (25).

I.3.4.5- L'obésité

De nombreuses études ont montré un lien entre obésité et HTA. L'obésité provoquerait des altérations dans le volume de distribution du sang avec des changements hémodynamiques et des altérations de la morphologie cardiaque (24). La figure 13 montre les effets bénéfiques de la réduction pondérale sur l'HTA (24).

Figure 13 : Changements physiologiques induits par une réduction pondérale.



I.3.4.6- L'alcoolisme

Une relation linéaire entre consommation régulière d'alcool et HTA a été montrée (23). Cependant, des résultats surprenants viennent contredire cette affirmation car certaines études auraient montré que des patients buvant moins d'un verre d'alcool par jour présenteraient une pression artérielle supérieure à d'autres consommant plus de trois verres d'alcool par jour (24). Il semblerait donc qu'il y ait un effet protecteur de l'alcool vis à vis des maladies cardio-vasculaires.

car REISIN (24) rapporte une baisse de 17% des décès par affection coronaire chez les individus buvant 2 à 3 verres d'alcool par jour par rapport à ceux n'en buvant qu'un. Malgré tout, toujours selon REISIN la diminution de moitié des apports en alcool provoque une baisse significative de la PAS et de la PAD. Le mécanisme de cette baisse demeure inconnu mais indépendant d'une perte de poids et d'une diminution des apports sodés.

I.3.4.7- Le tabagisme

Le tabac via la nicotine augmenterait la pression artérielle en intervenant au niveau du système adrénergique mais seulement durant les 90 minutes suivant la fin d'une cigarette (24).

I.3.4.8- Les apports sodés

Il a été souvent démontré une augmentation de la pression artérielle en relation avec des apports sodés trop riches (24). Ceci est vrai dans les pays industrialisés où la consommation de sel a un niveau moyen de 100 mmol/jour. A l'inverse, l'HTA est rare dans les pays où les apports sodés sont inférieurs à 50 mmol/jour (25). Toujours selon JOLY (25), une HTA sur deux serait sensible au sel et donc pourrait être réduite en cas de déplétion sodée.

I.3.4.9- L'activité physique

La sédentarité est un facteur de risque de l'HTA (23). L'activité physique est recommandée pour prévenir cette pathologie.

I.3.4.10- La résistance à l'insuline

Le phénotype «résistance à l'insuline/hyperinsulinémie» est présent chez presque tous les hypertendus obèses et chez près de la moitié des hypertendus non obèses. Cette hyperinsulinémie stimule le système nerveux Σ et la réabsorption du sel en diminuant la production de NO (25). Tout ceci concourt à augmenter la pression artérielle.

I.3.4.11- Le calcium et le magnésium

La force de contraction de la cellule musculaire lisse dépend de ces deux ions (surtout le calcium). L'hypothèse d'anomalies constitutionnelles de la distribution et de la cinétique de ces deux ions peut à raison être formulée mais reste à démontrer (25).

I.3.4.12- L'endothéline

Un excès de sa synthèse pourrait provoquer une élévation de la pression artérielle (25).

I.3.4.13- L'hypertrophie de la média

La média est une tunique constitutive de la paroi artérielle et son altération pourrait être impliquée dans l'HTA (25).

I.3.5- LES DIFFERENTS TYPES D'HTA

Parmi les HTA vraies touchant les pressions artérielles systoliques et diastoliques nous distinguons :

- ◆ Les HTA essentielles c'est à dire sans cause décelable,
- ◆ Les HTA symptômes ou secondaires à une affection et disparaissant avec

elle.

I.3.5.1- L'HTA essentielle

Elle représente 90% des HTA. Par définition le bilan complet à la recherche d'une étiologie reste négatif. L'HTA essentielle se présente sous deux formes.

I.3.5.1.1-L'HTA maligne

Rare, elle survient brutalement chez l'adulte jeune et, est d'emblée très grave par ses chiffres (jusqu'à 30mmHg pour la PAS) et surtout par son retentissement viscéral aboutissant rapidement à une insuffisance rénale, une cécité ou des lésions neurologiques. Elle nécessite un traitement d'urgence.

I.3.5.1.2- L'HTA commune

Très fréquente après la cinquantaine elle apparaît progressivement et s'aggrave lentement en l'absence de traitement.

I.3.5.2- L'HTA symptôme ou HTA secondaire

Elle est beaucoup plus rare et ne représente que 10% des HTA. Elle est indispensable à connaître car elle impose un geste thérapeutique précis qui la guérit avec sa cause si celle-ci est curable. La recherche d'une étiologie se justifie quand l'HTA résiste à un traitement antihypertenseur bien conduit : pression supérieure à 160/100mmHg sous 3 médicaments dont un diurétique (7). Ces étiologies vont être de plusieurs ordres :

- ◆ La coarctation aortique : c'est une sténose (rétrécissement) du calibre de l'aorte,
- ◆ Les affections rénales s'accompagnent souvent d'une HTA :

- soit au cours d'une maladie aiguë (glomérulonéphrite) qui guérira sans séquelles ou au cours d'une IRC (insuffisance rénale chronique),
- soit lors d'une anomalie rénovasculaire telle qu'une sténose de l'artère rénale ou une atrophie congénitale,

- ◆ Les troubles endocriniens :

- la maladie de CUSHING : c'est un hyperfonctionnement corticosurrénalien avec augmentation de la sécrétion d'hormones corticostéroïdes,
- le syndrome de CONN : il s'agit d'un hyperaldostérionisme primaire dû à une tumeur de la corticosurrénale,
- le phéochromocytome : c'est une tumeur de la médullosurrénale sécrétant des catécholamines (substances pressives) en excès,
- les diabètes (DNID et DID)

◆ L'HTA gravidique : dans les conditions physiologiques la pression artérielle est normale avant la grossesse puis baisse progressivement pendant les deux premiers trimestres pour atteindre un minimum au 6^{ème} mois. Au cours de la grossesse trois types d'HTA peuvent survenir :

- une HTA permanente, préexistante aggravée par la grossesse,

- une HTA gravidique, transitoire, non récidivante. Les troubles disparaissent totalement, plus ou moins rapidement après l'accouchement. Cela se rencontre le plus souvent chez la primipare mais ne laisse aucune séquelles, les grossesses ultérieures se dérouleront normalement,
- une HTA gravidique récidivante : le tableau est le même que pour la précédente en revanche, ces troubles peuvent se répéter aux grossesses ultérieures. De plus, elle peut conduire à une HTA permanente dont la grossesse est le révélateur.

◆ L'HTA iatrogène : un certain nombre de médicaments peut provoquer une telle pathologie :

- les oestroprogestatifs,
- les glucocorticoïdes,
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- les inhibiteurs non spécifiques des mono-amines-oxydases,
- la réglisse : l'acide glycyrrhizique est une substance pouvant induire à forte

dose une HTA.

Cependant, il semblerait que ces médicaments démasquent plus qu'ils ne provoquent une hypertension artérielle essentielle.

I.3.6- LES COMPLICATIONS DE L'HTA

Les complications de l'HTA vont affecter les organes cibles que sont le cœur, les artères, le cerveau et les reins.

I.3.6.1- Au niveau cardiaque

Le retentissement de l'HTA sur le cœur associe des modifications structurales et fonctionnelles du ventricule gauche et des artères coronaires. L'ensemble de ces anomalies définit la cardiopathie hypertensive (26). Une estimation du risque cardio-vasculaire auquel un individu hypertendu est exposé est possible grâce à des formules de prédiction dont la formule de FRAMINGHAM fondée sur l'âge, le sexe, la concentration totale de cholestérol total et lié aux HDL, le niveau de la pression artérielle, l'existence ou non d'un diabète, d'un tabagisme ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche (7).

Cette cardiopathie hypertensive va être caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et va évoluer vers des troubles du rythme, une ischémie myocardique, une insuffisance cardiaque. L'HVG s'observe chez environ 25% des malades hypertendus (26). La mortalité est près de trois fois plus importante chez les hypertendus porteurs d'une HVG que chez les individus hypertendus de même âge, même sexe et n'ayant pas d'HVG (27).

Le diagnostic de cette pathologie se fait par échographie cardiaque. Une formule dite de DEVEREUX permet d'estimer la masse ventriculaire gauche et l'épaisseur de sa paroi (26).

I.3.6.2- Au niveau vasculaire

Au cours de l'HTA, le remodelage vasculaire consiste en un épaississement de la paroi artérielle destiné à maintenir constante la contrainte pariétale.

I.3.6.2.1- Au niveau des artères de compliance

Ce sont les grosses artères. La média de ces artères va subir un remodelage afin de résister à l'augmentation de la pression intraluminale. C'est la couche musculaire lisse de la média qui s'hypertrophie.

I.3.6.2.2- Au niveau des artères résistives

Les artères résistives sont des artères ayant un diamètre intérieur inférieur à 500 μ m pour les petites artères et inférieur à 150 μ m pour les artéioles (28). Dans ce type de vaisseaux, l'HTA provoque un remodelage «eutrophique interne» car la lumière artérielle est réduite sans que l'épaisseur de la paroi ne soit modifiée.

I.3.6.2.3- Conséquences du remodelage artériel

Au niveau des grosses artères il favorise le risque d'athérosclérose (surtout au niveau carotidien et coronaire) et l'HVG. Cette dernière est due au fait que l'augmentation de la rigidité des gros troncs artériels induit une hausse de la pression pulsée.

Au niveau des artères résistives l'augmentation du rapport média/lumière a quatre conséquences : une augmentation structurale des résistances vasculaires, une réactivité excessive aux stimuli (due à une augmentation de la masse musculaire lisse), une diminution de la réserve de

perfusion des organes cibles (en particulier le myocarde car l'hypertrophie pariétale entraîne une raréfaction du réseau artériolaire) et une modification de l'autorégulation des débits régionaux (28).

I.3.6.3- L'examen de fond d'œil

C'est un examen traditionnel permettant d'évaluer le retentissement vasculaire de l'HTA. Il est pratiqué chez tout malade hypertendu diabétique de façon précoce et systématique. En France, lorsque le patient a des chiffres tensionnels supérieurs à 180/110mmHg, le fond d'œil est indiqué. S'il montre une anomalie, le diagnostic d'hypertension artérielle maligne doit être posé et le malade hospitalisé pour mettre en route un traitement (28).

I.3.6.4- Au niveau cérébral

L'atteinte du système nerveux central peut être extrêmement brutale c'est le cas, par exemple, des thromboses cérébrales et des hémorragies cérébro-méningées (27).

I.3.6.5- Au niveau rénal

L'atteinte vasculaire rénale est la règle dans toute HTA chronique aussi modérée soit-elle, avec comme conséquence une réduction progressive du flux plasmatique et de la filtration glomérulaire. Des études expérimentales ont montré que l'hypertension intra-glomérulaire était un élément très important dans la progression des néphropathies. La mort en insuffisance rénale est rare. L'atteinte rénale est plus fréquente chez l'hypertendu diabétique.

I.3.7- LES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS

La mise en route d'un traitement antihypertenseur est orientée en fonction de la valeur des chiffres tensionnels et/ou des facteurs de risques associés et/ou d'une atteinte des organes cibles. Ces critères de décision sont rassemblés dans le tableau 7 dressé par MOURAD (7) d'après le JNC-

TABLEAU 7 : Stratégies thérapeutiques initiales selon le JNC VI.

Pression artérielle de consultation (mmHg)	Absence de cofacteurs de risque	1 facteur de risque associé*	Atteinte des organes cibles et/ou diabète
Normale haute 130-139/85-89	Règles hygiéno-dietétiques	Règles hygiéno-dietétiques	Traitement antihypertenseur
Stade 1 140-159/90-99	Règles hygiéno-dietétiques (1 an)	Règles hygiéno-dietétiques (6 mois)	Traitement antihypertenseur
Stades 2 et 3 ≥ 160/100	Traitement antihypertenseur	Traitement antihypertenseur	Traitement antihypertenseur

* sans diabète ni atteinte des organes cibles.

Le but d'un traitement antihypertenseur est de normaliser la pression artérielle c'est à dire de ramener les chiffres tensionnels au-dessous de 140/90mmHg (1).

Nous disposons d'un arsenal thérapeutique recouvrant six grandes classes d'antihypertenseurs et, les modalités de choix d'un traitement plutôt que d'un autre en fonction des situations cliniques sont définies dans le tableau 8 (1).

TABLEAU 8 : Classes thérapeutiques recommandées en fonction des situations cliniques.

	Diurétiques	β-bloquants	Inhibiteurs de l'ECA	Antagonistes de l'A II	Antagonistes du calcium	α-bloquants
Insuffisance cardiaque	+++	+	+++	+++	++ ¹	++
Insuffisance coronaire	++	+++	+++	+++	+++	++
Antécédents d'IDM	++	+++	+++	+++	++	+
Hypertrophie cardiaque	++	++	+++	+++	++	+
Diabète	++	++	+++	+++	++	++
Asthme, BPCO	++	-	++	++	++	++
Artériopathie périphérique	++	+	++	++	++	++
Dyslipidémie	++	++	+++	+++	+++	+++
Grossesse	-	+++	-	-	-	++
Troubles sexuels	+	++	+++	+++	+++	+++

ECA : enzyme de conversion ; A II : angiotensine II ; IDM : infarctus du myocarde.

1 : dihydropyridines de longue durée d'action.

2 : expérience prometteuse avec les dihydropyridines.

+, ++, +++ : indication par ordre croissant de préférence.

- : contre-indication.

Il est utile de rappeler que, comme le montre d'ailleurs le tableau 7 précédent, des règles hygiéno-diététiques peuvent être instaurées en première intention.

I.3.7.1- Les règles hygiéno-diététiques

Tout malade hypertendu devrait être encouragé à suivre des mesures non médicamenteuses. Il convient alors de lui conseiller une hygiène de vie saine. Ces mesures consistent en une diminution de la consommation de sel (environ 100mmol/jour maximum) et d'alcool, une baisse pondérale en cas d'obésité, une diminution de la consommation de sucres rapides et de graisses en cas de dyslipidémie et enfin une activité physique modérée mais suffisante pour être efficace en préférant les sports d'endurance (marche, bicyclette, ski de fond, natation...). De plus, une mode de vie régulière avec de longues périodes de repos améliore la symptomatologie. Enfin, il semble utile de dire qu'un traitement antihypertenseur sans règles hygiéno-diététiques n'est qu'illusoire et dépourvu d'intérêt.

I.3.7.2- Les traitements médicamenteux

De nouvelles recommandations de la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de l'HTA ont été publiées en 1994 (30). Elles préconisent l'instauration d'un rapport minimum/pic réponse antihypertensive d'au moins 50%. Cela signifie que l'effet minimal obtenu avec un médicament ne doit pas être inférieur à la moitié de l'effet maximal de ce même médicament afin d'éviter de trop forts dosages en principe actif chaque jour. En répondant à ce critère les médicaments voient leur demi-vie plasmatique allongée permettant ainsi de diminuer leur posologie. A la suite de cela, un certain nombre de spécialités a vu sa formulation changer, c'est le cas d'un antagoniste calcique, la nifédipine (CHRONADALATE®) qui existe sous la forme de comprimés osmotiques et prescrit à la dose de un comprimé par jour (30).

Le choix d'une classe thérapeutique est variable d'un pays à l'autre. En France, la préférence va aux diurétiques tandis qu'en Italie ce sont les IEC, au Japon les antagonistes du calcium et en Grande Bretagne ce sont les β -bloquants (31).

Cependant, le JNC-V de 1993 recommandait en première intention les diurétiques, les β -bloquants, les inhibiteurs calciques et les IEC avec une préférence donnée aux deux premiers cités. En 1997 le JNC-VI accentue sa préférence pour les diurétiques en première intention, les β -bloquants ne sont plus recommandés seuls en première intention (32).

Nous allons donc voir successivement mais de façon succincte les diverses classes d'antihypertenseurs disponibles en France. Nous citerons pour mémoire les spécialités commercialisées dans notre pays sans toutefois que les différentes listes ne soient exhaustives dans la mesure où nous éluderons les génériques car ils n'apportent aucun progrès thérapeutique, seulement un avantage économique.

I.3.7.2.1- Les diurétiques

Ce sont les médicaments antihypertenseurs les plus connus et également les plus anciens sur le marché français.

I.3.7.2.1.1- Rappels de physiologie rénale

Le néphron, unité fonctionnelle du rein remplit trois conditions :

I.3.7.2.1.1.1- La filtration glomérulaire

Le filtre glomérulaire normal est perméable à toutes les molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 68000. C'est un phénomène passif dépendant de la concentration des constituants de part et d'autre du filtre ainsi que du débit sanguin. Le volume filtré par le rein est de 180 litres par jour. L'urine définitive ne représentant que 1 à 2 litres par jour, la majeure partie de ce volume filtré est réabsorbée.

I.3.7.2.1.1.2- La réabsorption tubulaire

Différents mécanismes sont impliqués dans les transferts ioniques au niveau du tubule :

- ◆ Les échangeurs : Na^+/H^+ ; $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$; $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$
- ◆ Les co-transporteurs :
 - $\text{Na}^+/\text{Substrat}$: le substrat peut être du glucose, un acide aminé...

- Na^+ , $\text{K}^+/\text{2Cl}^-$: au niveau de la branche ascendante de l'anse de

HENLE

- Na^+/Cl^- : au niveau de la partie initiale du tube proximal

◆ La pompe Na^+ , K^+/ATPase qui assure le transfert hors de la cellule de 3 ions Na^+ contre l'entrée de 2 ions K^+ .

La réabsorption se fait à plusieurs niveaux du tubule :

* Au niveau du tube proximal il y a une réabsorption active de Na^+ , du glucose, des HCO_3^- , d'acides aminés... grâce aux mécanismes $\text{Na}^+/\text{Substrat}$ et Na^+/H^+ . Cette réabsorption active entraîne une réabsorption d'eau,

* Au niveau de l'anse de HENLE nous avons une réabsorption active de l'eau, de Na^+ , K^+ et Cl^- par le co-transporteur Na^+ , $\text{K}^+/\text{2Cl}^-$,

* Au niveau du tube distal il y a réabsorption de Na^+ par le co-transporteur Na^+/Cl^- dans la partie initiale de ce tube. Dans la deuxième partie de ce tube la réabsorption de Na^+ est favorisée par l'aldostérone,

* Au niveau du tube collecteur, il y a réabsorption passive de l'eau mais seulement en présence d'ADH.

1.3.7.2.1.1.3- La sécrétion tubulaire

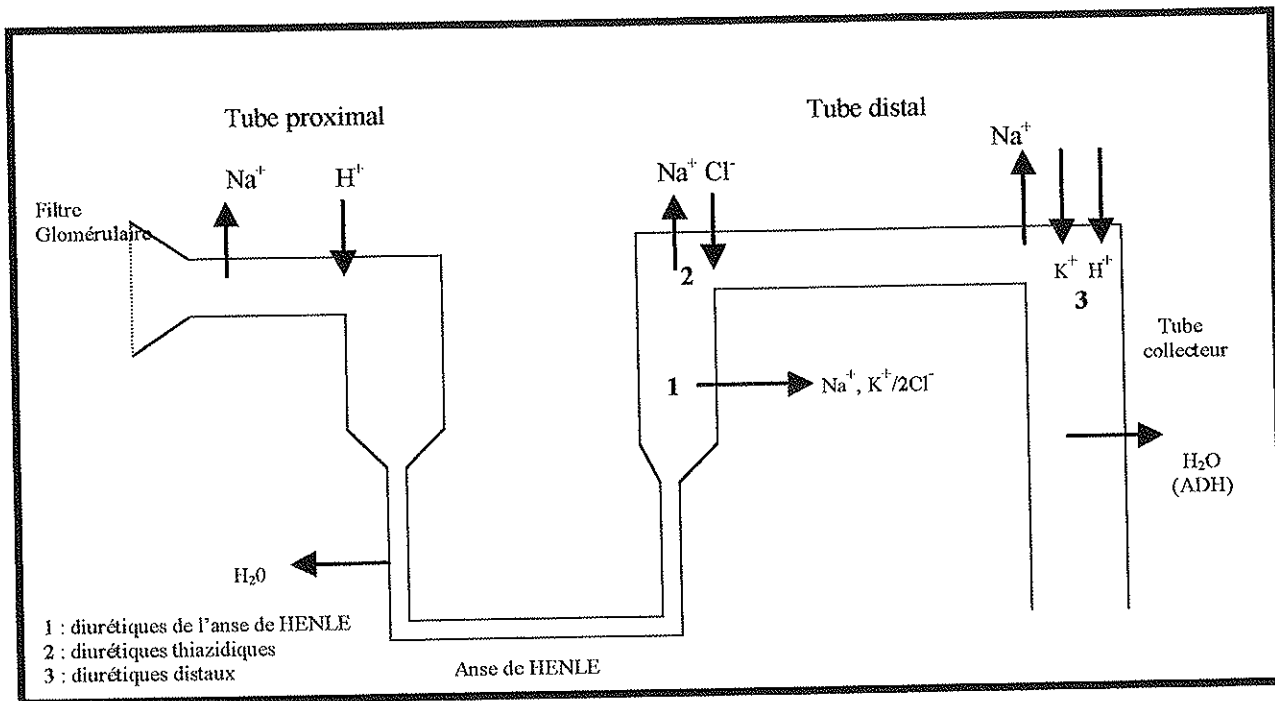
◆ Au niveau du tube proximal, il y a sécrétion d'ions H^+ liée à la réabsorption des HCO_3^- ,

◆ Au niveau de l'anse de HENLE, il n'y a pas de sécrétion,

◆ Au niveau du tube distal, il y a sécrétion de H^+ , de NH_4^+ et de K^+ .

L'urine de l'anse de HENLE contient peu de K^+ tandis que l'urine définitive en contient beaucoup car le potassium est sécrété au niveau du tube distal par échange avec le sodium. La figure 14 résume tout ce qui précède.

FIGURE 14 : Schéma du néphron et localisation du site d'action des différents médicaments diurétiques.



I.3.7.2.1.2- Les différents types de diurétiques

Selon qu'ils vont agir à tel ou tel endroit du néphron il faudra distinguer trois types de diurétiques.

I.3.7.2.1.2.1- Les diurétiques de l'anse de HENLE

Ils inhibent le co-transport Na^+ , K^+ /2 Cl^- au niveau de la branche ascendante de l'anse de HENLE. Ils diminuent la réabsorption de Na^+ , K^+ et de Cl^- dont l'élimination urinaire augmente. Ils sont hypokaliémiants.

Les molécules commercialisées en France sont regroupées dans le tableau suivant :

D.C.I. ⁽¹⁾	Nom commercial
Furosémide	LASILIX [®]
Bumétanide	BURINEX [®]
Pirétanide	EURELIX [®]

(1) Dénomination Commune Internationale.

I.3.7.2.1.2.2- Les diurétiques thiazidiques

Ils inhibent le symport Na^+/Cl^- au niveau de la partie initiale du tube distal. Ils réduisent donc la réabsorption de ces deux ions. Ils sont peu hypokaliémiants. Les molécules utilisées dans notre pays sont :

D.C.I.	Nom commercial
Hydrochlorothiazide	ESIDREX [®]
Cloпамide	BRINALDIX [®]
Bendrofluméthiazine	NATURINE [®]
Chlortalidone	HYGROTON [®]
Xipamide	LUMITENS [®] CHRONEXAN [®]
Indapamide	FLUDEX [®]
Ciclétanide	TENSTATEN [®]

Les deux derniers cités ont une activité diurétique faible mais un effet vasodilatateur certain. Ils sont indiqués seulement dans le traitement de l'HTA.

I.3.7.2.1.2.3- Les diurétiques distaux

Ils agissent au niveau de la partie distale du néphron. Ils augmentent la sécrétion de Na^+ et diminuent celle de K^+ .

◆ Les antialdostérones :

Les antialdostérones actuellement utilisées sont la spironolactone et le canrénoate de potassium qui sont des prodrogues donnant la canrénone après métabolisation. Elles s'opposent aux effets de l'aldostérone en augmentant l'élimination de Na^+ et en diminuant celle de K^+ . Ce sont des diurétiques hyperkaliémiants. Elles sont indiquées dans l'HTA ainsi que dans l'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire. Les spécialités disponibles sur le marché français sont :

	D.C.I.	Nom commercial
	Spironolactone	ALDACTONE® SPIROCTAN®
	Canrénoate de potassium	SOLUDACTONE®
Monothérapie		
Associations fixes	Spironolactone + Altizide	ALDACTAZINE®
	Spironolactone + Furosemide	ALDALIX®

◆ L'amiloride :

Ce n'est pas une antialdostérone mais il inhibe l'échangeur Na^+/K^+ au niveau du tube distal augmentant la sécrétion de Na^+ et diminuant celle de K^+ . Il est hyperkaliémiant.

	D.C.I.	Nom commercial
Seul	Amiloride	MODAMIDE®
En association	Amiloride + Furosémide	LOGIRENE®
	Amiloride + Hydrochlorothiazide	MODURETIC®

◆ Le triamtéreme :

Ses effets se rapprochent de ceux de l'amiloride. Il existe en France en associations :

	D.C.I.	Nom commercial
	+ Cyclothiazide	CYCLOTERIAM®
Triamtéreme + Méthylcyclothiazide		ISOBAR®
+ Hydrochlorothiazide		PRESTOLE®

I.3.7.2.1.2.4- Les diurétiques osmotiques

Ces substances sont filtrées mais non réabsorbées par le néphron. Elles sont pharmacologiquement inertes et peuvent donc être administrées en grandes quantités. Leur présence au niveau du néphron augmente l'osmolarité entraînant une diminution de la réabsorption d'eau. Deux produits sont commercialisés en France mais ont des indications particulières :

- diminution de la pression intracrânienne et de la masse liquidienne cérébrale avant intervention chirurgicale,
- diminution de la pression intra-oculaire dans le glaucome ou en cas d'intervention oculaire.

D.C.I	Nom commercial
Mannitol	MANNITOL® inj
Glycérol	GLYCEROTONE®

I.3.7.2.1.2.5- Les inhibiteurs de l'anhydrase

carbonique

Un seul produit subsistait en France, l'acétazolamide (dci) dont la spécialité est le DIAMOX®. Il diminue la concentration en HCO_3^- . Récemment, le dorzolamide (dci) a été introduit, il s'agit d'un collyre, le TRUSOPT® utilisé dans le traitement du glaucome.

L'acétazolamide n'est plus prescrit comme antihypertenseur mais a des indications particulières telles que le glaucome, certaines hypercapnies, le mal des montagnes (améliore la sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie), certaines épilepsies rebelles, la lutte contre l'alcalose respiratoire.

I.3.7.2.1.2.6- Conclusion

Malgré le nombre élevé de molécules diurétiques, ce sont surtout les thiazidiques et, à un degré moindre les diurétiques de l'anse qui sont utilisés en pratique dans le traitement de l'HTA.

Le risque encouru avec ces médicaments est l'apparition d'une hypokaliémie (diurétiques de l'anse et thiazidiques) ou d'une hyperkaliémie (distaux) préjudiciables pour la fonction cardiaque.

I.3.7.2.2- Les antihypertenseurs d'action centrale

Les agonistes α_2 -adrénergiques ont, à la périphérie un effet vasoconstricteur par stimulation des récepteurs postsynaptiques α_2 mais, ils diminuent la libération des catécholamines par leur effet α_2 présynaptique ce qui compense le premier effet.

Les agonistes α_2 -adrénergiques qui traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) diminuent la libération de catécholamines au niveau des centres de régulation de la pression artérielle diminuant ainsi le tonus Σ et la libération de catécholamines en périphérie. Ils sont appelés hypotenseurs centraux ou sympatholytiques. Le médicament de référence est l'alpha-méthylidopa. Nous allons donc voir successivement les différents médicaments de cette classe :

- ◆ L'alpha-méthylidopa : elle inhibe la dopa décarboxylase qui est une enzyme catalysant la synthèse de dopa en dopamine. Cette dernière après action de la dopamine- β -hydroxylase conduit à la formation de noradrénaline (NA). la diminution de synthèse de NA aboutit à la baisse de la pression artérielle.

- ◆ La clonidine : c'est un dérivé imidazolique ayant des propriétés stimulantes des récepteurs aux imidazolines. La stimulation de ces récepteurs mime une action α_2 -agoniste d'où la baisse de la pression artérielle enregistrée avec la clonidine.

- ◆ Il existe quatre autres molécules apparentées à la clonidine, ce sont la rilménidine, la tolondine, la guanfacine et la monoxidine. Les spécialités commercialisées en France sont regroupées dans le tableau suivant :

D.C.I.	Nom commercial
Alpha-méthylidopa	ALDOMET® EQUIBAR®
Clonidine	CATAPRESSAN® BARCLYD®
Rilménidine	HYPERIUM®
Guanfacine	ESTULIC®
Monoxidine	PHYSIOTENS®
Tolonidine	EUCTAN®

I.3.7.2.3- Les sympatholytiques périphériques

◆ La réserpine :

Elle agit en inhibant le restockage de la NA dans les vésicules cytosoliques ce qui induit une déplétion en NA car celle-ci est catabolisée par la monoamine-oxydase (MAO). La réserpine empêche également le stockage de la dopamine qui est elle aussi métabolisée par la MAO. Les taux de catécholamines chutant, la pression artérielle s'abaisse. La réserpine produit ses effets non seulement au niveau périphérique mais aussi au niveau central expliquant, par la carence en dopamine, l'apparition d'un syndrome extrapyramidal.

♦ La guanéthidine :

Commercialisée seule ou en association elle est très peu utilisée actuellement. Elle agit par le biais de deux propriétés :

- un effet stabilisant de membrane c'est à dire anesthésiant local empêchant la transmission du potentiel d'action,
- elle est captée, au niveau de la terminaison nerveuse, par un mécanisme identique à celui de la NA elle va s'accumuler à ce niveau et, par une action de compétition va déplacer la NA des vésicules de stockage. La NA sera catabolisée par la MAO dans le cytosol.

Trois produits sont commercialisés en France :

D.C.I.	Nom commercial
Réserpine	TENSIONORME®
Guanéthidine	ISMENIL® ESIMIL®

I.3.7.2.4- Les antagonistes adrénergiques

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la régulation de la pression artérielle, les α_1 -récepteurs sont vasoconstricteurs donc toute substance capable de les bloquer engendre un effet vasodilatateur donc une baisse de la pression artérielle.

Les antagonistes adrénergiques ou adrénolytiques s'opposent de façon compétitive aux effets des catécholamines.

I.3.7.2.4.1- Les antagonistes des récepteurs α_1 ou α_1 -

bloquants

En réduisant la stimulation des récepteurs α_1 périphériques, ces substances entraînent :

- une diminution de la vasoconstriction artérielle, des résistances périphériques et une baisse de la pression artérielle,
- une diminution de l'agrégation plaquettaire,
- une facilitation de l'évacuation de la vessie.

En réduisant cette stimulation au niveau central, les antagonistes α_1 qui traversent la BHE ont un effet sédatif.

Au niveau vasculaire, le prazosine est un médicament de référence. Son principal effet est une vasodilatation par effet α_1 -bloquant et, comme il n'inhibe pas les α_2 -présynaptiques, la NA est recapturée et inhibe sa propre libération.

Une autre molécule, l'urapidil a cette propriété α_1 -bloquante ainsi qu'une propriété sérotoninergique en stimulant le récepteur 5HT_{1A}.

Ces deux molécules sont proposées dans le traitement de l'HTA et commercialisées en France. Le tableau suivant nous rappelle les spécialités contenant ces deux principes actifs :

D.C.I.	NOM COMMERCIAL
Prazosine	ALPRESS®
	MINIPRESS®
Urapidil	MEDIATENSYL®
	EUPRESSYL®

Il existe d'autres α_1 -bloquants mais ils ne sont pas prescrits comme antihypertenseurs. Par contre ils ont un effet secondaire commun qui est l'hypotension artérielle. Ces médicaments ainsi que leurs indications sont regroupés dans le tableau suivant :

D.C.I.	Nom commercial	Indications
Nicergoline	SERMION®	Ischémie cérébrale Sénescence Artérites
Buflomédil	FONZYLANE®	Artériopathies Syndrome de RAYNAUD
Indoramine	VIDORA®	Traitement de fond de la migraine Antihistaminique
Alfusosine	XATRAL®	Adénome prostatique
Tamsulosine	OMIX® JOSIR®	
Terazosine	HYTRINE® DYSALFA®	

I.3.7.2.4.2- Les antagonistes des récepteurs β ou β -

bloquants

Comme pour les récepteurs α -adrénergiques nous avons vu précédemment que les récepteurs β étaient de deux ordres, les β_1 et les β_2 :

- Les récepteurs β_1 postsynaptiques sont prédominants au niveau du cœur et leur stimulation provoque des effets inotropes, chronotropes, bathmotropes et dromotropes positifs avec augmentation du débit cardiaque et donc de la pression artérielle. Ils augmentent aussi la sécrétion de rénine au niveau du rein.
- Les récepteurs β_2 postsynaptiques dont la stimulation entraîne une vasodilatation ainsi que des effets à d'autres niveaux (bronchodilatation, utérorelaxation...).
- Les récepteurs β_2 présynaptiques qui augmentent la sécrétion de NA dans la fente synaptique.

Les effets des β -bloquants sont essentiellement cardio-vasculaires :

◆ Ils ralentissent le cœur, ils appartiennent à la classe II des anti-arythmiques. En réduisant le travail du cœur, ils diminuent les besoins en oxygène du myocarde et, pour cela ils sont utilisés dans le traitement de l'angor,

◆ Ils diminuent la pression artérielle pathologique en diminuant le débit cardiaque et en inhibant la synthèse de rénine. Ce ne sont pas de véritables hypotenseurs car ils n'abaissent pas à dose thérapeutique la pression artérielle normale. De plus, les β -bloquants abaissent la pression intra-oculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse, ils sont pour cela employés sous forme de collyres.

Ces β -bloquants diffèrent entre eux selon qu'ils sont ou non sélectifs et qu'ils ont ou non une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Lorsqu'ils sont sélectifs, cela signifie qu'ils bloquent préférentiellement les récepteurs β_1 et nous les qualifions pour cela de cardiosélectifs. Certains des β -bloquants commercialisés sur le marché français sont répertoriés dans les tableaux suivants :

#- β -bloquants non cardiosélectifs sans ASI :

D.C.I.	Nom commercial
Propranolol	AVLOCARDYL®
Nadolol	CORGARD®
Sotalol	SOTALEX®
Tertatolol	ARTEX®
Timolol	TIMACOR®
Labétalol	TRANDATE®
Carvédilol	KREDEX®

#- β -bloquants non cardiosélectifs avec ASI :

D.C.I.	Nom commercial
Oxprénolol	TRASICOR [®]
Cartéolol	MIKELAN [®]
Penbutolol	BETAPRESSINE [®]
Pindolol	VISKEN [®]

#- β -bloquants cardiosélectifs sans ASI :

D.C.I.	Nom commercial
Aténolol	TENORMINE [®]
Bétaxolol	KERLONE [®] DETENSIEL [®]
Bisoprolol	SOPROL [®]
Métoprolol	LOPRESSOR [®] SELOKEN [®]
Esmolol	BREVIBLOC [®]

#- β -bloquants cardiosélectifs avec ASI :

D.C.I.	Nom commercial
Acébutolol	SECTRAL®
Céliprolol	CELECTOL®

#- β -bloquants associés à des diurétiques :

D.C.I.	Nom commercial
Métoprolol + Chlortalidone	LOGROTON®
Pindolol + Clopamide	VISKALDIX®
Timolol+Amiloride+Hydrochlorothiazide	MODUCREN®
Oxprénolol + Chlortalidone	TRASITENSINE®

#- β -bloquants associés à la dihydralazine

D.C.I.	Nom commercial
Oxprénolol + Dihydralazine	TRASIPRESSOL®

#- β -bloquants utilisés sous forme collyre :

D.C.I.	Nom commercial
Bétaxolol	BETOPTIC®
Béfunolol	BENTOS®
Cartéolol	CARTEOL®
Métipranolol	BETANOL®
Timolol	TIMOPTOL® GAOPTOL®
Lévobunolol	BETAGAN®
Timolol + Pilocarpine	TIMPILO®

A la vue du nombre de molécules existantes, les β -bloquants vont avoir des indications variées et, elles procéderont du traitement :

- de l'angor,
- du post-infarctus,
- des arythmies cardiaques,
- de l'insuffisance cardiaque,
- de l'HTA,
- de fond de la migraine,
- du glaucome...

Ces produits présentent tous (y compris les collyres) deux particularités que tout médecin et tout pharmacien doit toujours avoir à l'esprit afin de prévenir le patient :

◆ que tout β -bloquant est formellement contre-indiqué avec la glafénine (n'est plus commercialisée en France) et la floctafénine (IDARAC®). En effet, en cas de choc ou

d'hypotension dû à l'une de ces deux molécules, les réactions de compensation cardio-vasculaires sont inhibées par les β -bloquants,

♦ de ne jamais interrompre brutalement (surtout chez le coronarien) un traitement par β -bloquants car il s'expose à un risque de mort subite par infarctus du myocarde.

Il est à noter que le choix de tel ou tel β -bloquant sera guidé par l'existence d'une pathologie sous-jacente et par exemple, chez l'asthmatique, il convient de prescrire un β -bloquant cardiosélectif avec ASI (Ex : CELECTOL[®]) dans la mesure où le β -bloquant s'avère être la meilleure thérapie.

Comme nous venons de le voir, cette classe des β -bloquants représente une « superfamille » en nombre de produits ce qui explique qu'elle fasse partie des thérapeutiques les plus prescrites. Cependant, d'après WAEBER (1) si la règle était autrefois de prescrire les β -bloquants en première intention dans l'HTA cela semble être aujourd'hui abandonné au profit de nouvelles classes. Malgré ceci, le JNC-VI préconise d'avoir recours aux β -bloquants en première intention dès lors que le patient a présenté un antécédent d'infarctus du myocarde, un angor, une hyperthyroïdie, une migraine (11). Ils semblent être la meilleure thérapie en cas d'HTA gravidique (1).

1.3.7.2.5- Les inhibiteurs calciques ou antagonistes calciques

Ce sont des médicaments qui inhibent l'entrée du calcium dans les cellules par les canaux voltage-dépendants. Grâce à ce mécanisme, ils induisent deux types d'actions au niveau cardio-vasculaire :

1.3.7.2.5.1- Des effets vasculaires

Ils engendrent une vasodilatation générale. Les antagonistes calciques utilisés dans le traitement de l'HTA ont un effet prédominant au niveau vasculaire. Ils agissent sur les canaux calciques de type L (plus pour certains d'entre eux sur les canaux de type T) entraînant ainsi une vasodilatation des artères y compris les coronaires, ils réduisent les résistances vasculaires et abaissent donc la pression artérielle.

Les médicaments existant sur le marché français appartiennent au groupe des dihydropyridines et sont regroupés dans le tableau suivant :

D.C.I.	Nom commercial
Nifédipine	ADALATE® CHRONADALATE®
Amlodipine	AMLOR®
Félodipine	FLODIL®
Nicardipine	LOXEN®
Nitrendipine	BAYPRESS® NIDREL®
Isadipine	ICAZ®
Lacidipine	CALDINE®

Les formes à libération prolongée sont les mieux adaptées au traitement de l'HTA.

1.3.7.2.5.2- Des effets cardiaques

- au niveau du tissu nodal, ils ralentissent la dépolarisation.
- au niveau du myocarde, ils ont un effet inotrope négatif.

Les médicaments de cette classe commercialisés en France sont inscrits dans le tableau suivant. Ils sont indiqués dans le traitement de l'angor ainsi que dans certaines tachycardies.

D.C.I.	Nom commercial
Diltiazem	TILDIEM® MONOTILDIEM® BI-TILDIEM®
Vérapamil	ISOPTINE®
Bépridil	UNICORDIUM®

I.3.7.2.5.3- Autres effets

Ces inhibiteurs calciques ont des actions sur les fibres lisses non vasculaires entraînant leur relaxation. Nous les retrouvons dans le SPASFON®, le DICETEL®, le DUSPATALIN® qui sont des antispasmodiques musculotropes.

Ils ont aussi des effets neurologiques, c'est le cas de l'ethosuccimide (ZARONTIN®) utilisé comme antiépileptique (traitement du petit mal).

Enfin, le dantrolène (DANTRIUM®) est un inhibiteur des fibres musculaires striées squelettiques.

I.3.7.2.6- Les médicaments activateurs des canaux potassiques

L'ouverture des canaux potassiques favorise la sortie du K^+ de la cellule ce qui augmente la repolarisation de la cellule lorsque celle-ci est déjà dépolarisée. Il s'ensuit une réduction de la durée du potentiel d'action ainsi que de l'entrée de Ca^{++} dans la cellule par les canaux voltage-dépendants. Cette diminution de Ca^{++} intracytosolique induit une relaxation de la fibre lisse vasculaire.

D.C.I.	Nom commercial
Minoxidil	LONOTEN® (1)
Nicorandil	IKOREL® (2)
Diazoxide	HYPERSTAT® (3)

- (1) : très peu utilisé en raison de ses effets secondaires
- (2) : utilisé dans le traitement de l'angor
- (3) : utilisé par voie injectable dans le traitement de certaines crises hypertensives

I.3.7.2.7- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Ces médicaments apparus dans les années 80, agissent au niveau du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ils vont faire l'objet d'une étude plus approfondie dans la troisième partie de cette thèse.

I.3.7.2.8- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

(ARA II)

Ce sont les derniers-nés de la thérapeutique antihypertensive. Comme les précédents, ils exercent leur action au niveau du SRAA et nous les détaillerons au cours de notre quatrième partie.

I.4- CONCLUSION

Après la mise au point que constitue cette première partie, nous allons maintenant explorer le SRAA qui est la cible privilégiée des deux dernières grandes classes de médicaments antihypertenseurs apparus ces dernières années.

II- LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

Dans un premier temps nous allons rappeler quelques éléments d'anatomie et de physiologie rénale.

II.1- LE REIN

Le rein est un organe pair situé en position rétropéritonéale et latérovertébrale. Chacun de nous possède un rein droit et un rein gauche. Leurs fonctions sont :

- d'assurer le maintien de l'intégrité et de la composition du milieu intérieur,
- d'assurer l'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des

substances étrangères,

- de participer à la régulation de la pression artérielle systémique,
- de synthétiser, de par son rôle endocrine, l'érythropoïétine et d'hydroxyler en

position 1 la 25-hydroxyvitamine D3 (ce qui aboutit à la formation de 1,25-dihydroxyvitamine D3 qui est une hormone stéroïde favorisant l'absorption du calcium au niveau intestinal et la minéralisation de l'os).

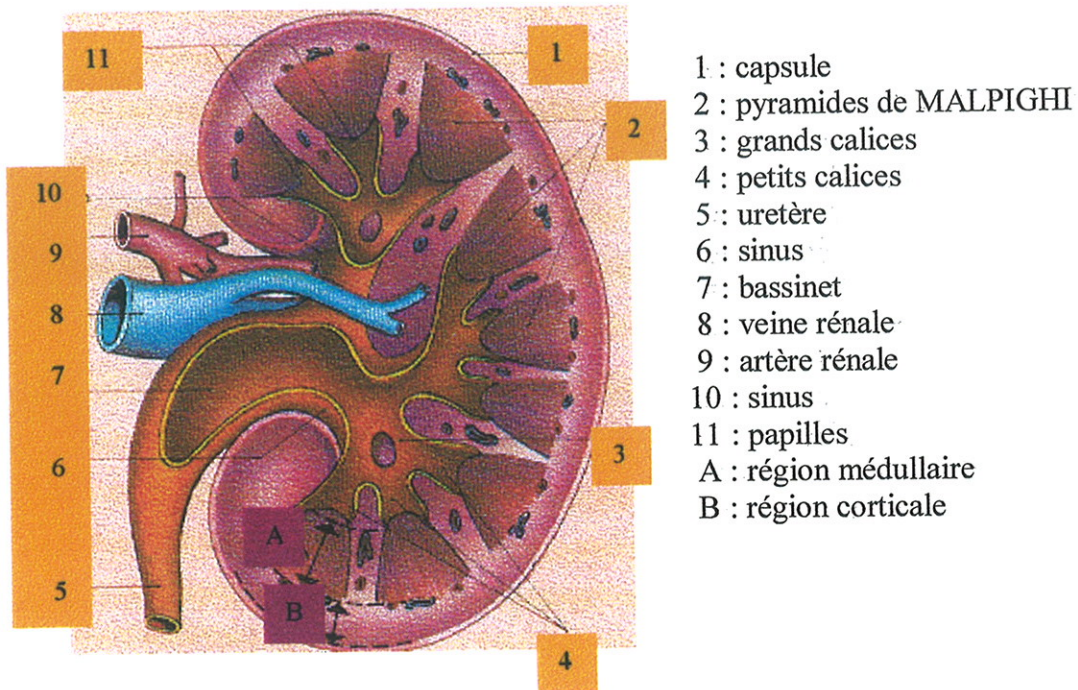
II.1.1- ANATOMIE FONCTIONNELLE DU REIN

Sur une coupe verticale, le rein présente deux zones différentes :

- une zone externe, le cortex
- une zone interne, la médullaire ou medulla.

La zone médullaire présente des masses coniques, les pyramides de MALPIGHI dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet fait saillie dans les voies urinaires (les petits calices).

Figure 15 : Coupe sagittale d'un rein humain.

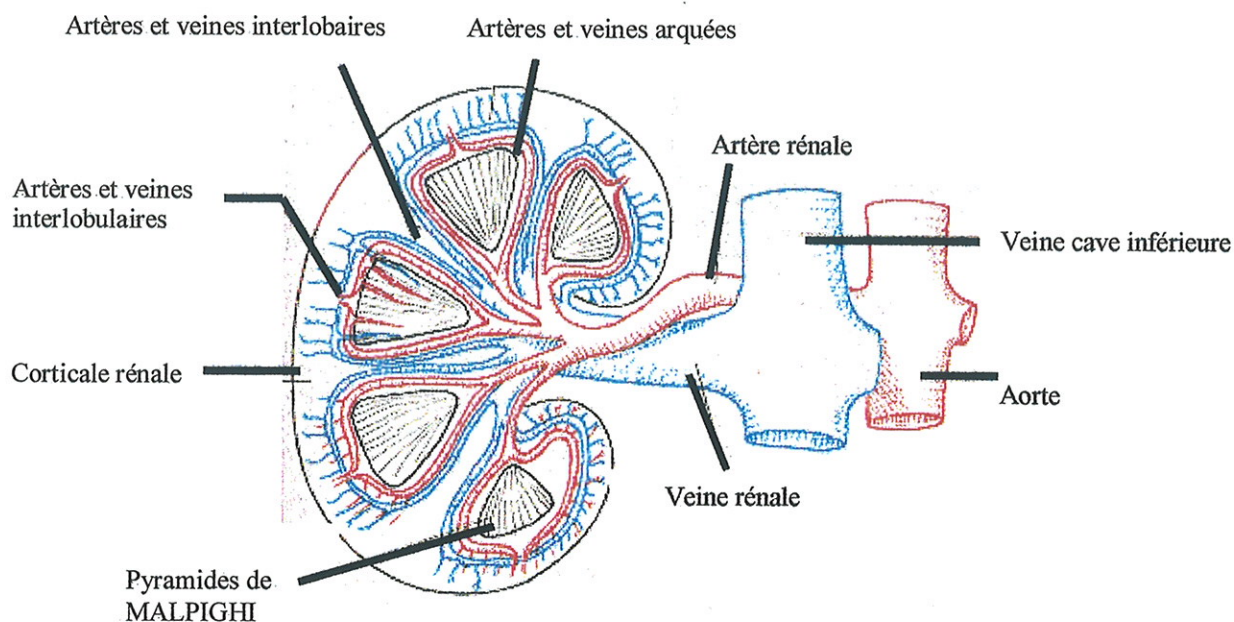


II.1.1.1- Les vaisseaux rénaux

L'artère rénale et ses branches pénètrent dans le rein par le hile. Ces branches se divisent en artères segmentaires puis en artères interlobaires pénétrant dans la medulla entre les pyramides de MALPIGHI jusqu'à la jonction cortico-médullaire. A ce niveau, naissent les artères arquées qui se divisent en artères interlobulaires qui donnent naissance aux artérioles afférentes. Ces dernières vont pénétrer dans les glomérules.

Les veines rénales suivent un trajet approximativement inverse à celui des artères, c'est ce que montre la figure 16.

Figure 16 : Schéma de l'appareil circulatoire rénal.



II.1.1.2- Les voies urinaires

Ces voies urinaires reçoivent l'urine définitive formée au niveau des canaux collecteurs (parties terminales des néphrons) qui se déversent dans les calices qui vont confluer dans le bassinnet qui donnera progressivement naissance à l'uretère. Chaque uretère se termine dans la vessie laquelle s'ouvre à l'extérieur grâce à un urètre unique.

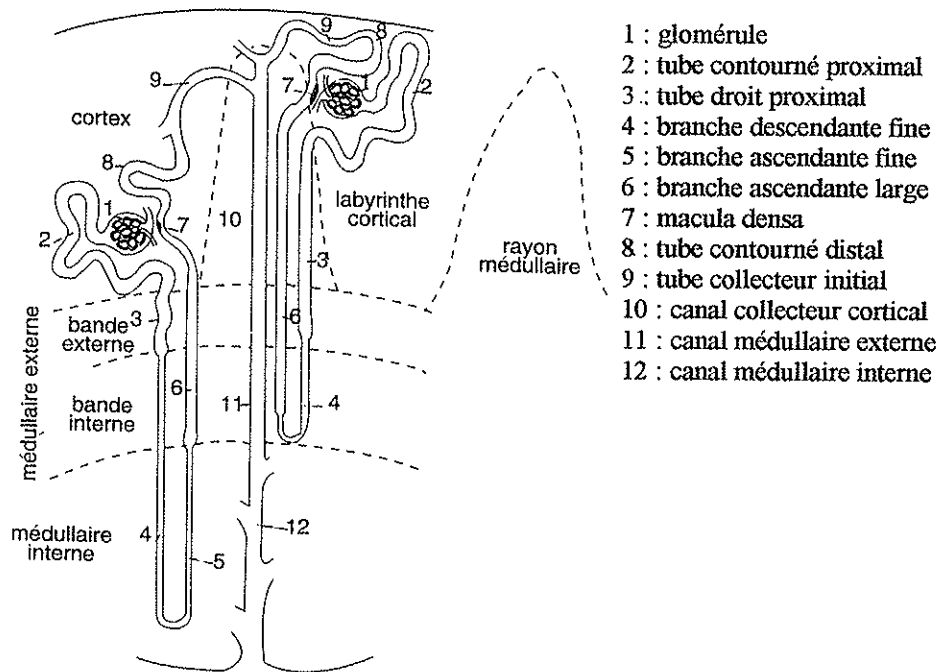
II.1.1.3- Le néphron

Il existe deux types de néphrons, les néphrons corticaux superficiels et moyens représentant 80% des néphrons ont leur glomérule situé dans la partie superficiellement moyenne du cortex rénal. Les néphrons juxtaglomérulaires (20% des néphrons) ont leur glomérule situé dans la partie profonde du cortex rénal.

Ces deux types de néphrons diffèrent par la longueur de leur anse de HENLE, courte chez les premiers cités et plus longue chez les seconds avec présence chez ces derniers des vasa-recta

(vaisseaux sanguins). Quel qu'il soit, le néphron est constitué de plusieurs parties qui nous sont présentées sur la figure 17.

Figure 17 : Répartition et segmentation des deux types de néphrons : superficiel ou cortical à anse de HENLE courte ; profond ou juxtamédullaire à anse de HENLE longue.



II.1.1.3.1- Le glomérule

Il constitue la partie initiale du néphron. Tous les glomérules sont situés dans le cortex rénal. A ce niveau, l'artériole afférente se divise en un réseau capillaire qui conflue pour donner l'artériole efférente qui sort du glomérule. Ce réseau capillaire est contenu dans la capsule de BOWMAN qui s'ouvre dans le tubule proximal. Le glomérule est le siège de la formation de l'urine primitive.

II.1.1.3.2- Le tubule

Il fait suite au glomérule. Chacun contient d'abord le tubule proximal formé d'une partie contournée cheminant à la surface du rein puis d'une partie droite pénétrant dans l'épaisseur du rein. Ensuite, l'anse de HENLE comprenant une partie descendante puis une partie ascendante fine au départ et s'élargissant au fur et à mesure de son ascension. Nous trouvons après la macula densa,

extrémité de cette branche ascendante cheminant entre les artérioles du glomérule. Enfin, le tubule distal forme la dernière partie du tubule.

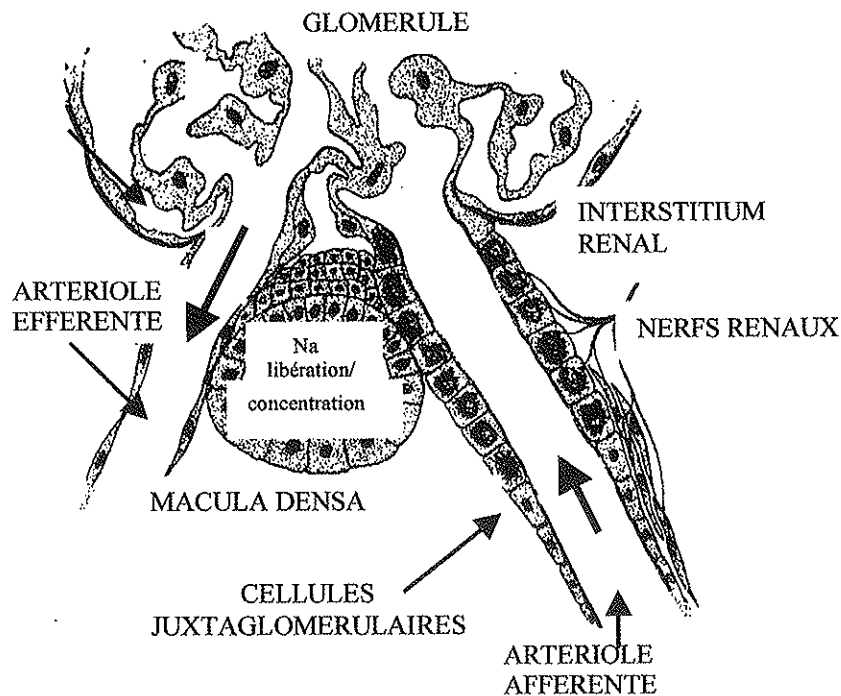
Plusieurs tubules distaux vont confluer dans un canal collecteur cortical. Ce dernier est prolongé par le canal collecteur médullaire. Plusieurs canaux médullaires s'associent pour aboutir à la formation de larges canaux collecteurs qui se déverseront dans les calices.

Le tubule est le lieu de l'élaboration progressive de l'urine définitive. Des substances filtrées par le glomérule sont réabsorbées, ce sont des substances que l'organisme doit conserver. D'autres, sont filtrées puis sécrétées, ce sont des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères dont l'organisme doit se débarrasser.

II.1.1.3.3- L'appareil juxtaglomérulaire

La branche ascendante de l'anse de HENLE qui passe dans le cortex chemine entre les artérioles du glomérule entre en contact avec le glomérule pour former la macula densa. L'appareil juxtaglomérulaire représenté par la figure 18 d'après JAMES (33) est formé par l'artériole afférente, l'artériole efférente, le tissu interstitiel et la macula densa.

Figure 18 : schéma de l'appareil juxtaglomérulaire d'après JAMES (33).



II.1.2- PHYSIOLOGIE DU TUBULE RENAL

L'ultrafiltration du plasma sanguin à travers la membrane glomérulaire délivre au tubule rénal un liquide dont la composition est voisine de celle du plasma. Le rôle du tubule est de séparer les substances qui doivent être conservées (réabsorbées) par l'organisme pour maintenir l'homéostasie des substances qui doivent, toujours dans le même but être éliminées (sécrétées) dans les urines. Le tubule apparaît comme une succession de segments (tubule proximal, anse de HENLE, tubule distal et canal collecteur) ayant une organisation intrarénale précise.

II.1.2.1- Le tubule proximal

La principale fonction de ce tubule proximal est de réabsorber les substances filtrées par le glomérule. Le principal transport est celui du sodium. Le processus mis en jeu est la pompe Na^+ , K^+ /ATPase dépendante qui catalyse la sortie de trois ions sodium de la cellule contre l'entrée de deux ions potassium.

II.1.2.1.1- Au niveau de la partie initiale du tubule proximal

Les substances sont co-transportées avec le Na^+ et sont quasi-complètement réabsorbées. Il s'agit des co-transports Na^+ /glucose, Na^+ /acides aminés, Na^+ /anions organiques (lactates, citrates...) ou Na^+ /anions inorganiques (phosphates, sulfates...). En revanche, il existe un contre-transport Na^+ / H^+ . L'ion H^+ sécrété dans la lumière du tube par ce mécanisme provient de l'hydratation du gaz carbonique CO_2 (issu de la circulation sanguine) par l'anhydrase carbonique (AC) intracellulaire produisant ainsi l'acide carbonique H_2CO_3 qui se dissocie en H^+ et en HCO_3^- .



L'ion H^+ sécrété réagit avec l'ion HCO_3^- filtré présent dans le fluide tubulaire pour former de l'acide carbonique qui va immédiatement se déshydrater en CO_2 et en H_2O sous l'effet d'une anhydrase carbonique tubulaire. L'ion HCO_3^- intracellulaire rejoint la circulation sanguine via un co-transport Na^+ / HCO_3^- catalysant la sortie de trois ions HCO_3^- couplée à la sortie d'un ion Na^+ . Les contre-transports couplés Na^+ / H^+ et Cl^- /anions (OH^- , HCO_3^-) assurent la réabsorption de NaCl .

La réabsorption au niveau initial de ce tubule proximal a deux conséquences :

- la réabsorption du sodium et des différents solutés qui l'accompagnent est responsable d'une réabsorption iso-osmotique de l'eau,
- la quantité de sodium réabsorbée étant largement prédominante, la concentration de cette substance dans le fluide tubulaire varie peu.

II.1.2.1.2- Au niveau de la deuxième partie du tubule proximal

Les mouvements ioniques sont caractérisés essentiellement par la réabsorption de NaCl. Cette réabsorption de NaCl a deux composantes, l'une active, trans-cellulaire, l'autre, passive et para-cellulaire représentant respectivement 60 et 40% du transport du NaCl dans cette partie du tube proximal.

La réabsorption active trans-cellulaire dépend de l'activité de la pompe Na^+ , K^+ /ATPase dépendante. Le mécanisme de l'entrée du NaCl dans la cellule tubulaire met en jeu des contre-transports Na^+/H^+ et $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$; la sortie du NaCl de cette même cellule fait intervenir les co-transports $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ et K^+/Cl^- .

La composante passive de la réabsorption de NaCl est dépendante de la différence de concentration de chlore qui a été créée dans la première partie du tubule proximal. Ce transport de chlore se fait par diffusion à travers les complexes jonctionnels intercellulaires. Cette diffusion des ions chlore crée une différence de potentiel dans cette partie du tubule proximal provoquant ainsi une réabsorption passive de sodium via les complexes jonctionnels.

Dans cette partie du tubule proximal, un certain nombre de substances sont sécrétées. Ce sont par exemple l'ammoniac NH_3 qui traverse passivement la cellule tubulaire et se combine avec les protons H^+ pour former l'ion ammonium NH_4^+ .

Dans les conditions physiologiques, le bilan à l'extrémité du tubule proximal est le suivant :

- les substances organiques essentielles pour l'organisme sont déjà quasi-complètement réabsorbées. Il s'agit du glucose, des acides aminés, des anions organiques du cycle de KREBS et des protéines filtrables,
- l'eau et les électrolytes sont le siège d'une réabsorption très importante : eau, sodium, potassium, calcium (60 à 70% de la quantité filtrée), chlore (50 à 60%), phosphates (75 à 80%), bicarbonates (80 à 85%). Le processus d'acidification de l'urine commence déjà à ce niveau,
- les produits de dégradation de l'organisme font l'objet d'une réabsorption limitée et/ou d'une sécrétion. Par exemple, la réabsorption de l'urée est limitée à 40 à 60% tandis que celle des urates est de 88%.

II.1.2.2- L'anse de HENLE

Cette anse de HENLE est constituée d'une branche descendante fine et d'une branche ascendante large. Il existe deux types de néphrons, les superficiels et les juxtaglomérulaires. Dans ces derniers, la branche descendante fine est plus longue et, ils possèdent une branche ascendante qui est fine dans sa première partie pour s'élargir ensuite. La réabsorption dans l'anse de HENLE n'est pas iso-osmotique puisque, l'urine pénétrant dans la branche descendante fine est iso-osmotique et qu'elle devient hypo-osmotique par rapport au plasma lorsqu'elle ressort de cette anse de HENLE.

II.1.2.2.1- Au niveau de la branche descendante fine

Les branches descendantes fines des néphrons superficiels sont très perméables à l'eau mais peu ou pas aux solutés, elles sont le siège de mouvements purement passifs avec soustraction d'eau du fait de l'osmolalité interstitielle croissante.

En ce qui concerne les néphrons juxtaglomérulaires, la partie de la branche descendante fine située dans la médullaire externe est au contraire très perméable aux solutés ce qui fait, qu'en plus de la soustraction d'eau, il se produit une addition importante de solutés du milieu interstitiel. Ces solutés (sodium, potassium, ammoniac, chlore, urée, bicarbonates) sont en partie ceux qui ont été réabsorbés dans la branche ascendante large de l'anse de HENLE et dans le collecteur médullaire. Ces solutés sont donc en partie recyclés dans la médullaire.

II.1.2.2.2- Au niveau de la branche ascendante fine

Située dans la médullaire, elle n'existe que dans les néphrons juxta-glomérulaires. Elle est imperméable à l'eau mais très perméable aux solutés. Une réabsorption nette de NaCl a lieu dans cette branche par un mécanisme passif non suivi de la réabsorption d'eau et constitue alors à ce niveau l'effet élémentaire de création du gradient osmotique corticopapillaire.

II.1.2.2.3- Au niveau de la branche ascendante large

Elle est située dans la médullaire externe et se prolonge dans le cortex pour les deux types de néphrons. La perméabilité à l'eau est nulle dans cette partie. Il y a une réabsorption active de sodium par la pompe Na^+ , K^+ /ATPase dépendante. Cette réabsorption active, sans eau, de NaCl

explique que l'osmolalité du fluide tubulaire continue de diminuer pour devenir inférieure à celle du plasma à l'entrée du tubule contourné distal. Cette réabsorption de NaCl participe aussi à l'effet élémentaire de création du gradient osmotique corticopapillaire.

Entre la pointe de l'anse de HENLE et le début du tubule contourné distal, sont réabsorbés du NaCl, du bicarbonate, du calcium, du magnésium, de l'ammonium. En revanche, il n'y a pas de réabsorption d'eau.

L'importante réabsorption de NaCl à ce niveau est responsable en partie de la faible concentration de sodium intracellulaire. Cette dernière permet au sodium de la lumière du tubule de pénétrer dans la cellule, associé à d'autres ions, sous forme de co-transports. Il existe un co-transport électroneutre transportant un Na^+ , un K^+ et deux Cl^- à travers la membrane luminale. Le chlore ainsi réabsorbé ressort par un co-transport $\text{Cl}^- : \text{K}^+$ électroneutre. Le premier mécanisme participe à la réabsorption du potassium et le deuxième, permet de le recycler à travers la membrane luminale ce qui permet le maintien d'une concentration de potassium suffisante pour assurer le co-transport $\text{Na}^+ : \text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$. Ce co-transport est inhibé par le furosémide expliquant à la fois l'hyponatrémie et l'hypokaliémie induites par cette molécule. Il existe également dans ce néphron ascendant un contre-transport Na^+/H^+ ainsi qu'une réabsorption passive intercellulaire des ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} et NH_4^+ due à la différence de potentiel entre la lumière (positive) et l'interstitium (négative). Le NH_4^+ peut se substituer au K^+ dans le co-transport $\text{Na}^+ : \text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$. Le NH_3 alors libéré dans l'interstitium va diffuser dans la branche fine descendante.

II.1.2.3- Le tubule contourné distal et le collecteur initial

Le tubule distal est situé entre la fin de la branche ascendante large de l'anse de HENLE et la jonction de deux de ces segments au début du canal collecteur cortical. Ce segment est hétérogène : la partie initiale est le tube contourné distal proprement dit, la partie moyenne, très brève, le tubule connecteur et, la partie terminale, le tubule collecteur initial auquel fait suite la dernière partie du néphron, le canal collecteur.

L'épithélium du tubule distal a un aspect serré avec des complexes jonctionnels profonds et une résistance électrique élevée témoignant d'une faible perméabilité de la voie de sécrétion ou de réabsorption intercellulaire.

Au niveau du tubule distal, le sodium pénètre passivement du côté luminal par des canaux spécifiques et sort activement grâce à la pompe $\text{Na}^+ : \text{K}^+/\text{ATPase}$ dépendante. Il existe aussi un co-transport $\text{Na}^+ : \text{Cl}^-$ électroneutre. Il n'y a pas de sécrétion de K^+ ni de H^+ mais il y a une réabsorption active de Ca^{++} . Ce segment est imperméable à l'eau.

Le tubule connecteur et le tubule collecteur initial cortical sont le siège d'une réabsorption électrogénique de sodium à travers un canal sodium et une sécrétion de potassium résultant d'une entrée active de K^+ couplée à une sortie active de Na^+ (Na^+ , K^+ /ATPase) et une sortie passive à travers un canal potassique grâce à un gradient électrochimique favorable. Il existe aussi à ce niveau une sécrétion d'ions H^+ par une pompe H^+ ATPase, une sécrétion de bicarbonates par un contre-transport HCO_3^-/Cl^- , une pompe H^+/K^+ ATPase sécrétant un ion H^+ en échange d'un ion K^+ réabsorbé.

Ce segment tubulaire possède des récepteurs à l'ADH et, est perméable à l'eau. A ce stade, la réabsorption de sodium est directement stimulée par l'aldostérone provoquant une entrée accrue de sodium dans la cellule. La pompe Na^+ , K^+ /ATPase est également stimulée par l'aldostérone et la perméabilité au potassium augmente induisant une sécrétion accrue de potassium.

La sécrétion de K^+ est dépendante de la réabsorption de sodium. En effet, une augmentation de la réabsorption de sodium augmente la ddp ce qui favorise la sécrétion du potassium. Il en est de même pour les protons. L'aldostérone, qui contrôle la réabsorption de sodium, influence donc indirectement la sécrétion des ions potassium et des protons.

II.1.2.4- Les canaux collecteurs

II.1.2.4.1- Au niveau du canal collecteur cortical

Il fait suite à la jonction de deux tubes collecteurs corticaux initiaux. L'épithélium du canal collecteur cortical a des propriétés identiques à celles du tube collecteur initial et développe une ddp trans-épithéliale. Ainsi, la réabsorption de sodium continue, la sécrétion de potassium également. En situation normale, l'acidification de l'urine continue et il y a donc formation d'ions NH_4^+ .

II.1.2.4.2- Au niveau du canal collecteur médullaire externe

Il ne se produit ici plus que des mouvements passifs de sodium et de potassium. En revanche, la pompe H^+ ATPase fonctionne permettant d'abaisser le pH du fluide tubulaire à 5.5. L'aldostérone stimule cette sécrétion d'ions H^+ conduisant à la formation d'ions NH_4^+ .

II.1.2.4.3- Au niveau du canal collecteur médullaire interne

L'urine qui y pénètre est soit hypotonique en l'absence d'ADH soit hypertonique en sa présence. Ce canal est responsable de la composition de l'urine définitive. La partie initiale de ce segment, en présence d'ADH, est très perméable à l'eau ce qui se traduit par une importante réabsorption d'eau alors que dans le même temps, l'urée se concentre dans ce canal collecteur médullaire interne. Dans la partie terminale de ce segment, le collecteur papillaire, l'ADH augmente beaucoup la perméabilité à l'urée et peu à l'eau. Nous assistons alors à une importante réabsorption d'urée et à une faible réabsorption d'eau.

Ce canal collecteur médullaire interne est aussi un site majeur d'acidification de l'urine et le pH urinaire peut diminuer jusqu'à une valeur de 5.

II.1.2.5- Conclusion

Ce chapitre consacré à la physiologie rénale n'avait que pour unique but de rappeler les différents mouvements du sodium au cours de son cheminement le long du néphron. C'est pourquoi nous n'avons pas approfondi les mécanismes de réabsorption et de sécrétion des différentes substances filtrées par le glomérule.

II.2- PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA)

Le SRAA est un complexe constitué de plusieurs substances qui, à partir d'un substrat, l'angiotensinogène va aboutir, grâce à l'action de deux réactions enzymatiques successives, à la synthèse de l'angiotensine II. Cette dernière est une hormone possédant des propriétés vasoconstrictrices puissantes ayant pour principale conséquence l'induction d'une élévation de la pression artérielle.

Le SRAA le plus important est le SRAA plasmatique cependant, à côté de celui-ci existent des SRAA tissulaires au niveau notamment du cœur, du rein, du cerveau, des glandes surrénales et des vaisseaux sanguins. L'angiotensine II générée localement dans ces tissus influence le fonctionnement des divers organes dont elle est issue et, il existe une interaction entre SRAA circulant et SRAA tissulaire (34).

II.2.1- LES CONSTITUANTS DU SRAA

II.2.1.1- La rénine

En 1898, TIGERSTEDT et BERGMAN (35) démontrèrent qu'un extrait de rein de lapin provoquait une augmentation de la pression artérielle lorsqu'il était injecté à un autre lapin. Cependant, cette découverte ne connut un regain d'intérêt qu'en 1934 lorsque GOLDBLATT et coll (36) montrèrent qu'une sténose de l'artère rénale induisait une élévation de la PA chez le chien.

La rénine est une enzyme protéolytique d'un poids moléculaire de 40000 appartenant à la famille des aspartyl-protéases (37).

Le gène REN de la rénine a été cloné chez l'homme et l'animal. Il est situé sur le chromosome 1 en position q32 (38). L'expression de ce gène de la rénine est très importante car la réaction entre la rénine et son substrat, l'angiotensinogène, est le premier facteur limitant dans la synthèse d'angiotensine II (39).

Au niveau rénal, la rénine est initialement synthétisée sous la forme d'un zymogène, la pré-prorénine par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire. Cette pré-prorénine va subir un clivage enzymatique pour aboutir à la prorénine. Cette dernière est une protéine inactive qui est le précurseur de la rénine active (40).

Il existe d'autres sites de production extrarénale de rénine. Ce sont par exemple le chorion (durant la grossesse), l'ovaire humain, l'œil. Cependant, cette rénine n'apparaît ici que sous forme de prorénine inactive.

En résumé, le rein reste le site physiologique majeur de la sécrétion de prorénine bien qu'il existe des sites extrarénaux en revanche, il est probablement le seul site de sécrétion de rénine active.

II.2.1.2- L'angiotensinogène

L'angiotensinogène est une glycoprotéine de 65 kDa environ comportant à son extrémité N-terminale la molécule d'angiotensine I (38). L'angiotensinogène synthétisé presque exclusivement par le foie est le substrat unique de la rénine (39).

Le gène de l'angiotensinogène humain appartient à la famille des inhibiteurs des sérines protéases (les serpinés) et, il est localisé sur le chromosome 1 en position q42 c'est à dire dans la même région que celui de la rénine (41).

Cet angiotensinogène est une glycoprotéine composée de 422 acides aminés dont les 10 acides aminés N-terminaux représentent l'angiotensine I.

Plusieurs études ont montré une corrélation entre angiotensinogène plasmatique et pression artérielle humaine. Cette relation serait d'ordre génétique avec notamment une mutation Met₂₃₅ → Thr qui provoquerait chez les sujets porteurs de cet allèle T₂₃₅ un niveau d'activité d'ensemble du SRAA plus élevé aboutissant au long cours à une élévation de la pression artérielle (38). L'angiotensinogène est le facteur limitant du système rénine-angiotensine.

II.2.1.3- L'angiotensine I

L'angiotensine I (Ang I) est une substance inactive formée par l'action de la rénine sur son substrat, l'angiotensinogène. Le substrat minimal de la rénine est un tétradécapeptide (14 acides aminés) situé à la partie N-terminale de l'angiotensinogène. Les 10 derniers acides aminés de ce tétradécapeptide représentent l'Ang I, cette dernière étant donc un décapeptide. La rénine va, chez l'homme, hydrolyser une liaison leucyl-valyl entre les acides aminés en position 10 (Leucine) et en position 11 (Valine) (13).

La séquence peptidique de l'angiotensine I est la suivante :



Cette Ang I est une prohormone du SRAA. Elle va être rapidement catabolisée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'Ang I.

II.2.1.4- L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA)

Cette ECA ou kininase II est une enzyme ubiquitaire chez l'homme. Ainsi, nous la retrouverons dans le plasma et le poumon à haute concentration, dans le rein, les parois artérielles, l'appareil juxtaglomérulaire (13).

Cette ECA a été purifiée pour la première fois à partir de poumon de lapin. C'est une molécule d'un poids moléculaire de 130000 (13). Il existe également une iso-enzyme testiculaire dont le rôle est mal connu à ce jour (42).

Le gène de l'ECA est situé chez l'homme sur le chromosome 17 en position q23 (38).

L'ECA est une dipeptidyl-carboxypeptidase zinc dépendante (42). Cette enzyme contrairement à la rénine n'est pas spécifique de son substrat. En effet, si elle hydrolyse la liaison

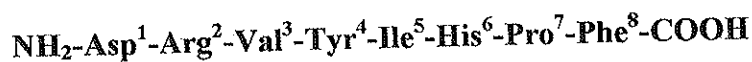
phénylalaninyl-histidyl en positions respectivement 8 et 9 côté carboxy-terminal de l'Ang I aboutissant à la formation d'un octapeptide, l'angiotensine II, elle catalyse également la dégradation de la bradykinine en produits inactifs ainsi que celle de la substance P et d'autres molécules (13).

Le taux plasmatique de l'ECA est très stable chez un individu donné mais varie fortement d'un sujet à l'autre, ceci est en corrélation étroite avec un effet génétique fort sur le taux plasmatique (43).

Le caractère non limitant de la réaction enzymatique entre l'ECA et l'Ang I dans la génération de l'angiotensine II et la majeure partie des études génétiques effectuées militent en faveur de l'absence de relation directe entre le gène de l'ECA et l'hypertension artérielle. En revanche, ce gène a été impliqué dans la susceptibilité génétique à l'infarctus du myocarde, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la progression des néphropathies diabétiques et celles à immunoglobulines A (38).

II.2.1.5- L'angiotensine II

L'angiotensine II (Ang II) est un octapeptide dont la structure est la suivante :



Elle est synthétisée grâce à l'action de l'ECA sur le décapeptide Ang I. L'hormone Ang II est le principal effecteur du SRAA. En effet, c'est un peptide circulant et tissulaire qui règle la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral de l'organisme. Elle va agir au niveau des tissus cibles et produire ainsi une vasoconstriction sur les cellules musculaires vasculaires, une sécrétion d'aldostérone par les glandes corticosurrénales et de nombreuses autres actions au niveau du rein et du cœur (45).

Au niveau de certains organes l'Ang II va induire certains effets délétères, c'est le cas pour le cœur où elle produit une hypertrophie cellulaire de même que dans les vaisseaux sanguins où cela provoque une rigidification de la paroi artérielle donc une augmentation des résistances vasculaires. Elle induit aussi une néphrosclérose. De plus, elle a une action stimulatrice des glandes médullosurrénales augmentant ainsi le tonus sympathique (46).

L'Ang II n'est pas seulement produite à partir de l'Ang I sous l'action de l'ECA. En effet, il existe d'autres voies de synthèse comme la voie de la chymase au niveau cardiaque, les voies de la cathépsine G, de l'élastase, de la tonine, etc. (47). Une étude (48) a montré que seulement 13% de la production de l'Ang II cardiaque humaine pouvaient être bloqués par les inhibiteurs de l'ECA ainsi,

87% sont produits par d'autres mécanismes que celui impliquant l'ECA. Toujours selon MAC CONNAUGHEY (48), 30 à 40% seulement de l'Ang II résulteraient de la conversion de l'Ang I par l'ECA au niveau vasculaire laissant alors une large part aux autres voies non-ECA.

Pendant longtemps l'Ang II fut considérée comme le produit final et le principal peptide actif du SRAA. Nous allons montrer que cette hormone subit un catabolisme aboutissant à la formation de métabolites actifs.

II.2.1.6- Les produits de dégradation de l'angiotensine II

L'Ang II va être dégradée par des enzymes qui vont l'attaquer soit par sa partie amino-terminale soit par sa partie carboxy-terminale. Ces enzymes sont des ectopeptidases et, selon CHANSEL (49) elles sont de quatre types :

- l'aminopeptidase A (APA) qui permet la transformation de l'Ang II en angiotensine III (Ang III). L'Ang III peut être synthétisée directement à partir de l'action de l'APA sur l'Ang I, nous obtenons alors la (des-Asp¹)-Ang I qui est transformée en Ang III par l'ECA.

- l'aminopeptidase N (APN) permettant la transformation de l'Ang III en angiotensine IV (Ang IV). Cette étape est essentiellement extra-cellulaire et, l'Ang III peut aussi donner de l'Ang IV grâce à l'action d'une aminopeptidase B (APB) intracellulaire. L'Ang IV peut aussi provenir de la dégradation de l'Ang I en Ang II (1-7) par des aminopeptidases puis de la transformation de ce peptide par l'ECA.

- l'endopeptidase neutre (NEP) catalyse la synthèse d'angiotensine II (1-7) à partir de l'Ang II.

- la prolylendopeptidase a la même action que la précédente et permet donc la formation d'angiotensine II (1-7) à partir de l'Ang II. Nous noterons que l'Ang I peut donner, sous l'action successive de la NEP et de la prolylendopeptidase, l'Ang II (1-7).

II.2.1.6.1- L'angiotensine III

Elle exerce ses effets par l'intermédiaire des récepteurs à l'Ang II tout en étant moins active. Ceci est dû à une plus faible affinité pour les récepteurs que celle de l'Ang II ainsi qu'à un catabolisme plus rapide.

Cette Ang III possède donc des propriétés vasoconstrictrices, elle stimule la synthèse des catécholamines, la sécrétion d'ACTH. C'est une hormone hyperpressive (49).

II.2.1.6.2- L'angiotensine IV

Elle a une faible affinité pour les récepteurs à l'Ang II et possède son propre récepteur AT₄. Elle possède en outre ses propres effets qui sont différents et souvent opposés à ceux de l'Ang II. Cependant, son mode d'action n'est pas clairement élucidé.

II.2.1.6.3- L'angiotensine II (1-7)

Ce peptide dérivé de l'Ang II a été identifié dans le plasma et dans de nombreux tissus d'espèces diverses. Chez l'homme sa concentration est égale ou même supérieure à celle de l'Ang II (49).

L'expérience a montré que l'Ang II (1-7) pouvait servir à contrebalancer les effets de l'Ang II. Elle possède en cela un effet vasodilatateur, un effet diurétique associés à une élévation du taux de prostacycline (50). Ces effets sont médiés par un récepteur spécifique non-AT₁ ni AT₂ et sont en partie indirects requérant la formation de prostaglandines ou de monoxyde d'azote NO.

Cette Ang II (1-7) diminue la réabsorption de l'urine et des bicarbonates dans le tube proximal, elle diminue aussi l'utilisation de l'oxygène à ce même niveau abaissant ainsi l'activité de la pompe Na⁺, K⁺/ATPase dépendante qui est un échangeur aérobie (51). Ces deux actions expliquent son effet diurétique. L'administration chez le rat d'anticorps anti-Ang II (1-7) provoque des effets hyperpressifs tandis que l'administration d'anticorps anti-Ang II produit les effets inverses (52). De plus, le taux d'Ang II (1-7) augmente chez des rats soumis à un régime hypersodé tandis que dans le même temps le taux d'Ang II diminue (53).

Enfin, les PGE₂ et PGI₂ sont en partie les médiateurs de la diurèse et de la natriurèse induites par l'Ang II (1-7) comme le prouve la prévention de cet effet par un inhibiteur de la cyclooxygénase, l'indométacine (54). Le NO est un autre médiateur de l'Ang II (1-7) comme le montre la vasodilatation dépendante du NO d'anneaux d'artères coronaires d'après BROSNIHAN et coll. (55).

II.2.1.6.4- L'angiotensine II (1-5)

Elle résulte de la transformation de l'Ang II (1-7) par l'ECA. Cette Ang II (1-5) est un peptide inactif (49).

II.2.1.6.5- L'angiotensine II (3-7)

Elle est formée grâce à l'action des aminopeptidases sur l'Ang II (1-7). Elle serait un peptide ayant des effets psychoactifs médiés par le récepteur AT₄ (49).

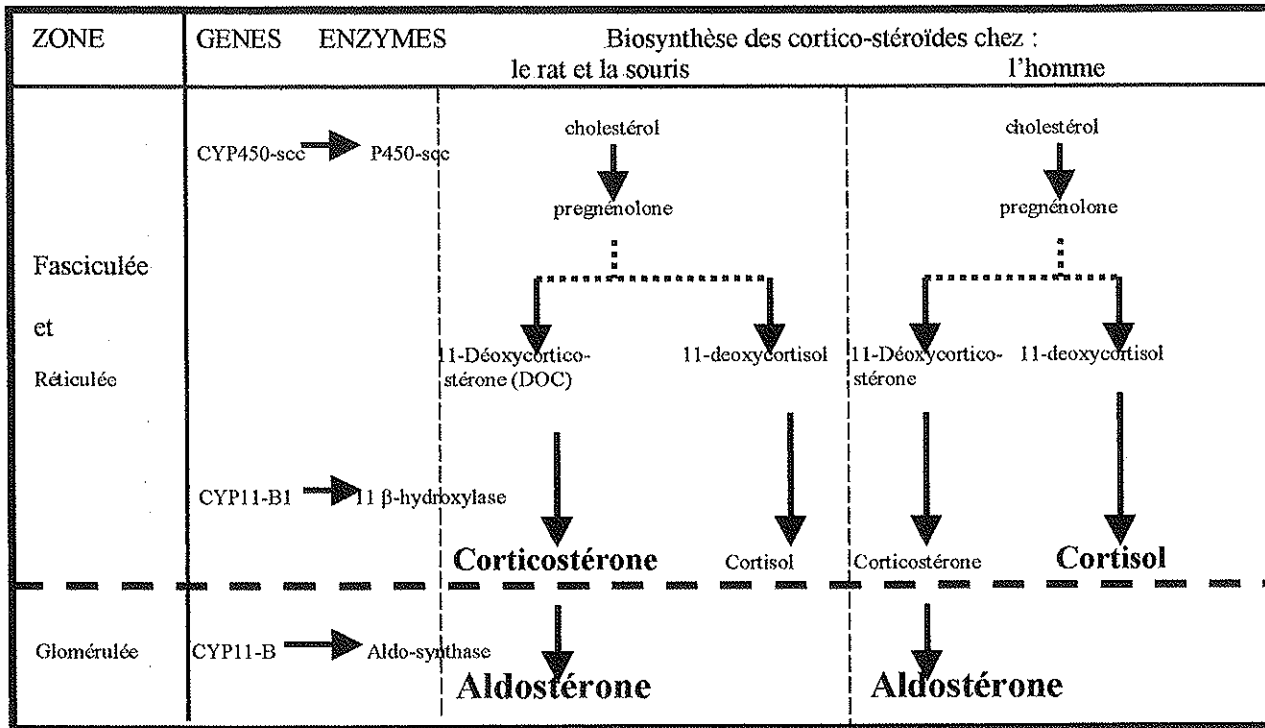
II.2.1.7- L'aldostérone

II.2.1.7.1- La synthèse de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone minéralocorticostéroïde sécrétée par les cellules glomérulées du cortex surrénalien. Son rôle est essentiel dans le maintien de l'homéostasie sodique et potassique.

La biosynthèse de l'aldostérone se fait à partir du cholestérol d'origine plasmatique synthétisé par le foie ou absorbé par l'intestin. Cette synthèse a lieu à l'intérieur des mitochondries. Comme le montre la figure 19 d'après SYLVESTRE (56) le cholestérol est transformé en pregnénolone sous l'action d'une enzyme à Cytochrome P450, la Cyt P450 scc (side chain cholesterol clivage). Cette pregnénolone est le précurseur de la 11-déoxy-corticostérone (DOC) et du 11-déoxy-cortisol. Ces deux derniers produits vont donner, sous l'action d'une 11- β -hydroxylase, respectivement la corticostérone et le cortisol.

FIGURE 19 : Etapes majeures de la biosynthèse des hormones corticostéroïdes dans le cortex surrénalien de rat, de souris et d'homme.



Chez l'homme, le corticostéroïde majeur est le cortisol cependant, il existe une synthèse d'aldostérone ayant lieu dans la zone glomérulée grâce à l'intervention d'une enzyme à Cytochrome P450, l'aldo-synthase dont le substrat est la corticostérone. Chez le rat c'est la situation inverse qui se produit puisque c'est la corticostérone qui est le stéroïde majeur (56).

Des sites extrarénaux de synthèse de corticostéroïdes ont été identifiés (57) ainsi, la synthèse d'aldostérone a été démontrée dans le cerveau (58), dans l'artère mésentérique de rat, dans les cellules d'artères pulmonaires (59,60) ainsi que dans le cœur de rat (61).

II.2.1.7.2- Les récepteurs de l'aldostérone

Au début des années 70, il a été montré que l'aldostérone se fixe à deux classes de récepteurs, les récepteurs de type I de haute affinité et de faible capacité et les récepteurs de type II de plus faible affinité mais de plus forte capacité (62,63). Le récepteur de type I a été identifié au RM (récepteur minéralocorticoïde) et le récepteur de type II au RG (récepteur glucocorticoïde). Les

RM sont localisés à plusieurs niveaux comme le rein, le colon, le poumon, les glandes salivaires, le cerveau, le cœur et les cellules vasculaires lisses (64). Récemment ils ont été mis en évidence dans la peau et les glandes sébacées (65).

Le RM humain a été cloné à la fin des années 80 (64). Le gène du RM humain est localisé sur le chromosome 4 (66). Dans sa forme inactive, c'est à dire en l'absence d'aldostérone, le RM est essentiellement cytosolique, il est alors sous forme d'un complexe multiprotéique incluant notamment la hsp 90 (67) et la hsp 70 (64). La liaison de l'hormone au récepteur induit un changement de conformation du RM et, le complexe RM-hormone est transféré du cytosol dans le compartiment nucléaire. Les glucocorticoïdes ont une affinité identique à celle de l'aldostérone pour le RM or, la concentration plasmatique en glucocorticoïdes est 100 à 1000 fois supérieure à celle de l'aldostérone ce qui pose la question de l'accessibilité de l'aldostérone à son récepteur. Il existe des mécanismes de sélectivité de l'aldostérone. Il semblerait que le facteur principal de cette sélectivité soit, selon FUNDER (68), une enzyme, la 11- β -hydroxystéroïde deshydrogénase (11- β HSD 2) qui transforme le cortisol en cortisone cette dernière n'ayant qu'une très faible affinité pour les RM. Cependant, ce mécanisme reste à éclaircir.

La partie C-terminale du récepteur possède un domaine de liaison de l'hormone noté LBD (Ligand Binding Domain) formé d'environ 250 acides aminés et qui est une structure commune à tous les récepteurs nucléaires (69).

II.2.1.7.3- Les effets de l'aldostérone

La liaison de l'aldostérone, dans le cytosol de ses cellules cibles, avec le RM entraîne un changement de conformation du récepteur qui libère la protéine hsp 90, le complexe aldostérone-récepteur forme un dimère qui va se lier à l'ADN nucléaire entraînant la formation d'ARNm régulant l'expression de plusieurs protéines. Au niveau des cellules tubulaires rénales, ces protéines induites par l'aldostérone augmentent la conductance pour l'ion Na^+ ainsi que l'activité de la pompe Na^+ , K^+ /ATPase ; il en résulte une augmentation de la réabsorption de Na^+ en échange de l'extrusion de K^+ (70). En plus de son action sur l'échange Na^+/K^+ , l'aldostérone induit un transfert passif d'ions Cl^- lié au gradient électrochimique créé par la réabsorption du Na^+ . La sécrétion d'ions H^+ tend en compensation à rétablir l'électroneutralité. L'augmentation de sécrétion de H^+ se traduit par une augmentation du taux urinaire d'ions NH_4^+ . L'eau suivant les mouvements du sodium est réabsorbée provoquant une augmentation de la volémie. L'aldostérone est donc une hormone hyperpressive. Outre cette action sur la pression artérielle, l'aldostérone possède à forte dose une

action glucocorticoïde lui conférant des propriétés hyperglycémiantes, hyperlipémiantes et hypoprotidémiantes.

II.2.1.7.4- Les facteurs influençant la sécrétion d'aldostérone

La sécrétion de l'aldostérone par les glandes corticosurrénales est sous la dépendance de plusieurs facteurs :

- la kaliémie est un facteur important car, un régime riche en potassium augmente très nettement la sécrétion d'aldostérone,
- l'ACTH (Adreno-Cortico-Trophic-Hormon), hormone hypophysaire, exerce une action stimulatrice sur la synthèse des hormones surrénaliennes avec un effet plus marqué sur le cortisol. L'hypophysectomie diminue la synthèse d'aldostérone. Cependant, l'ACTH ne stimule la sécrétion d'aldostérone que de façon aiguë et non pas chronique,
- l'Ang II est un puissant facteur de stimulation de la sécrétion d'aldostérone,
- la rénine est aussi un facteur stimulant de la synthèse car elle conduit à la formation d'Ang II,
- la natrémie fait varier la sécrétion de cette hormone ainsi, une hyponatrémie augmente son taux car l'organisme réagit en mettant en jeu les mécanismes lui permettant de conserver le sel. Une hypernatrémie quant à elle induit à l'inverse une diminution de la sécrétion,
- la maladie de CONN, hyperaldostéronisme primaire, provoque un hyperfonctionnement de la corticosurrénale avec augmentation du taux d'aldostérone entraînant une hypertension artérielle,
- à l'inverse, la maladie d'ADDISON, due à un hypofonctionnement des corticosurrénales, s'accompagne d'une diminution du taux d'aldostérone donc d'une hypotension artérielle. Il y a également une diminution du taux de cortisol (les glandes surrénales étant détruites) induisant une augmentation du taux d'ACTH plasmatique car le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur l'ACTH n'existe plus. De ce fait, nous voyons apparaître une mélanodermie due à l'excès d'ACTH qui se dépose au niveau de la peau. C'est pour cela que cette maladie est aussi appelée maladie bronzée d'ADDISON.

II.2.1.8- Les SRAA plasmatiques et tissulaires

Parallèlement au SRAA circulant, divers SRAA locaux (tissulaires) ont été mis en évidence dans différents organes tels que le cœur, le rein, les glandes surrénales, le cerveau et les vaisseaux sanguins.

De récentes études effectuées par DZAU (71) ont montré la présence des ARNm de la rénine et de l'angiotensinogène dans de nombreux organes. Ces SRAA locaux exercent leur action sur les tissus locaux (fonction paracrine) ou directement sur leurs propres cellules (fonction autocrine) (40). Une interaction entre ces deux types de systèmes a été mise en évidence par DANSER (72).

II.2.2- LES EFFETS DE L'ANGIOTENSINE II

II.2.2.1- Les récepteurs de l'angiotensine II

Comme nous l'avons vu, l'angiotensine II (Ang II) est un octapeptide qui est le principal effecteur hormonal du SRAA. Pour cela, l'Ang II doit se lier à un récepteur et, l'interaction Ang II-récepteur produit, selon le type de récepteur tel ou tel effet.

Actuellement, trois types de récepteurs sont décrits, il s'agit des récepteurs AT₁, AT₂ et AT₄ (73).

II.2.2.1.1- Le récepteur AT₁

II.2.2.1.1.1- Caractéristiques du récepteur AT₁

La structure du récepteur AT₁ a d'abord été déterminée chez le bœuf et le rat par des techniques de clonage. La séquence de ce récepteur a été établie chez d'autres mammifères dont le rat chez lequel deux sous-types AT_{1A} (74) et AT_{1B} (75) ont été identifiés. Ces deux sous-types ont un pourcentage d'homologie de 90% (34).

Le gène humain est localisé sur le chromosome 3q22 et a une taille supérieure à 47 Kb. Il est composé de cinq exons dont seul le cinquième est codant (45).

Le récepteur AT₁ appartient à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Il est constitué d'une séquence de 359 acides aminés.

Ce récepteur AT₁ est présent à la surface de la membrane de nombreuses cellules et a une très forte affinité pour l'angiotensine II (48).

II.2.2.1.1.2- L'interaction récepteur AT₁-Ang II

La liaison de l'Ang II à son récepteur AT₁ conduit à la dissociation des sous-unités de la protéine G ce qui active une phospholipase C qui va scinder le phospho-inositolbiphosphate (PIP₂) en inositoltriphosphate (IP₃) et en diacylglycérol (DAG). L'IP₃ va permettre la libération du calcium depuis son lieu de stockage intracellulaire, le réticulum sarcoplasmique (76). Le DAG quant à lui, active certaines enzymes, les protéines kinases C, qui peuvent alors phosphoryler de nombreuses protéines cytoplasmiques (77). Ce mécanisme d'action a été détaillé au cours de notre première partie.

II.2.2.1.1.3- La distribution tissulaire des récepteurs AT₁

Chez l'homme, le récepteur AT₁ est principalement exprimé dans le cœur, les vaisseaux sanguins (cellules musculaires lisses vasculaires), le rein (glomérule, appareil juxtaglomérulaire, tube contourné distal, vasa-recta), le foie, le cortex surrénal, le cerveau et l'hypophyse.

II.2.2.1.2- Le récepteur AT₂

II.2.2.1.2.1- Caractéristiques du récepteur AT₂

Ce récepteur a été récemment cloné chez la souris, le rat et l'homme (78,79). Dans ces trois espèces, le récepteur AT₂ est formé d'une séquence de 363 acides aminés avec un pourcentage d'homologie entre eux de 90% environ. Le gène codant pour le récepteur AT₂ est constitué de 3 exons et, chez l'homme, la partie codante correspond au troisième exon (80). Le gène codant pour le récepteur AT₂ est situé pour l'homme comme pour la souris sur le chromosome X.

Le pourcentage d'homologie entre les récepteurs AT₁ et AT₂ humains serait inférieur à 35%. Comme les AT₁, les AT₂ appartiennent au groupe des récepteurs à 7 domaines transmembranaires mais, leur couplage aux protéines G et les voies de transduction du signal restent à éclaircir.

II.2.2.1.2.2- Distribution tissulaire des récepteurs AT₂

Le récepteur AT₂ a la particularité d'avoir une distribution ubiquitaire chez le fœtus. Chez l'adulte, il est fortement exprimé dans la médullo-surrénale, l'utérus, l'ovaire, l'endothélium vasculaire ainsi que dans certaines régions du cerveau (46). Le fait que ces récepteurs soient présents en grande quantité dans les tissus embryonnaires et beaucoup moins dans les tissus adultes conduit à spéculer quant à leur rôle possible dans la croissance et la différenciation cellulaire.

Les distributions tissulaires relatives des récepteurs AT_{1A}, AT_{1B} et AT₂ ont surtout été étudiées chez le rat adulte et, le tableau 9 dressé par MISEREY et coll. (81) montre cette distribution relative en fonction des organes considérés.

TABLEAU 9 : Comparaison des récepteurs AT₁ et AT₂.

	Récepteur AT ₁	Récepteur AT ₂
Structure	7 domaines transmembranaires 359 acides aminés	7 domaines transmembranaires 363 acides aminés
Isoformes	AT _{1A} et AT _{1B} (chez les rongeurs)	
Pharmacologie	Angiotensine II Dup 753	Angiotensine II CGP 42112A et PD 123177
Sensibilité aux agents réducteurs	Oui (DTT)	Non
Sensibilité aux analogues du GTP	Oui	Non
Effets	Principaux effets pharmacologiques de l'angiotensine II, division cellulaire	Apoptose, différenciation neuronale Inhibition de la prolifération cellulaire

DTT : Dithiothiénol

II.2.2.1.3- Le récepteur AT₄

Récemment, l'utilisation d'analogues non peptidiques de l'angiotensine II a permis de démontrer l'existence d'un nouveau récepteur, AT₄, ne correspondant ni au type AT₁, ni au type AT₂. Ce récepteur d'une masse moléculaire de 160 kDa, est reconnu par les angiotensines III et IV et, est présent dans de nombreux tissus dont le cœur, les surrénales, le muscle lisse vasculaire, le rein et le cerveau de plusieurs espèces dont l'homme, le lapin et le rat.

Cependant, la structure moléculaire de ce sous-type, son mécanisme de transduction du signal comme les seconds messagers intracellulaires impliqués lors de son activation sont actuellement inconnus (82).

II.2.2.2- Les effets de l'angiotensine II

L'angiotensine II, hormone du SRAA, agit à différents étages de l'organisme. Pour cela, elle doit se lier aux différents récepteurs que nous venons de décrire. Actuellement, la majorité des effets connus de l'angiotensine II passe par la stimulation des récepteurs AT₁ (83).

II.2.2.2.1- Les effets médiés par les récepteurs AT₁

II.2.2.2.1.1- Récepteur AT₁ et cellule musculaire lisse vasculaire

Les cellules vasculaires de la paroi artérielle, les fibroblastes, certaines cellules circulantes exprimant le récepteur AT₁ sont des cibles privilégiées pour l'angiotensine II. Les réponses structurales et fonctionnelles à l'angiotensine II dans la paroi des artères dépendent du type cellulaire percevant la communication et de la signalisation intracellulaire spécifique à ce type cellulaire : vasomotricité et prolifération pour les cellules musculaires lisses, production de collagène par les fibroblastes, stress oxydant pour les cellules endothéliales et les monocytes.

II.2.2.2.1.1.1- Action sur la vasoactivité

La contraction de la cellule musculaire lisse est une contraction tonique en rapport avec la probabilité de pontage entre les filaments d'actine et de myosine. Cette probabilité de pontage définit le niveau de contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire et, de ce fait, le niveau des résistances vasculaires périphériques et donc la pression artérielle.

Cette probabilité de pontage entre l'actine et la myosine est proportionnelle à la mobilisation du calcium dans la cellule musculaire lisse. En effet, plus il y a de calcium libre dans le cytosol plus il se lie à la calmoduline (4 atomes de calcium par molécule de calmoduline) et, plus il y aura de contraction. Or, nous savons que la paroi artérielle est une cible privilégiée pour l'interaction Ang II-récepteur AT₁ (84). Cette réaction comme nous l'avons vu précédemment fait intervenir deux seconds messagers, l'IP₃ et le DAG. L'IP₃, en se liant à son récepteur canal du réticulum sarcoplasmique va l'ouvrir permettant le déstockage du calcium de ce réticulum

provoquant le premier pic de calcium intracytosolique appelé transitoire calcique. Ensuite, il va y avoir ouverture des canaux calciques voltage-dépendants de type L permettant l'entrée dans le cytosol du calcium extracellulaire. Parallèlement à cela, le DAG va servir de ligand à la protéine kinase C et va activer, en les phosphorylant, deux protéines, la caldesmone et la calponine. Ces deux dernières, une fois phosphorylées, vont sensibiliser l'appareil contractile au calcium.

En résumé, par son interaction avec le récepteur AT₁ sur la cellule musculaire lisse vasculaire, l'angiotensine II participe au tonus vasoconstricteur artériel. Nous comprenons alors aisément que, plus il y aura d'angiotensine II plus le tonus vasculaire sera important.

A côté de cela, nous savons que le récepteur AT₁ de l'angiotensine II est couplé à d'autres activités de phospholipases membranaires et notamment la phospholipase A2 qui en produisant l'acide arachidonique induit la formation de prostaglandines. Elle active aussi la phospholipase D qui permet la formation de DAG et donc l'activation de calponine et de caldesmone. L'ensemble de ces couplages du récepteur AT₁ conduit même à des variations phénotypiques au sein de la cellule musculaire lisse vasculaire conduisant à des modifications structurales du tissu pariétal vasculaire.

II.2.2.2.1.2- Action sur la trophicité de la paroi

artérielle

L'angiotensine II via son récepteur AT₁ augmente la biosynthèse protéique dans la cellule musculaire lisse. En effet, sur des cellules musculaires lisses en culture, l'angiotensine II augmente l'incorporation de Leucine tritiée, traduisant une augmentation globale de la synthèse des protéines (84). Cette augmentation de la biosynthèse protéique touche les protéines contractiles elles-mêmes mais également d'autres molécules impliquées dans les mécanismes de vasomotricité. Ainsi, d'après HU et coll. (85), l'angiotensine II augmente l'expression du récepteur α_1 -adrénergique à la surface de la cellule musculaire lisse, la biosynthèse du collagène et, d'après BAILEY (86) celle des glycosaminoglycans (sucres constitutifs de la paroi).

Tout ceci concourt à un épaississement et une rigidification de la paroi artérielle avec diminution de la fraction luminale de l'artère donc à une augmentation des résistances périphériques.

II.2.2.2.1.3- Action sur la prolifération cellulaire

In vivo, il a été montré que le blocage du système rénine-angiotensine était capable de diminuer la prolifération intimale en réponse à une désendothélisation chez le rat (87).

L'angiotensine II via son récepteur AT1 facilite la prolifération des cellules musculaires lisses en augmentant la synthèse de facteurs de croissance autocrines. Elle accroît ainsi la synthèse du PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et de différentes formes de TGF (Tumor Growth Factor) dans ces mêmes cellules (88). Elle augmente aussi l'expression de récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur à l'Insulin Growth Factor I (89).

II.2.2.1.1.4- Angiotensine II et stress oxydant

Un des effets pathogènes importants de l'angiotensine II dans la paroi artérielle est l'augmentation du stress oxydant. Dans la paroi artérielle, les formes réactives de l'oxygène sont responsables à la fois de phénomènes de peroxydation dans le milieu extracellulaire et de signalisations pro-inflammatoires intracellulaires (90).

Il a été montré (91, 92) que plusieurs sous-unités cytosoliques et membranaires de la NADPH oxydase, principale enzyme du stress oxydant produite par les leucocytes, étaient également présentes dans les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle et que leur activité était stimulée par l'angiotensine II. Cette augmentation de stress oxydant est impliquée dans la réponse pressive et trophique des cellules musculaires lisses liées à l'angiotensine II (93, 94).

En terme de fonction motrice, cet effet pro-oxydant de l'angiotensine II joue probablement un rôle important dans la dysrégulation de l'endothélium-dépendance observée dans différentes situations pathologiques dont l'hypertension artérielle. En effet, le principal facteur vasodilatateur sécrété par l'endothélium vasculaire est le monoxyde d'azote NO. En présence d'anions superoxyde O_2^- , le NO s'oxyde sous forme de peroxynitrites. Ces derniers sont des formes réactives inefficaces à stimuler la guanylate cyclase mais capables d'oxyder les lipoprotéines (95). En présence d'un fort niveau de stress oxydant, des agents vasodilatateurs endothélium-dépendants comme l'acétylcholine ne sont pas capables d'induire une vasodilatation. Ces agents pharmacologiques stimulent bien leurs récepteurs mais le NO synthétisé est capté par les formes réactives de l'oxygène et transformé en peroxynitrites avant même de pouvoir interagir avec la guanylate cyclase. Les médicaments capables de diminuer le stress oxydant vont permettre de rétablir l'endothélium-dépendance en facilitant l'action du NO sur sa cible musculaire lisse permettant ainsi la vasodilatation. Rappelons que le NO est aussi appelé facteur EDRF (Endothelium Derived Relaxant Factor). Ce nom évoque bien la dépendance du NO à l'endothélium vasculaire.

II.2.2.2.1.1.5- Récepteur AT₁ et cellules inflam-

matoires

Il existe une corrélation entre hypertension artérielle et infiltration de la paroi artérielle par des cellules inflammatoires.

Les monocytes expriment le récepteur AT₁ de l'angiotensine II (96, 97). L'angiotensine II augmente l'activité des monocytes ce qui accroît leur adhésivité à l'endothélium induisant la synthèse de molécules pro-inflammatoires comme le TNF (Tumor Necrosis Factor) (98).

Cette infiltration de cellules pro-inflammatoires conduit à une augmentation de l'oxydation des lipoprotéines de bas poids moléculaire (LDL). En effet, ceci est dû à l'activation par l'angiotensine II de l'activité de lipoxygénase des monocytes (99). Cette infiltration monocyttaire joue un grand rôle dans le développement de l'athérosclérose.

De même, il a été montré mais de façon moins approfondie que l'angiotensine II stimule via son récepteur AT₁ la migration des neutrophiles (100).

II.2.2.2.1.1.6- Angiotensine II et fibroblastes

L'angiotensine II est mitogène pour des fibroblastes provenant de cœurs de rats nouveau-nés (101, 102). Sur des fibroblastes provenant de cœur adulte l'angiotensine II augmente la production de collagène (103). De plus, l'angiotensine II favorise la synthèse de l'endothéline (104) qui exerce aussi des propriétés pro-fibrosantes. Donc, nous voyons que directement et indirectement l'angiotensine II est un facteur pro-fibrosant. La fibrose tissulaire apparaît lorsque les substances stimulant la production de collagène (angiotensine II, aldostérone, endothélines) sont en plus fortes proportions que les substances inhibant cette synthèse de collagène (bradykinines, glucocorticoïdes, prostaglandines) (105).

II.2.2.2.1.2- Récepteur AT₁ et fonction rénale

II.2.2.2.1.2.1- Localisation des récepteurs AT₁ le

long du néphron

Depuis l'apparition des antagonistes non peptidiques des récepteurs de l'angiotensine II, ces récepteurs ont pu être localisés.

Des sites de liaison pour l'angiotensine II sont présents au niveau de tous les segments du néphron mais, la capacité de liaison est la plus importante au niveau du tubule contourné proximal

(106). Depuis le clonage des récepteurs AT₁, sensibles au losartan et des récepteur AT₂, sensibles au PD123177 il a fallu reconsidérer la distribution des récepteurs à l'angiotensine II le long du néphron. En utilisant la liaison ¹²⁵I-Ang II sur des coupes de reins analysées par autoradiographie ZHUO et coll. (107) ont décrit une liaison de l'angiotensine II déplacée par le PD123177 pouvant refléter la présence de 5 à 10% de récepteurs AT₂ dans le cortex externe de rein de rat adulte. SECHI et coll. (108) ont quant à eux rapporté que le récepteur AT₁ était la forme dominante des récepteurs de l'angiotensine II dans le rein de rat et le rein humain. Par des techniques de RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) le récepteur AT₁ a été localisé dans le glomérule, le tubule contourné proximal, le tubule proximal droit et le tubule collecteur principal. Un signal plus faible est présent dans la branche large ascendante médullaire, le tubule collecteur de la médullaire externe et de la médullaire interne. De plus, des récepteurs ont été décrits sur la membrane basolatérale et sur la membrane luminale du tubule de cortex rénal (109).

Nous savons que le récepteur AT₁ prédomine au niveau du rein adulte et, la plupart sinon tous les effets rénaux connus de l'angiotensine II sont médiés par ce récepteur.

II.2.2.2.1.2.2- Récepteur AT₁ et métabolisme hydro-électrique

Les cellules tubulaires proximales expriment les mRNA et les produits protéiques pour tous les composants du SRAA, ce sont donc des SRAA tissulaires (110). La densité des récepteurs AT₁ est plus importante dans les parties proximales du tube proximal. L'angiotensine II stimule la réabsorption active de NaCl en activant l'antiport Na⁺/H⁺ apical. De plus, le récepteur AT₁ tubulaire est stimulé par la restriction sodée, une adaptation qui favorise la réabsorption du Na⁺ en cas de déplétion sodée (111). L'angiotensine II stimule donc cet échangeur Na⁺/H⁺ dans les cellules du tubule proximal, dans la partie luminale du tubule contourné distal ainsi que la réabsorption des bicarbonates (112). L'angiotensine II exerce une vasoconstriction au niveau des artères efférentes générant ainsi une augmentation de la pression intraglomérulaire destinée à maintenir la filtration glomérulaire (113).

Nous savons également que l'angiotensine II stimule la libération d'aldostérone par la glande surrénale. En effet, l'interaction entre l'angiotensine II et ses récepteurs AT₁ corticosurrénaux augmente le taux de calcium intracellulaire ce qui active les enzymes de la biosynthèse calcium-dépendante et augmente la sécrétion d'aldostérone. il s'ensuit une augmentation de la charge sodée avec rétention d'eau et donc une augmentation de la pression artérielle

II.2.2.2.1.2.3- Les effets non hémodynamiques de

l'angiotensine II

Les effets délétères de l'angiotensine II sur le rein ne se limitent pas à une augmentation de la pression artérielle. L'angiotensine II exerce également des effets prolifératifs sur les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules mésangiales et tubulaires. Ces effets prolifératifs sont liés à l'activation de proto-oncogènes (c-fos, c-myc, c-june) et de certains facteurs de croissance tels que le TGF- β ou le PDGF (111).

Le processus de croissance rénale tel que la prolifération des cellules mésangiales ou l'hypertrophie des cellules tubulaires apparaît lors de maladies rénales chroniques. Bien qu'au début les réactions de croissance cellulaire puissent pallier l'insuffisance rénale, il s'avère que finalement ces réactions ne sont pas adaptées et conduisent à la néphrosclérose (114).

Les effets sur la croissance cellulaire engendrés par l'angiotensine II dépendent du type de cellule concerné :

- ◆ Sur une culture de cellules mésangiales murine, l'angiotensine II provoque une prolifération cellulaire en l'absence d'autres facteurs (115). De plus, l'angiotensine II stimule la prolifération des cellules endothéliales glomérulaires de rat (116). Ces deux facteurs sont impliqués dans l'apparition de la glomérulosclérose.

- ◆ Sur une culture de cellules tubulaires proximales, l'angiotensine II induit une hypertrophie dépendante du TGF- β (114) conduisant à une néphrosclérose.

- ◆ Sur une culture de cellules tubulo-interstitielles, l'angiotensine II induit une prolifération des fibroblastes avec augmentation de la synthèse de collagène et apparition d'une fibrose tubulo-interstitielle (114).

II.2.2.2.1.3- Récepteur AT₁ et cœur

II.2.2.2.1.3.1- Localisation des récepteurs AT₁ au niveau cardiaque

Le récepteur AT₁ est le type prédominant de récepteurs à l'angiotensine II dans les tissus cardio-vasculaires chez l'homme et le rat. Ces récepteurs AT₁ sont localisés au niveau du myocarde auriculaire, ventriculaire, du tissu de conduction ainsi que dans la paroi et l'endothélium des vaisseaux coronaires. Dans les gros vaisseaux du cœur humain et murin ils sont présents à forte

densité dans la cellule musculaire lisse vasculaire, un peu moins dans l'adventice et indétectables dans l'endothélium (73).

II.2.2.2.1.3.2- Rôle dans l'insuffisance cardiaque

congestive

L'activation du SRAA au cours de l'insuffisance cardiaque fait partie des adaptations physiologiques délétères qui contribuent à la progression de l'insuffisance cardiaque du stade du dysfonctionnement ventriculaire gauche vers celui de l'insuffisance cardiaque congestive puis vers les phases terminales (115). L'angiotensine II contribue donc à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive en stimulant directement les glandes surrénales qui vont sécréter l'aldostérone induisant alors une rétention hydrosodée.

Chez les patients atteints de cette pathologie nous pouvons observer une activation du SRAA avec augmentation des taux d'angiotensine II, d'aldostérone, de rénine et des catécholamines. Cette activation est la résultante d'une baisse de la perfusion rénale. Cette même activation est pathogène car elle tend à maintenir une pression artérielle suffisante pour donner au rein l'illusion d'une pression de perfusion adéquate et, ce faisant elle contribue à augmenter la charge à l'éjection du ventricule gauche (post-charge). Dans le même temps, l'augmentation du taux d'aldostérone induit une hypervolémie donc une augmentation de la pré-charge sur un ventricule défaillant. Cet accroissement de la pré-charge fait se développer une congestion au niveau du réseau vasculaire pulmonaire se répercutant sur le réseau veineux entier provoquant une augmentation de la rigidité vasculaire.

A ce premier cercle vicieux vient s'ajouter une hypokaliémie due à l'hyperaldostéronisme faisant ainsi courir un risque d'alcalose ainsi que de troubles du rythme ventriculaire.

II.2.2.2.1.3.3- Rôle dans le post-infarctus

A la suite d'un infarctus du myocarde, la genèse d'angiotensine II par les SRAA locaux peut connaître un dysfonctionnement et contribuer à l'apparition d'une fibrose et d'un remodelage cardio-vasculaire (116). Il a été montré par FEOLDE (117) que l'angiotensine II avait un effet inotrope positif. Une augmentation du taux d'angiotensine II myocardique induit donc un effet inotrope positif sur la cellule cardiaque et serait alors préjudiciable pour la relaxation diastolique (118). De plus, la stimulation du système sympathique par l'angiotensine II pourrait avoir une grande importance dans l'apparition de l'hypertrophie ventriculaire et/ou dans le remodelage

cellulaire. Son implication dans l'effet inotrope positif contribuerait à l'apparition d'une arythmie cardiaque en présence d'une ischémie ou d'une insuffisance cardiaque.

II.2.2.2.1.3.4- Rôle dans l'apparition de l'hyper-

trophie cardiaque

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, l'angiotensine II est impliquée, via ses récepteurs AT₁, dans les phénomènes de croissance cellulaire. Au niveau cardiaque, ce sont les SRAA locaux qui sont les plus impliqués dans l'apparition de l'hypertrophie cardiaque (40). Lors d'une insuffisance ventriculaire gauche, l'organisme va réagir en augmentant la masse de son ventricule gauche afin d'augmenter le volume d'éjection ventriculaire c'est à dire de régler la post-charge. Cette hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est un important facteur de morbi-mortalité cardiaque indépendamment des autres facteurs de risques. Le rôle de l'angiotensine II dans l'HVG a pu être mis en évidence grâce à l'utilisation de substances telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les AT₁-bloqueurs. Ces médicaments agissent respectivement sur le métabolisme de l'angiotensine II et sur sa liaison au récepteur AT₁ réduisant significativement les risques de mortalité par HVG (119).

Cette HVG consiste en l'activation par l'angiotensine II de proto-oncogènes et de facteurs de croissance qui vont stimuler la synthèse de protéines et de collagène. En fait, ce sont les mêmes mécanismes que ceux présents au niveau du rein.

En résumé, nous venons de voir que l'augmentation, sur un terrain d'hypertension artérielle, du taux d'angiotensine II se manifestait par des effets délétères sur la fonction cardiaque mettant ainsi en jeu le pronostic vital du patient.

II.2.2.2.1.4- Récepteur AT₁ et cerveau

II.2.2.2.1.4.1- Localisation du récepteur AT₁

En général, les récepteurs AT₁ sont situés à des niveaux où est présente l'enzyme de conversion de l'angiotensine II. Par exemple, de hautes concentrations existent dans les organes péri-ventriculaires situés en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et, exposés à des flux circulants d'angiotensine II. En fait, les récepteurs AT₁ ont une répartition assez ubiquitaire expliquant ainsi les nombreuses fonctions qu'ils engendrent.

II.2.2.2.1.4.2- Rôle des récepteurs AT₁ cervicaux

L'angiotensine II exerce diverses actions sur le système nerveux central (73) avec notamment :

- ◆ Régulation du centre de la soif par stimulation de la synthèse d'arginine-vasopressine.

- ◆ Modulation de la natrémie.

- ◆ Régulation de la réponse baroréflexe et de la pression artérielle.

- ◆ Stimulation de l'hormone pituitaire.

II.2.2.2.1.4.3- Angiotensine II et apoplexie

L'apoplexie est un arrêt brutal de toutes les fonctions du cerveau entraînant un coma profond. L'hémorragie cérébrale en est la cause la plus fréquente.

L'apoplexie est considérée comme la complication majeure de l'hypertension artérielle. Au cours d'expériences cliniques des études de sur-stimulation du SRAA ont montré une implication de ses constituants dans l'apparition de pathologies du cerveau comme par exemple l'apoplexie (40). En fait, le mécanisme n'est pas bien élucidé à ce jour.

II.2.2.2.1.5- Les autres effets médiés par le récepteur AT₁

- ◆ L'athérosclérose : CHOBANIAN (120) a montré que l'irbésartan (AT₁-bloqueur) permettait une réduction de l'athérosclérose chez le lapin WATANABE hyperlipidémique.

- ◆ L'oncogénèse : cette fonction n'est encore qu'à l'état de spéculation mais nous savons que l'angiotensine II stimule la prolifération cellulaire en augmentant l'activité de proto-oncogènes ainsi que des facteurs de croissance.

- ◆ La cicatrisation et la réparation tissulaire : l'angiotensine II favoriserait via ses récepteurs de type 2 la cicatrisation et la réparation tissulaire tandis qu'elle s'y opposerait par l'intermédiaire de ses récepteurs AT₁.

II.2.2.2.2- Les effets médiés par les récepteurs AT₂ de l'angio-

tensine II

II.2.2.2.2.1- Rôle dans le développement vasculaire

Il a été montré que les mRNA des récepteurs AT₂ vasculaires aortiques chez le rat étaient exprimés avec un faible niveau au cours des quinze premiers jours de la vie fœtale mais ensuite, et jusqu'à la période néonatale ce taux augmentait très fortement (121) tandis que le taux de récepteur AT₁ était quant à lui exprimé de façon relativement constante à partir du dixième jour de gestation jusqu'à l'âge adulte.

A la naissance, le taux de récepteurs AT₂ s'effondre rapidement et, nous retrouvons des mRNA de ces récepteurs dans la région externe des vaisseaux tandis qu'ils disparaissent dans la media et l'adventice.

Les données disponibles à ce jour montrent que l'angiotensine II jouerait, par l'intermédiaire de son récepteur AT₂, un rôle dans l'inhibition de la croissance et de la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires durant la gestation influençant ainsi la structure et la fonction des vaisseaux sanguins (122).

II.2.2.2.2.1.2- Le remodelage vasculaire

◆ Croissance cellulaire :

Chez l'adulte, dans certaines conditions pathologiques comme une blessure ou une inflammation induite par la pose d'un cathéter, les récepteurs AT₂ sont réexprimés (123, 124).

Des données récentes obtenues *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le récepteur AT₂ puisse jouer un rôle important dans le processus physiologique et pathologique de croissance rapide des tissus contribuant ainsi à la régulation de l'homéostasie tissulaire (82). *In vivo*, JANIÁK et coll. (125) ont mis en évidence une action anti-croissance du récepteur AT₂ en démontrant qu'une hypertrophie intimale consécutive à une désendothélisation de la carotide de rat était inhibée en présence de CGP 42112A considéré comme un inhibiteur du récepteur AT₂. En fait, il s'est avéré que le CGP 42112A était plus un agoniste qu'un antagoniste des récepteurs AT₂. Une étude de NAKAJIMA et coll. (123) appuie cette hypothèse anti-trophique des récepteurs AT₂ en démontrant que l'hypertrophie intimale est diminuée de 70% après transfection du gène AT₂ et surproduction locale du récepteur.

BOOZ et coll. (126) ont enfin mis en évidence, sur des cardiomyocytes néonataux de rat en culture stimulés pendant 72 heures par l'angiotensine II, que le blocage du récepteur AT₂ par le PD123177 induisait une augmentation de la synthèse protéique suggérant ainsi un rôle anti-hypertrophique du sous-type 2 du récepteur à l'angiotensine II. Cependant des études plus récentes contredisent cette hypothèse (82).

◆ Fibrose cellulaire :

Nous savons que l'angiotensine II induit la fibrose cellulaire via son récepteur AT₁. En revanche, BRILLA et coll. (127) ont montré que les récepteurs AT₂ induisent, sur une culture de fibroblastes stimulés par l'angiotensine II, une diminution de l'activité MMP-1 (Matrix MetalloProteinase type 1) l'enzyme clé de la dégradation de collagène.

◆ Apoptose ou mort cellulaire programmée :

GALLINAT et coll. (128) ont démontré que les récepteurs AT₂ étaient responsables d'un mécanisme apoptotique de façon indirecte sur des cellules PC12W en culture. Ces cellules sont des cellules extraites à partir d'une tumeur des cellules chromaphines de surrénales de rats. Pour exercer cet effet, l'angiotensine II via son récepteur AT₂ va stimuler la prolifération de céramides, cellules très hydrophobes, contenues dans les cellules de mammifères, qui sont un important médiateur de la mort cellulaire programmée. Ces effets ont été abolis par traitement du milieu de culture par un antagoniste sélectif du récepteur AT₂, le PD123177 mais pas par un traitement par losartan, antagoniste spécifique du récepteur AT₁. Cette expérience conduit donc à penser que le récepteur AT₂ est intimement lié aux mécanismes d'apoptose.

II.2.2.2.2- Rôle dans la pression artérielle

ICHIKI et coll. (129) ont montré que la souris génétiquement modifiée (chez laquelle le gène codant pour le récepteur AT₂ a été supprimé) présentait une pression artérielle supérieure à celle relevée chez la souris normale. De plus, MUNZENMAÏER et GREENE (130) ont quant à eux constaté que le blocage du récepteur AT₂ par un antagoniste spécifique entraînait une élévation de la pression artérielle chez le rat. Ces résultats amènent à penser que le récepteur AT₂ induit une vasodilatation et par la même, s'oppose aux effets de l'angiotensine II médiés par le récepteur AT₁. Pour corroborer cet effet vasodilatateur, SEYEDI et coll. (130) ont fait état d'une libération de NO

par stimulation du récepteur au niveau du réseau coronaire chez le chien. Le récepteur AT_2 active également le système des kinines ainsi que la synthèse de cGMP rénal (122).

II.2.2.2.3- Au niveau cardiaque

◆ Effets sur la cellule cardiaque :

La fonction du récepteur AT_2 sur la cellule myocardique n'a pas encore clairement été élucidée. De récentes études ont montré que ce récepteur inhibait la croissance cellulaire médiée par le récepteur AT_1 sur des cardiocytes et des fibroblastes de rats nouveau-nés (122).

◆ Récepteurs AT_2 et affections cardiaques :

Dans les cas d'insuffisance cardiaque le rapport AT_2/AT_1 se trouve augmenté par rapport à un cœur normal (132). WHARTON et coll. (133) ont noté que le gène du récepteur AT_2 était fortement exprimé dans les cellules endothéliales, interstitielles et péri-vasculaires des régions ischémisées du ventricule suite à un infarctus. La frontière entre la zone saine et la zone infarctisée du myocarde contient de nombreux micro-vaisseaux exprimant des récepteurs AT_2 péri-vasculaires. Les aires exprimant ces nombreux récepteurs AT_2 correspondent à des zones de prolifération de fibroblastes et de dépôts de collagène (122).

Tous ces résultats montrent que le récepteur AT_2 joue un rôle dans le remodelage vasculaire.

LIU et coll. (133) ont, quant à eux, postulé que dans l'insuffisance cardiaque, le blocage des récepteurs AT_1 augmentait les taux de rénine et d'angiotensine II, que cette dernière stimulait les récepteurs AT_2 leur donnant ainsi un rôle dans les effets thérapeutiques des AT_1 bloqueurs. En effet, sur des rats rendus insuffisants cardiaques par déclenchement artificiel d'un infarctus du myocarde, ils montrèrent que le traitement par AT_1 bloqueurs améliorait la fonction cardiaque, diminuait les dépôts interstitiels de collagène et la taille des myocytes cardiaques et, que ces effets étaient bloqués lorsqu'ils administraient conjointement un antagoniste du récepteur AT_2 .

Enfin, il fut montré par MASAKI et coll. (134) que, chez la souris présentant une sur-expression du gène codant pour les récepteurs AT_2 de myocytes cardiaques, l'effet chronotrope positif de l'angiotensine II était inhibé.

II.2.2.2.4- Au niveau rénal

L'angiotensine II a de multiples effets au niveau de la fonction rénale incluant la régulation du débit sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire, la réabsorption ou la sécrétion tubulaire, la libération de rénine et la croissance cellulaire. La répartition des récepteurs AT₂ varie selon l'espèce animale et, ces récepteurs sont présents au niveau du rein humain.

D'après ZHUO et coll. (107) il existe une liaison de l'angiotensine II déplacée par le PD123177 qui pourrait refléter la présence de 5 à 10% de récepteurs AT₂ dans le cortex externe de rein de rat adulte. Chez l'homme le mRNA des récepteurs AT₂ est retrouvé au niveau des artères interlobaires suggérant un rôle de ces récepteurs dans le débit sanguin rénal (135). LO et coll. (136) ont montré qu'en antagonisant les récepteurs AT₂ par le PD123319 nous assistions à une très rapide et très marquée diurèse et natriurèse. MADRID et coll. (137) observèrent que l'activation du système NO/cGMP par le récepteur AT₂ diminuait la diurèse. GROSS et coll. (138) ont à leur tour mis en évidence que, chez des souris n'exprimant pas le récepteur AT₂, la pression artérielle était nettement supérieure à celle de souris normales. Ces dernières montraient un taux d'excrétion urinaire de sodium et d'eau trois fois supérieur à celui des souris transgéniques.

Nous voyons donc que le récepteur AT₂ permet en cas de déplétion sodée d'adapter les fonctions de l'organisme afin de contenir l'eau et le sel.

II.2.2.2.5- Au niveau cérébral

La distribution des récepteurs AT₂ au niveau du cerveau varie fortement selon l'espèce animale considérée (73). Cependant, les fonctions des récepteurs AT₂ cérébraux ne sont pas encore clairement définies à l'exception de quelques études *in vitro* qui auraient établi que les récepteurs AT₂ activeraient les canaux potassium voltage-dépendants ainsi que les canaux calcium voltage-dépendants (73). De plus, des souris n'exprimant pas le récepteur AT₂ verraient leur comportement explorateur ainsi que leur activité de mouvement atténués (139).

II.2.2.2.6- Conclusion

Pour résumer les caractéristiques des deux principaux récepteurs à l'angiotensine II nous pouvons dresser le tableau 10.

TABLEAU 10 : Comparaison des récepteurs AT₁ et AT₂.

	Récepteur AT ₁	Récepteur AT ₂
Structure	7 domaines transmembranaires 359 acides aminés	7 domaines transmembranaires 363 acides aminés
Isoformes	AT _{1A} et AT _{1B} (chez les rongeurs)	Non
Pharmacologie	Angiotensine II Losartan (DUP 753)	Angiotensine II CGP42112A, PD123177

Pour conclure, nous pouvons dire que le récepteur AT₁ est maintenant bien connu en revanche, le peu de connaissances concernant le récepteur AT₂ conduit à penser que le récepteur AT₁ est l'effecteur principal du SRAA.

II.2.2.2.3- Les effets médiés par le récepteur AT₄

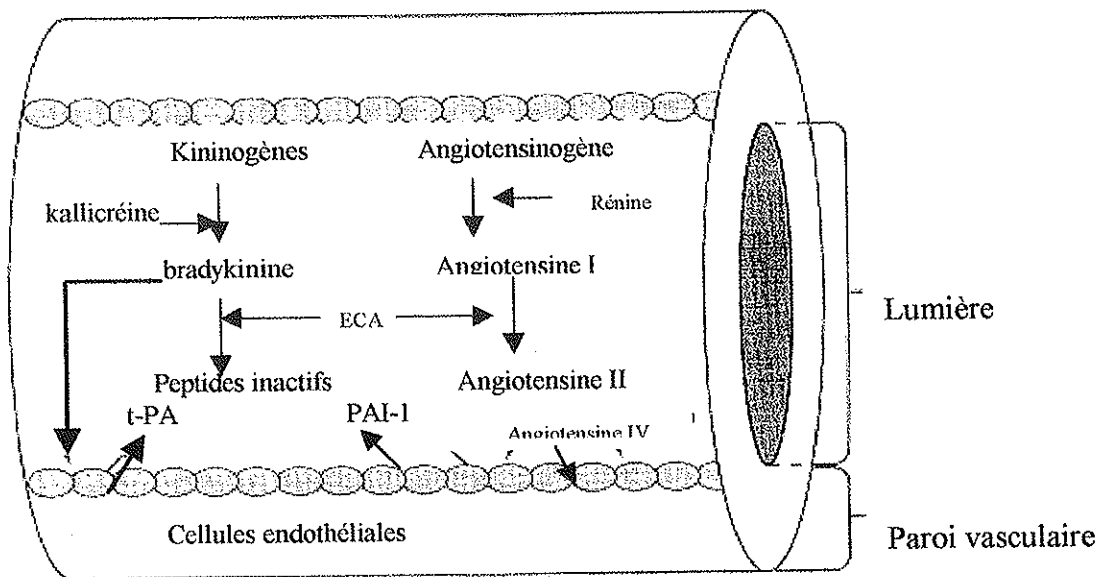
Ce récepteur AT₄ a été le dernier identifié cependant comme nous l'avons cité plus haut ni sa structure ni son mode d'action ne sont connus. En revanche, il est indéniable qu'il est stimulé par l'angiotensine IV plutôt que par les angiotensines II et III.

Ce récepteur AT₄ est localisé dans de nombreux tissus périphériques ainsi que dans le cerveau. Il possède une forte affinité pour l'angiotensine IV laquelle est un produit de dégradation de l'angiotensine II. Par contre, il n'a qu'une faible affinité pour les angiotensines II et III, le losartan et le PD123319 (73). L'utilisation de ligands radioactifs ¹²⁵I-Ang IV a mis en évidence les

récepteurs AT₄ au niveau du cerveau dans des régions présentant de nombreuses neurones cholinergiques, dans les noyaux des voies motrices et sensorielles ainsi qu'au niveau de l'hypothalamus (73). Parce que ces récepteurs AT₄ apparaissent surtout au niveau des voies citées précédemment ils sembleraient moduler les activités motrices, sensorielles et de mémoire. *In vitro*, MOELLER et coll. (140) ont montré que ces récepteurs AT₄ inhibent la croissance de neurones parasympathiques paravertébraux de poulets. *In vivo*, HABERL et coll.(141) démontrent une action vasodilatatrice de l'angiotensine IV au niveau des artères cérébrales de rat. Malgré tout de nombreuses études sont encore nécessaires pour déterminer le rôle précis de cette angiotensine IV au niveau du cerveau.

L'angiotensine IV est impliquée dans les mécanismes de fibrinolyse. En effet, l'angiotensine II possède une action sur la fibrinolyse mais ni le récepteur AT₁ ni le récepteur AT₂ ne sont impliqués et, il s'est avéré que le responsable de cette action était le récepteur AT₄ (142).

La fibrinolyse constitue un des mécanismes endogènes de défense de l'organisme contre la formation de thrombus intravasculaires. Les effets du système fibrinolytique sont médiés par la plasmine, une protéine synthétisée par l'action des activateurs du plasminogène sur un précurseur inactif, le plasminogène (présent dans le sang et la paroi vasculaire). Les deux plus importants activateurs du plasminogène sont l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase. La fibrinolyse est régulée par la balance entre les activateurs du plasminogène et les inhibiteurs du plasminogène. Le PAI-1 (Plasminogen Activator type-1) est le principal inhibiteur du t-PA et de l'urokinase dans le plasma. Un déséquilibre entre ces deux types de substances va induire une situation pathologique. Ainsi, un déficit en t-PA et un excès de PAI-1 conduisent à l'apparition de thrombus tandis qu'à l'inverse, un excès de t-PA et un déficit en PAI-1 induisent une hémorragie. L'angiotensine II augmente le taux de PAI-1 mais, pour cela elle doit auparavant être transformée en angiotensine IV (143). A l'inverse, la bradykinine quant à elle augmente le taux de t-PA (144). La figure 20 d'après DOUGLAS (142) montre le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la régulation de la fibrinolyse.

Figure 20 : Implication de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I

Nous voyons donc qu'en présence de cette enzyme de conversion, l'angiotensine II est formée, elle peut alors se transformer en angiotensine IV et ainsi augmenter le taux de PAI-1. Dans le même temps, la bradykinine est dégradée, toujours par cette même enzyme, en peptides inactifs et ne peut donc pas stimuler la synthèse de t-PA. Ceci ne pose pas de problème dans les conditions physiologiques par contre, s'il apparaît un excès de synthèse d'angiotensine II, il y a augmentation du taux d'angiotensine IV et par la même du PAI-1 donc le risque de thrombose est maximum. Si l'enzyme de conversion est inhibée, nous assistons au processus inverse car l'angiotensine II n'est plus formée, la bradykinine n'est plus dégradée donc le taux de t-PA augmente alors que dans le même temps celui de PAI-1 diminue faisant courir un risque d'hémorragie.

Voilà ce que nous pouvions dire concernant ce récepteur AT₄. Nous allons maintenant nous intéresser aux mécanismes de régulation de la rénine.

II.2.3- LA REGULATION DE LA SYNTHÈSE DE RENINE

II.2.3.1- Introduction

Comme nous l'avons vu, la rénine est une enzyme qui catalyse la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I. Cette étape dans la synthèse de l'angiotensine est le facteur limitant.

En dépit du fait que de nombreux tissus sont connus pour synthétiser la rénine, le rein reste le site majeur de cette synthèse déterminant ainsi l'activité rénine plasmatique et contrôlant l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui est impliqué dans l'homéostasie hydrosodée et donc dans celle de la pression artérielle.

Au niveau du rein, la rénine est principalement synthétisée par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont des cellules musculaires lisses vasculaires modifiées des artéioles afférentes au glomérule (145). Ces cellules ont la particularité de ne pas être en nombre constant c'est à dire que leur quantité dépend de l'activité du SRAA (146). Lors de sa synthèse, la rénine est stockée dans des vésicules de sécrétion dans les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire sous forme d'un précurseur inactif, la prorénine. La stimulation du SRAA va induire la maturation de la prorénine en rénine à l'intérieur de la cellule juxtaglomérulaire et, la rénine va ensuite sortir de la cellule grâce à des vésicules d'exocytose. Ce phénomène d'exocytose de rénine active subit une double régulation, d'une part par des facteurs systémiques et d'autre part, par des facteurs rénaux (146).

II.2.3.2- Les facteurs systémiques régulant la synthèse de rénine

II.2.3.2.1- Régulation par le système nerveux sympathique

Le rôle des nerfs sympathiques dans la stimulation de la synthèse de la rénine est indiqué par le fait qu'une stimulation électrique sélective des nerfs rénaux induit une sécrétion de rénine (147) alors qu'une dénervation du rein diminue la synthèse de rénine (148). Cet effet est réalisé via les fibres nerveuses sympathiques et met en jeu les récepteurs β -adrénergiques sur les cellules juxtaglomérulaires (149). HOLMER et coll. (150) ont montré que les cellules juxtaglomérulaires étaient sensibles aux catécholamines circulantes. En effet, ils procédèrent à l'infusion d'un agoniste β -adrénergique, l'isoprotérénol, et s'aperçurent qu'il y avait une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de rénine ainsi que de l'expression des mRNA de rénine dans le rein de rat. Il semble que cette action du système nerveux sympathique n'ait lieu qu'au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire ce qui d'ailleurs est tout à fait en accord avec la distribution des récepteurs β -adrénergiques à cet endroit (151). Le messenger intracellulaire de l'action des nerfs rénaux sympathiques sur les catécholamines circulantes est l'AMPc (152). Outre l'adrénaline et la noradrénaline, d'autres transmetteurs comme la dopamine (qui exerce son action sur la cellule juxtaglomérulaire via son récepteur D1A) stimulent la sécrétion de rénine grâce à l'AMPc comme second messenger (146).

Le fait que les β -agonistes augmentent la sécrétion de rénine induit que les β -bloquants diminuent cette sécrétion de rénine.

II.2.3.2.2- Régulation par la natrémie

Nous savons depuis longtemps que la balance sodée est un important déterminant dans l'activité du SRAA et qu'elle contrôle la production et la sécrétion de rénine d'une façon réciproque (c'est à dire qu'une augmentation de la natrémie freine la sécrétion et la production de rénine tandis qu'une diminution de la natrémie l'augmente). Ceci crée alors un feed-back négatif du sel sur la rénine (146). Apparemment les cellules de la macula densa émettent un signal aux cellules juxtaglomérulaires voisines. Ce signal dépend du transport actif du sodium au niveau des cellules de la macula densa et, un haut transport inhibe la sécrétion de rénine et vice-versa (153).

II.2.3.2.3- Régulation par l'angiotensine II

Les cellules épithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire possèdent des récepteurs AT_1 à l'angiotensine II et sont capables d'induire un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine (146). L'angiotensine II agit sur la sécrétion de rénine grâce à l'activation de la phospholipase C conduisant à une augmentation de calcium libre intracellulaire et à l'activation des protéines kinases C (154). Il s'ensuit que les inhibiteurs calciques stimulent la sécrétion de rénine (155). C'est de là que sont nés 2 médicaments récents associant un antagoniste calcique (vérapamil) et un IEC (trandolapril) et commercialisés sous les noms de TARKA[®] et OCADRIK[®]. L'aldostérone exerce elle aussi un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire (156).

II.2.3.2.4- Régulation par la pression artérielle

Par sa faculté à générer l'angiotensine II, la rénine agit en favorisant l'élévation de la pression artérielle. A l'inverse, la sécrétion de rénine est influencée par la pression artérielle d'une façon réciproque créant ainsi un feed-back négatif du contrôle de la sécrétion de rénine. NAFZ et coll. (157) ont démontré, chez le chien, que le déterminant de cette régulation était le niveau de pression sanguine et non le débit de filtration glomérulaire. Les expériences réalisées *in-vivo* et *in-vitro* ont montré que la macula densa participait dans une certaine mesure à cette régulation mais surtout qu'il existait un système dit barosensible (146). Ce site barorécepteur est localisé au niveau de la partie terminale de l'artériole afférente mais son mode de fonctionnement reste à éclaircir. Il

semblerait tout de même qu'en réponse à une augmentation de contrainte pariétale (due à l'accroissement de la pression artérielle), les cellules de la paroi de l'artériole afférente perçoivent une déformation et, une modification des signaux intracellulaires va apparaître mettant probablement en jeu la voie de la phospholipase C avec production d'IP₃ et de DAG donc augmentation du calcium libre intracellulaire d'où le freinage de la synthèse de rénine.

II.2.3.3- Les facteurs intrarénaux régulant la pression artérielle

II.2.3.3.1- L'oxyde nitrique NO

La formation de NO est localisée au niveau des cellules endothéliales de l'artériole afférente qui expriment le type endothélial de NO-synthase (eNOS) et des cellules tubulaires de la macula densa qui expriment la forme neuronal de la NO-synthase (nNOS) (146). De récents résultats d'après KURTZ et coll. (159) obtenus sur des reins isolés et perfusés suggèrent que le NO inhibe la sécrétion de rénine via un système GMPc/GMPc-kinase mais dans le même temps, il le stimule via un système AMPc/AMPc-kinase. L'effet global du NO sur la sécrétion de rénine est la résultante de ces deux actions opposées. Dans les conditions physiologiques normales, c'est l'effet stimulateur qui domine. Donc, le NO a un rôle favorable sur la synthèse de rénine.

II.2.3.3.2- Les prostaglandines

Dans la région juxtaglomérulaire plusieurs types de cellules rénales contiennent des cyclooxygénases représentant la capacité des cellules à synthétiser les prostaglandines. Les cellules endothéliales des artérioles afférentes (160) et les cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de HENLE, incluant la macula densa (161) produisent des prostaglandines. La synthèse des prostaglandines est stimulée par la mobilisation du calcium (comme par exemple celle due à l'interaction entre l'angiotensine II et son récepteur AT₁) et, est étroitement liée au taux de sodium. L'inhibition pharmacologique de la production de prostaglandines *in-vivo*, n'atténue pas seulement la sécrétion de rénine en réponse à une déplétion sodée mais aussi sa réponse à une baisse de la pression dans l'artère rénale ainsi que celle due aux antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, suggérant que les prostaglandines, comme le NO, ont un rôle de stimulation de la sécrétion de rénine (146).

II.2.3.4- Conclusion

Dans la régulation de la libération de rénine, l'AMPc et le calcium semblent agir de façon antagoniste sur le taux cellulaire de rénine. Ainsi, les effets stimulants du système sympathique, du NO et des prostaglandines sont médiés par l'AMPc tandis que les effets inhibiteurs dus à l'angiotensine II, au niveau de pression artérielle le sont par le calcium.

II.2.4- LE BLOCAGE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE

Quatre types de blocages peuvent être envisagés. Certains ont trouvé des applications thérapeutiques tandis que d'autres ne sont exploités que pour servir la recherche scientifique.

II.2.4.1- Blocage immunologique du système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine (SRA) peut être bloqué par des anticorps exogènes ou endogènes orientés vers l'un ou l'autre des peptides ou des protéines de la cascade du SRA. Cette approche immunologique peut être réalisée soit directement par des transferts passifs soit par des immunisations actives utilisant comme agents immunogènes les différents peptides ou protéines du système.

Le transfert passif utilise des anticorps spécifiques ou des fragments administrés à un modèle expérimental par voie intraveineuse ou intrapéritonéale.

L'immunisation active consiste à faire fabriquer à l'organisme ses propres anticorps dirigés contre un antigène administré le plus souvent par voie sanguine. Pour rendre ces molécules antigéniques, il faut souvent les coupler à une molécule porteuse ou «carrier». Dans tous les cas d'immunisation active, le blocage effectif de l'activité biologique d'une protéine ou d'un peptide endogène nécessite de casser la tolérance du soi par le système immunitaire faisant ainsi courir le risque de maladies auto-immunes ou sériques.

Plusieurs immunisations vont être possibles avec les différents constituants de la cascade du SRA.

II.2.4.1.1- L'angiotensinogène

Le transfert passif d'anticorps anti-angiotensinogène de rat chez le rat induit une diminution de la pression artérielle qu'il soit normotendu en régime normosodé ou désodé (162). Il n'y a pas d'étude portant sur l'immunisation active.

II.2.4.1.2- L'enzyme de conversion

Les expériences d'immunisation *in-vivo* ont été essentiellement réalisées par des transferts passifs d'anticorps anti-enzyme de conversion de lapin chez le lapin et le rat.

Chez le lapin, ce transfert passif entraîne une réaction immuno-allergique conduisant au décès quasi-immédiat de la majorité des animaux (163).

Chez le rat, ces anticorps bloquent l'effet presseur de l'angiotensine I et limitent les effets presseurs de l'angiotensine II.

II.2.4.1.3- Les angiotensines

Les angiotensines I et II sont de petits peptides (respectivement de dix et huit acides aminés) qui doivent donc être couplés à une protéine carrier.

L'immunisation active contre l'angiotensine II est inefficace. Il en est de même pour l'immunisation anti-angiotensine I. Les résultats effectués à ce propos apportent quatre remarques :

- 1)- l'immunisation contre les angiotensines s'accompagne d'un blocage correct du SRA plasmatique,
- 2)- ce blocage plasmatique est insuffisant pour supprimer complètement la présence de molécules d'angiotensine II sur leurs récepteurs vasculaires,
- 3)- ce blocage plasmatique est néanmoins partiellement efficace sur la pression artérielle et sur le rétrocontrôle négatif exercé par l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine et d'aldostérone,
- 4)- l'efficacité partielle de cette approche est probablement due à la mauvaise diffusion des anticorps dans le milieu interstitiel du fait de leur poids moléculaire élevé alors que, la majorité des angiotensines (80%) est générée dans l'interstitium et non dans le plasma.

II.2.4.1.4- La rénine

Les immunisations actives et passives avec des anticorps anti-rénine à partir d'extraits de rénine non purifiée se sont avérés efficaces pour diminuer la pression artérielle. Cependant, ces anticorps n'étaient pas spécifiques de la rénine étudiée et, le transfert passif d'anticorps anti-rénine de porc abaissait la pression artérielle chez le chien mais pas chez le primate.

Avec la purification de la rénine humaine, de souris et de chien, il a été possible de préparer des anticorps poly- et monoclonaux hautement spécifiques de la rénine étudiée.

Chez le marmouset (petit primate), MICHEL et coll. (165) ont montré que l'immunisation active anti-rénine humaine induisait une diminution significative de la pression artérielle. Ceci, s'accompagnait d'un blocage quasi-complet de l'activité enzymatique de la rénine sur son substrat, l'angiotensinogène.

Malheureusement, l'immunisation active anti-rénine provoque chez le rat et le marmouset une maladie auto-immune du rein avec apparition d'une fibrose interstitielle détruisant progressivement le rein.

II.2.4.2- Les inhibiteurs de la rénine

Chaque fois qu'un essai est effectué pour bloquer le SRAA, quelle que soit l'approche envisagée, il apparaît une augmentation de la sécrétion de rénine. C'est pour cela qu'un certain nombre d'inhibiteurs de la rénine a été développé et, ces substances ont montré une capacité à diminuer la pression artérielle chez les patients hypertendus (166).

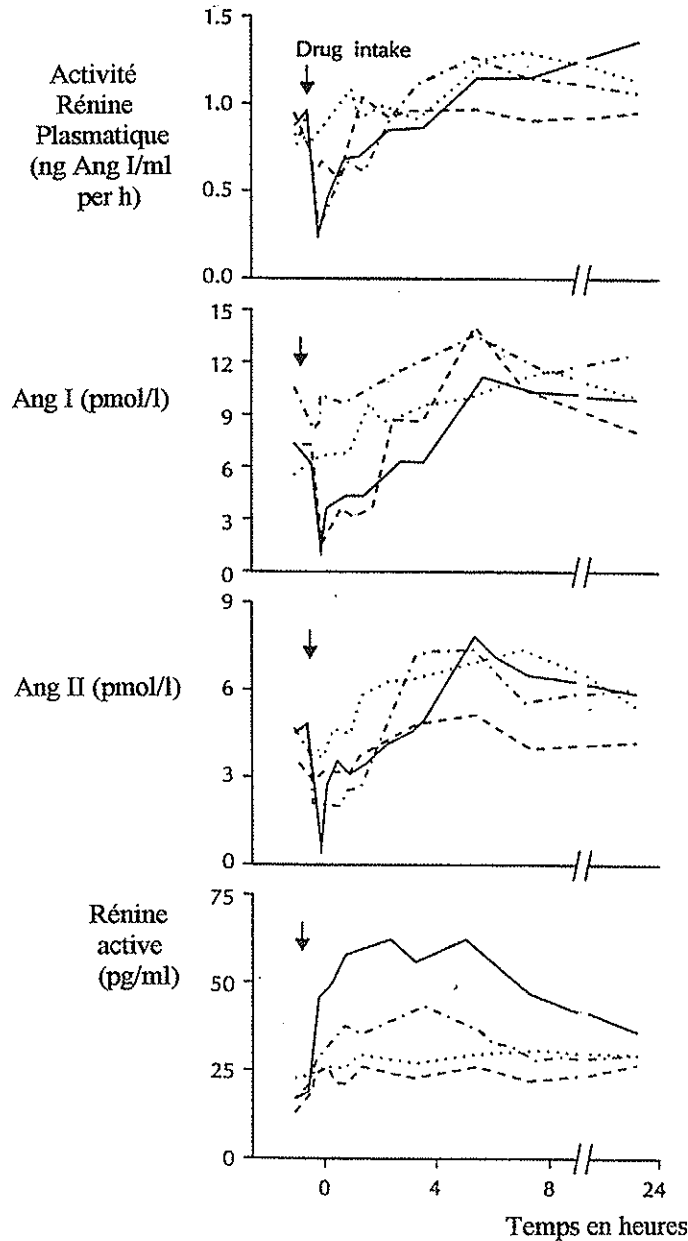
Les premiers inhibiteurs de la rénine étaient des peptides à longue séquence d'acides aminés les rendant difficiles à administrer par voie orale. Cependant, et bien qu'aujourd'hui la longueur de leur chaîne ait été réduite, leur administration per-os reste toujours un problème.

Dans un essai en versus placebo, CAMENZIND (167) a étudié un inhibiteur de la rénine, le Ro 42-5892 actif par voie orale aux doses respectives de 100, 600 et 1200 mg. Il a alors assisté à une baisse de l'activité rénine plasmatique (mesurée par la synthèse *in-vivo* d'angiotensine I) ainsi qu'à une diminution des taux plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II (mesurés par chromatographie liquide haute performance HPLC). Hélas, ces effets ne persistent que peu de temps et sont accompagnés d'une sécrétion accrue de rénine active. En revanche, le taux de rénine inactive ne varie pas.

Les résultats obtenus par CAMENZIND (167) sont regroupés sur la figure 21 suivante :

Figure 21 : Variations dans le plasma, de l'activité rénine plasmatique, du taux d'angiotensine I, du taux d'angiotensine II et de la rénine active après administration du Ro 42-5892 à 3 dosages différents (--- 100, ---- 600, — 1200 mg) ou d'un placebo (....) chez des volontaires normotendus (n=6 pour chaque groupe).

Drug intake = introduction du médicament Ro 42-5892



En résumé, ces agents diminuent les taux circulants d'angiotensine II en rendant la rénine inefficace. Il n'existe à ce jour pas de molécule suffisamment active par voie orale pour permettre un traitement prolongé chez l'homme (168).

II.2.4.3- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

En agissant au niveau de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II ces molécules, actives par voie orale, vont empêcher la formation de l'angiotensine II et donc diminuer les effets physiologiques qu'elle engendre. Cette classe médicamenteuse va faire l'objet de la troisième partie de notre thèse.

II.2.4.4- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Comme leur nom l'indique, ils vont antagoniser les effets de l'angiotensine II au niveau de ses récepteurs et plus particulièrement des récepteurs AT₁. Ils ont été découverts récemment notamment ceux présentant une activité thérapeutique par voie orale. Ils représentent la dernière classe de médicaments antihypertenseurs mis sur le marché en France. A leur tour, ils feront l'objet d'une étude détaillée au cours de notre quatrième partie.

II.2.5-CONCLUSION

Comme nous venons de le voir, le SRA est un système d'une grande complexité quant aux facteurs qu'il met en jeu. Toutefois, il semble être un point d'impact formidable pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Cependant, l'ubiquité de l'angiotensine II couplée à la multitude de ses effets physiologiques lui confèrent un potentiel thérapeutique mais aussi iatrogène considérables. Il convient alors de manier cette molécule avec la plus grande minutie. C'est ce que nous allons nous appliquer à montrer au travers des deux parties suivantes.

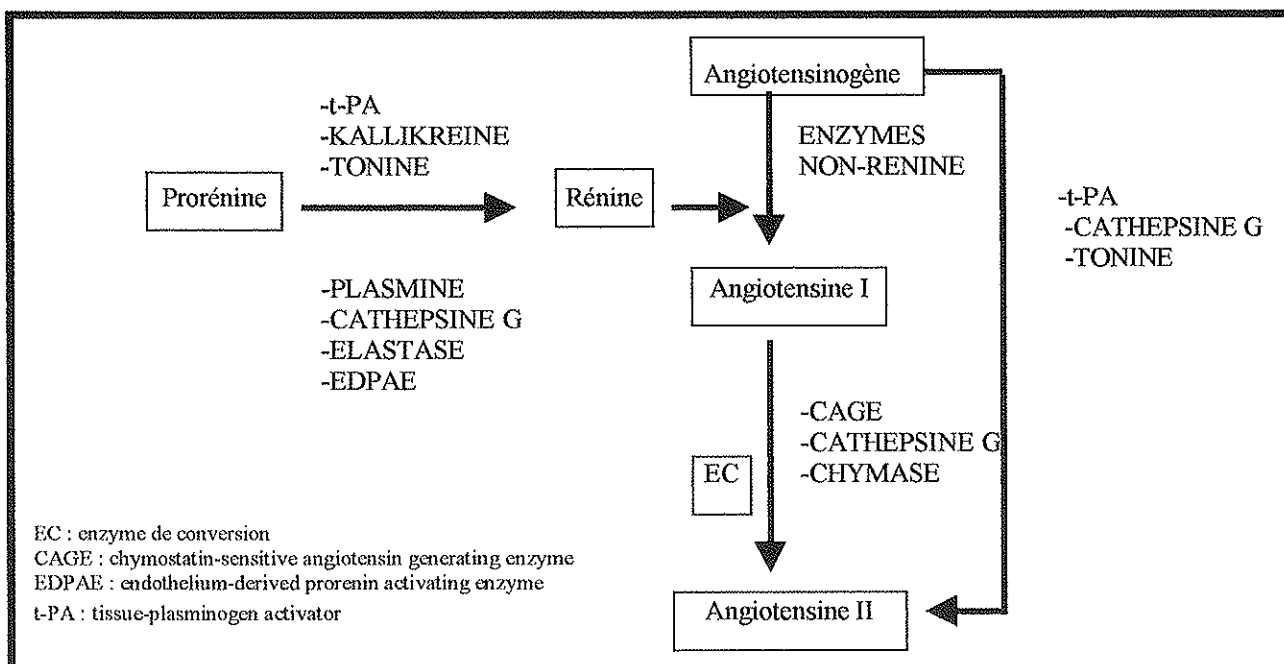
III- LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

III.1- INTRODUCTION

Ces médicaments sont apparus dans le traitement de l'hypertension artérielle au cours des années 80. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) bloquent la production de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I sans interférer avec la réaction rénine-substrat. Ils agissent sur la forme circulante mais aussi sur la forme tissulaire de l'enzyme de conversion. Cependant, le blocage de la formation d'angiotensine II par cette enzyme, également appelée kininase II, est incomplet du fait des autres voies de synthèse de l'angiotensine II (voie de la chymase, de la tonine, etc...). Comme nous l'avons décrit préalablement, seulement 30 à 40% de l'angiotensine II seraient formés par la voie de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) d'après MAC CONNAUGHEY (48). Ce blocage incomplet de la synthèse d'angiotensine II apparaît particulièrement au niveau du cœur où la voie de la chymase est primordiale. En outre, cette ECA est impliquée dans la dégradation des kinines et, suspendre son action induit alors d'empêcher cette métabolisation des kinines. Ce phénomène, nous le verrons plus tard, est à la base, à la fois des effets thérapeutiques attendus de ces IEC mais aussi d'effets secondaires préjudiciables pour la poursuite d'un traitement par IEC.

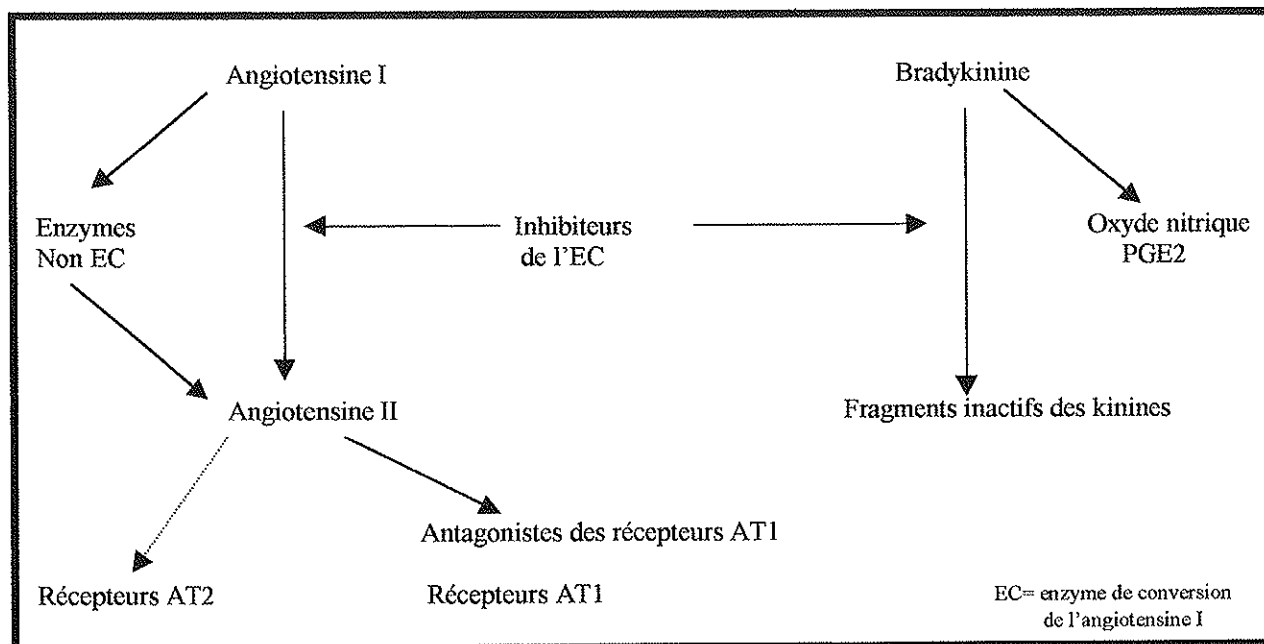
La figure 22 d'après ASMAR et coll. (113) nous renseigne sur ces différentes voies de synthèse de l'angiotensine II.

Figure 22 : Les différentes voies de production de l'angiotensine II.



La figure 23 obtenue auprès de HOWES (169) montre le point d'impact des IEC sur le système rénine-angiotensine et sur le système des kinines.

Figure 23 : Effets des IEC sur l'angiotensine I et la bradykinine.



III.2- STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES IEC

III.2.1- STRUCTURE CHIMIQUE DES IEC

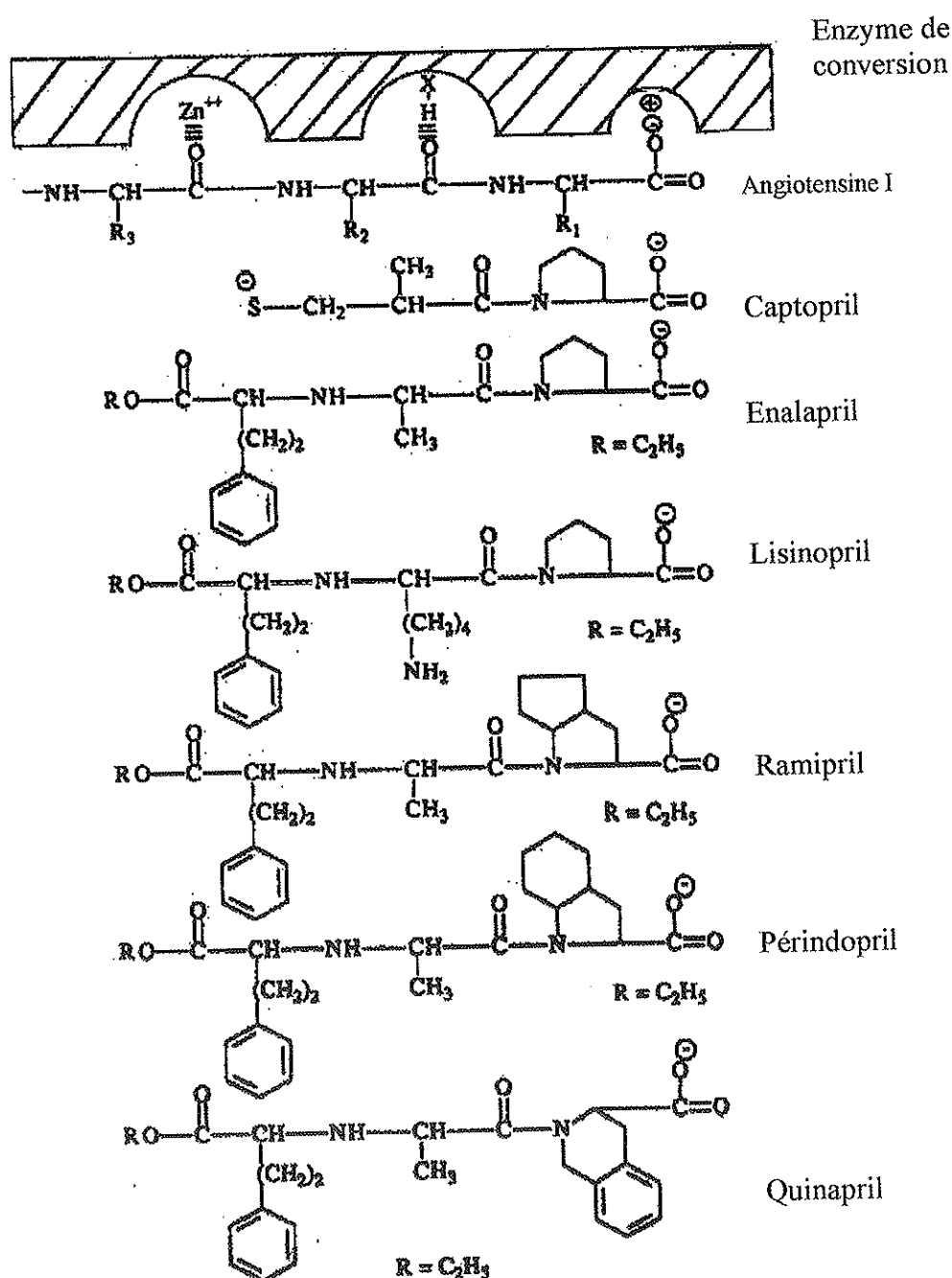
Les premiers IEC ont d'abord été reconnus comme étant des substances s'opposant à la dégradation de la bradykinine. De ce fait ils ont été dénommés «facteurs de potentialisation de la bradykinine ». Il s'agissait de peptides issus du venin d'un serpent d'Amérique du Sud, le *Bothrops jararaca*. Ces différents peptides empêchaient la transformation d'angiotensine I en angiotensine II. A partir de là des IEC peptidiques ont été synthétisés, le plus connu étant le téprotide. Cependant, de par leur structure peptidique, ces substances ne purent être utilisées en thérapeutique du fait de leur sensibilité à l'acidité gastrique entravant alors leur administration par voie orale, la voie intraveineuse étant la seule alternative.

Le premier IEC actif par voie orale découvert fut le captopril. Sa structure non peptidique, donc sans parenté avec les peptides du venin de serpent, contient un groupement thiol -SH, il s'agit du mercaptopropanoylproline. A partir de là, d'autres IEC actifs per os ont été synthétisés. Ces

molécules sont l'énalapril, le lisinopril, le périndopril, le ramipril, le quinapril, l'alacépril, le fosinopril, l'idapril et letrandolapril.

La figure 24 montre la structure chimique de quelques-uns de ces inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle nous montre également les sites de liaison de ces molécules ainsi que ceux de l'angiotensine I sur l'enzyme de conversion. Ces sites de liaison sont polarisés ainsi, la fonction acide terminale des IEC se lie au pôle positif (Arginine) de l'enzyme de la même façon que la fonction acide terminale du peptide angiotensine I. Le deuxième site de liaison sur l'enzyme s'effectue sur des ions Zn^{2+} liant soit une fonction ester soit la fonction sulfhydryle (captopril).

Figure 24 : Structure chimique de quelques IEC.



III.2.2- CLASSIFICATION DES IEC

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion se lient à des ions zinc Zn^{2+} situés au niveau du site actif de l'enzyme de conversion et peuvent ainsi être classés, en fonction de la façon dont ils

lient ces ions Zn^{2+} , en trois groupes (3) :

- le premier type, comme le captopril ou l'alacépril, présente un groupement sulfhydryle ($-S^-$) pour ligand ;
- le second type, comme le quinapril ou l'énalapril, présente un groupement carboxyle (COO^-) pour ligand ;
- enfin, le troisième type, comme le fosinopril, présente un groupement phosphonyle ($O=P-O^-$) pour ligand.

La capacité relative de liaison au site actif de l'enzyme de conversion est plus forte respectivement avec le radical sulfhydryle, le groupement carboxyle et enfin avec la fonction phosphonyle.

III.3- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Les effets pharmacodynamiques des IEC peuvent être liés à la fois à l'inhibition de la formation de l'angiotensine II vasoconstrictrice et antinatriurétique mais aussi à la suppression de la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice et natriurétique.

Les IEC sont des inhibiteurs compétitifs du site catalytique de l'enzyme de conversion limitant alors un blocage complet (puisque'il dépend des concentrations relatives en agoniste et en antagoniste). Ceci est particulièrement vrai après une administration chronique lorsque apparaît une augmentation du taux de rénine et d'angiotensine I (ce dernier étant plus probablement secondaire à l'augmentation de rénine active qu'à une accumulation d'angiotensine I non transformée en angiotensine II) plasmatiques due à la levée du rétrocontrôle négatif exercé par l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine rénale (170). L'augmentation de l'angiotensine I conduit donc à la formation d'angiotensine II sous l'action de l'ECA (qui n'est plus, dans ce cas là, inhibée à 100% mais à 60% (113)) expliquant peut être pourquoi le taux d'angiotensine II plasmatique redevient normal après

une administration au long cours d'IEC. La concentration plasmatique d'aldostérone revient elle aussi, dans ces conditions, à des valeurs similaires à celles observées à l'état de base.

Au cours de l'administration aiguë et à court terme d'un IEC, nous assistons à une diminution de l'aldostéronémie et à une augmentation de la natriurèse (113).

Ces IEC possèdent des propriétés pharmacodynamiques sur la pression artérielle, sur le cœur, sur le rein, sur la paroi artérielle, sur le système des kinines et sur le métabolisme des glucides et des lipides. Nous y reviendrons plus en détail lors de l'étude des indications thérapeutiques et des effets indésirables de ces médicaments.

III.4- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

La cinétique d'inhibition de l'enzyme de conversion chez l'homme dépend d'une part de l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme et, d'autre part du fait que l'inhibiteur nécessite d'être hydrolysé ou non pour qu'il soit actif. Dans le cas où l'hydrolyse s'avère indispensable, le médicament est alors une prodrogue.

Après administration orale aiguë, le blocage maximal de l'enzyme de conversion intervient en 20 à 40 minutes avec le captopril, en 3 à 6 heures avec l'énalapril et en 6 heures en moyenne avec le lisinopril. Le tableau 11 obtenu auprès de HOWES et coll. (169) donne les demi-vies plasmatiques des différents IEC ainsi que leur voie d'élimination, le nombre de prises quotidiennes et leur affinité relative pour l'ECA tissulaire.

Tableau 11 : Propriétés pharmacologiques des IEC.

	Prodrogue	Elimination	Demi-vie plasmatique (heures)	Liaison à l'enzyme tissulaire	Fréquence journalière de prise (cp)
Captopril	non	rénale	2	+	2 à 3
Enalapril	oui	rénale	11	++	1 à 2
Fosinopril	oui	> 50% non rénale	4	++	1
Lisinopril	non	rénale	13	++	1
Périndopril	oui	essentiellement rénale	9	+++	1
Quinapril	oui	rénale	3	++++	1
Ramipril	oui	essentiellement rénale	17	++++	1
Trandolapril	oui	essentiellement rénale	16	++++	1
Cilazapril	oui	rénale	8.9	++	1
Bénazépril	oui	rénale	11	+++	1

Nous constatons que la plupart des IEC offrent un confort de prise remarquable puisqu'ils autorisent une prise quotidienne unique favorisant ainsi l'observance du traitement par le patient. Seuls, le captopril et l'énalapril peuvent être utilisés à raison de deux ou trois comprimés par jour.

Le fosinopril est remarquable dans la mesure où son élimination s'effectue à la fois par voie rénale mais surtout par voie hépatique (plus de 50%) ne requérant ainsi pas d'adaptation posologique que ce soit chez le sujet âgé ni chez le patient insuffisant rénal (3).

Le trandolapril quant à lui possède une longue durée d'action en rapport avec sa longue demi-vie due à sa forte lipophilie, son fort potentiel inhibiteur et sa grande spécificité pour l'enzyme de conversion (3). Ceci est également dû au fait que cette molécule est une prodrogue, le métabolite actif étant le trandolaprilate.

La prise d'aliments diminue l'absorption du captopril de 30 à 35% sans diminuer son efficacité ; elle retarde celle du fosinopril sans modifier son efficacité en revanche elle n'influe ni sur l'absorption du trandolapril ni sur son activité ni sur sa biotransformation en trandolaprilate.

III.5- LES SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE

Les IEC commercialisés en France le sont soit sous forme isolée soit sous forme d'associations fixes. Par ce terme, il faut entendre les médicaments qui englobent dans une même forme pharmaceutique, le plus souvent de comprimé, deux ou plusieurs principes actifs.

Il faut souligner qu'à l'intérieur des associations fixes, nous retrouvons un diurétique thiazidique ayant un faible pouvoir hypokaliémiant. En revanche, et du fait du potentiel hyperkaliémiant des IEC l'association à un diurétique épargneur de potassium en association fixe ne doit pas être envisagée. Enfin, une nouvelle association est apparue entre le trandolapril et un antagoniste calcique (vérapamil). Il existe une synergie d'action entre ces deux molécules car le vérapamil en inhibant l'entrée du calcium dans la cellule stimule la sécrétion de rénine et favorise l'action des IEC car ceux-ci sont plus efficaces lorsque le SRAA est plus stimulé.

Le tableau 12 regroupe tous ces médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans notre pays.

Tableau 12 : Liste des IEC ayant une AMM en France.

D.C.I.	Nom commercial	Association fixe
Bénazépril	BRIEM [®] CIBACENE [®]	BRIAZIDE [®] (HCTZ) CIBADREX [®] (HCTZ)
Captopril	CAPTOLANE [®] LOPRIL [®]	CAPTEA [®] (HCTZ) ECAZIDE [®]
Cilazapril	JUSTOR [®]	
Enalapril	RENITEC [®]	CO-RENITEC [®] (HCTZ)
Fosinopril	FOZITEC [®]	FOZIRETIC [®] (HCTZ)
Lisinopril	PRINIVIL [®] ZESTRIL [®]	ZESTORETIC [®] (HCTZ) PRINZIDE [®] (HCTZ)
Moexipril	MOEX [®]	
Péridopril	COVERSYL [®]	
Quinapril	ACUITEL [®] KOREC [®]	ACUILIX [®] (HCTZ) KORETIC [®] (HCTZ)
Ramipril	TRIA TEC [®]	
Trandolapril	GOPTEN [®] ODRIK [®]	OCADRIK [®] (vérapamil) TARKA [®] (vérapamil)

HCTZ = Hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique).

III.6- INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES IEC

Nous avons vu précédemment que l'angiotensine II possédait un certain nombre de propriétés sur différents organes. Ainsi, au registre des indications thérapeutiques de cette classe médicamenteuse, nous allons trouver les situations énumérées ci-après.

III.6.1- L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Alors que les IEC étaient initialement testés dans des modèles d'hypertension rénovasculaire pour leurs effets hypotenseurs, il est apparu qu'ils avaient également un effet hypotenseur chez le rat rendu spontanément hypertendu (SHR) à rénine normale. Ultérieurement, les IEC ont fait la preuve de leur efficacité à baisser voire à normaliser la pression artérielle même chez l'animal en régime normosodé, après un traitement prolongé et, cela d'autant plus que l'animal est jeune.

Cet effet hypotenseur des IEC serait principalement en rapport avec l'inhibition du rôle vasoconstricteur qu'exerce l'angiotensine II sur la circulation périphérique. Cependant, d'autres mécanismes semblent entrer en compte ainsi, l'inhibition du SRAA tissulaire jouerait un rôle dans la baisse tensionnelle observée sous IEC.

Des études évaluant les courbes doses-réponses (171) ont montré que l'effet antihypertenseur des IEC administrés en aigu était essentiellement dû à l'inhibition de la formation de l'angiotensine II. En traitement chronique, ces courbes doses-réponses n'ont pas été clairement établies en raison de l'inhibition du SRAA tissulaire qui ne peut être quantifiée de façon précise en clinique.

De nouvelles données suggèrent la participation de l'angiotensine II (1,7) et de la prostacycline (PGI₂) à l'effet hypotenseur des IEC en administration chronique (113). En effet, déjà en 1980, MARKS et coll. (172) constatèrent que le captopril administré seul diminuait la pression artérielle de 15% chez le rat normal. Après néphrectomie bilatérale, la pression artérielle s'abaissait de 30% et, suite à l'adjonction de captopril, elle chutait encore de 10% démontrant alors que le mécanisme rénine-dépendant n'était pas seul en cause dans le mode d'action du captopril puisque la néphrectomie bilatérale annihilait la présence de rénine dans la circulation sanguine chez le rat binéphrectomisé. Ces auteurs ont également montré que, dans un modèle d'hypertension à rénine basse (régime hypersodé), le captopril abaissait significativement la pression artérielle.

THURSTON et coll. (173) ont montré que chez le rat en régime désodé soumis à un blocage du SRAA par infusion de saralazine (antagoniste compétitif des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II) le captopril diminuait également significativement la pression artérielle.

Toutes ces études concourent donc à alimenter l'hypothèse d'un mode d'action des IEC beaucoup plus complexe que la simple inhibition de la synthèse d'angiotensine II.

III.6.1.1- Le mécanisme d'action des IEC

L'inhibition de l'enzyme de conversion, en empêchant la synthèse de l'angiotensine II va également entraver la cascade du système des kinines.

III.6.1.1.1- Le rôle du SRAA

In vivo, l'activité rénine plasmatique est régulée par un feed-back négatif inhibant la sécrétion de rénine en réponse à une élévation de pression artérielle ou à une augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II.

De nombreux essais ont montré que l'administration orale de captopril produisait une diminution de la pression artérielle corrélée à une chute du taux d'angiotensine II plasmatique et de l'aldostéronémie (17). ATKINSON et coll. (174) ont mis en évidence que la concentration plasmatique en angiotensine II, qui était sensiblement égale à celle en angiotensine I avant l'administration de captopril chutait jusqu'à moins de 10% de la concentration totale en angiotensines après l'administration du captopril et cela, en dépit d'une augmentation significative de l'activité rénine plasmatique.

D'autre part, la diminution du taux de l'angiotensine II plasmatique a pour effet d'induire la baisse de l'aldostéronémie.

III.6.1.1.2- Les autres facteurs impliqués

III.6.1.1.2.1- L'angiotensine II (1,7)

Comme décrit auparavant, l'angiotensine II (1,7) peut être synthétisée à partir de l'angiotensine II mais aussi directement à partir de l'angiotensine I après action successive de deux enzymes, l'endopeptidase neutre (NEP) et la prolylendopeptidase.

Une inhibition chronique de l'enzyme de conversion augmente les taux circulants d'angiotensine II (1,7) suggérant la participation de ce peptide au mécanisme d'action des IEC. Cet effet n'est pas retrouvé en aigu.

Les IEC agissent à la fois en inhibant la production d'angiotensine II et la dégradation de l'angiotensine II (1,7) en angiotensine II (1,5) puisque c'est l'enzyme de conversion qui catalyse cette transformation. Ceci explique donc l'accumulation d'angiotensine II (1,7) qui potentialise alors les effets des IEC puisqu'elle est douée de propriétés opposées à celles de l'angiotensine II (49).

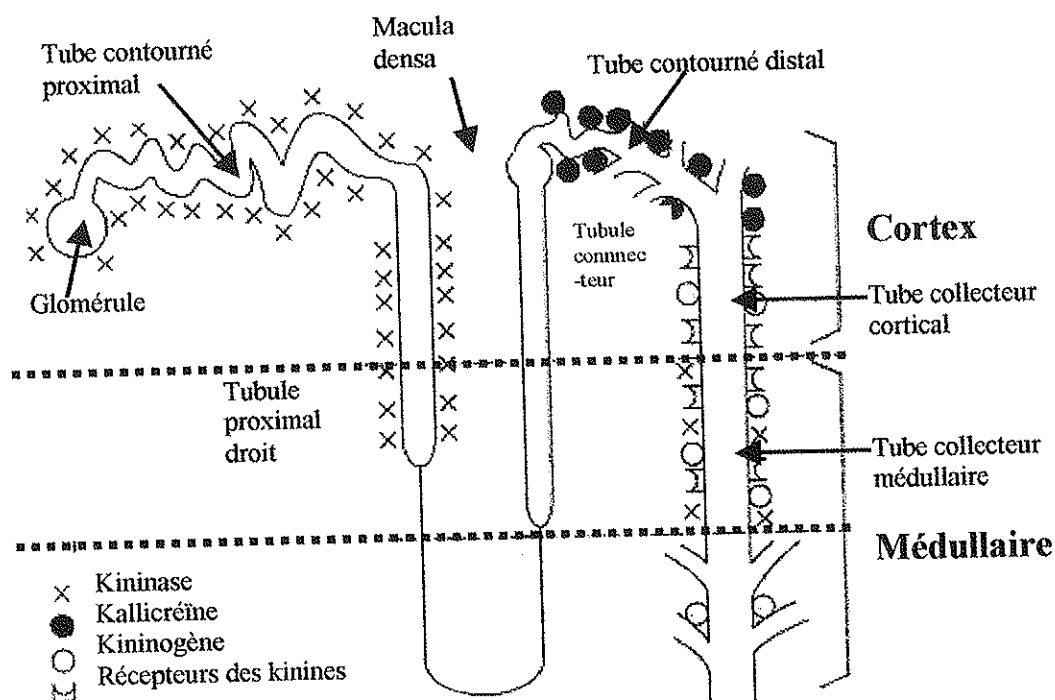
De plus, il existe un lien entre angiotensine II (1,7) et prostanoïdes vasodilatateurs (prostaglandines et/ou NO). L'angiotensine II (1,7) augmente la libération de prostacycline par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

III.6.1.1.2.2- Le système des kinines

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I est aussi la kininase 2 responsable en partie de la dégradation des kinines en peptides inactifs. L'inhibition de cette enzyme s'accompagne donc d'une augmentation de l'activité des kinines. Ces dernières ont un effet vasodilatateur en agissant sur des récepteurs endothéliaux puis par la voie des phosphoinositides. L'activation endothéliale de cette voie intracellulaire par les kinines s'accompagne d'une libération du NO qui va relaxer les cellules musculaires lisses pariétales.

La bradykinine, synthétisée par action de la kallibréine sur son substrat plasmatique et tissulaire qu'est le kininogène possède différentes propriétés telles que la vasodilatation, l'augmentation de perméabilité vasculaire, la contraction des cellules musculaires lisses, la genèse de la douleur, la natriurèse, la diurèse et une augmentation du flux sanguin rénal. Au niveau du rein, comme le montre la figure 25 les composants du système kinine-kallibréine sont situés le long du néphron (19).

Figure 25 : Localisation des composants du système kinine-kallicréine.



La bradykinine est un agent potentiellement natriurétique et un agent de vasodilatation au niveau rénal. Cependant, dans les conditions physiologiques normales, le système kinine-kallicréine ne contribue que très faiblement à l'excrétion du sodium au niveau du tubule rénal puisque près de 95% du sodium filtré par le glomérule est réabsorbé avant d'atteindre les tubules collecteurs corticaux et, comme le montre la figure 25, les récepteurs B2 à la bradykinine sont situés au niveau des tubules collecteurs médullaires et corticaux. Lorsque apparaît un excès de sodium, celui-ci n'est pas réabsorbé avant les tubules collecteurs corticaux. De ce fait, le système kinine-kallicréine agit à la façon d'une porte d'écluse contre la rétention de sodium. Ainsi, si un excès de sodium est ingéré ou, si le sodium montre une certaine tendance à être retenu par l'organisme, les kinines synthétisées au niveau des tubules rénaux inhibent la réabsorption du Na^+ ou accélèrent sa sécrétion.

Lorsque cette porte d'écluse est complètement fermée, c'est le cas chez le rat mutant BN-Ka, l'administration d'une faible dose de NaCl ou, l'accumulation de Na^+ au travers de la libération d'aldostérone causée par l'angiotensine II, provoquent une augmentation de la natrémie et donc de la pression artérielle.

Le rat mutant BN-Ka (Brown Norway Katholiek) présentant un déficit congénital en kininogène plasmatique et un faible taux de prékallitréine plasmatique a permis de décrire le rôle de la bradykinine dans le développement de l'hypertension. Ces rats sont capables de produire un kininogène hépatique mais ne peuvent pas le libérer dans le plasma en raison d'une mutation Ala₁₆₃ → Thr dans la structure du kininogène (19). Les deux types, haut et bas poids moléculaire, de kininogène sont absents de leur plasma. En conséquence, ces rats BN-Ka sont incapables de sécréter des kinines dans leur urine. Ces rats BN-Ka, lorsqu'ils ne reçoivent que 2% de NaCl dans leur régime alimentaire pendant quatre semaines voient leur pression artérielle systolique (PAS) augmenter significativement alors que la pression artérielle de rats BN-Ki (Brown Norway Kitasato) possédant des taux de kininogènes plasmatiques normaux soumis à un régime en NaCl de 4% n'est pas affectée (175). Ces résultats indiquent clairement une relation directe entre l'augmentation de la PAS, l'excrétion du sodium et le déficit de production des kinines. MAJIMA et coll. (176) ont également mis en évidence que la facilitation du système kinine-kallitréine rénal par inhibition de la dégradation des kinines prévenait effectivement l'hypertension artérielle. Ils ont aussi montré que l'infusion d'un agoniste non peptidique du récepteur B2 à la bradykinine, le FR 190997 provoquait une hypotension dose-dépendante chez le rat (177).

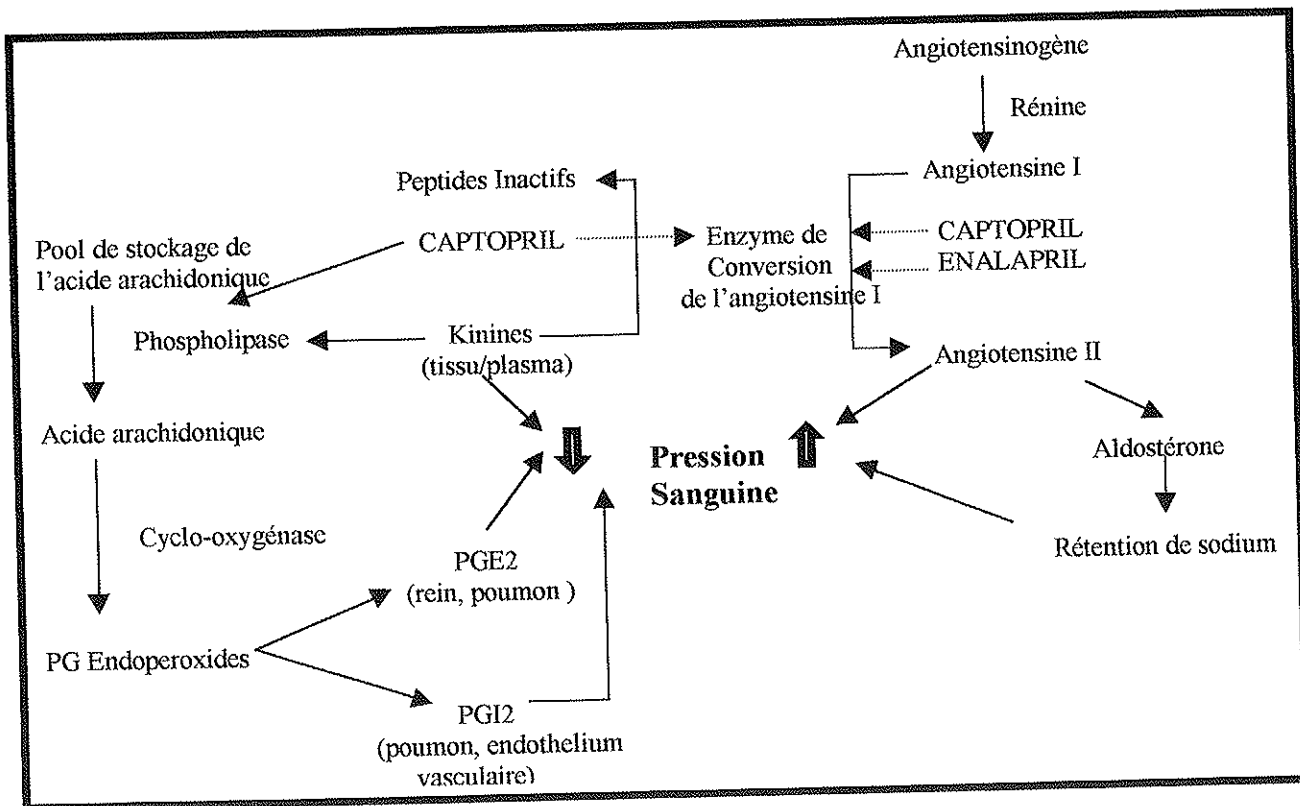
III.6.1.1.2.3- Les prostaglandines

L'importance du système des prostaglandines dans la réponse hypertensive au captopril a d'abord été rapportée par VINCI et coll. (178) qui administrèrent du téprotide, un inhibiteur peptidique de l'enzyme de conversion, à des taux suffisants pour abaisser la pression artérielle de 10 mmHg chez des patients atteints d'HTA moyenne. La concentration en prostaglandine E, substance vasodilatatrice, fut multipliée par 3 dans le sang artériel durant la période d'administration du téprotide. SWARTZ et coll. (179) étudièrent à leur tour l'effet du captopril sur le système des prostaglandines chez le sujet normal ingérant à la fois de faibles et de fortes doses de sodium. Le captopril augmentait alors significativement la concentration plasmatique en 13,14-dihydro-15-kétoprostaglandine E₂, le principal métabolite de la prostaglandine E₂ (PGE₂). La baisse de pression artérielle en réponse au captopril était étroitement corrélée à l'augmentation du taux plasmatique de ce métabolite de la PGE₂. MOORE et coll. (180) constatèrent le même phénomène chez des patients initialement atteints d'HTA essentielle. Chez ces derniers, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines était associée à la diminution de l'excrétion urinaire de PGE₂ et à un émoussement de la réponse vasodépressive au captopril.

En somme, le captopril stimule directement la synthèse de la PGE2 produite principalement par le rein et le poumon ainsi que la synthèse de la prostacycline (PGI2) générée au niveau du rein, du poumon et de l'endothélium vasculaire. Cette stimulation pourrait résulter d'une stimulation directe du captopril sur la libération cellulaire d'acide arachidonique ou d'une accélération par la bradykinine à la fois dans les tissus et la circulation périphérique.

La figure 26 d'après RANDALL (17) montre l'imbrication existant entre les 3 systèmes concernés que sont le SRAA, le système kinine-kallicréine et le système des prostaglandines E2 et I2. Nous y voyons également le point d'impact de 2 IEC, le captopril et l'énalapril. Ce dernier n'agit qu'en inhibant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et la dégradation des kinines mais n'a pas d'action directe sur le système des prostaglandines.

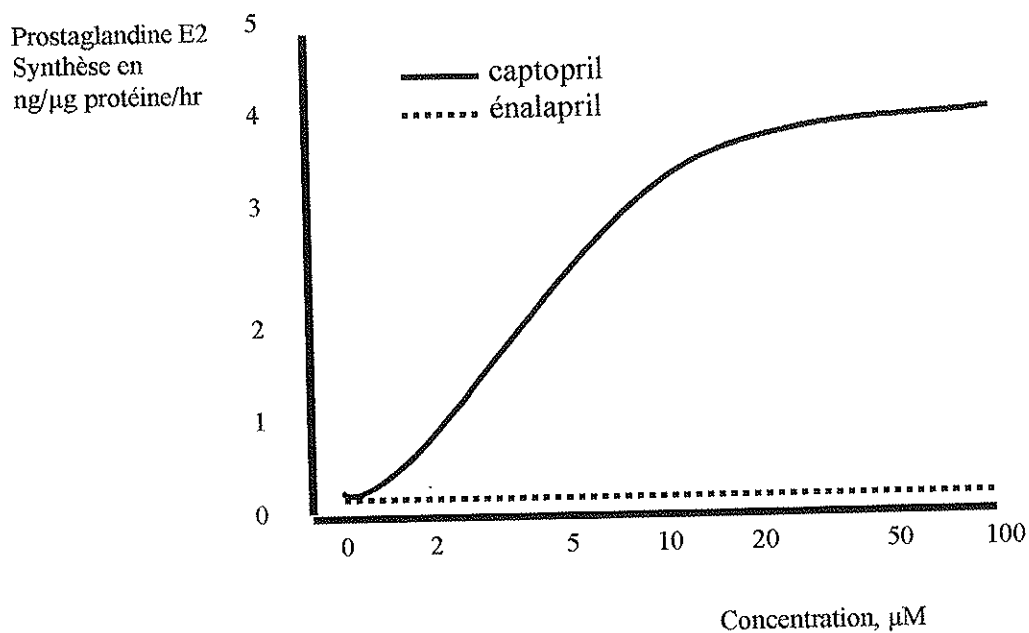
Figure 26 : Effets du captopril et de l'énalapril sur les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone, bradykinine et prostaglandines.



Pour montrer que l'énalapril n'avait pas d'effet sur la synthèse de la PGE2, RANDALL (17) a dressé la courbe suivante représentée sur la figure 27. Il mesura la concentration plasmatique en PGE2 après adjonction de doses croissantes d'une part de captopril et, d'autre part d'énalapril. Nous

constatons alors que le taux dose-dépendant de PGE₂ avec le captopril est en revanche invariable sous l'action de l'augmentation de la dose d'énalapril.

Figure 27 : Effet du captopril et de l'énalapril sur la biosynthèse de PGE₂ sur des cellules interstitielles de rein de lapin.



En abscisses nous retrouvons la concentration en IEC tandis qu'en ordonnées nous avons la concentration en PGE₂.

III.6.1.1.2.4- Les autres mécanismes d'action des IEC

Le NO est libéré par l'endothélium vasculaire sous l'action de la bradykinine qui stimule la voie des phosphoinositides. Ce NO va induire une vasodilatation en relaxant les cellules musculaires lisses vasculaires ainsi qu'en s'opposant à l'effet vasoconstricteur de l'endothéline 1.

De plus, l'interaction du SRAA avec les systèmes nerveux autonomes sympathique et parasympathique semble intervenir dans ces mécanismes d'action.

III.6.1.2- Utilisation des IEC dans l'hypertension artérielle

Les IEC sont efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'hypertension artérielle et, ils ont un taux d'efficacité similaire à celui des antagonistes du calcium, des diurétiques ou des bêtabloquants bien qu'il y ait moins d'informations concernant les effets d'une thérapie par les IEC sur la morbidité et la mortalité des patients hypertendus. Les IEC sont efficaces pour diminuer la pression artérielle chez le sujet jeune et chez le sujet âgé (181).

Nous avons dit plus haut que les IEC pouvaient diminuer la pression artérielle chez le sujet à rénine normale ou élevée. En revanche, dans des modèles d'hypertension à rénine basse, dépendants du sel, ces IEC n'ont aucun effet sur la pression artérielle.

L'effet de l'inhibition de l'enzyme de conversion sur la pression artérielle a plusieurs caractéristiques :

- ◆ l'efficacité hypotensive maximale de la molécule n'est pas immédiate mais nécessite une certaine durée de traitement,

- ◆ les IEC abaissent la pression artérielle chez l'animal normotendu en régime normosodé d'autant plus que celui-ci est jeune.

Cet effet hypotenseur chez l'animal normal est en rapport avec le tonus vasoconstricteur qu'exerce l'angiotensine II sur la circulation périphérique. Chez l'animal normotendu cet effet hypotenseur dépend du niveau d'activation du système rénine-angiotensine. Si la sécrétion de rénine et la production d'angiotensine II sont chroniquement activées par une déplétion sodée, la baisse de la pression artérielle est plus forte. Inversement, si la sécrétion de rénine est freinée par une réplétion sodée alors, les IEC deviennent inefficaces à diminuer la pression artérielle. En fait, chez l'animal hypertendu, la déplétion sodée obtenue par un régime désodé ou l'utilisation de salidiurétiques potentialise les effets hypotenseurs des IEC.

Il faut noter que les IEC, malgré la baisse tensionnelle qu'ils provoquent, n'activent pas le système baroréflexe. Ce phénomène serait probablement dû à la suppression de l'effet activateur du

système nerveux sympathique par l'angiotensine II. De même ces effets des IEC ne s'accompagnent pas d'un effet inotrope négatif sur le myocarde.

Les IEC peuvent être associés à d'autres antihypertenseurs activant le SRAA ainsi par exemple, les effets s'ajoutent avec la dihydralazine. Si ces molécules ont peu ou pas d'action stimulante du SRAA, les effets s'ajoutent également (nifédipine). En revanche, il n'existe pas d'effet additif entre IEC et molécules freinant la sécrétion de rénine tels que les bêta-bloquants auquel cas il convient de substituer le bêta-bloquant par un diurétique.

Les IEC vont pouvoir être prescrits dans différents types d'hypertensions ainsi nous les retrouverons respectivement dans :

- L'hypertension légère à modérée où l'efficacité d'un IEC est de l'ordre de 50 à 60%. Cependant, l'effet est plus ou moins marqué selon le niveau de l'activité rénine plasmatique.

- L'hypertension rénovasculaire est caractérisée par une sténose de l'artère rénale avec majoration de la production de rénine par le rein ischémique. Ce type d'hypertension apparaît donc comme une indication privilégiée des IEC. Les patients ayant une HTA sévère ou maligne d'origine rénovasculaire sont extrêmement sensibles à la prise d'IEC d'où la nécessité d'effectuer des adaptations posologiques pour éviter les hypotensions réactionnelles trop brutales surtout avec le captopril car c'est la molécule qui possède la plus grande rapidité d'action.

- L'hypertension due à un hyperaldostéronisme primaire est la seule forme d'hypertension où les IEC sont inefficaces. De ce fait, le captopril a été proposé comme test diagnostique et, l'absence de réponse significative à l'administration aiguë de captopril oriente vers cette pathologie.

- L'hypertension maligne est souvent associée à une stimulation intense du SRAA et, la plupart du temps de faibles doses d'IEC suffisent pour obtenir des chiffres tensionnels satisfaisants.

- L'hypertension du sujet âgé présente souvent une activité rénine plasmatique basse limitant l'intérêt des IEC. Le plus souvent, cette pathologie est traitée par les diurétiques ou les antagonistes du calcium.

- L'hypertension de l'enfant, domaine dans lequel l'expérience est limitée au traitement d'HTA sévères ou malignes, a vu l'efficacité du captopril.

L'utilisation des IEC dans l'HTA est l'indication majeure de ces médicaments mais nous allons voir que leur intérêt thérapeutique ne se résume pas à cette seule situation.

III.6.2- LES IEC ET LA PATHOLOGIE CARDIAQUE

L'hypertension artérielle provoque une hypertrophie avec augmentation de la masse cardiaque et, parallèlement des modifications phénotypiques des cardiomyocytes (élévation globale de la biosynthèse protéique concernant toutes les protéines cellulaires et plus encore les protéines contractiles) (113). Il y a alors augmentation de la taille des myocytes et de leur contenu en protéines contractiles. Cette augmentation de la biosynthèse est due aux contraintes mécaniques subies par le cœur et est considérée comme un facteur adaptatif. La biosynthèse du facteur atrial natriurétique (ANF) constitue un excellent marqueur de la contrainte cardiaque. Il y a également apparition d'une fibrose sous endocardique gênant la propagation de la dépolarisation favorisant alors la naissance de foyers ectopiques et de troubles du rythme. Cette fibrose gêne également le remplissage diastolique. Une telle fibrose est liée à une activation fibroblastique secondaire à la production de facteurs de croissance par la cellule cardiaque dans laquelle, est impliquée l'angiotensine II. Le SRAA joue donc un rôle important dans le développement de l'hypertrophie cardiaque.

Les IEC possèdent parallèlement à leur effet antihypertenseur une action sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) (113).

Ces effets bénéfiques des IEC sur la fonction et la structure cardiaques s'expliquent par leur action sur la post-charge en diminuant les résistances périphériques mais aussi sur la pré-charge en augmentant la capacité veineuse sans modifier la volémie ni la fréquence cardiaque et sans effet inotrope négatif majeur. Ces bénéfices cardiaques sont donc liés à l'effet vasodilatateur, sans stimulation des barorécepteurs ni effet dépresseur myocardique.

III.6.2.1- Les IEC et l'hypertrophie ventriculaire gauche

L'HVG intervient afin de normaliser le stress pariétal mais elle possède des conséquences néfastes. Elle est considérée aujourd'hui comme un facteur de risque de morbi-mortalité agissant indépendamment des autres facteurs. Ainsi, le risque cardio-vasculaire est 3 fois plus élevé chez des patients dont la masse ventriculaire gauche dépasse 116 g/m^2 que chez ceux dont la masse est inférieure à 75 g/m^2 (182). Cette HVG est essentiellement à l'origine de 3 complications que sont les troubles du rythme, l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque.

III.6.2.1.1- Les troubles du rythme

Ils sont de deux ordres :

- Supraventriculaires : les extrasystoles supraventriculaires et les accès de fibrillations auriculaires sont en relation avec la dilatation auriculaire gauche elle-même liée à l'élévation de la pression télodiastolique du ventricule gauche.

- Ventriculaires : la prévalence des extrasystoles ventriculaires graves et même des morts subites est plus élevée chez les hypertendus avec HVG (183).

Ces troubles du rythme seraient probablement en rapport avec la prolifération fibroblastique.

III.6.2.1.2- L'ischémie myocardique

L'HTA favorise l'apparition de sténoses athéroscléreuses sur les gros troncs coronaires. L'endothélium vasculaire ne remplit plus ses fonctions vasodilatatrices. L'épaississement des parois contribue à diminuer la réserve coronaire, les capillaires sous-endocardiques sont écrasés par les fortes pressions endocavitaires et la fibrose. Ainsi, une véritable ischémie myocardique par diminution de la réserve coronaire apparaît d'autant plus précocement que le patient hypertendu présente une HVG (26).

III.6.2.1.3- L'insuffisance cardiaque congestive

La fonction systolique du ventricule gauche est longtemps conservée chez l'hypertendu cependant, la performance contractile de ce ventricule gauche diminue significativement, les anomalies de relaxation apparaissant très rapidement parfois même avant l'HVG (26). Le ventricule ne peut expulser la totalité du sang qu'il contient ce qui aboutit à une stase intra-ventriculaire. Il s'ensuit également une baisse du débit de perfusion des organes conduisant à une souffrance ischémique de ceux-ci.

III.6.2.1.4- Intérêt des IEC dans l'HVG

L'intérêt des IEC dans le traitement de l'HVG est qu'ils possèdent l'aptitude la plus forte à faire régresser l'HVG alors que les avis sont plus nuancés pour les autres antihypertenseurs. Ainsi, les diurétiques sont pour certains auteurs peu actifs tandis que pour d'autres ils sont très efficaces ; les bêta-bloquants ont de la même façon une appréciation fluctuante, il en est de même pour les inhibiteurs calciques (26).

Les IEC améliorent les symptômes et la survie chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et préviennent la progression vers l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients atteints d'une HVG asymptomatique. Les IEC sont maintenant considérés comme le traitement obligatoire de l'insuffisance cardiaque et de l'HVG à moins bien entendu qu'ils ne soient contre-indiqués ou mal tolérés (169).

Il semble maintenant préférable d'utiliser des IEC à longue demi-vie dans le traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, plusieurs études ont conclu que le lisinopril à raison d'une prise journalière permettait un meilleur contrôle de la pathologie que le captopril en 2 ou 3 prises quotidiennes (184).

III.6.2.2- Les IEC dans le post-infarctus du myocarde

Après avoir mis en évidence l'importance du remodelage et du rôle du SRAA chez l'animal dans l'infarctus du myocarde, PFEFFER et coll. (185) ont été les premiers à démontrer grâce à

l'étude SAVE que les IEC, comparés à un placebo et, donnés en plus du traitement établi, amélioreraient la mortalité cardio-vasculaire de patients ayant subi un infarctus du myocarde.

Une série d'essais a établi le bénéfice de la thérapie par IEC après infarctus du myocarde (IDM). Les études à court terme, GISSI-3 avec le lisinopril (186) et ISIS-4 avec le captopril (187), utilisant l'administration de l'IEC au cours des premières 24 heures suivant l'IDM et incluant de nombreux patients donnèrent des résultats plus faibles que les études à long terme comme les études AIRE avec le ramipril (188), SAVE avec le captopril (185) et TRACE avec le trandolapril (189). Ces études à long terme n'incluaient que des patients présentant une HVG.

Le tableau 13 d'après VASMANT (190) montre les résultats des études citées précédemment.

Tableau 13 : Résultats des essais cliniques réalisés avec des IEC dans le post-infarctus.

Etude	N°	Type d'IDM	IEC	Traitement	Durée suivi	Mortalité du placebo	RAR ⁽¹⁾	Patients à traiter pour sauver une vie
SAVE	2231	FEVG<40% ⁽²⁾	Captopril 12.5 à 150 mg/j	2-5 ans	42 mois	24.6 %	-4.2 %	24
AIRE	1986	IC clinique ⁽²⁾	Ramipril 2.5-10 mg/j	6-30 mois	15 mois	22.6 %	-5.7 %	18
AIREX	603	IC clinique ⁽²⁾	Ramipril 2.5-10 mg/j	12 mois	56 mois	38.9 %	-11.4 %	9
TRACE	1749	FEVG<35% ⁽²⁾	Trandolapril 1-4 mg/j	2-4 ans	26 mois	42.3 %	-7.6 %	13
GISSI 3	19394	Tout venant	Lisonipril 5-10 mg/j	6 semaines	1.5-6 mois	7.1 %	-0.05 %	2000 (à 6 mois)
ISIS 4	58050	Tout venant	Captopril 6.25-100 mg/j	4 semaines	1.5-6 mois	7.7 %	-0.49 %	152 (à 6 mois)

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

(1) : RAR = réduction absolue du risque (une valeur négative correspond à un effet favorable, une valeur positive correspond à un effet délétère)

(2) : Le traitement a été débuté dans ces études 2 à 3 jours après la constitution de l'IDM.

L'interprétation de ces résultats nous permet de constater que plus la durée de traitement est longue plus le pronostic est favorable. De plus, nous remarquons que la mortalité sous placebo est plus forte dans le cas d'études incluant des IDM compliqués d'un dysfonctionnement ventriculaire

gauche et, que le bénéfice est nettement plus important chez les patients dont le pronostic est plus grave et lorsque le traitement par IEC a débuté plus de 48 heures après l'accident aigu (c'est le cas des études AIRE, AIREX, SAVE et TRACE).

Ces effets bénéfiques des IEC dans l'infarctus du myocarde semblent médiés à la fois par la vasodilatation induite par ces molécules, par la bradykinine et par les prostaglandines (191).

Deux essais concernant l'évaluation des IEC dans la prévention primaire et/ou secondaire des accidents cardio-vasculaires chez des patients à haut risque sont en cours.

La première, l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) conduite par YUSUF et coll. (192) est un essai randomisé en double aveugle en groupes parallèles. Cet essai international compare d'une part le ramipril donné à raison de 10 mg par jour à un placebo et, d'autre part un antioxydant, la vitamine E à son placebo. Cette expérience s'est effectuée sur un total de 9297 patients à haut risque âgés de 55 ans et plus. Ces patients présentaient une pathologie vasculaire ou un diabète non insulino-dépendant (3577 d'entre eux) ainsi qu'un autre facteur de risque cardio-vasculaire et, ils étaient connus pour avoir une faible fraction d'éjection ou une insuffisance cardiaque. Cette étude devait à l'origine se dérouler sur cinq années mais elle a été arrêtée 6 mois plus tôt en raison d'un bénéfice significatif du ramipril sur les taux de mortalité, d'infarctus du myocarde et de néphropathie diabétique.

Une autre étude est en cours dont les résultats devraient être connus courant 2001. Il s'agit d'un essai français étendu à 14 pays européens, l'essai DIABHYCAR (DIABète non insulino-dépendant, HYPertension microalbuminurie, morbi-mortalité CARdio-vasculaire) coordonné par Michel MARRE et Philippe PASSA (193). Il est réalisé en double aveugle en groupes parallèles avec un laboratoire de biologie centralisé. Il compare le ramipril à dose infra-antihypertensive (1.25 mg par jour) à son placebo en complément du traitement antidiabétique oral et éventuellement d'un traitement antihypertenseur n'inhibant pas la SRAA. Plus de 4900 diabétiques non insulino-dépendants (DNID) micro- ou macroalbuminuriques (ayant une créatininémie inférieure à 150 μ moles/l) sont inclus dans ce test dont près de 3400 français. Son objectif est l'étude de la morbi-mortalité dans les deux groupes et, l'analyse finale portera sur un critère de morbi-mortalité cardio-vasculaire (incluant la mort rénale) comme dans l'étude HOPE.

III.6.3- LES IEC ET LA FONCTION RENALE

Au niveau intra-rénal, l'angiotensine II est responsable de phénomènes de vasoconstriction locale. Elle induit préférentiellement une augmentation de la constriction des artéioles efférentes générant ainsi une augmentation de la pression intra-glomérulaire initialement compensatrice et destinée à maintenir la filtration glomérulaire. Par la suite, il apparaît des phénomènes d'hyperfiltration et d'hyperperfusion glomérulaires qui, associés à l'hypertension, vont entraîner des altérations glomérulaires d'évolution de plus en plus sévère, responsables des anomalies de la fonction rénale et, à plus ou moins long terme, d'insuffisance rénale chronique (IRC). L'hypertension intraglomérulaire est un élément très important dans la progression des néphropathies et, elle peut être réduite par les IEC avec un ralentissement associé à la détérioration rénale.

Actuellement, nous pensons que les IEC s'avèrent utiles dans le traitement ou la protection rénale de plusieurs types de pathologies :

- le diabète (insulino-dépendant surtout mais aussi le DNID) qu'il y ait une néphropathie avérée avec macroprotéinurie ou seulement, une microprotéinurie associée ou non à une HTA,
- les néphropathies glomérulaires non diabétiques avec HTA,
- peut-être les néphropathies glomérulaires sans HTA.

III.6.3.1- Les IEC et la néphropathie diabétique

Le concept de néphropathie diabétique incipiens chez des patients souffrant de diabète insulino-dépendant (DID) s'adresse à des patients ayant une fonction rénale normale ou même une augmentation de la filtration glomérulaire, une pression artérielle normale ou augmentée et une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg par jour soit 20 à 200 mg par litre, considérés comme ayant une néphropathie infra-clinique à un stade encore réversible. MARRE et coll. (194) ont montré qu'un IEC, l'énalapril était, comparé à un placebo, capable de stabiliser le niveau d'excrétion urinaire d'albumine à ce stade de la néphropathie incipiens. Cet effet anti-microalbuminurique a été confirmé chez le DID par nombre d'études toutes réalisées sur de petits échantillons au sein desquels il était difficile de dissocier cet effet antiprotéinurique des effets

antihypertenseurs (190). Ainsi, au moins une étude a été réalisée avec un IEC à dose infra-antihypertensive, le ramipril, qui a été comparé à une dose antihypertensive permettant dans les deux cas de mettre en évidence un effet bénéfique sur la microalbuminurie (195). Cet effet a également été décrit chez le diabétique non insulino-dépendant (DNID) normotendu par TREVISAN et coll. (196) qui ont effectué un essai en double aveugle utilisant le ramipril versus placebo au cours duquel la microalbuminurie s'est stabilisée sous IEC alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo.

Cependant, en dépit de toutes ces études, il faut souligner que la microalbuminurie n'est en fait qu'un critère intermédiaire signant le risque accru d'évolution vers une atteinte rénale irréversible et, aucune étude n'a montré que les IEC, s'ils étaient bien dotés d'un effet anti-microalbuminurique lorsqu'ils étaient donnés au stade de la néphropathie incipiens, étaient capables de prévenir l'aggravation à moyen et long terme de la néphropathie diabétique c'est à dire d'empêcher l'apparition d'une néphropathie patente qui se traduirait par une protéinurie, une altération de la fonction rénale et/ou la constatation de lésions histologiques rénales irréversibles (190).

III.6.3.1.1- La néphropathie diabétique patente du DID

Une étude de LEWIS (197) réalisée chez 409 DID atteints de néphropathie diabétique patente (avec protéinurie supérieure à 0.5 g/24h) avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale très modérée a montré que le captopril utilisé en versus placebo diminuait très significativement le nombre de décès, de morts rénales et/ou de doublement de la créatininémie. Cette étude a eu un impact très important sur les recommandations de prise en charge du DID justifiant l'usage très répandu des IEC chez le diabétique protéinurique.

III.6.3.1.2- La néphropathie diabétique patente du DNID

Le groupe de recherche de l'étude HOPE (198) a rapporté que sur les 3577 patients diabétiques de l'expérience, rappelons-le menée durant 4 ans et demi avec le ramipril, le risque de néphropathie diabétique patente a été diminué de 24%.

L'étude DIABHYCAR (193) incluant des patients DNID devrait venir confirmer les résultats de l'étude HOPE dans le courant de l'année 2001.

III.6.3.2- Les IEC et la progression de l'insuffisance rénale chez le non

diabétique

L'effet de ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale observée sous IEC au cours de la néphropathie diabétique patente du DID et plus récemment du DNID a été mis en évidence chez l'insuffisant rénal non diabétique.

Deux études, AIPRI avec le bénazépril (199) et REIN avec le ramipril (200), randomisées en groupes parallèles et en double aveugle contre placebo utilisant comme critère principal d'évaluation la mort rénale et le doublement de la créatininémie pour la première citée et la mesure de la filtration glomérulaire (mesure effectuée par le suivi de la décroissance du taux d'un marqueur plasmatique, le iohexol) pour la seconde.

L'étude AIPRI évalua 599 patients présentant une insuffisance rénale quelle qu'en soit la cause (à l'exception du DID) tandis que l'étude REIN incluait 352 patients présentant une protéinurie supérieure à 1 g/l (à l'exception des patients DID). Ces deux études ont alors montré un effet significatif sur leurs critères d'évaluation respectifs. Ainsi :

- dans l'étude AIPRI avec le bénazépril la mort rénale et le temps de doublement de la créatinine plasmatique ont été diminués. Il est également apparu une baisse significative des taux de pression artérielle systolique dans le groupe bénazépril par rapport au groupe placebo.

- dans l'étude REIN, la décroissance du taux plasmatique d'iohexol était plus importante dans le groupe ramipril que dans le groupe placebo suggérant alors un meilleur taux de filtration glomérulaire. De plus, le ramipril a induit un effet bénéfique sur le taux de mort rénale et sur le temps de doublement de la créatininémie. Ce bénéfice a conduit l'équipe de recherche à arrêter l'expérience chez les 166 patients de l'étude présentant au début une protéinurie supérieure à 3 g/l. Un des intérêts de cette étude REIN réside dans le fait que le niveau initial et l'évolution de la pression artérielle n'étaient pas des éléments explicatifs de l'effet sur la progression de l'insuffisance rénale renforçant l'hypothèse d'un effet rénal spécifique de l'IEC indépendant de l'effet systémique mais très lié à un effet anti-protéinurique (190).

Le tableau 14 établi par VASMANT (190) regroupe les résultats des études REIN, AIPRI et de celle de LEWIS.

Tableau 14 : IEC et progression de l'insuffisance rénale : principaux essais réalisés en double aveugle contre placebo dans la néphropathie diabétique et non diabétique au stade de la néphropathie patente.

Etude	N°	Type de patients	Créatinine d'entrée	Protéinurie d'entrée	Patients avec HTA %	IEC	Durée de traitement et de suivi	Abaissement de la PAS mmHg	Mort rénale ou créat x2	Critère principal	Mortalité
E LEWIS	409	DID + protéinurie > 0.5g/24h	115 µmol/l	2.8 g/24h	J0 : 75%	Captopril 75 mg/j	36 mois	NS*	Actif 45 Placebo 74 P=0.006	Mort rénale ou créat x2 P=0.006	Actif 8 Placebo 14
AIPRI	583	IR toutes causes (DID exclus)	185 µmol/l	1.8 g/24h	J0 : 87%	Bénazépril 10 mg/j	36 mois	Actif 3.5-5 Placebo 0-1.5	Actif 31 Placebo 57 P<0.001	Mort rénale ou créat x2 P<0.001	Actif 8 Placebo 1
REIN	166	IR (DID exclus) + protéinurie >3g/l	212 µmol/l	5.4 g/24h	J0 : 82%	Ramipril 2.5-5 mg/j	27 mois	NS*	Actif 18 Placebo 40 P=0.02	Clairance du iohexol : % de déclin : P<0.001	Actif 2 Placebo 1

* NS : la diminution de pression artérielle observée n'est pas significative.

Une méta-analyse reprenant 10 études comparant les effets des IEC versus un traitement antihypertenseur sans IEC sur la progression de l'insuffisance rénale chez des patients non diabétiques a permis de randomiser 1594 patients dont 806 ont reçu un IEC (captopril, bénazépril, énalapril, cilazapril) et, 788 ont reçu soit un traitement antihypertenseur non-IEC soit un placebo. Cette méta-analyse a permis de conclure à un effet bénéfique des IEC versus les traitements antihypertenseurs sans IEC sur la survenue d'insuffisances rénales terminales et une neutralité en matière de mortalité. Ce résultat est renforcé par les conclusions de l'étude REIN. De plus, la baisse globale de pression artérielle est statistiquement significative dans le groupe avec IEC (190).

L'explication physiopathologique de ces résultats voit s'affronter plusieurs hypothèses :

- un meilleur effet antihypertenseur des IEC,
- une primauté de l'effet anti-protéinurique,
- l'inhibition *in-situ* de l'enzyme de conversion et donc une diminution de la concentration locale en angiotensine II,
- une accumulation de bradykinine ou d'autres peptides.

Ces hypothèses ne sont pas exhaustives et encore moins exclusives les unes les autres.

III.6.4- CONCLUSION

En résumé, ces IEC ont plusieurs indications thérapeutiques majeures cependant, tous n'ont pas l'AMM dans chacune de ces indications.

Ainsi, le captopril est indiqué dans le traitement de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque congestive, dans le post-infarctus du myocarde et dans la néphropathie diabétique macroprotéinurique. Le bédazépril est utilisé dans l'HTA et dans le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez des patients atteints d'une néphropathie glomérulaire avec hypertension et protéinurie. L'énalapril est prescrit dans l'HTA, l'insuffisance cardiaque et dans l'HVG. D'autres comme les associations fixes ne sont utilisées que dans l'HTA en cas d'échec d'une monothérapie avec un IEC.

III.7- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est en règle générale de 1 comprimé par jour sauf pour le captopril (2 à 3 comprimés par jour) et l'énalapril (jusqu'à 2 comprimés par jour) indifféremment avant, après ou au cours des repas (cf. § III.4). Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez le sujet âgé toutefois, l'adaptation posologique s'avère nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

III.8- EFFETS INDESIRABLES

Trois grands types d'effets indésirables peuvent être imputables aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

III.8.1- LES EFFETS SECONDAIRES LIES AU BLOCAGE DU

SRAA

III.8.1.1- L'hypotension artérielle

Cette hypotension artérielle peut être excessive et va se manifester dans les deux premières heures suivant la prise de captopril ou dans les 4 à 6 heures suivant celle de l'énalapril. Ce délai d'apparition du phénomène est corrélé à la cinétique de la molécule utilisée. Elle apparaît surtout

dans des situations à risque où existe une intense stimulation du SRAA (hypertension rénovasculaire, hyperaldostéronisme secondaire, déplétion hydrosodée importante ...). Dans ces cas là, il est préférable de débiter le traitement avec de faibles doses d'IEC. Une interruption préalable d'un traitement diurétique antérieur semble souhaitable pour le réintroduire par la suite s'il s'avère nécessaire.

La survenue d'un tel effet secondaire nécessite de placer le patient en position de décubitus et la perfusion de sérum salé.

III.8.1.2- L'oligo-anurie et l'insuffisance rénale

Ces phénomènes apparaissent essentiellement en présence d'une sténose bilatérale des artères rénales ou lors d'une sténose sur un rein fonctionnellement unique ou transplanté.

En effet, dans ces circonstances, le maintien d'une filtration glomérulaire malgré la baisse de perfusion du rein se fait par le biais d'une vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule qui dépend de la mise en jeu du système rénine-angiotensine intra-rénal.

Une insuffisance rénale aiguë est également possible dans des situations où existe une hypovolémie importante (traitement diurétique, régime désodé au long cours, insuffisance cardiaque sévère).

Dans ces différentes circonstances, il existe une stimulation importante du SRAA. La filtration glomérulaire dont le maintien dépend de cette stimulation peut chuter brutalement lorsque ce SRAA est puissamment inhibé par un IEC. En règle générale, l'atteinte rénale est rapidement réversible à l'arrêt du traitement par IEC.

III.8.1.3- L'hyperkaliémie

Elle peut résulter d'un hypoaldostéronisme induit par l'utilisation d'un IEC. En fait cet effet secondaire n'est à redouter surtout que s'il existe une insuffisance rénale, la prise de médicaments hyperkaliémisants (diurétiques épargneurs de potassium, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, héparine cette dernière inhibant l'aldostérone). En pratique, cette hyperkaliémie consécutive à la prise d'un IEC reste exceptionnelle (hormis les situations à risque citées auparavant) et ne justifie pas la réalisation d'ionogrammes sanguins réguliers lors de la prise d'un IEC au long cours.

III.8.2- LES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INHIBITION DE L'ENZYME DE CONVERSION

Ces effets, au nombre de deux, méritent que nous leur consacrons une explication car leur apparition impose l'arrêt du traitement par IEC.

III.8.2.1- La toux sèche

La toux est un effet indésirable fréquent des IEC qui a amené à s'interroger sur les raisons pouvant induire ce désagrément.

III.8.2.1.1- Définition de la toux

La toux est un mécanisme physiologique visant à protéger les poumons contre tout dommage mécanique, chimique ou thermique les agressant.

Le tableau 15 d'après LEUENBERGER (201) nous renseigne sur l'arc réflexe de la toux.

Tableau 15 : L'arc réflexe de la toux.

Récepteurs	Voies afférentes	Centre nerveux	Voies efférentes	Organes effecteurs
Larynx Trachée Bronche			Nerf vague Nerf phrénique	Muscles de la trachée, larynx, bronches, diaphragme
Canal auditif ext. Plèvre Estomac	Nerf vague	Localisation diffuse dans la moelle à proximité du centre respiratoire sous le contrôle du cortex	Nerfs intercostaux Nerfs lombaires	Muscles intercostaux Muscles abdominaux et lombaires
Nez Sinus Pharynx	Nerf trijumeau Nerf glosso-pharyngé		Nerf trijumeau, facial, hypoglosse	Muscles des voies aériennes supérieures
Péricarde Diaphragme	Nerf phrénique			

III.8.2.1.2- Caractéristiques cliniques de la toux sous IEC

C'est une toux généralement non productive, persistante et irritante. Son début est caractérisé par une sensation de «chatouillement» de l'arrière gorge apparaissant le plus souvent dans les deux mois suivant l'instauration d'un traitement par IEC.

L'incidence de la toux sous IEC est difficile à évaluer car au départ, les études sur ces molécules n'étaient pas dirigées spécifiquement vers cet effet secondaire et, les estimations se sont faites sur des manifestations spontanées des patients. En conséquence, ceci a conduit à sous-estimer ce phénomène. Des études ont alors été menées et il semblerait, que l'incidence de la toux se situe entre 6 et 16% (202).

La toux n'apparaît pas comme un effet indésirable dose-dépendant en revanche, il existe une réaction croisée entre les différents IEC. Les nouveaux IEC sembleraient moins pourvoyeur de toux que les anciens comme le captopril ou l'énalapril. Les caractéristiques de cette toux sont énumérées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Caractéristiques générales de la toux sous IEC.

Symptomatologie	Toux sèche intermittente ou continue plus fréquente en position allongée Sensation de chatouillement de la gorge Modification du timbre de la voix Apparition de vomissements
Début	En général dans les 2 mois suivant le début du traitement par IEC Déclenchée par une infection virale dans 36% des cas
Evolution	Disparition dans la semaine suivant l'interruption de l'IEC Résistante aux traitements antitussifs Réactions croisées entre les différents IEC
Prévalence	Apparaît plus souvent chez l'homme que chez la femme

III.8.2.1.3- Mécanismes de la toux sous IEC

Les mécanismes responsables de la toux sous IEC sont assez imprécis. De plus, il apparaît assez surprenant que seul un certain pourcentage de patients développe cet effet secondaire. Les IEC n'étant pas spécifiques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, la suspicion a plané sur d'autres substrats de l'enzyme comme médiateurs de la toux.

En premier lieu, l'hypothèse d'une accumulation de bradykinine au niveau pulmonaire a été posée. Nous savons que la bradykinine active les fibres sensorielles afférentes C via un récepteur J, causant la toux. FULLER et coll. (18) ont montré que la bradykinine avait des propriétés bronchoconstrictrices agissant via le nerf vague. Cependant, il s'agit d'une constriction dose-dépendante qui existe chez l'asthmatique mais pas chez le sujet normal lorsqu'elle est inhalée. En effet de fortes doses de bradykinine n'ont pas d'effets sur la muqueuse trachéo-bronchique chez le sujet sain (203). De plus, la bradykinine facilite la formation des prostaglandines et des leucotriènes, deux agents responsables de troubles inflammatoires pulmonaires. Dans cette optique l'adjonction d'un AINS paraît atténuer cette toux due aux IEC. LE JEUNE (203) rapporte le cas d'un homme de 50 ans, non-fumeur, hypertendu traité par l'énalapril à raison de 20 mg par jour en une prise qui, un an après l'introduction de ce traitement se plaignait d'une toux incessante devenant insomnante. A l'interrogatoire, la toux avait débuté un mois après la mise en place du traitement par énalapril. L'auscultation pulmonaire étant normale, l'énalapril fut arrêté. En une semaine la toux avait complètement disparu. Avec le consentement du patient, l'énalapril fut réintroduit à la même dose et, au bout d'une semaine la toux réapparut comme avant. Il lui fut alors demandé de prendre conjointement du diclofénac à raison de 25 mg matin et soir. La toux s'estompait en 6 jours mais elle persistait en fin d'après-midi (ce qui pouvait s'expliquer par les caractéristiques pharmacocinétiques du diclofénac). Au bout de 10 jours, le diclofénac était arrêté et, la toux redevint à nouveau continue. La décision fut prise de stopper l'énalapril, la toux n'est jamais réapparue. Cette expérience suggère que la toux sous IEC puisse être médiée par les prostaglandines et notamment la PGE2.

CHOUDRY et coll. (204) ont démontré que la PGE2 pouvait augmenter le réflexe tussif en provoquant une réponse accrue aux agents bronchoconstricteurs tels que la capsaïcine. Six volontaires sains furent soumis à l'inhalation d'une solution de capsaïcine. Les expérimentateurs recherchèrent pour chaque sujet la plus petite dose de capsaïcine nécessaire pour causer d'une part deux toux ou plus (D2) et d'autre part cinq toux ou plus (D5). Ensuite, les 6 volontaires inhalèrent une solution de chacune des 4 molécules testées (bradykinine, histamine, PGE2 et acide citrique)

avant d'inhaler la solution de capsaïcine. Il ressort de cette étude que la PGE2 diminue significativement la dose minimale de capsaïcine nécessaire pour obtenir D2 ou D5. Ces résultats sont consignés dans le tableau 17 d'après CHOUDRY (204).

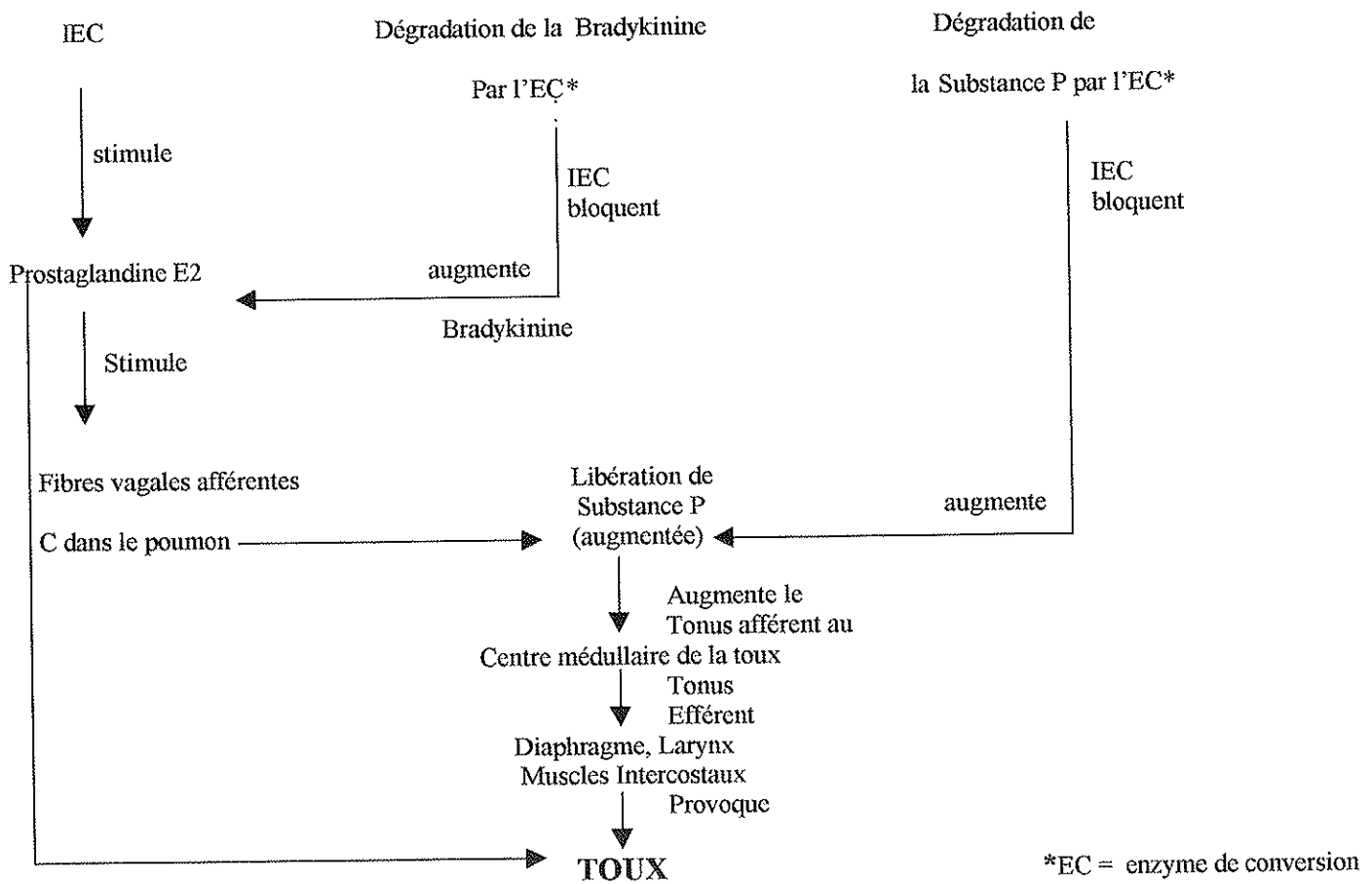
Tableau 17 : Effets de l'acide citrique (C), de la bradykinine (BK), de l'histamine (H) et de la PGE2 sur la capacité de la capsaïcine à induire la toux.

	D2 en nmol.		D5 en nmol.	
	PRE	POST	PRE	POST
Acide citrique	4.4 (2.2 to 8.8)	2.8 (1.7 to 4.4)	15.7 (8.8 to 28.3)	15.7 (9.8 to 12.5)
Bradykinine	2.8 (2.1 to 3.7)	3.5 (2.8 to 4.3)	17.7 (13.9 to 22.4)	25.0 (25.0 to 25.0)
Histamine	3.9 (3.1 to 5.0)	3.9 (3.1 to 5.0)	19.8 (17.2 to 23.0)	15.7 (12.5 to 19.3)
PGE2	2.8 (2.1 to 3.7)	1.7 (1.0 to 3.1)	12.5 (9.2 to 17.6)	4.4 (2.4 to 7.9)

Nous voyons par exemple que la dose de capsaïcine nécessaire pour obtenir D2 est de 2.8 nmol. alors qu'après inhalation de PGE2 elle n'est plus que de 1.7 nmol. Ceci est encore plus remarquable pour D5 car les valeurs passent respectivement de 12.5 à 4.4 nmol. Ces résultats nous indiquent également que chez ces volontaires sains, la bradykinine n'influe pas sur le nombre de toux et, elle semble même induire une augmentation de D2 et de D5.

Une autre hypothèse fait intervenir un autre médiateur, la substance P. UJIE et coll. (205) ont montré chez le cochon de Guinée que la substance P était un médiateur de la toux. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine I est aussi l'enzyme qui catalyse la transformation de la substance P en produits inactifs (116, 206) donc, l'inhibition de cette enzyme conduit à une accumulation de ses substrats dans le plasma. L'expérience de UJIE a été conduite en utilisant du phosphoramidon, substance tussive, en aérosols. L'animal, après avoir inhalé le phosphoramidon, subissait des quintes de toux de 40 minutes environ. Ensuite, les animaux reçurent des aérosols de FK 224 (antagoniste sélectif des récepteurs NK₁ et NK₂ des tachykinines) et de FK 888 (antagoniste des récepteurs NK₁) pendant 15 minutes à la suite desquelles il furent soumis à une injection intrapéritonéale de phosphoramidon. Les conclusions furent qu'avec le FK 888 l'inhibition de la

toux était dose-dépendante et totale pour une dose de FK 888 de 10^{-5} M. D'autre part, des aérosols de substance P provoquaient la toux tandis que celle-ci était inhibée par un pré-traitement par le FK 888. Ces résultats suggèrent donc que la substance P soit un médiateur endogène de la toux via son récepteur NK_1 chez le cochon de Guinée. A partir de là, nous pouvons penser que l'antagonisme de la substance P pourrait être une alternative au traitement de la toux sous IEC. La figure 28 réalisée par ANSARI (20) résume ces hypothèses.



Enfin, une quatrième hypothèse plus récente a été émise par YEO et coll. (207). Il s'agirait d'une prédisposition génétique à développer la toux sous IEC parce qu'ils se sont rendus compte que la proportion (16%) de la population homozygote pour l'enzyme de conversion correspondait à l'incidence de la toux.

III.8.2.2- L'œdème angio-neurotique

Il s'agit d'un effet secondaire exceptionnel mais potentiellement léthal. Cet œdème, autrement appelé œdème de QUINCKE est un œdème dermique aigu, douloureux, de nature urticarienne. Il atteint le plus souvent la face, qu'il tuméfie et peut mettre le pronostic vital en danger lorsqu'il touche la muqueuse laryngée car il peut alors entraîner une obstruction des voies aériennes supérieures. Son traitement qui est une urgence médicale nécessite bien entendu l'arrêt immédiat de l'IEC en cause mais surtout l'injection sous-cutanée d'adrénaline et l'injection intraveineuse de corticoïdes et éventuellement l'administration d'antihistaminiques.

Le mécanisme d'apparition de cette pathologie n'est pas clairement établi mais il serait peut-être en rapport avec l'inhibition du métabolisme des kinines et des autres peptides vasoactifs (208). Les kinines participent au processus inflammatoire et peuvent induire un œdème par leurs effets sur la perméabilité vasculaire, la pression capillaire veineuse et la libération d'autres peptides vasoactifs. Les IEC potentialisent l'œdème induit par la bradykinine au niveau du coussinet de la patte de rat et amplifient le phénomène allergique en augmentant la libération d'histamine par les cellules de l'épiderme du cochon de Guinée (208).

AGOSTINI et coll. (209) ont noté une forte élévation du taux plasmatique de bradykinine chez des patients au moment de l'apparition de l'œdème. Ce taux de bradykinine chutait pour redevenir normal après l'arrêt de l'IEC. Ils constatèrent que cet effet secondaire pouvait apparaître le premier jour de la prise d'un IEC ou plusieurs années après. Ils en déduirent l'hypothèse que les IEC semblaient faciliter l'apparition d'angioedème chez des sujets prédisposés plutôt que de n'être une manifestation allergique ou idiosyncrasique.

III.8.3- LES EFFETS SECONDAIRES LIES A LA MOLECULE

III.8.3.1- Sur le plan clinique

A ce stade nous allons rencontrer différents effets secondaires plus ou moins gênants.

- * Céphalées, asthénie, sensation de malaise.
- * Vertiges : ceux-ci seraient probablement en rapport avec l'hypotension causée par

les IEC.

* Prurit, éruptions cutanées : au tout début de l'utilisation des IEC, lorsque de fortes doses (supérieures à 150 mg/jour) de captopril étaient prescrites l'incidence de ces réactions cutanées atteignait 50%. Actuellement, il est rare d'employer de telles doses et donc l'incidence précédente a chuté aux alentours de 4 à 7% (40).

* Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie.

Ces effets indésirables sont communs à beaucoup de molécules médicamenteuses et sont le signe d'une certaine intolérance individuelle à une substance donnée qui régresse en quelques jours lorsque le traitement est maintenu ou quasiment immédiatement à l'arrêt du traitement.

* Dysgueusies : elles ont une incidence de l'ordre de 1.4 à 2.1% (40). Ce sont des troubles du goût apparaissant, surtout avec le captopril, dans les premières semaines de traitement mais qui s'estompent en général dans les 3 mois lorsque l'IEC est maintenu (40). Elles se manifestent par une perte des goûts acides et métalliques et seraient probablement liées à un déficit en zinc provoqué en particulier par le groupement thiol du captopril et surviendrait surtout chez des patients présentant un déficit latent en zinc.

* Pancréatites : très exceptionnelles.

* Hépatopathies : également exceptionnelles, elles se signalent par une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et GGT) et/ou de la bilirubine.

En règle générale, toutes ces manifestations cessent à l'arrêt du traitement. Certaines nécessitent des traitements d'appoints et nous pensons surtout à la pancréatite.

III.8.3.2- Sur le plan biologique

Ces manifestations vont être mises en évidence par des modifications de la formule sanguine ou de la composition urinaire et nous retrouverons notamment :

* Une augmentation de l'urée sanguine, de la créatininémie réversibles à l'arrêt de traitement. Cette augmentation est le plus fréquemment rencontrée en présence d'une sténose de l'artère rénale, d'une insuffisance rénale ou d'un traitement par diurétique, situations mettant en jeu une vasoconstriction de l'artère qui va être inhibée par l'IEC. Il en résulte alors une diminution de la filtration glomérulaire qui était dépendante du taux d'angiotensine II (40). De plus, en cas de néphropathie glomérulaire, les IEC peuvent induire une protéinurie.

* Au niveau hématologique des thrombopénies se sont avérées exceptionnelles. Sur des terrains de collagénoses (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie...) traitées par des

médicaments immunosuppresseurs, nous pouvons assister à l'apparition de neutropénies et d'agranulocytoses. Ces troubles apparaissent de façon dose-dépendante et sont surtout en rapport avec la prise de captopril. KANG et coll. (40) rapportent que l'incidence de la neutropénie avec le captopril est de l'ordre de 0.01% chez le patient présentant une HTA non compliquée tandis que chez le patient porteur d'une collagénose, cette incidence grimpe à 3.7% soit un risque multiplié par un facteur 370. Il semblerait que ce phénomène soit en grande partie lié au groupement sulfhydryle du captopril car cet effet secondaire a une incidence beaucoup plus faible avec l'énalapril qui ne possède pas ce groupement dans sa structure. Une anémie a été constatée dans certaines conditions particulières (transplanté rénal, hémodialysé).

* Les enzymes hépatiques et la bilirubine peuvent voir leurs concentrations plasmatiques augmenter.

Pour conclure ce chapitre sur les effets indésirables des IEC nous pouvons dire que ceux-ci sont en général réversibles soit à l'arrêt du traitement, soit lorsque les posologies sont diminuées ou quelques jours après le début du traitement dès lors que celui-ci est poursuivi. Enfin, deux circonstances imposent l'arrêt du traitement, ce sont l'apparition d'une toux non productive de par sa nature invalidante et insomniente mais surtout la survenue d'un œdème angio-neurotique qui peut causer le décès du patient. Dans ces deux dernières situations le recours à une autre classe de médicaments antihypertenseurs doit être envisagé.

III.9- LES CONTRE-INDICATIONS DES IEC

Elles sont de deux types, les contre-indications absolues rendant ces médicaments inutilisables en leur présence et les contre-indications relatives autorisant leur utilisation mais requérant certaines conditions particulières de prescription et de surveillance du traitement.

III.9.1- LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

* L'allergie à la molécule : elle peut entraîner l'apparition d'une hypersensibilité de type immédiate et donc faire courir le risque de développer un œdème de QUINCKE.

* Les antécédents d'œdème angio-neurotique liés à la prise d'un IEC. Nous l'avons vu, le risque vital est engagé. Il convient alors d'abandonner ce type de médicaments chez un patient ayant déjà présenté une telle manifestation.

* La grossesse : tous les composants du SRAA sont hautement exprimés dans le tissu rénal en développement suggérant un rôle de l'angiotensine II dans l'organogenèse rénale (210). TOMLINSON et coll. (211) rapportent le cas d'une patiente de 39 ans traitée par le lisinopril à 18 semaines d'aménorrhées (car réfractaire aux autres traitements). Elle accouche à 26 semaines d'aménorrhées d'une petite fille présentant une insuffisance rénale ainsi qu'une entérocolite aiguë. L'insuffisance rénale évolua favorablement en même temps que l'entérocolite. Les auteurs suggérèrent alors qu'il y avait une excrétion intestinale du lisinopril chez l'enfant et, que les symptômes disparurent en même temps que le lisinopril était complètement éliminé de l'organisme. Le nouveau-né put sortir de l'hôpital le 102^{ème} jour sans autres complications.

L'utilisation des IEC pendant la grossesse expose à des risques de morts périnatales (97/1000 selon TOMLINSON (211)), des retards de croissance *in-utero*, à un hydramnios, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë chez le nouveau-né (212).

En somme, le traitement par IEC peut être acceptable s'il a débuté au cours du premier trimestre de la grossesse (l'effet le plus souvent rencontré est une anomalie de la voûte crânienne) cependant, ils sont plus toxiques s'ils sont administrés après ce premier trimestre (211). La découverte fortuite d'une grossesse sous IEC n'impose pas l'interruption thérapeutique de celle-ci en revanche, elle impose l'arrêt du traitement IEC sauf si l'HTA est réfractaire aux autres alternatives thérapeutiques. Selon MASTROBATTISTA (213), en se basant sur la littérature existante à ce sujet, il convient d'éviter de débiter un traitement par IEC durant la grossesse ou d'arrêter celui en cours chez les femmes dans la mesure où cela est possible. Dans notre pays, la contre-indication absolue que confère l'AMM aux IEC dans la grossesse permet d'éviter tous ces désagréments cependant cette interdiction peut être levée en cas d'HTA maligne réfractaire aux autres traitements et engageant le pronostic vital de la mère. Rappelons à titre informatif que selon les JNC-VI (11) le traitement de choix de l'HTA dans la grossesse est l'utilisation des bêta-bloquants.

L'allaitement quant à lui est déconseillé car les IEC passent dans le lait maternel faisant alors courir un risque d'hypotension chez l'enfant.

III.9.2- LES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

- * Diurétiques hyperkaliémiants.
- * Sels de lithium.
- * Sels de potassium.
- * Médicaments hyperkaliémiants.
- * Sténose bilatérale de l'artère rénale ou rein fonctionnellement unique.

III.10- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

III.10.1- LES ASSOCIATIONS DECONSEILLEES

* Les diurétiques hyperkaliémiants (spironolactone, amiloride et triamtérène) ne doivent pas être associés aux IEC sauf en cas d'hypokaliémie car ils font courir le risque d'apparition d'une hyperkaliémie potentiellement létale surtout en présence d'une insuffisance rénale. En effet, les IEC par leur action inhibitrice de l'aldostérone permettent à l'organisme de retenir le potassium.

* Les sels de potassium sont également déconseillés pour les mêmes raisons que les médicaments précédents.

* Les sels de lithium (utilisés notamment dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive) voient leur concentration plasmatique (lithémie) augmentée par les IEC. En effet, le lithium possède une marge thérapeutique étroite et, de par la parenté entre l'ion sodium et l'ion lithium, celui-ci peut, en cas de déplétion sodée, se substituer à l'ion sodium et être réabsorbé au niveau rénal augmentant ainsi la lithémie jusqu'à la zone toxique. Un surdosage en lithium est une urgence médicale se manifestant par des troubles cardiaques et neurologiques pouvant aller jusqu'au coma. Le traitement repose sur l'arrêt immédiat de toute prise de lithium, une diurèse osmotique (mannitol) et une perfusion de chlorure de sodium.

III.10.2-LES ASSOCIATIONS NECESSITANT DES PRECAUTIONS D'EMPLOI

* Les anti-diabétiques (insuline et sulfamides hypoglycémiants) nécessitent une surveillance particulière lorsqu'ils sont associés aux IEC car ces derniers améliorent la sensibilité à l'insuline (113) pouvant majorer ainsi l'effet hypoglycémiant des médicaments anti-diabétiques.

* Le baclofène (myorelaxant) utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques potentialise l'effet antihypertenseur des IEC.

* Les diurétiques peuvent induire une hypotension brutale et/ou une insuffisance rénale aiguë chez le patient surtout si le diurétique a, au préalable, entraîné une déplétion hydrosodée responsable d'une intense stimulation du SRAA. Dans ce cas, il faut soit arrêter le diurétique environ 3 jours avant l'introduction d'un IEC (pour le réintroduire ensuite si nécessaire) soit instaurer le traitement IEC en réduisant les doses initiales et les adapter par la suite.

* Les AINS et les salicylés à forte dose (supérieure à 3 g/jour) car ils exposent à un risque d'insuffisance rénale aiguë chez le patient déshydraté car ils diminuent la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. De plus, ils réduisent l'effet hypotenseur des IEC car celui-ci est en partie médié par les prostaglandines.

III.10.3- LES ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE

* Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques peuvent, par l'effet anticholinergique qu'ils provoquent, majorer l'hypotension due aux IEC.

* Les corticoïdes et le tétracosactide (SYNACTHENE®) diminuent les propriétés antihypertensives des IEC car ils induisent une augmentation de la volémie consécutive à la rétention hydrosodée qu'ils engendrent.

* Sur terrain immunodéprimé, il convient d'utiliser de faibles doses d'IEC pour éviter l'apparition des troubles hématologiques cités auparavant (neutropénie notamment).

III.11-CONCLUSION

Nous venons de voir que les IEC constituaient une classe médicamenteuse avec un profil de tolérance tout à fait satisfaisant. Cette tolérance associée à leur capacité à traiter l'HTA moyenne à modérée leur a permis, entre 1986 et 1990, de connaître un essor de leur prescription chiffré à 250% (214). Cependant, FOURNIER et coll. (215) font état d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) avec les IEC par rapport aux diurétiques alors que dans le même temps ils diminueraient le risque de cancer par rapport aux autres antihypertenseurs.

Enfin, la fréquence de la toux induite sous traitement IEC a permis à la recherche scientifique de s'intéresser de plus près au SRAA et de développer une nouvelle classe médicamenteuse, les antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II (ou AT_1 bloqueurs) n'interférant plus avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et n'étant plus, de ce fait, susceptibles d'engendrer cet effet secondaire.

Nous allons donc étudier cette nouvelle alternative thérapeutique dans la quatrième partie de cette thèse.

IV- LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AT₁ DE L'ANGIOTENSINE II OU AT₁ BLOQUEURS

IV.1-INTRODUCTION

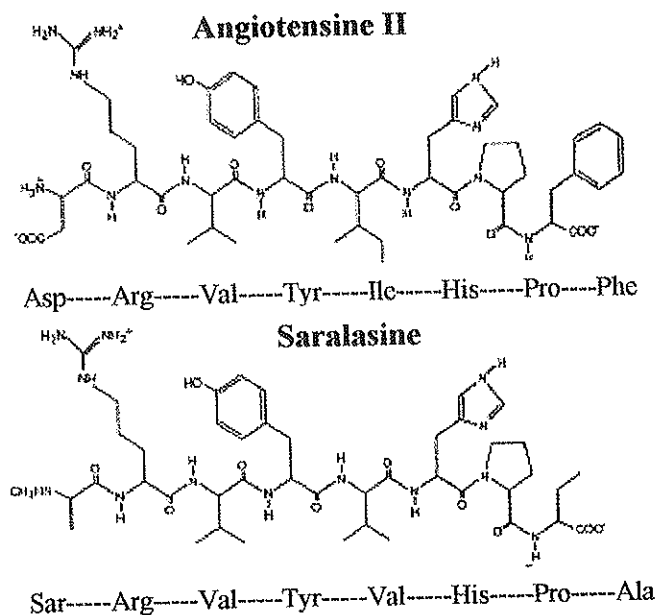
Les médicaments antihypertenseurs abaissent la pression artérielle par des mécanismes différents et, ils permettent tous de la normaliser dans 40 à 50% des cas. En pratique courante, la prise en charge du malade hypertendu demeure difficile ainsi, six mois après l'introduction d'un diurétique, d'un bêta-bloquant, d'un IEC ou d'un antagoniste calcique en monothérapie seule la moitié des malades reçoit toujours la même médication (216). Pour l'autre moitié des patients, le traitement a dû être interrompu parce qu'inefficace ou mal toléré. C'est ainsi que le besoin existe toujours de rechercher des médicaments abaissant la pression artérielle par un mécanisme nouveau. Les années 1990 ont donc, dans cette optique, vu l'apparition sur le marché d'une nouvelle classe de médicaments antihypertenseurs, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) également appelés sartans ou AT₁ bloqueurs.

IV.2- LA DECOUVERTE DES ARA II

Le premier antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, la saralazine, fut découvert en 1971 par PALS et coll. (217). Il s'agit d'un analogue peptidique de l'angiotensine II qui, bien qu'elle diminue la pression artérielle chez le sujet hypertendu à activité rénine plasmatique élevée, possède un intérêt thérapeutique limité car elle présente une courte demi-vie plasmatique, une inactivité par voie orale et des propriétés agonistes (218).

La saralazine présente, comme le montre la figure 29 (40) une structure peptidique analogue à celle de l'angiotensine II avec cependant des substitutions au sein de sa séquence aminée par rapport à celle de l'angiotensine II. Ainsi en position 1 nous distinguons la substitution Asp → Sar, en position 5 Ile → Val et en position 8 Phe → Ala.

Figure 29 : Structures chimiques de l'angiotensine II et de la saralasmine.



Le premier antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II actif par voie orale fut découvert conjointement par les firmes Du Pont de Nemours et MERCK SHARP and DOHME. Ce produit d'abord dénommé DuP 753 ou MK 954 (selon le laboratoire) est aujourd'hui connu sous le nom de losartan.

Le losartan est un dérivé imidazolé possédant une chaîne latérale biphénytétrazole considérée comme essentielle pour la liaison aux récepteurs de l'angiotensine II (47).

Ce produit a alors permis d'identifier le récepteur AT₁ méconnu jusque là. Son affinité pour le récepteur AT₁ est 3000 fois supérieure à celle pour le récepteur AT₂ tandis que cette molécule montre une affinité 10 fois inférieure à celle de l'angiotensine II pour son récepteur AT₁. Le losartan est en fait une prodrogue dont le métabolite actif, l'EXP 3174, montre une affinité 30000 fois supérieure pour le récepteur AT₁ par rapport à celle pour le récepteur AT₂.

La FDA (Food and Drug Administration) approuva le losartan le 14 avril 1995 puis suivirent le valsartan en 1996 et l'irbésartan en 1997 (219).

IV.3- MECANISME DE L'INHIBITION DE L'ANGIOTENSINE II

Comme nous l'avons dit précédemment, le losartan a permis d'identifier les récepteurs de l'angiotensine II. En effet, CHIU et coll. (220) s'aperçurent que la saralasmine inhibait la liaison de

l'angiotensine II (marquée à l'iode 125) à son site de fixation à 100% tandis que le losartan ne provoquait qu'une inhibition de 80%. Ils utilisèrent alors le PD 123177 (produit relativement inactif) et, à leur surprise, ils constatèrent que celui-ci inhibait 20% de la fixation de l'angiotensine II. Ils utilisèrent du DTT et notèrent que ce dernier inhibait l'action du losartan mais pas celle du PD 123177. Ils en déduirent alors l'existence de deux types de récepteurs à l'angiotensine II en fonction de leur sensibilité au DTT. Ces deux récepteurs furent alors appelés respectivement AT₁ et AT₂. Le losartan est aujourd'hui considéré comme l'antagoniste typique du récepteur AT₁ tandis que le PD 123177 l'est pour le récepteur AT₂.

La plupart des sartans sont des antagonistes non compétitifs insurmontables de l'angiotensine II. Seuls le losartan et l'éprosartan sont des inhibiteurs compétitifs réversibles et, le losartan étant une prodrogue c'est son métabolite actif qui est l'antagoniste non compétitif insurmontable. Ce type d'antagonistes ne peut être déplacé par l'angiotensine II même si celle-ci est administrée à de fortes concentrations. Une fois liée au récepteur, une telle molécule y est fortement fixée et n'est libérée que de façon très lente avec une constante de dissociation médicament-récepteur retardée.

Le mécanisme exact de cet antagonisme n'est pas exactement connu en revanche, il semble que le fait d'être insurmontable lui procure certains avantages par rapport à un antagonisme surmontable. En effet, si la molécule se lie longuement au récepteur sans être déplacée par un agoniste compétitif nous pouvons nous attendre à ce que cette molécule ait une longue durée d'action pouvant être bénéfique dans le cas où le patient omettrait une dose de médicament. De plus, ce type de médicament peut éviter un effet de rebond car, lorsque le SRAA est bloqué par un ARA II, même si le taux plasmatique d'angiotensine II augmente, l'inhibiteur insurmontable n'est pas déplacé par cette dernière (48). En effet, la longue demi-vie d'un ARA II lui permet d'être efficace malgré une angiotensinémie élevée. Cependant, ce type d'antagonisme présente l'inconvénient de ne pas être rapidement réversible en cas de surdosage ou d'intoxication.

IV.4- LES ARA II DISPONIBLES EN FRANCE

Comme ailleurs, le losartan fut la première molécule de cette nouvelle classe médicamenteuse introduite en France. L'AMM fut accordée en 1995 pour la spécialité COZAAR®. Depuis, d'autres molécules sont apparues sur le marché français et, comme avec les IEC nous allons

retrouver ces médicaments soit en monothérapie soit sous forme d'associations fixes. Le tableau 19 regroupe les spécialités disponibles dans notre pays.

Tableau 19 : Les ARA II commercialisés en France.

D.C.I.	Monothérapie	Associations fixes
Candésartan	APROVEL [®]	CO-APROVEL [®] (HCTZ)
Irbésartan	ATACAND [®] KENZEN [®]	
Losartan	COZAAR [®]	HYZAAR [®] (HCTZ)
Telmisartan	MICARDIS [®] PRITOR [®]	
Valsartan	NISIS [®] TAREG [®]	NISISCO [®] (HCTZ) CO-TAREG [®] (HCTZ)

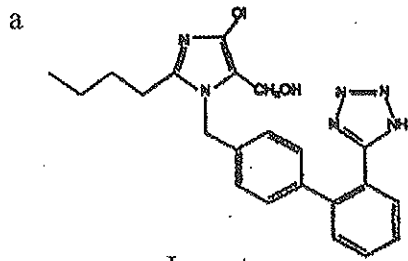
HCTZ : hydrochlorothiazide.

IV.5- STRUCTURE DES ARA II

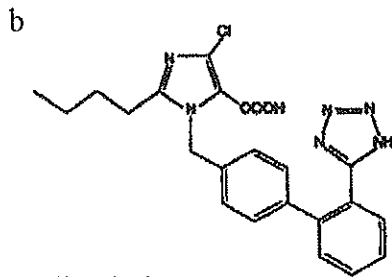
Le losartan, son métabolite actif, l'irbésartan, le candésartan et l'éprosartan possèdent tous un noyau imidazole substitué. Le valsartan est un dérivé tétrazol-biphényl-valine. La figure 30 d'après CHUNG et coll. (47) présente la structure de ces différents composés.

Nous pouvons remarquer que le losartan et le candésartan cilexétel sont deux prodrogues qui nécessitent l'hydrolyse de leur fonction ester en fonction acide pour être actifs. Cette fonction ester est située respectivement sur le cycle imidazole pour le losartan et sur le cycle benzimidazole pour le candésartan.

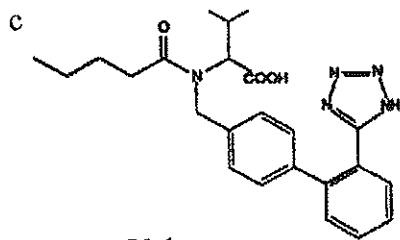
Figure 30 : Structures chimiques de quelques antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.



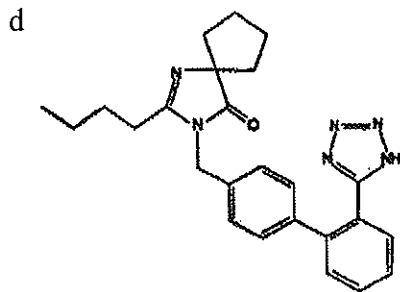
Losartan



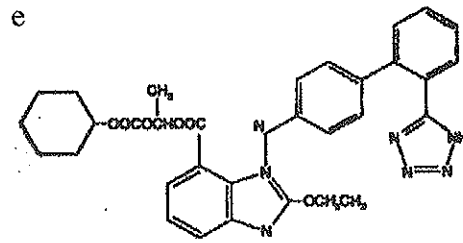
Métabolite du losartan



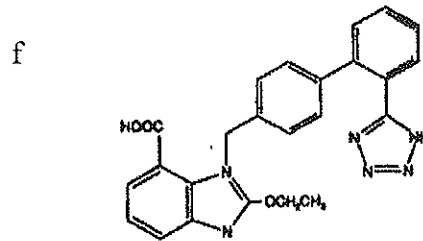
Valsartan



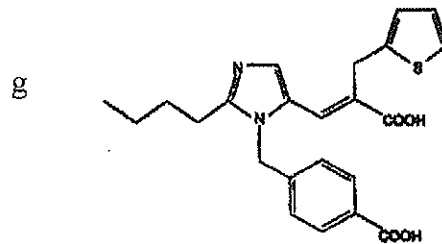
Irbesartan



Candésartan cilexétile



Candésartan



Eprosartan

IV.6- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

- Le losartan, chef de file des ARA II subit, après absorption digestive, un effet de premier passage hépatique avec métabolisation en EXP 3174 par les enzymes à cytochrome P450. La formation d'EXP 3174 correspond à environ 14% de la dose de losartan administrée. Si le losartan présente un pic plasmatique après la première heure, celui de l'EXP 3174 apparaît quant à lui au bout de 3 à 4 heures. L'ingestion d'aliments simultanément à la prise de losartan ralentit son absorption (biodisponibilité de 33%) mais de façon restreinte (moins de 10%). La demi-vie du losartan est de 2 heures tandis que celle de l'EXP 3174 oscille entre 6 et 9 heures. Douze heures après administration de losartan, sa concentration plasmatique n'est plus décelable tandis que celle de l'EXP 3174 persiste même après 24 heures. Ces deux molécules ont un fort pouvoir de liaison aux protéines plasmatiques puisque respectivement de 98.7 et 99.8%. Le losartan est excrété pour 35 à 43% dans l'urine et pour 55 à 60% dans les fèces.

- Le valsartan est rapidement absorbé par le tractus digestif avec un pic plasmatique à 2 heures, une biodisponibilité de 25% réduite d'environ 46% par la prise concomitante d'aliments. Sa liaison aux protéines plasmatiques varie de 94 à 97%, sa demi-vie approche les 9 heures tandis que son élimination se fait à 30% dans les urines et 70% dans les fèces principalement sous forme inchangée.

- L'irbésartan présente un pic plasmatique de l'ordre de 1 à 3 heures et demi, une demi-vie de 11 à 15 heures et une biodisponibilité de 60 à 80%. L'excrétion se fait pour 60 à 80% dans les fèces, le reste dans les urines sous forme de métabolites (8 ont été dénombrés (47)) et seulement 1% sous forme inchangée.

- Le candésartan cilexétel est une prodrogue qui après absorption digestive est métabolisée en candésartan ayant une biodisponibilité de 40%, un pic plasmatique obtenu au bout de 3 à 5 heures après absorption orale, une demi-vie de 5 à 9 heures. Le métabolite actif est lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques et, 20 à 30% sont éliminés dans les urines contre 60 à 70% dans les fèces principalement sous forme inchangée.

• Le telmisartan présente une biodisponibilité de 50% légèrement abaissée par la prise de nourriture (6% pour une dose de 40 mg, 19% pour une dose de 160 mg). Sa demi-vie est de l'ordre de 20 heures, la liaison aux protéines plasmatiques est très forte puisqu'elle atteint 99.5%. L'élimination a lieu dans les fèces sous forme inchangée.

• L'éprosartan présente un pic plasmatique en 1 à 2 heures, une biodisponibilité de 13% seulement. L'élimination a lieu à 90% dans les fèces et seulement 7% dans les urines sous forme à 80% inchangée.

Le tableau 20 d'après MAC CONNAUGHEY (48) rappelle les critères cinétiques énumérés ci-dessus pour 4 de ces molécules.

Tableau 20 : Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de 4 antagonistes des récepteurs AT₁.

Principe actif	Voie d'élimination après absorption orale (%)		Demi-vie moyenne d'élimination (h)	DOSE QUOTIDIENNE USUELLE (MG)	RAPPORT VALLEE/PIC (%)	Effet de l'alimentation (diminution de l'absorption)	Liaison aux protéines (%)
	Hépatique	Rénale					
Losartan (COZAAR®)	50-60	35-45	2, 6-9 ^a	50-100	50-75	Minimal (<10%)	98.7, 98 ^a
Valsartan (DIOVAN®)	83	13	6	80-320	66	40%-50%	95
Irbésartan (AVAPRO®)	80	20	11-15	150-300	58-74	Non	90
Candésartan (ATACAND®)	60	40	9	8-32	>80	Non	99

^a : métabolite actif EXP 3174.

Nous remarquons que ces médicaments répondent à un critère vallée/pic supérieur à 50% conformément aux recommandations de la FDA (30).

La cinétique de ces médicaments amène quelques réflexions :

- 1)- la longue demi-vie de la plupart de ces molécules autorise une prise unique quotidienne,
- 2)- la faible élimination urinaire de ces produits ne les contre-indique pas chez l'insuffisant rénal léger à modéré,
- 3)- la forte élimination hépatique nécessite de prendre des précautions chez l'insuffisant hépatique,
- 4)- l'insensibilité à la prise d'aliments pour la plupart de ces composés offre un confort de prise au patient puisqu'il n'est pas contraint de les prendre en dehors des repas,
- 5)- leur forte liaison aux protéines plasmatiques pourrait induire des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments fortement liés à ces mêmes protéines plasmatiques.

IV.7- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Les antagonistes des récepteurs AT₁ déplacent l'angiotensine II de ses récepteurs spécifiques AT₁ inhibant ainsi les effets induits par l'angiotensine II que sont :

- la contraction des muscles lisses,
- la libération d'aldostérone,
- la libération des catécholamines (surréaliennes et pré-synaptiques),
- la libération d'arginine-vasopressine,
- la stimulation du centre de la soif,
- les réponses hypertrophiques,
- la rétention hydrosodée.

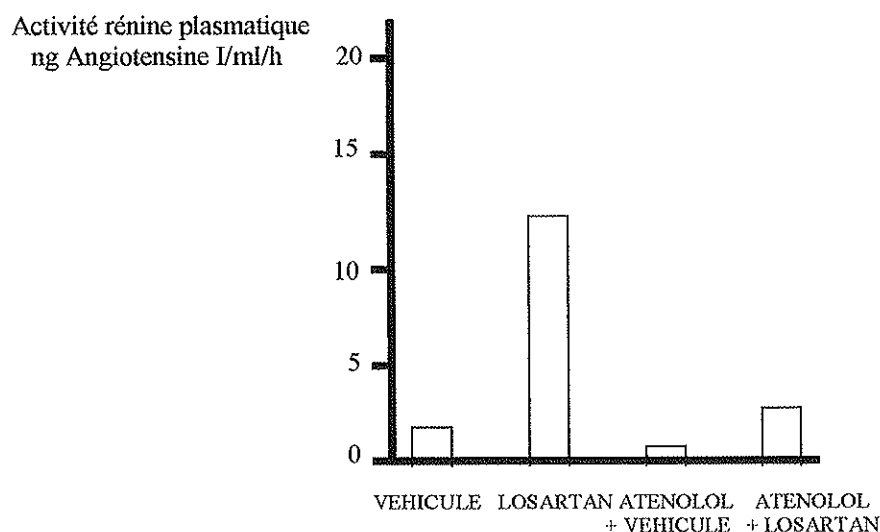
L'efficacité apparaît être dépendante d'un SRAA activé puisque la néphrectomie bilatérale et/ou une augmentation de la volémie abolissent leurs effets hypotenseurs (221). Expérimentalement, le blocage du SRAA avec les ARA II conduit à une diminution dose-dépendante des résistances vasculaires périphériques. Les études initiales réalisées chez des patients

présentant une HTA essentielle suggèrent que les ARA II diminuent la pression artérielle sans affecter le rythme cardiaque (221).

Ces médicaments bloquent la réponse pressive à une injection d'angiotensine II à la fois chez le volontaire sain et chez le sujet hypertendu. Ils induisent une augmentation marquée du taux de rénine plasmatique et de l'angiotensine II endogène (222). L'augmentation de l'activité rénine plasmatique s'explique par la levée du feed-back négatif exercé par l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine car ce feed-back est conditionné à l'interaction entre l'angiotensine II et son récepteur AT₁.

De plus, PALS et coll. (223) ont montré que l'utilisation d'un bêta-bloquant non cardiosélectif (le propranolol) ou d'un bêta-bloquant cardiosélectif (l'aténolol) entraînait une diminution de l'activité rénine plasmatique (ARP) induite par un traitement par losartan. Ceci suggère alors que le losartan interfère avec la capacité de l'angiotensine II à supprimer la libération de rénine médiée par le système nerveux sympathique. La figure 31 montre cette réduction de l'ARP induite par l'aténolol.

Figure 31 : Effets de l'aténolol sur la capacité du losartan à induire la libération de rénine chez le rat.



Ces produits augmentent le débit sanguin rénal sans altérer la filtration glomérulaire. Ces effets sont dose-dépendants mais leur durée d'action varie en fonction de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique différentes pour chaque molécule. L'importance de la réduction de la pression artérielle dépend de la balance hydrosodée.

Les ARA II n'interfèrent pas avec le récepteur AT₂ et leur utilisation va provoquer une augmentation du taux circulant d'angiotensine II ainsi que l'activité rénine plasmatique. Cependant, malgré cette augmentation du taux d'angiotensine II sanguine, l'arrêt brutal d'une thérapie au long cours par un ARA II n'est pas associé à un effet de rebond de la maladie hypertensive. Ceci s'expliquerait à la fois par la courte demi-vie de l'angiotensine II, la longue demi-vie des ARA II (celle de l'EXP 3174 pour le losartan) mais aussi par le fait que la synthèse de l'angiotensine II est stimulée au maximum seulement durant le pic du blocage par l'antagoniste (221).

Le losartan ainsi que les autres sartans n'affectent pas les concentrations plasmatiques de glucose, de cholestérol ni des triglycérides en revanche, ils amélioreraient la sensibilité à l'insuline peut être par leurs effets sympathiques et/ou vasodilatateurs (221).

Enfin, le losartan possède une propriété uricosurique, que nous ne retrouvons pas avec les autres molécules de cette classe, se manifestant par une légère baisse de l'uricémie (224). La modeste augmentation de l'excrétion urinaire en acide urique qui en découle ne semble pas favoriser la formation de lithiases rénales mais permet d'atténuer l'augmentation de l'uricémie induite par les diurétiques thiazidiques et de l'anse de HENLE.

IV.8- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ARA II

En France, les ARA II ne sont utilisés que dans le traitement de l'HTA essentielle cependant, ces médicaments ont montré des capacités à interférer au niveau du cœur et du rein. Nous traiterons ces propriétés au cours de ce chapitre sur les indications thérapeutiques bien qu'elles n'en soient pas.

IV.8.1- L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Le blocage du récepteur AT₁ à l'angiotensine II a montré une capacité à diminuer la pression artérielle au même degré que les autres médicaments antihypertenseurs (116). Par exemple, des essais cliniques avec le losartan ou d'autres ARA II chez des patients atteints d'HTA essentielle ont montré que ces produits étaient aussi efficaces que les IEC. Le traitement par le losartan à raison de 50 mg par jour diminue la pression artérielle jusqu'à la normale chez environ 50% des patients atteints d'HTA moyenne à modérée avec une réduction moyenne de 13/10 mmHg (76). Cet effet hypotenseur peut être majoré par l'administration conjointe d'un diurétique.

Ces agents diminuent la pression artérielle de manière dose-dépendante, l'apparition de l'effet antihypertenseur se fait de façon plus graduelle qu'avec les IEC probablement parce que leur mécanisme d'action n'interfère pas avec le système des kinines. En effet, ils n'ont aucun impact sur l'enzyme de conversion (kininase II) et, de ce fait, n'empêchent pas la dégradation de la bradykinine.

L'interaction d'un sartan avec le récepteur AT_1 va induire une inhibition des effets de l'angiotensine II ainsi, ils inhibent les propriétés pressives de l'angiotensine II diminuant alors les résistances vasculaires périphériques ; ils inhibent également la libération d'aldostérone augmentant par la même l'excrétion urinaire du sodium contribuant ainsi à diminuer la volémie. Ces effets des ARA II sont d'autant plus marqués que les sujets sont déplétés en sel et que le SRA est plus stimulé (225). Les antagonistes des récepteurs AT_1 ont montré une efficacité à long terme pour diminuer la pression artérielle dans des modèles d'HTA chez l'animal comme le rat SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) à rénine normale, ils sont particulièrement efficaces dans des modèles de rats hypertendus à rénine élevée par contre, dans les modèles à rénine basse, ils se sont avérés très peu efficaces (226). Comme les IEC, les ARA II diminuent la pression artérielle sans provoquer de tachycardie réflexe.

Le mécanisme d'action de ces ARA II passe essentiellement par le blocage du récepteur AT_1 cependant certaines observations permettent de penser que d'autres mécanismes peuvent entrer en ligne de compte. En effet, un traitement par le losartan nécessite une durée de 6 à 8 semaines pour atteindre son maximum d'efficacité antihypertensive tandis que le blocage complet des récepteurs AT_1 est acquis en quelques heures. Ceci a conduit GIGANTE et coll. (227) à s'interroger quant au rôle des récepteurs AT_2 dans l'effet hypotenseur des ARA II. Pour cela, ils ont étudié 52 rats en régime sodé restreint pour augmenter l'activité de leur SRAA. Pour explorer si le récepteur AT_2 jouait un rôle dans la pression artérielle ils utilisèrent le losartan et le PD 123319 (antagoniste spécifique du récepteur AT_2). Les rats furent séparés en plusieurs groupes et traités pendant une semaine. Ils s'aperçurent alors que des rats traités par le losartan seul affichaient une pression artérielle significativement inférieure à celle observée chez les rats recevant un cocktail de losartan et de PD 123319. Ils en conclurent que les ARA II réduisaient la pression artérielle non seulement en antagonisant les récepteurs AT_1 mais en permettant aussi à l'angiotensine II de se fixer sur les récepteurs AT_2 .

Chez le volontaire sain, des doses de losartan variant de 2.5 à 120 mg bloquent la réponse pressive consécutive à une injection d'angiotensine I ou d'angiotensine II de façon dose-dépendante avec augmentation de l'ARP et de l'angiotensine II plasmatique (218). De plus, si chez ce

volontaire sain une déplétion sodée est induite, les effets du losartan sur la pression artérielle sont optimisés et surviennent pour des concentrations plus faibles du sartan (83).

Chez le patient hypertendu, les premières études cliniques effectuées avaient pour but principal de démontrer l'efficacité antihypertensive des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Comparés à un placebo, le losartan et le valsartan sont des antihypertenseurs efficaces mais la courbe dose-réponse de leur effet hypotenseur est relativement plate (225). Ainsi, quelques études (218) ont montré que le losartan utilisé à raison de 150 mg en une prise journalière n'apportait pas de bénéfice significatif sur les chiffres tensionnels diastoliques et systoliques par rapport à une dose de 50 ou 100 mg. De plus, NELSON et coll. (228) constatèrent que des doses de 10 et 25 mg de losartan n'induisaient pas, comparées à un placebo, de changement significatif de la pression artérielle moyenne des patients hypertendus tandis que des doses de 50 à 150 mg la modifiaient dans les mêmes proportions qu'une dose de 20 mg d'énalapril. Les courbes dose-réponse de l'irbésartan et du candésartan sont plus prononcées. Ainsi, le candésartan à raison de 8 mg par jour en prise unique a montré la même efficacité que le losartan à 50 mg ou l'énalapril à 10 mg mais il est plus efficace que ces deux molécules dès lors qu'il est administré à raison de 16 mg par jour (229).

Comme avec les IEC, les ARA II vont pouvoir être prescrits dans différents types d'HTA :

- ◆ l'HTA légère à modérée, nous avons vu que le losartan réduisait ce type d'HTA chez plus de 50% des patients. Le nombre de patients répondeurs varie bien évidemment en fonction du degré d'activation du SRAA.

- ◆ l'HTA rénovasculaire montre une forte activation du SRAA. JOHNSTON (226) a montré que les antagonistes de l'angiotensine II étaient efficaces à réduire la pression artérielle chez le rat ayant subi une ligature de l'artère rénale (ayant la même conséquence qu'une sténose des artères rénales).

- ◆ l'HTA secondaire à un hyperaldostérionisme primaire n'est pas, comme dans le cas des IEC, une indication de ces médicaments.

- ◆ l'HTA maligne souvent associée à une forte stimulation du SRAA autorise donc la prescription des ARA II.

- ◆ l'HTA du sujet âgé : de bons résultats ont été observés et le candésartan s'est montré aussi efficace que l'hydrochlorothiazide chez des patients de plus de 75 ans avec un taux de répondeurs supérieur à 74% (229).

Le grand intérêt de ces médicaments est qu'ils permettent, grâce à leur demi-vie plasmatique, de maintenir une diminution de la pression artérielle sur tout le nyctémère.

Les effets hypotenseurs des sartans et notamment l'irbésartan s'observent quelques jours après la première prise et s'installent de façon très nette en une à deux semaines pour atteindre leur maximum d'efficacité en quatre à six semaines (230).

IV.8.2- LES EFFETS DES ARA II SUR LA FONCTION CARDIAQUE

Nous allons retrouver comme avec les IEC des effets bénéfiques de ces médicaments sur la fonction cardiaque puisque ces molécules inhibent les actions délétères de l'angiotensine II. Cependant, ces propriétés n'appartiennent pas encore au registre des indications thérapeutiques des sartans.

IV.8.2.1- L'hypertrophie ventriculaire gauche

Comme nous l'avons vu, l'HVG est une complication de l'HTA due en grande partie aux effets de l'angiotensine II.

Sur des cellules lisses artérielles en culture, le losartan a montré une capacité à inhiber l'augmentation de la taille et du contenu en protéines induite par l'angiotensine II. Chez le rat SHR, le losartan ne diminue pas seulement la pression artérielle mais il diminue aussi significativement la masse ventriculaire gauche ainsi que le contenu en angiotensine II du ventricule gauche (218). En effet, une corrélation positive a été trouvée entre la masse ventriculaire et le contenu en angiotensine II du tissu cardiaque suggérant que le tissu cardiaque soit impliqué dans la physiopathologie de l'HVG (231).

Plusieurs études ont montré que les ARA II pouvaient réduire la masse ventriculaire gauche. Ainsi, selon 2 essais japonais (229) l'administration de doses variant de 2 à 12 mg de candésartan cilexétel durant 24 semaines a réduit la masse ventriculaire gauche de plus de 9.3% chez 18 patients souffrant d'HTA essentielle moyenne à modérée.

IV.8.2.2- L'insuffisance cardiaque

Les IEC ont prouvé leur capacité à améliorer l'hémodynamique cardiaque conduisant à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire chez les patients atteints de cette affection. Le blocage direct de l'angiotensine II par le losartan devrait produire les mêmes effets hémodynamiques et induire théoriquement les mêmes actions bénéfiques que les IEC. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II diminuent à la fois la pré-charge et la post-charge sans activer la fréquence cardiaque (225). L'étude ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly), menée par PITT et coll. (232) comparant le losartan et le captopril chez le patient âgé de plus de 65 ans souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, a permis de conclure que la mortalité chez les patients sous losartan était diminuée par rapport à celle observée chez les patients recevant le captopril. Une autre étude, comparant le candésartan et l'énalapril chez 769 patients présentant une insuffisance cardiaque vient contrecarrer les résultats de l'étude ELITE. En effet, l'étude RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) a dû être interrompue car la mortalité du groupe candésartan seul ou en combinaison était empreinte d'une augmentation significative par rapport au groupe de l'énalapril (233).

Au niveau du cœur de l'insuffisant cardiaque il a été constaté un rapport AT_2/AT_1 plus élevé que dans les conditions physiologiques (122). LIU et coll. (133) rapportent que, dans un modèle d'insuffisance cardiaque induite par infarctus du myocarde chez le rat, l'augmentation des volumes diastoliques et systoliques, du dépôt de collagène interstitiel et de la taille des cardiomyocytes ainsi que la diminution de la fraction d'éjection étaient tous améliorés par l'utilisation d'un AT_1 -bloqueur en revanche, ces effets bénéfiques étaient bloqués par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs AT_2 . Ils spéculèrent alors que dans le cas de l'insuffisance cardiaque le blocage du récepteur AT_1 augmenterait les taux de rénine et d'angiotensine II laquelle stimulerait le récepteur AT_2 faisant ainsi partie intégrante du traitement par les ARA II.

Malgré ces observations d'autres études s'avèrent nécessaires pour corroborer tous ces résultats.

IV.8.2.3- L'infarctus du myocarde

Le SRAA tissulaire intracardiaque joue un rôle important à la fois dans le développement et dans les complications de l'infarctus du myocarde (IDM). Des patients ayant un taux de rénine

plasmatique élevé présentent un risque 7 fois plus grand de développer un IDM que des patients ayant une ARP basse (40).

WHARTON et coll. (234) examinèrent l'expression et la localisation du récepteur AT₂ dans un cœur ayant subi un IDM. Ils notèrent que les récepteurs AT₂ présentaient une plus grande densité au niveau de la région infarctive et au niveau de la frontière entre la zone ischémisée et la zone saine où ils constatèrent que les micro-vaisseaux surexprimaient le récepteur AT₂ qui, en outre, possédait une forte affinité pour l'angiotensine II. De plus, les récepteurs AT₁ ne représentaient plus que 23 à 29% des sites de fixation coronaires pour l'angiotensine II. Ceci conduit à penser que le récepteur AT₂ joue un rôle dans le remaniement du tissu myocardique humain.

JALOWY et coll. (191) ont constaté que le candésartan réduisait la taille de l'infarctus chez le cochon en mettant en jeu le récepteur AT₂, la bradykinine et les prostaglandines. En effet, le blocage du récepteur B2 de la bradykinine par le HOE 140 abolit les effets bénéfiques du candésartan sur la taille de l'infarctus et, le pré-traitement par l'indométacine inhibe également la cardio-protection induite par les ARA II.

IV.8.2.4- Conclusion

L'impact des antagonistes de l'angiotensine II sur la fonction cardiaque demeure assez énigmatique d'une part parce que ces médicaments sont récents donc que le nombre d'études cliniques les concernant doit être multiplié et d'autre part parce qu'une grande inconnue subsiste quant au rôle du récepteur AT₂.

IV.8.3- LES EFFETS DES ARA II SUR LA FONCTION RENALE

Sans redétailler les effets induits par l'angiotensine II au niveau rénal nous pouvons dire que les antagonistes de l'angiotensine II respectent le débit de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal sans modifier la fraction de filtration. Il a également été démontré chez des sujets présentant une protéinurie importante (supérieure à 2g/24 heures) non diabétiques que les ARA II étaient responsables, parallèlement à la baisse de pression artérielle, d'une diminution importante de la protéinurie, de l'excrétion fonctionnelle de l'albumine et des immunoglobulines G (Ig G) (113).

IV.8.3.1- Les études expérimentales

Dans les modèles expérimentaux de néphropathies où ils ont été testés (ischémie rénale, HTA essentielle ou induite, glomérulonéphrite, néphrectomie des 5 sixièmes, transplantation rénale, néphropathie radique, toxique ou induction d'un diabète) les ARA II ont montré un effet favorable sur la fonction rénale.

Ainsi, dans un modèle de transplantation rénale, ZIAI et coll. (235) ont montré que le candésartan abaissait significativement la pression artérielle tout en diminuant la protéinurie puisque à la 24^{ème} semaine elle était de 77 mg/jour dans le groupe contrôle contre 18 mg/jour dans le groupe candésartan.

NAKAMURA et coll. (236) ont comparé le cilazapril, le candésartan et l'hydralazine (antihypertenseur vasodilatateur) dans un modèle de glomérulonéphrite induite par l'administration d'anticorps anti-cellules mésangiales. Dans ce modèle où la progression de la néphropathie est liée à la stimulation du TGF- β par l'angiotensine II, l'IEC et l'ARA II ont eu les mêmes effets protecteurs tandis que l'hydralazine a été sans effet.

Dans un modèle de rein de rat rendu ischémique par la pose d'un clamp sur les artères rénales pendant 45 minutes, HELLER et coll. (237) ont montré que le losartan a permis une normalisation de la fonction rénale, une baisse de la protéinurie et une amélioration de la survie par rapport au groupe contrôle.

Dans tous les autres modèles de néphropathies, les ARA II (losartan, candésartan, irbésartan) ont démontré une amélioration de l'évolution de la protéinurie, de la fonction rénale et/ou des lésions histologiques (fibrose interstitielle, glomérulosclérose...) identique à celle observée sous IEC. Ces effets des ARA II semblent indépendants de la baisse tensionnelle qu'ils produisent puisque :

- ◆ pour un effet tensionnel équivalent, un traitement antihypertenseur classique (vasodilatateur, diurétique, amlodipine) n'apporte pas de néphroprotection.
- ◆ des doses infra-antihypertensives de candésartan diminuent la mortalité dans l'HTA maligne chez le rat ainsi que l'évolution de la néphropathie (238).

IV.8.3.2- Les études cliniques

Chez le sujet sain et chez le sujet hypertendu, les ARA II ont des effets identiques à ceux des IEC sur l'hémodynamique rénale. Chez le premier cité, le losartan induit une augmentation peu importante du flux sanguin rénal sans modifier le débit de filtration glomérulaire tandis que chez l'hypertendu, le candésartan et l'irbésartan élèvent le flux sanguin rénal sans modification du débit de filtration glomérulaire et donc abaissent la fraction de filtration. Ces éléments témoignent d'une probable vasodilatation pré- et post-glomérulaire qui a été confirmée expérimentalement(238).

GANSEVOORT et coll. (239) évaluèrent les effets du losartan au cours d'une étude d'une durée de 4 mois et portant sur 13 patients de race blanche hypertendus (PAD 90-115 mmHg), atteints d'une pathologie rénale sans diabète avec une protéinurie stable (supérieure à 2 g/jour) et une clairance de la créatinine de 60 ml/min. Les traitements de l'HTA et de la protéinurie ont été arrêtés 1 mois avant le début de l'essai. Les patients furent traités de façon séquentielle avec un placebo, le losartan respectivement à 50 et 100 mg par jour et enfin un deuxième placebo. Les patients étaient soumis à un régime restrictif incluant 1 g/kg de poids corporel de protéines et 100 mEq/jour de sodium. Les mesures étaient effectuées à la fin de chaque phase de l'étude. Nous avons regroupé les résultats de cette étude dans le tableau 21.

Tableau 21 : Résultats de l'étude de GANSEVOORT et coll. (239).

	PAD moyenne (mmHg)	Fréquence cardiaque	Taux de filtration glomérulaire	Débit plasmatique rénal (%)	Élimination urinaire de protéines (%)
Placebo	113.8 ± 2.1	=	=	=	=
Losartan 50 mg/jour	99.2 ± 2.4	=	=	↓ 9.8 ± 2.9	↓ 29 ± 4.2
Losartan 100 mg/jour	96.5 ± 2.4	=	=	↓ 12.5 ± 2.9	↓ 42.9 ± 5.8

Ces résultats montrent bien l'impact du losartan sur la fonction rénale sans qu'il n'y ait modification du taux de filtration glomérulaire ni variation de la fréquence cardiaque.

Chez le patient hypertendu, diabétique microalbuminurique, le candésartan (8 à 16 mg par jour) abaisse la microalbuminurie de 57% en 12 semaines alors que dans le même temps elle augmente de 9% chez le patient recevant un placebo (240).

En outre, chez des sujets macroprotéinuriques, les effets de l'irbésartan (150 à 300 mg par jour) et de l'amlodipine ont été évalués en double aveugle sur 12 semaines. Après 8 semaines de traitement et pour un effet tensionnel équivalent, l'irbésartan réduit la protéinurie de 8.5% alors qu'elle augmente de 19.7% sous amlodipine (241).

Enfin, une dernière étude, l'étude RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulino-dependant diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) actuellement en cours devrait démontrer les effets bénéfiques du losartan dans la prévention de la néphropathie diabétique chez des patients souffrant d'un diabète de type II non-insulino dépendant. Dans ce protocole, 1520 patients seront inclus et randomisés en 2 groupes, l'un recevant 50 mg de losartan en plus du traitement antihypertenseur et l'autre un placebo. Les patients seront suivis pendant 4 ans avec pour critères d'évaluation principaux, le doublement de créatinine sérique, la survenue d'une insuffisance rénale terminale et la mortalité. Les buts secondaires seront d'évaluer les différences de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire et l'évolution de la protéinurie (225).

Il apparaît donc, à la vue des résultats constatés, que les ARA II possèdent un effet néphroprotecteur. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour corroborer ces effets bénéfiques notamment chez le patient diabétique et, l'étude RENAAL apportera peut-être la lumière sur cette néphroprotection. En effet, nous ne devons pas extrapoler simplement les résultats obtenus avec les IEC aux ARA II car subsiste la question de savoir quel rôle peuvent éventuellement jouer les bradykinines endogènes dans la protection à long terme du rein.

IV.8.4- LES ARA II ET LA CIRCULATION CEREBRALE

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une complication majeure de l'HTA. Pour déterminer le rôle des ARA II dans l'apparition d'un AVC, UNGER et coll. (116) ont comparé les effets d'une administration orale et intraveineuse de losartan et d'irbésartan quelques minutes après avoir injecté de l'angiotensine II dans les ventricules cérébraux. Ils mesurèrent alors la capacité qu'avaient ces molécules à inhiber l'action stimulante de l'angiotensine II sur la libération

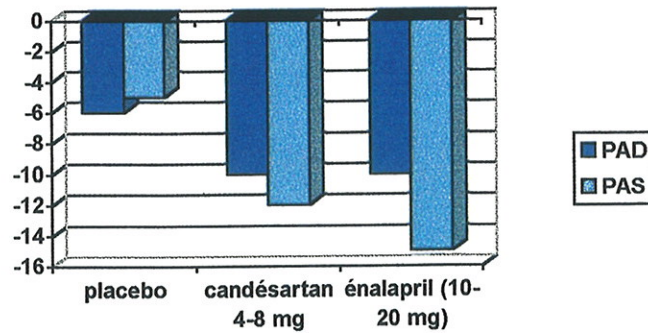
V.1.2- LE CANDESARTAN CILEXETIL

Une première étude de ZANCHETTI et coll. (248) incluant 227 patients des deux sexes âgés de 18 à 70 ans a été menée en double aveugle pour comparer le candésartan et l'énalapril. Les patients de cette étude présentaient une PAD comprise entre 95 et 109 mmHg. Après une période de traitement de 4 semaines par un placebo seuls 205 patients furent randomisés et répartis comme suit :

- 80 reçurent le candésartan cilexétel
- 81 reçurent l'énalapril
- 44 reçurent un placebo.

La dose de candésartan était doublée de 4 à 8 mg et, de 10 à 20 mg pour l'énalapril après 4 semaines de traitement chez les patients présentant une PAD > 90 mmHg ou chez ceux dont la réduction de PAD n'avait pas excédé 8 mmHg. Ce doublement de posologie fut nécessaire chez 43.2% des sujets recevant le placebo, 36.7% dans le groupe candésartan et 28.2% dans le groupe énalapril. La figure 32 (248) montre la réduction moyenne de PAS et de PAD obtenue pour chaque groupe.

Figure 31 : Réduction moyenne de PAD et de PAS chez des patients recevant le candésartan cilexétel (4-8 mg), l'énalapril (10-20 mg) ou un placebo après 8 semaines de traitement.



Au vu de ces résultats, il fut conclu qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux médicaments quant à leur efficacité antihypertensive.

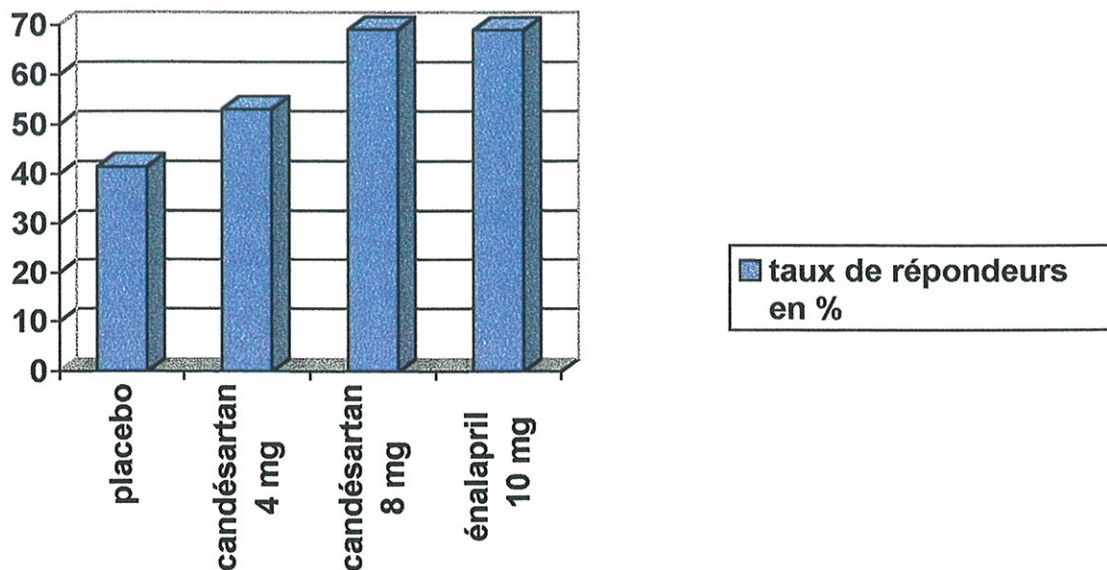
Une autre étude menée par FRANKE (249) a comparé le candésartan cilexétel aux dosages respectifs de 4, 8 ou 12 mg par jour à l'énalapril (10 mg par jour) et à un placebo chez 335 patients âgés de 18 à 70 ans. Le tableau 24 regroupe les résultats obtenus sur la réduction moyenne de la PAD chez ces patients.

Tableau 24 : Variations moyennes de PAD chez des patients atteints d'HTA moyenne à modérée traités par le candésartan cilexétel (4, 8 ou 12 mg), l'énalapril (10 mg) ou un placebo durant 12 semaines.

Groupe	Nombre de patients	Réduction moyenne de la PAD (mmHg)
Placebo	65	-5.3
Candésartan cilexétel 4 mg/jour en une prise	66	-8.4
Candésartan cilexétel 8 mg/jour en une prise	68	-10.5
Candésartan cilexétel 12 mg/jour en une prise	65	-10
Enalapril 10 mg/jour en une prise	71	-10.6

Ces résultats ont permis de conclure à une efficacité significativement différente de ces deux molécules sur la baisse de la PAD par rapport au placebo. De plus, comme le montre la figure 32 (249), le taux de répondeurs au candésartan 8 mg et à l'énalapril 10 mg est identique. Il est en revanche inférieur pour le candésartan 4 mg et très inférieur pour le placebo.

Figure 32 : Taux de répondeurs en % chez des patients hypertendus traités par candésartan 4 ou 8 mg, énalapril 10 mg ou un placebo.



V.1.3- LE VALSARTAN

HOLWERDA et coll. (250) ont comparé l'efficacité du valsartan et de l'énalapril chez 348 patients dont 152 étaient randomisés en France, 136 en Italie et 60 aux Pays-Bas. Ces patients étaient âgés de 20 à 79 ans et reçurent pour 137 d'entre eux le valsartan (80 mg/jour), 69 reçurent l'énalapril (20 mg/jour) et 142 un placebo.

Le tableau 25 représente les critères moyens concernant les patients au début de cette étude (250).

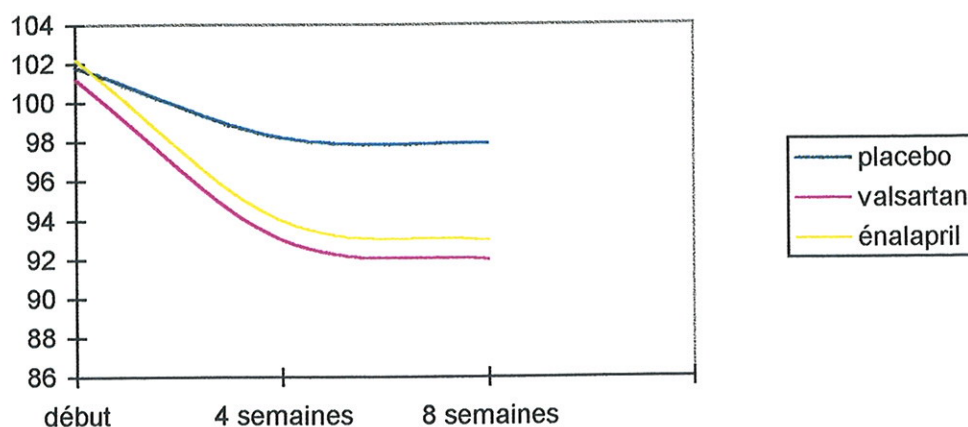
Tableau 25 : Critères démographiques des patients avant inclusion dans l'étude de HOLWERDA.

Patients	Valsartan (n = 137)	Enalapril (n = 69)	Placebo (n = 142)
Sexe (% femmes)	52.6	42	46.5
Age (années)	53.1 ± 12.4	52.5 ± 10.3	53.1 ± 12.9
Poids (kg)	74.1 ± 13.4	78.2 ± 14.7	74.8 ± 12.3
Taille (cm)	166.5 ± 7.9	168.8 ± 9.6	168.8 ± 8.4
Durée de l'HTA (années)	5.8	5.5	4.8
Traitement antihypertenseur au cours des 3 mois précédents %	59.9	58	56.3
PAD d'origine (mmHg)	101.2 ± 4.5	102.2 ± 4.2	101.8 ± 4.4
PAS d'origine (mmHg)	161.7 ± 11.6	161.5 ± 10.4	161 ± 11.5
Fréquence cardiaque (battements/min.)	75.6 ± 8.4	75.1 ± 8.5	76.1 ± 8.3

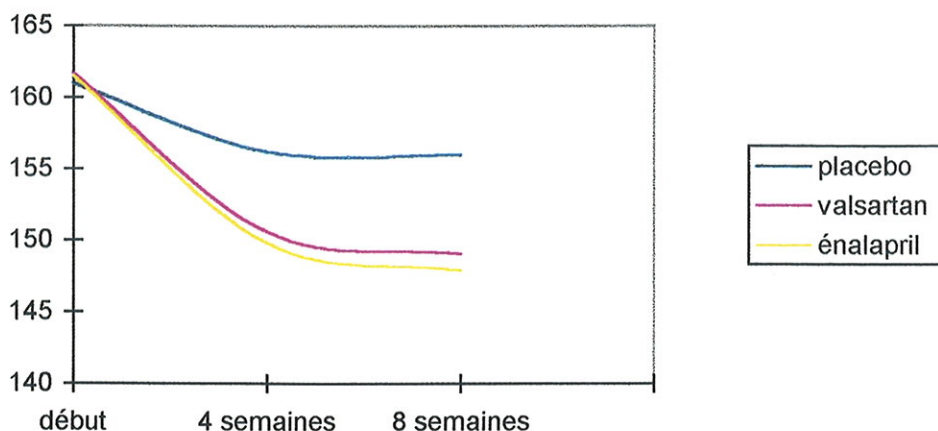
La figure 33 présente respectivement l'évolution de la PAD et de la PAS à 4 et à 8 semaines de traitement au cours de cette étude.

Figure 33 : Evolution de PAD et de PAS au cours de l'étude de HOLWERDA (250).

(1) : Pression artérielle diastolique



(2) : Pression artérielle systolique



Les résultats obtenus donnent une réduction de la PAD de -9.5 mmHg pour le valsartan, de -9.4 mmHg pour l'énalapril et de -4.5 mmHg pour le placebo. En ce qui concerne la PAS, cette réduction moyenne est respectivement de -12.4 , -13.1 et -5.7 mmHg pour le valsartan, l'énalapril et le placebo. Ces données montrent clairement que les deux médicaments ont une efficacité très supérieure à celle du placebo. Par contre, il n'y a pas de différence significative entre ces deux molécules pour réduire la pression artérielle que ce soit la PAD ou la PAS.

Il ressort également de cette étude que ces deux molécules réduisent plus franchement la PAD chez la femme que chez l'homme (respectivement -10.2 contre -8.7 mmHg pour le valsartan et, -12.1 contre -7.5 mmHg pour l'énalapril). Il en est de même pour la PAS.

Enfin, un autre chiffre important est celui du taux de répondeurs :

- 48% à 4 semaines et 55% à 8 semaines pour le valsartan,
- 48% à 4 semaines et 60% à 8 semaines pour l'énalapril,
- la réponse au placebo était inférieure à 9%.

Une autre étude menée par BLACK et coll. (251) compare le valsartan au lisinopril chez 734 patients des 2 sexes recevant pour 364 d'entre eux 80 mg de valsartan, le lisinopril 10 mg pour 187 et un placebo pour 183. Ces patients âgés de 21 à 80 ans présentent une HTA essentielle diastolique comprise entre 95 et 115 mmHg après une période de wash-out de 2 à 4 semaines. Ces patients ont été randomisés en 2 groupes en fonction de leur âge (< 65 ans et ≥ 65 ans). Ceux d'entre eux qui après 4

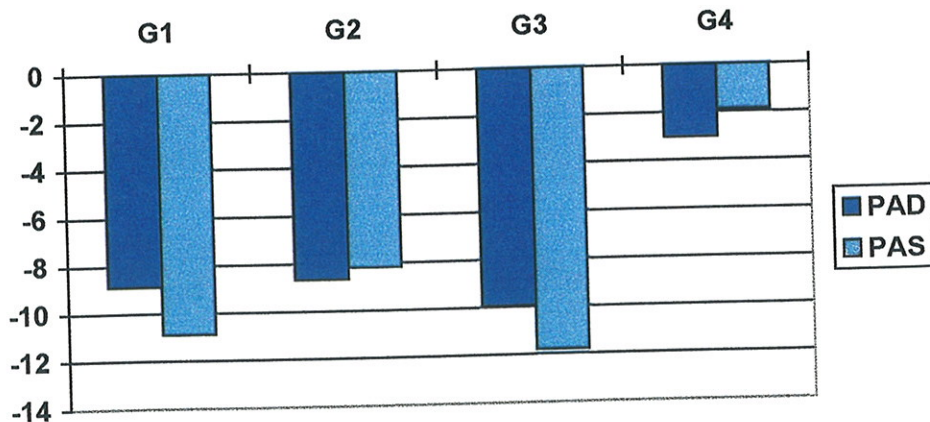
semaines de traitement avaient une PAD ≥ 90 mmHg se voyaient doubler la dose de valsartan de 80 à 160 mg/jour (en une ou deux prises 160 ou 80-80) ou de lisinopril de 10 à 20 mg/jour en une prise.

Ces 734 patients ont été divisés en 4 groupes de traitement :

- le premier groupe G1 recevait le valsartan à raison de 80 ou 160 mg en une prise quotidienne. Le nombre n de patients constituant ce groupe était de 177.
- le deuxième groupe G2 recevait 80 mg de valsartan deux fois par jour (n = 187).
- le troisième groupe G3 recevait le lisinopril à raison de 10 ou 20 mg en une prise journalière unique (n = 187).
- le quatrième groupe G4 recevait quant à lui un placebo (n = 183).

Les trois groupes de traitement montrèrent une diminution significativement plus grande de la PAD que le groupe placebo (-8.9 mmHg pour G1, -8.67 mmHg pour G2, -9.97 mmHg pour G3 et -3.04 mmHg pour G4). La figure 34 montre cette réduction de la PAD et de la PAS en fonction du groupe considéré après 12 semaines de traitement.

Figure 34 : Diminution moyenne de la PAD et de la PAS dans les différents groupes de l'étude de BLACK et coll. (251).



En conclusion, BLACK et coll. constatèrent que le valsartan à raison de 80 ou 160 mg/jour produisait les mêmes effets antihypertenseurs que le lisinopril à la dose de 10 ou 20 mg/jour.

V.1.4- LES AUTRES SARTANS

D'autres études ont montré que l'effet antihypertenseur des sartans était comparable à celui des IEC. Nous en citerons donc quelques-unes pour information, cette liste n'étant pas exhaustive.

- MIMRAN et coll. (252) ont comparé l'irbésartan 75 mg/jour et l'énalapril 10 mg/jour et ont conclu à une efficacité similaire de ces deux molécules.

- KARLBERG et coll. (253) ont montré que le telmisartan était aussi efficace que l'énalapril chez le patient âgé de plus de 65 ans au cours de l'étude TEES Study Group portant sur 278 patients avec les résultats suivants :

- Sur la PAD :

- * -12.8 mmHg pour le telmisartan

- * -11.4 mmHg pour l'énalapril

- Sur la PAS :

- * -22.1 mmHg pour le telmisartan

- * -20.1 mmHg pour l'énalapril.

Les taux de répondeurs étaient respectivement de 63 et de 62 % pour le telmisartan et l'énalapril.

- ELLIOT (254) a quant à lui montré dans l'Eprosartan Study Group réalisé chez 528 patients pendant 26 semaines que l'éprosartan (200 à 300 mg/jour) présentait une efficacité similaire à celle de l'énalapril (5 à 20 mg/jour). En revanche, au bout de 26 semaines, l'éprosartan était associé à un taux de répondeurs supérieur à celui de l'énalapril puisque respectivement de 81.7% contre 73.5%.

V.1.5- CONCLUSION

L'analyse de ces quelques études nous conduit à penser que les ARA II et les IEC possèdent approximativement les mêmes effets sur la pression artérielle (PAD et PAS).

Cet effet sur la pression artérielle ne nous permet donc pas de déduire si tel ou tel médicament est supérieur à l'autre. Pour cela, nous allons étudier les différences pouvant exister en termes de tolérance.

V.2- LA TOLERANCE CLINIQUE DES IEC ET DES ARA II

L'effet secondaire majeur incitant à l'arrêt du traitement par un IEC est l'apparition d'une toux sèche invalidante. Nous allons donc dans un premier temps nous attacher à comparer l'incidence de cette toux à la fois avec les IEC et les ARA II.

V.2.1- LA TOUX SECHE

Le Candésartan Study Group mené par OGIHARA (255) a montré une incidence de la toux de 1.5% avec le candésartan cilexétil contre 14.8% pour l'énalapril dans une étude portant sur 928 patients suivis sur 8 à 12 semaines et présentant une HTA essentielle moyenne à modérée. Dans une autre étude (256) où il compare le losartan et l'énalapril cette incidence est respectivement de 0.7% et 13.3%.

LAROCHELLE et coll. (257) rapportent une incidence de la toux de 2.5% avec l'irbésartan contre 13.1% avec l'énalapril.

LACOURCIERE (206) a montré chez des patients ayant déjà présenté un épisode de toux sous IEC que le telmisartan comparé au lisinopril et à un placebo induisait l'apparition d'une toux chez 15.6% des patients contre respectivement 60% et 9.7% pour le lisinopril et le placebo.

BENZ et coll. (258) ont à leur tour comparé le valsartan et le lisinopril chez des patients à antécédents de toux sous IEC. Il ressort de leur étude que le valsartan, après 3 à 6 semaines de traitement, induit cet effet secondaire chez 19.5% des patients contre 68.9% chez ceux soumis à un traitement par lisinopril et 19% chez d'autres recevant de l'hydrochlorothiazide.

CONIGLIARO et coll. (259) rapportent aussi une augmentation de l'apparition de toux sous ARA II après un épisode précédent de toux sous lisinopril. L'incidence étant de 29% pour le losartan, 72% pour le lisinopril et 34% pour l'hydrochlorothiazide.

Le tableau 26 dressé par PYLYPCHUCK (260) regroupe 10 études comparant un IEC à un ARA II chez des patients à antécédents ou non de toux sous IEC.

**Tableau 26 : Incidence de la toux lors de 10 essais comparatifs
entre IEC et ARA II d'après PYLYPCHUCK (260).**

Etude	Patients	Médicaments	Dose (mg/dose)	Incidence de la toux %
LAROCHELLE et coll. 1997 (257)	Population générale	Irbésartan (n=121)	150-300	2.5
		Enalapril (n=61)	20-40	13.1
MIMRAN et coll. 1998 (252)	Population générale	Irbésartan (n=98)	75-300	10.2
		Enalapril (n=102)	10-40	16.7
TIKKANEN et coll. 1995 (261)	Population générale	Losartan (n=202)	50	1.0
		Enalapril (n=205)	20	12.2
TOWNSEND et coll. 1995 (262)	Population générale	Losartan (n=132)	50	4
		Enalapril (n=136)	5-10	10
RUFF et coll. 1996 (263)	Population générale	Losartan (n=50)	50-100	8
		Enalapril (n=25)	20-40	12
RAMSAY et coll. 1995 (264)	Antécédents de toux sous IEC	Losartan (n=48)	50	29
		Lisinopril (n=46)	20	72
		HCTZ (n=41)	25	34
HOLWERDA et coll. 1996 (250)	Population générale	Valsartan (n=137)	80	0.73
		Enalapril (n=69)	20	4.3
		Placebo (n=142)		0
GRÜN et coll. 1995 (265)	Population générale	Valsartan (n=94)	80	2.1
		Enalapril (n=95)	20	3.2
BLACK et coll. 1997 (251)	Population générale	Valsartan (n=364)	80-160	1.1
		Lisinopril (n=187)	10-20	8.0
		Placebo (n=183)		0.5
BENZ et coll. 1997 (258)	Antécédents de toux sous IEC	Valsartan (n=42)	80	19.5
		Lisinopril (n=45)	10	68.9
		HCTZ (n=42)	25	19.0

Les résultats inclus dans ce tableau 26 plaident en faveur des ARA II cependant il existe de grandes disparités entre les études ainsi, l'étude de LAROCHELLE donne une incidence de la toux de 2.5% pour l'irbésartan alors que celle de MIMRAN rapporte une incidence de 10.2% pour cette même molécule.

Nous devons également remarquer que l'incidence de la toux est fortement augmentée avec un ARA II dès lors que le patient a déjà présenté un épisode antérieur de toux sous IEC.

De toutes ces observations, nous pouvons conclure en disant que les ARA II, bien que moins susceptibles que les IEC d'induire un phénomène de toux sèche, doivent être considérés comme une source potentielle de ce problème en cas d'apparition d'une toux dont l'origine demeure inexpliquée chez un patient traité par un sartan.

V.2.2- LES AUTRES EFFETS SECONDAIRES

Pour comparer ces deux classes médicamenteuses en termes d'effets secondaires, nous reprendrons l'étude de GOLDBERG (243) qui rappelle le fait la synthèse de 16 essais cliniques regroupant 3800 patients dont 2900 recevaient un traitement par un ARA II. Dans ces essais, le losartan ou l'association losartan-hydrochlorothiazide étaient comparés à un placebo et/ou à d'autres classes d'antihypertenseurs incluant les IEC (captopril, énalapril, lisinopril), un antagoniste du calcium (félodipine), un bêta-bloquant (aténolol) et un diurétique (hydrochlorothiazide).

Les résultats de cette étude synthétique sont regroupés dans le tableau 27.

Tableau 27 : Pourcentages de patients ayant subi des effets secondaires au cours des seize études analysées par GOLDBERG (243).

	Losartan (n=2085)	Losartan + HCTZ (n=858)	Placebo (n=535)	IEC (n=239)	Aténolol (n=68)	Félodipine (n=43)	HCTZ (n=271)
Patients n'ayant eu aucun effet secondaire %	46.8	45.0	52.0	50.6	57.4	53.5	48.3
Effets secondaires dont la cause ne peut être imputée formellement au médicament %	15.3	14.8	15.5	24.7	26.5	23.3	18.1
Asthénie/Fatigue	3.8	2.9	3.9	6.7	5.9	0.0	5.5
Toux	3.1	2.6	2.6	8.8	0.0	2.3	4.1
Diarrhées	1.9	1.5	1.9	2.9	0.0	4.7	0.4
Vertiges	4.1	5.7	2.4	6.3	7.4	2.3	4.1
Oedèmes	1.7	1.3	1.9	1.7	1.5	14.0	1.8
Céphalées	14.1	7.7	17.2	10.9	19.1	14.0	14.0
Infections respiratoires hautes	6.5	6.1	5.6	5.4	1.5	7.0	5.5
Insomnie	1.1	0.5	0.7	0.8	4.4	2.3	1.1

Nous remarquons que ces résultats donnés par GOLDBERG ne montrent pas de différences significatives entre les IEC et les ARA II en terme de tolérance hormis l'apparition de toux (8.8% pour les IEC versus 3.1% pour le losartan seul et 2.6% pour les placebo).

L'étude de BLACK et coll. (251) a comparé l'incidence des effets indésirables du valsartan et du lisinopril. Cette étude est à rapprocher de la précédente car elle ne montre pas de différence significative entre ces deux molécules du point de vue de l'apparition d'effets secondaires (hormis bien entendu la toux).

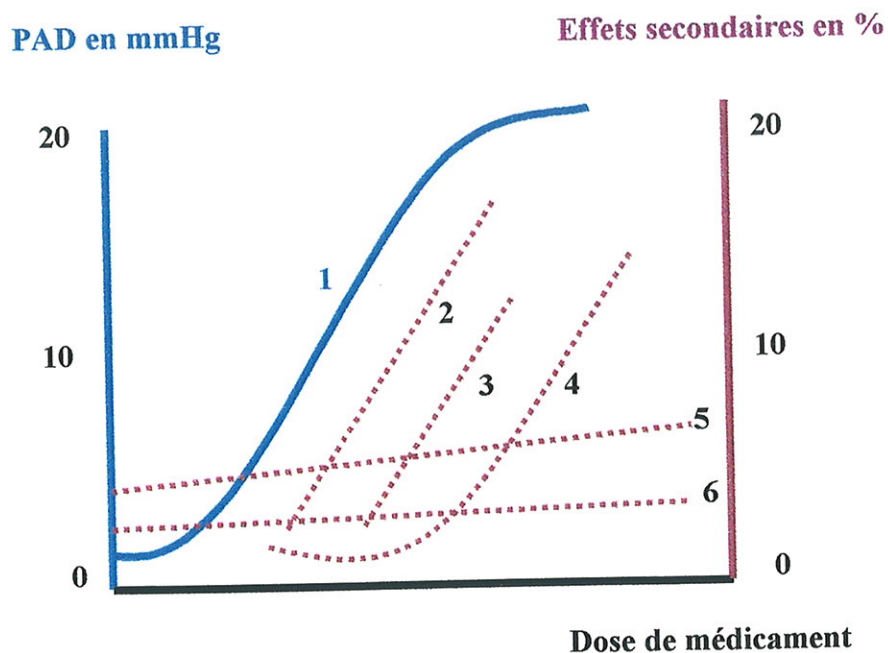
Enfin, pour situer la place occupée par ces deux classes médicamenteuses en matière d'effets indésirables nous pouvons citer les courbes dose-effets secondaires élaborées par MENARD et coll. (266) représentées par la figure 35.

La courbe 1 (en trait continu) représente la réduction moyenne de la PAD obtenue en fonction de la dose de médicament administré (en fait, cette courbe sert de référence pour comparer l'incidence des effets secondaires de différentes molécules pour un effet antihypertenseur équivalent).

Les courbes notées de 2 à 6 (en traits discontinus) représentent quant à elles l'évolution des effets secondaires résultant de l'utilisation de différents antihypertenseurs en fonction de la dose administrée. Ces courbes donnent un avantage certain aux ARA II et aux IEC par rapport aux autres

classes d'antihypertenseurs et notamment les diurétiques et les bêta-bloquants les plus utilisés chez la personne âgée.

Figure 35 : Profils d'efficacité-tolérabilité des différents antihypertenseurs.



1 : réduction de PAD en mmHg, 2 : guanéthidine, 3 : clonidine, méthyldopa, diurétiques, 4 : réserpine, bêta-bloquants, antagonistes calciques, 5 : IEC, 6 : ARA II.

Nous remarquons donc à la vue de cette figure 35 que pour un même effet antihypertenseur, les IEC et les ARA II offrent un profil de tolérance bien supérieur à tous les autres médicaments envisagés.

De plus ce graphique indique que l'apparition des effets secondaires des ARA II et des IEC ne semble pas dose-dépendante permettant ainsi d'augmenter les doses chez les mauvais répondeurs sans craindre de diminuer l'observance de ces patients à cause des effets indésirables.

Ainsi, nous pouvons conclure ce chapitre sur la comparaison des effets secondaires entre IEC et AT₁-bloqueurs en précisant que, hormis la toux sèche, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences significatives entre ces deux classes thérapeutiques.

VI- CONCLUSION

Arrivés au terme de notre thèse, il apparaît difficile de dégager un avantage marqué de l'une ou l'autre des deux classes médicamenteuses étudiées sur la réduction de la pression artérielle moyenne à modérée.

Une étude de HAVRANEK et coll. (267) a montré la capacité de l'irbésartan à améliorer le pronostic vital chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (268)) compare, depuis avril 1997, le losartan à l'aténolol chez des patients souffrant d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'hypertension artérielle. Ses résultats devraient être connus courant avril 2001 et révéleront peut être un effet bénéfique des AT₁-bloqueurs sur la fonction cardiaque.

Une étude récente menée par ANDERSEN et coll. (269) a montré que le losartan et l'énalapril possédaient la même faculté à réduire l'albuminurie chez des patients porteurs d'un diabète insulino-dépendant.

En outre, il semblerait que les médicaments antagonisant les effets de l'angiotensine II (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et AT₁-bloqueurs) provoquent une baisse significative du risque relatif de cancer chez les sujets soumis à ces traitements par rapport à d'autres recevant un bêta-bloquant ou un antagoniste du calcium (215). Cela s'expliquerait par le fait que l'angiotensine II soit un facteur stimulant de la néo-vascularisation nécessaire à la croissance et au développement tumoral.

Enfin, selon AZIZI et MENARD (270) il existe une synergie d'action entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les AT₁-bloqueurs . Ils ont alors observé que la combinaison de faibles doses d'un AT₁-bloqueurs et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion était plus efficace à réduire la pression artérielle que des doses plus élevées de chacun de ces médicaments administrés individuellement. C'est ainsi que nous assisterons peut être dans un avenir proche à l'apparition sur le marché de médicaments sous forme d'une association fixe entre un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un AT₁-bloqueurs.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- WAEBER B.
Stratégies de traitement dans l'hypertension artérielle essentielle.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 520-525.

- 2- LEFEBVRE P.
Arrivée d'une nouvelle classe d'antihypertenseurs : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Acta Clinica Belgica 1997 ; 52, 3 : 163-170.

- 3- QUADRI L., GOBBINI M., MONTI L.
Recent advances in antihypertensive therapy.
Current Pharmaceutical Design 1998 ; 4, 6 : 489-512.

- 4- **The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure.**
Arch Inter Med 1997 ; 157 : 2413-2447.

- 5- MALLION J.M.
Mesure de la pression artérielle et diagnostic de l'hypertension.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 483-488.

- 6- KOROTKOW N.
Comptes rendus de l'Académie impériale de médecine militaire.
DECEMBRE 1905, 12, numéro s 2 et 4.

- 7- MOURAD J.J.
Pour la pratique.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 532-535.

- 8- BAKS C., OERLEMANS G., VAN DEN HOOGEN H., VAN WELL C., THIEN T.
The influence of cuff size on blood pressure measurement.
The Journal of Human Hypertension 1997 ; 11 : 439-445.

- 9- PAGNY J.Y., DELVA R., AOUIZERATE M., CHATELLIER G., BATTAGLIA C., DEVRIES C., PLOUIN P.F., CORVOL P., MENARD J.
La pression artérielle ambulatoire des sujets normotendus : définition des valeurs de référence en fonction de l'âge par l'appareil SPACELABS.
La presse médicale 10 OCTOBRE 1987 ; 16, numéro 33 : 1621-1624.

- 10- TCHERDAKOFF P., CHAU N.P.
Les variations nyctémérales de la pression artérielle.
Pathol. Biol. 1996 ; 44, numéro 7 : 592-602.

- 11- KAPLAN N.M.
Treatment of hypertension insights from the JNC-VI report.
Am. Fam. Physician 15 OCTOBER 1998 ; 58, numéro 6 : 1323-1330.
- 12- LAFLAMME A.K., DE CHAMPLAIN J.
Interactions des systèmes sympathiques et rénine-angiotensine.
Thérapie 1998 ; 53 : 245-252.
- 13- CORVOL P., ELKIK F., THIBONNIER M., PLOUIN P. F., MENARD J.
Le système rénine-angiotensine et son inhibition.
La nouvelle presse médicale 30 AVRIL 1981 ; 10, numéro 19 : 1525-1530.
- 14- OSBORN J.L., HOLDAAS H., THAMES M. D., DI BONA G. F.
Renal adrenoreceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerves stimulation in the dog.
Circulation Research 1983 ; 53 : 298-305.
- 15- ARDAILLOU R., BAUD L., SRAER J.
Leukotrienes and other lipooxygenase products of arachidonic acid synthesized in the kidney.
The American Journal of Medicine AUGUST 25, 1986 ; 81, Suppl. 2B : 12-22.
- 16- SCHLONDORFF D.
Renal prostaglandins synthesis : sites of production and specific actions of prostaglandins.
The American Journal of Medicine AUGUST 25, 1986 ; 81, supplément 2B : 1-11.
- 17- ZUSMAN M.R.
Effects of converting enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin and arachidonic acid-prostaglandin system : correlation of chemical structure and biologic activity.
American Journal of Kidney Diseases JULY 1987 ; 10, numéro 1, Suppl. 1 : 13-23.
- 18- FULLER W.R., DIXON M.S.C., CUSS M.C.F., BARNES J.P.
Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans : mode of action.
American Revue of Respiratory Diseases 1987 ; 135 : 176-180.
- 19- MAJIMA M., KATORI M.
Approaches to the development of novel antihypertensive drugs : crucial role of the renal kallikrein-kinin system.
Trends in Pharmacology and Science JULY 1995 ; 16, 7 : 239-246.
- 20- ANSARI K.U.
ACE inhibitor induced cough.
J. Assoc. Physicians India 1994 ; 42, 9 : 730-731.
- 21- SIRAGY M.H., JAFFA A.A., MARGOLIUS S.H., CAREY M.R.
Renin-angiotensin system modulates renal bradykinin production.
The American Journal of Physiology OCTOBER 1996 ; 271, 4 pt 2 : R 1090-1095.

- 22- DUSSAULE J.C., THARAUX P.L., BOFFA J.J., ARDAILLOU R., CHATZIANTONIOU C.
Interactions entre le système rénine-angiotensine, le monoxyde d'azote et l'endothéline.
Néphrologie 1998 ; 19, 7 : 437-441.
- 23- HE J., WHELTON P.K.
Epidemiology and prevention of hypertension.
Medical Clinics of North America SEPTEMBER 1997 ; 81, 5 : 1077-1097.
- 24- REISIN E.
Non pharmacologic approaches to hypertension : weight, sodium, alcohol, exercise, and tobacco considerations.
Medical Clinics of North America NOVEMBER 1997 ; 81, 6 : 1289-1303.
- 25- JOLY D., ANGLICHEAU D., GRÜNFELD J.P.
Mécanismes de l'hypertension artérielle.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 477-481.
- 26- HERPIN D.
Retentissement de l'hypertension artérielle sur le cœur.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 491-494.
- 27- VAN CAUWENBERGE H., RORIVE G., BOVY P.
Diagnostic de l'hypertension artérielle.
Acta Clinica Belgica 1976 ; 31, 5 : 247-252.
- 28- LAURENT S., BOUTOUYRIE P.
Retentissement de l'hypertension artérielle sur les artères.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 495-502.
- 29- JACQUOT C., IDATTE J.M., BEDROSSIAN J., WEISS Y., SAFAR M., BARIETY J.
Long term blood pressure changes in renal transplantation.
Arch. Intern. Med. 1978 ; 138 : 233-242.
- 30- MEREDITH P.A.
New FDA guidelines on the treatment of hypertension : comparison of different therapeutic classes according to trough/peak blood pressure responses.
Arch. Mal. Cœur 1994 ; 87, 11 : 1423-1429.
- 31- KAPLAN N.M.
New approaches to the treatment of hypertension.
Cardiovascular Drugs and Therapy 1991 ; 5 : 973-978.
- 32- VAÏSSE B., SILHOL F., BOUCLAGEN K., GALLOIS H., POGGI L.
De nouvelles exigences dans le traitement de première intention de l'HTA : pourquoi l'arrivée des plurithérapies fixes microdosées ?
La presse médicale 6 mars 1999 ; 28, 9 : 500-506.

- 33- JAMES O., DAVIS M.D.
The control of renin release. The American Journal of Medicine SEPTEMBER 1973 ; 55, 3 : 333-350.
- 34- STROTH U., UNGER T.
The renin-angiotensin system and its receptors.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 1999 ; 33, Suppl. 1 : S21-S28.
- 35- TIGERSTEDT R., BERGMAN P.G.
Niere und Kreislauf.
Skand. Arch. Physiol. 1898 ; 7-8 : 223-271.
- 36- GOLDBLATT H., LYNCH J., HANZAL R.F., SOMMERVILLE W.W.
Studies on experimental hypertension. I. The production and persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia.
J. Exp. Med. 1934 ; 59 : 347-380.
- 37- CHONKO A.M., STEIN J.H., FERRIS T.F.
Renin and the kidney.
Nephron. 1975 ; 15 : 279-305.
- 38- JEUNEMAITRE X.
Polymorphismes génétiques du système rénine-angiotensine.
Thérapie 1998 ; 53 : 271-277.
- 39- CORVOL P., SOUBRIER F., JEUNEMAITRE X.
Molecular genetics of the renin-angiotensin-aldosterone system in human hypertension.
Pathol. Biol. 1997 ; 45, numéro 3 : 229-239.
- 40- KANG P.M., LANDAU A.J., EBERHARDT R.T., FRISHMAN W.H.
Angiotensin II receptor antagonists : a new approach to blockade of the renin-angiotensin system.
American Heart Journal 1994 ; 127 : 1388-1401.
- 41- GAILLARD-SANCHEZ L., MATTEI M.G., CLAUSEUR E., CORVOL P.
Assignment by *in situ* hybridization of angiotensinogen to chromosome band 1q42 : the same region as renin human gene.
Hum. Genet. 1990 ; 84 : 341-343.
- 42- BERNSTEIN K.E.
Examining the renin-angiotensin system one hundred years after its discovery.
Néphrologie 1998 ; 19 : 391-395.
- 43- SOUBRIER F.
Polymorphismes du système rénine-angiotensine-aldostérone : aspects moléculaires et épidémiogénétiques.
Néphrologie 1998 ; 19, numéro 7 : 377-384.

- 44- MIURA S., KARNIK S.S.
Angiotensin II type 1 and type 2 receptors bind angiotensin II through different types of epitope recognition.
Journal of Hypertension 1999 ; 17 : 397-404.
- 45- CLAUSER E.
Structure et fonctions moléculaires des récepteurs de l'angiotensine II.
Néphrologie 1998 ; 19, numéro 7 : 403-410.
- 46- CHUNG O., KÜHL H., STOLL M., UNGER T.
Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors.
Kidney International 1998 ; 54, Suppl. 7 : S95-S99.
- 47- CHUNG O., CSIKOS T., UNGER T.
Angiotensin II receptor pharmacology and AT1-receptor blockers.
Journal of Human Hypertension 1999 ; 13, Suppl.1 : S11-S20.
- 48- MAC CONNAUGHEY M.M., MAC CONNAUGHEY J.S., INGENITO A.J.
Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers.
Journal of Clinical Pharmacology 1999 ; 39 : 547-559.
- 49- CHANSEL D., ARDAILLOU R.
Les métabolites actifs dérivés de l'angiotensine II.
Néphrologie 1998 ; 19 : 427-432.
- 50- CHAPPELL M.C., DIZ D.I., YUNIS C., FERRARIO C.M.
Differential actions of angiotensin-(1-7) in the kidney.
Kidney International 1998 ; 54, Suppl. 68 : S3-S6.
- 51- GARCIA H.H., GARVIN J.L.
Angiotensin (1-7) has a biphasic effect on fluid absorption in the proximal straight tubule.
Journal of American Society of Nephrology 1994 ; 5 : 1133-1138.
- 52- MORIGUCHI A., TALLANT E.A., MATSUMURA K., REILLY T.M., WALTON H., GANTEN D., FERRARIO C.M.
Opposing actions of angiotensin (1-7) and angiotensin II in the brain of transgenic hypertensive rats.
Hypertension 1995 ; 25 : 1260-1265.
- 53- BOTHELHO L.M., BLOCK C.H., KHOSLA M.C., SANTOS R.A.S.
Plasma angiotensin (1-7) level is increased by water deprivation, salt load and hemorrhage.
Peptides 1994 ; 15 : 723-729.
- 54- HILCHEY S.D., BELL-QUILLEY C.P.
Association between the natriuretic action of angiotensin (1-7) and selective stimulation of renal prostaglandin I₂ release.
Hypertension 1995 ; 25 : 1238-1244.

- 55- BROSNIHAN K.B, LI P., FERRARIO C.M.
Angiotensin (1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide.
Hypertension 1996 ; 27 : 523-528.
- 56- SYLVESTRE J.S., ROBERT V., HEYMES C., GARNIER A., GAUTHIER-DARNIS M.,
SWYNGHEDAUW B., DELCAYRE C.
Le système stéroïde cardio-vasculaire.
Thérapie 1998 ; 53 : 217-226.
- 57- CASEY M.L., MAC DONALD P.C.
**Extra-adrenal formation of a mineralocorticosteroid : deoxycorticosterone and
deoxycorticosterone sulfate biosynthesis and metabolism.**
Endocrin. Rev. 1982 ; 3 : 396-403.
- 58- GOMEZ-SANCHEZ C.E., ZHOU M.Y., COZZA E.N. et al.
Aldosterone biosynthesis in the rat brain.
Endocrinology 1997 ; 138 : 3369-3373.
- 59- TAKEDA Y., MIYAMORI I., YONEDA T. et al.
Synthesis of corticosterone in the vascular wall.
Endocrinology 1994 ; 135 : 2283-2286.
- 60- HATAKEYAMA H., MIYAMORI I., FUJITA T. et al.
**Vascular aldosterone : biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy
of vascular smooth muscle cells.**
J. Biol. Chem. 1994 ; 269 : 24316-24320.
- 61- SYLVESTRE J.S., ROBERT V., HEYMES C. et al.
**Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological
Regulations.**
J. Biol. Chem. 1998 ; 273 : 4883-4891.
- 62- ROUSSEAU G., BAXTER J.D., FUNDER J.W. et al.
Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors for aldosterone.
J. Steroid. Biochem. 1972 ; 3 : 219-227.
- 63- FUNDER J.W., FELDMAN D., EDELMAN I.S.
Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid. .
J. Steroid. Biochem. 1972 ; 3 : 209-218.
- 64- RAFESTIN-OBLIN M.E., COUETTE B.
**Récepteurs de l'aldostérone : données récentes sur la transduction du signal
hormonal.**
Thérapie 1998 ; 53 : 227-235.
- 65- KENOUCHE S., LOMBES M., MICHEL J.B. et al.
**Human skin as target for aldosterone : coexpression of mineralocorticoid receptors
and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase.**
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994 ; 79 : 1334-1341.

- 66- MORRISSON M., HARRAP S.B., ARRIZA J.L. et al.
Regional chromosomal assignment of the human mineralocorticoid receptor gene to 4q31.1.
Human Genet. 1990 ; 85 : 130-132.
- 67- RAFESTIN-OBLIN M.E., COUETTE B., RADANYI C. et al.
Mineralocorticoid receptor of the chick intestine. Oligomeric structure and transformation.
J. Biol. Chem. 1989 ; 264 : 9304-9309.
- 68- FUNDER J.W.
Steroids, receptors, and response elements – the limits of signal specificity.
Recent Progress in Hormon Research 1991 ; 47 : 191-210.
- 69- WURTZ J.M., BOURGUET W., RENAUD J.P. et al.
A canonical structure for the ligand-binding domain of nuclear receptors .
Nature Structural Biology 1996 ; 3 : 87-94.
- 70- DE JONG W., GRIMA M., BARTHELMEBS M., STEPHAN D., IMBS J.L.
Antagonistes de l'aldostérone : nouvelles cibles pharmacologiques.
Thérapie 1998 ; 53 : 237-243.
- 71- DZAU V.J.
Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis.
Circulation 1988 ; 77, Suppl. 1 : S4-S13.
- 72- DANSER A.H.J.
Local renin-angiotensin systems.
Moll. Cell. Biochem. 1996 ; 157 : 211-216.
- 73- ZHUO J., MOELLER I., JENKINS T., CHAI S.Y., ALLEN A.M., OHISHI M., MENDELSON F.
Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors.
Journal of Hypertension 1998 ; 16 : 2027-2037.
- 74- MURPHY T. J., ALEXANDER R.W., GRIENGLING K.K., RUNGE M.S., BERNSTEIN K.E.
Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor.
Nature 1991 ; 351 : 233-236.
- 75- SANDBERG K., JI H., CLARK A.J., SHAPIRA H., CATT K.J.
Cloning and expression of a novel angiotensin II receptor subtype.
J. Biol. Chem. 1992 ; 267 : 9455-9458.
- 76- GOODFRIEND T.L., ELLIOTT M.E., CATT K.J.
Angiotensin receptors and their antagonists.
Drug Therapy 1996 ; 334, numéro 25 : 1649-1654.

- 77- CLAUSER E., CURNOW K.M., CONCHON S. et al.
Molecular structure and mechanisms of action of mammalian angiotensin II receptors.
 Curr. Op. Endocrinol. Diab. 1995 ; 2 : 404-411.
- 78- KAMBAYASHI Y., BARDHAN S., TABAHASHI K. et al.
Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition.
 J. Biol. Chem. 1993 ; 268 : 24543-24546.
- 79- MUKOYAMA M. et al.
Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors.
 J. Biol. Chem. 1993 ; 268 : 24539-24542.
- 80- MARTIN M.M., SU B., ELTON T.S.
Molecular cloning of the human angiotensin II type 2 receptor cDNA.
 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994 ; 205 : 645-651.
- 81- MISEREY S., CLAUSER E.
Récepteurs de l'angiotensine II : classification, structure et transduction du signal.
 Thérapie 1998 ; 53 : 205-211.
- 82- HEYMES C., LEVY B.I.
Fonctions du récepteur AT₂ de l'angiotensine II.
 Thérapie 1998 ; 53 : 213-216.
- 83- ANDREJAK M.
Les récepteurs de l'angiotensine II et leurs antagonistes.
 Actualités Vasculaires Internationales 1996 ; 40 : 14-18.
- 84- PUEYO M., MICHEL J.B.
Effets de l'angiotensine II sur le remodelage vasculaire.
 Néphrologie 1998 ; 19, numéro 7 : 443-449.
- 85- HU Z.W., SHI X.Y., OKAZAKI M., HOFFMAN B.B.
Angiotensin II induces transcription and expression of alpha-1 adrenergic receptors in vascular smooth muscle cells.
 American Journal of Physiology 1995 ; 268 : H1006-H1014.
- 86- BAILEY W.L., LAFLEUR D.W., FORRESTER J.S., FAGIN J.A., SHARIFI B.G.
Stimulation of rat vascular smooth muscle cell glycosaminoglycan production by angiotensin II.
 Arteriosclerosis 1994 ; 111 : 55-64.
- 87- POWELL J.S., CLOZEL J.P., MÜLLER R.K.M., KUHN R., HEFTI F., HOSANG M., BAUMGARTNER H.R.
Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury.
 Science 1989 ; 245 : 186-188.

- 88- PAWLOWSKI J.E, TAYLOR D.S., VALENTINE M., HAIL M.E., FERRER P., KOWALA M.C., MOLLOY C.J.
Stimulation of activin A expression in rat aortic smooth muscle cells by thrombin and angiotensin II correlates with neointimal formation in vivo.
 Journal of Clinical Investigation 1997 ; **100** : 639-648.
- 89- DU J., MENG X.P., DELAFONTAINE P.
Transcriptional regulation of insulin-like growth factor-I receptor gene : Evidence for protein kinase C-dependent and independent pathways.
 Endocrinology 1996 ; **137** : 1378-1381.
- 90- ALEXANDER R.W.
Hypertension and the pathogenesis of arterosclerosis, oxydative stress and the mediation of arterial inflammatory response : A new perspective.
 Hypertension 1995 ; **25** : 155-161.
- 91- GRIENDLING K.K., MINIERI C.A., OLLERENSHAW J.D., ALEXANDER R.W.
Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells.
 Circ. Res 1994 ; **74** : 1141-1148.
- 92- PAGANO P.J., ITO Y., TORNHEIM K., CRALLOP P.M., TAULER A.I., COHEN R.A.
An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta.
 American Journal of Physiology 1995 ; **268** : H2274-H2280.
- 93- PURI P.L., AVANTAGGIATI M.L., BURGIO V.L., CHIRILLO P. et al.
Reactiv oxygen intermediates mediate angiotensin II-induced C-jun c-fos heterodimer DNA binding activity and proliferative hypertrophic responses in myogenic cells.
 J. Biol. Chem. 1995 ; **270** : 22129-22134.
- 94- USHIO-FUKAI M., ZAFARI A.M., FUKUI T., ISHIZAKA N., GRIENDLING K.K.
p22phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulated angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells.
 J. Biol. Chem. 1996 ; **271** : 23317-23321.
- 95- STAMLER J.S.
Redox signaling : Nitrosylation and related target interactions of nitric oxide.
 Cell. 1994 ; **78** : 931-936.
- 96- SHIMADA K., YAZAKI Y.
Binding sites for angiotensin II in human mononuclear leucocytes.
 J. Biochem. 1978 ; **84** : 1013-1015.
- 97- SIMON M.R., KAMLAY M.T., KHAN M., MELMON K.
Angiotensin II binding to human mononuclear cells.
 Immunopharmacol. Immun. 1989 ; **11** : 63-80.

- 98- HAHN A.W., JONAS U., BUHLER F.R., RESINK T.J.
Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II.
FEBS Letters 1994 ; 347 : 178-180.
- 99- SCHEIDEGGER K.J., BUTLER S., WITZTUM J.L.
Angiotensin II increases macrophage-mediated modification of Low Density lipoprotein via a lipoxygenase-dependent pathway.
J. Biol. Chem. 1997 ; 272 : 21609-21615.
- 100- ELFERNIK J.G., DE KOSTER B.M.
The stimulation of human neutrophil migration by angiotensin II : its dependence on Ca⁺⁺ and the involvement of cyclic GMP.
Br. J. Pharmacol. 1997 ; 121 : 643-648.
- 101- SADOSHIMA T, XU Y., SLAYTER H.S., IZUMO S.
Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro.
Cell. 1993 ; 75 : 977-984.
- 102- SCHORB W., BOOZ G.W., DOSTAL D.E., CONRAD K.M., CHANG K.C., BAKER K.M.
Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts.
Circulation Research 1993 ; 72 : 1245-1254.
- 103- ZHOU G., KANDALA J.C., TYAGI S.C., KATWA L.C., WEBER K.T.
Effect of angiotensin II and aldosterone on collagen gene expression and protein turnover in cardiac fibroblasts.
Mol. Cell. Biochem. 1996 ; 154 : 171-178.
- 104- FUJISAKI H., ITO H., HIRATA H., TANAKA M. et al.
Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression.
Journal of Clinical Investigation 1995 ; 96 : 1059-1065.
- 105- WEBER K.T., SUN Y., GUARDA E.
Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones.
Hypertension 1994 ; 23 : 869-877.
- 106- MUJAIS S.K., KAUFFMAN S., KATZ A.I.
Angiotensin II binding sites in individual segments of the rat nephron.
Journal of Clinical Investigation 1986 ; 77 : 315-318.
- 107- ZHUO J., ALCORN D., HARRIS P.J., MENDELSON P.A.O.
Localization and properties of angiotensin II receptors in rat kidney.
Kidney International 1993 ; 44, supplément 42 : S40-S46.
- 108- SECHI L.A., GRADY E.F., GRIFFIN C.A., KALINYAK J.E., SCHAMBELAN M.
Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat and human kidney.
American Journal of Physiology 1992 ; 262 : F236-F240.

- 109- COX H.M., MUNDAY K.A., POAT J.A.
Location of [¹²⁵I]-angiotensin II receptors on rat kidney cortex epithelial cells.
British Journal of Pharmacology 1998 ; **82** : 891-895.
- 110- WOLF G., NEILSON E.G.
Angiotensin II is a renal growth factor.
J. Am. Soc. Nephrol. 1993 ; **3** : 1531-1540.
- 111- DIMITROV Y., MULLER S., HANNEDOUCHE T.
Effets rénaux des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (AT1 ra).
La Presse Médicale 1997 ; **26** : 1981-1986.
- 112- POGGIOLI J., KARIM Z., PAILLARD M.
Effets de l'angiotensine II sur les échangeurs Na⁺/H⁺ du tubule rénal.
Néphrologie 1998 ; **19** : 421-425.
- 113- ASMAR R., MADONNA O., BRISAC A.M., BENETOS A., LAURENT S.
Comparaison des effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II.
Thérapie 1998 ; **53** : 253-270.
- 114- WOLF G.
Angiotensin II is involved in the progression of renal disease : importance of non hemodynamic mechanisms.
Néphrologie 1998 ; **19** : 451-456.
- 115- CASTAIGNE A., BENACERAFF S.
Système rénine-angiotensine-aldostérone et insuffisance cardiaque : conséquences thérapeutiques.
Thérapie 1998 ; **53** : 285-289.
- 116- UNGER T., CULMAN J., GOHLKE P.
Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection : pharmacological rationale and evidence.
Journal of Hypertension 1998 ; **16**, supplément 7 : S3-S9.
- 117- FEOLDE E., VIGNE P., FRELIN C.
Angiotensin AT₁ receptors mediate a positive inotropic effect of angiotensin II in guinea pig atria.
Eur. J. Pharmacol. 1993 ; **245** : 63-66.
- 118- DZAU V.J.
Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure.
Arch. Intern. Med. 1993 ; **153** : 937-942.
- 119- REMUZZI A., PERICO N., REMUZZI G.
Pharmacological and clinical profile of valsartan.
Drugs of Today 1998 ; **34**, numéro 11 : 973-986.

- 120- CHOBANIAN A.V.
Comparison of the effects of ACE inhibition and AT₁ receptor blockade on atherosclerosis [abstract].
American Journal of Hypertension 1998 ; 11 : 238 A.
- 121- YAMADA H., HORIUCHI M., AKISHITA M., DZAU V.J.
Regulation of vascular development and differentiation by angiotensin II type 2 receptor [abstract].
Hypertension 1997 ; 30 : 470.
- 122- HORIUCHI M., AKISHITA M., DZAU V.J.
Recent progress in angiotensin type 2 receptor research in the cardiovascular system.
Hypertension 1999 ; 33 : 613-621.
- 123- NAKAJIMA M., HUTCHINSON H., FUJINAGA M., HAYASHIDA W, MORISHITA R., ZHANG L., HORIUCHI M., PRATT R.E., DZAU V.J.
The angiotensin type 2 (AT₂) receptor antagonizes the growth effects of the AT₁ receptor : gain-of-function study using gene transfer.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995 ; 92 : 10663-10667.
- 124- AKISHITA M., HORIUCHI M., YAMADA H., ZHANG L., DZAU V.J.
Accentuated vascular proliferation and altered remodeling after injury in mice lacking angiotensin II type 2 receptor [abstract].
Circulation 1997 ; 96, supplément I : I-547.
- 125- JANIAC P., PILLON A., PROST J.F., VILAINE J.P.
Role of angiotensin subtype 2 receptor in neointima formation after vascular injury.
Hypertension 1992 ; 20 : 737-745.
- 126- BOOZ G.W., REIPRISH M.J., BAKER K.M.
AT₂ receptor blockade augments angiotensin-induced cardiomyocyte hypertrophy.
Hypertension 1995 ; 26 : 547.
- 127- BRILLA C.G., ZHOU G., MATSUBARA L, WEBER K.T.
Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts : response to angiotensin II and aldosterone.
J. Mol. Cell. Cardiol. 1994 ; 26 : 809-820.
- 128- GALLINAT S., BUSHE S., SCHÜTZE S., KRÖNKE M., UNGER T.
AT₂ receptor stimulation induces generation of ceramides in PC12W cells.
FEBS Lettters 1999 ; 443 : 75-79.
- 129- ICHIKI T., LABOSKI P.A., SHIOTA C, OKUYAMA S., IMAGAWA Y., FUGO A., NIMURA F., ICHIKAWA I., HOGAN B.L., INAGAMI T.
Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor.
Nature 1995 ; 377 : 748-750.

- 130- MUNZENMAIER D.H., GREENE A.S.
Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure.
 Hypertension 1996 ; 27 : 760-765.
- 131- SEYEDI N, XU X., NASJLETTI A., HINTZE T.H.
Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation.
 Hypertension 1995 ; 26 : 164-170.
- 132- HAYWOOD G.A., GULLESTAD L., KATSUYA T., HUTCHINSON H.G., PRATT R.E., HORIUCHI M., FOWLER M.B.
AT₁ and AT₂ receptor gene expression in human heart failure.
 Circulation 1997 ; 95 : 1201-1206.
- 133- LIU Y.H., YANG X.P., SHAROV V.G., NASS O., SABBAAH H.N., PETERSON E., CARRETERO O.A.
Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type-1 receptor antagonists in rats with heart failure.
 J. Clin. Invest. 1997 ; 99 : 1926-1935.
- 134- MASAKI H., KURIHARA I., YAMAKI A., INOMATA N., NOZAWA Y., MORI Y., MURASAWA S., KIZIMA K., MARUYAMA K., HORIUCHI M., DZAU V.J., TAKAHASHI H., IWASAKA T., INADA M., MATSUBARA H.
Cardiac-specific over-expression of angiotensin II, AT₂ receptor causes attenuated response to AT₁ receptor-mediated pressor and chronotropic effects.
 J. Clin. Invest. 1998 ; 101 : 527-535.
- 135- MATSUBARA H.
Pathophysiological role of angiotensin type-2 receptor in cardiovascular and renal diseases.
 Circulation Research 1998 ; 83 : 1182-1191.
- 136- LO M., LIU K.L., LANTELME P., SASSARD J.
Subtype 2 of angiotensin II receptors controls pressure-natriuresis in rats.
 J. Clin. Invest. 1995 ; 95 : 1394-1397.
- 137- MADRID M.I., GARCIA-SALOM M., TORNEL J., DE GASPARO M., FENOY F.J.
Effect of interactions between nitric oxide and angiotensin II on pressure diuresis and natriuresis.
 American Journal of Physiology 1997 ; 273 : R1676-R1682.
- 138- GROSS V., SCHUNCK W.H., HONECK H., MILIA A.F., KARGEL E., WALTHER T., BADER M., INAGAMI T., SCHNEIDER W., LUFT F.C.
Inhibition of pressure natriuresis in mice lacking the AT₂ receptor.
 Kidney International 2000 ; 57, numéro 1 : 191-202.

- 139- OKUYAMA S., SAKAGAWA T., INAGAMI T.
Role of the angiotensin II type-2 receptor in the mouse central nervous system [abstract].
Japan Journal of Pharmacology 1999 ; **81**, numéro 3 : 259-263.
- 140- MOELLER I., SMALL D.H., REED G., HARDING J.W., MENDELSON F.A., CHAI S.Y.
Angiotensin IV inhibits neurite outgrowth in cultured embryonic chicken sympathetic neurones.
Brain Res. 1996 ; **725** : 61-66.
- 141- HABERL R.L., DECKER P.J., EINHAUPL K.M.
Angiotensin degradation products mediate endothelium-dependent dilatation of rabbit brain arterioles.
Circulation Research 1991 ; **68** : 1621-1627.
- 142- VAUGHAN D.E.
The renin-angiotensin system and fibrinolysis.
American Journal of Cardiology 1997 ; **79** : 12-16.
- 143- KERINS D.M., HAO Q., VAUGHAN D.E.
Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV.
Journal of Clinical Investigation 1995 ; **96** : 2515-2520.
- 144- SMITH D., GILBERT M., OWEN W.G.
Tissue plasminogen activator release *in vivo* in response to vasoactive agents.
Blood 1985 ; **66** : 835-839.
- 145- TAUGNER R., BÜHRLE C.P., HACKENTHAL E., MANNEK E., NOBILING R.
Morphology of the juxtaglomerular apparatus and secretory mechanisms.
Contributions to Nephrology 1984 ; **43** : 76-101.
- 146- WAGNER C., KURTZ A.
Regulation of renal renin release.
Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1998 ; **7** : 437-441.
- 147- DI BONA G.F.
Neural control of renal function in health and disease.
Clin. Auton. Res. 1994 ; **4** : 69-74.
- 148- ZHANG Y., MORGAN T., READ G.
The role of the renal nerves in the renin synthesis.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1992 ; **19** : 827-831.
- 149- CHURCHILL P.C., CHURCHILL M.C., McDONALD F.D.
Evidence that beta 1 adrenoreceptor activation mediates isoproterenol-secretion in the rat.
Endocrinology 1983 ; **113** : 687-692.

- 150- HOLMER S.R., KAISLING B., PUTNIK K., PFEIFER M., KRÄMER B.K., RIEGGER A.J., KURTZ A.
Beta-adrenergic stimulation of renin expression in vivo.
Journal of Hypertension 1997 ; 15 : 1471-1479.
- 151- LEW R., SUMMERS R.J.
Autoradiographic localization of beta-adrenoreceptor subtypes in guinea pig kidney.
British Journal of Pharmacology 1985 ; 85 : 341-348.
- 152- DELLA BRUNA R., KURTZ A., SCHRICKER K.
Regulation of renin synthesis in the juxtaglomerular cells.
Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1996 ; 5 : 16-17.
- 153- HE X.R., GRENERG S.G., BRIGGS J.P., SCHNERMANN J.
Effects of furosemide and verapamil on the NaCl dependency of macula densa-mediated renin secretion.
Hypertension 1995 ; 26 : 137-142.
- 154- KURTZ A., PENNER R.
Angiotensin II induces oscillations of intracellular calcium and inhibits anammalous inward rectifying potassium current in renal juxtaglomerular cells.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1989 ; 86 : 3423-3427.
- 155- ABE Y., YUKIMURA T., IWAO H., MORI N., OKAHARA T., YAMAMOTO K.
Effects of EDTA and verapamil on renin release in dogs.
Jpn J. Pharmacol. 1983 ; 33 : 627-633.
- 156- FUKUDA N., SOMA M., KUBO A., KUNIMOTO M., WATANABE Y., KANMATSUSE K.
Effect of dibutyryl cyclic AMP on plasma renin activity in normal men and patients with primary aldosteronism.
J. Endocrinol. Invest. 1997 ; 20 : 13-27.
- 157- NAFZ B., BERTHOLD H., EHMKE H., HACKENTHAL E., KIRCHHEIM H.R., PERSSON P.B.
Flow versus pressure in the control of renin release in conscious dogs.
Am. J. Physiol. 1997 ; 273 : F200-F205.
- 158- NISHIMURA H., LUNDE L.G., ZUCKER A.
Renin response to hemorrhage and hypotension in the agglomerular toad-fish *Opsanus tau*.
Am. J. Physiol. 1979 ; 237 : H105-H111.
- 159- KURTZ A., GÖTZ K.H., HAMANN M., KIENINGER M., WAGNER C.
Stimulation of renin secretion by NO-donors is related to the cyclic-AMP pathway.
Am. J. Physiol. 1998 ; 274 : F709-F712.
- 160- HURA C.E., KUNAU R.T.
Angiotensin II-stimulated prostaglandin production by canine renal afferent arterioles.
Am. J. Physiol. 1988 ; 254 : F734-F738.

- 161- KOMHOFF M., GRONE H.J., KLEIN T., SEYBERTH H.W., NUSING R.M.
Localization of cyclooxygenase 1 and 2 in adult and fetal human kidney. Implication for renal function.
Am. J. Physiol. 1997 ; 272 : F460-F468.
- 162- GARDES J., BOUHNİK J., CLAUSER E., CORVOL P., MENARD J.
Role of angiotensinogen in blood pressure homeostasis.
Hypertension 1982 ; 4 : 185-189.
- 163- DICKERSON D.D., MURTHY V.S.
Anaphylactoid reaction after I.V. injection of antibodies against angiotensin converting enzyme in anesthetized rabbits.
Fed. Proc 1978 ; 37 : 590.
- 164- SOFFER R.L., EL-DORRY H.A.
Angiotensin converting enzyme : immunologic structural and development aspect.
Fed. Proc. 1983 ; 42 : 2735-2739.
- 165- MICHEL J.B., GUETTIER C., PHILIPPE M., GALEN F.X., CORVOL P., MENARD J.
Active immunization against renin in normotensive marmoset.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987 ; 84 : 4346-4350.
- 166- BRUNNER H.R., NUSSBERGER J., WAEBER B.
Angiotensin II blockade compared with other pharmacological methods of inhibiting the renin-angiotensin system.
Journal of Hypertension 1993 ; 11, supplément 3 : S53-S58.
- 167- CAMENZIND E., NUSSBERGER J., JULLERAT L., MUNAFO A., FISCHLI W., COASSOLO P. et al.
Effect of the renin response during renin inhibition : oral Ro 42-5892 in normal humans.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991 ; 18 : 299-307.
- 168- WAEBER B., NUSSBERGER J., BRUNNER H.R.
Que peut-on attendre des antagonistes de l'angiotensine II ?
La Revue du Praticien 1992 ; 42, numéro 16 : 2066-2068.
- 169- HOWES L.G., CHRISTIE N.
Angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors.
Australian Family Physician 1998 ; 27, numéro 10 : 914-921.
- 170- JOHNSTON C.I., NAITOH M., BURELL L.M.
Rationale and pharmacology of angiotensin II receptor antagonists : current status and future issues.
Journal of Hypertension 1997 ; 15, supplément 7 : S3-S6.
- 171- BRUNNER H.R., NUSSBERGER J., WAEBER B.
Dose-reponse relationships of ACE inhibitors and angiotensin II blockers.
Eur. Heart J. 1994 ; 15, supplément D : 123-128.

- 172- MARKS E.S., BING R.F., THURSTON H. et al.
Vasodepressor property of the converting enzyme inhibitor captopril (SQ 14,225) : The role of factors other than renin-angiotensin blockade in the rat.
Clin. Sci. 1980 ; 58 : 1-6.
- 173- THURSTON H., SALES J.D.
Converting enzyme inhibitor and saralasin infusion in rats : Evidence for additional vasodepressor property of converting enzyme inhibitor.
Circ. Res. 1978 ; 42 : 588-592.
- 174- ATKINSON A.B., MORTON J.J., BROWN J.J. et al.
Captopril in clinical hypertension changes in components of renin-angiotensin system and in body composition in relation to fall in blood pressure with a note on measurement of angiotensin II during converting enzyme inhibition.
Br. Heart J. 1980 ; 44 : 290-296.
- 175- MAJIMA M., YOSHIDA O., MIHARA H., MUTO T., MIZOGAMI S., KURIBAYASHI Y., KATORI M., OH-ISHI S.
High sensitivity to salt in kininogen-deficient Brown Norway Katholiek rats.
Hypertension 1993 ; 22, numéro 5 : 705-714.
- 176- MAJIMA M., HAYASHI I., FUJITA T., ITO H., NAKAJIMA S., KATORI M.
Facilitation of renal kallikrein-kinin system prevents the development of hypertension by inhibition of sodium retention.
Immunopharmacology 1999 ; 44 : 145-152.
- 177- MAJIMA M., HAYASHI I., INAMURA N., FUJITA T., OGINO M.
A non peptide mimic of bradykinin blunts the development of hypertension in young spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 2000 ; 35 : 437-442.
- 178- VINCI J.M., HOROWITZ D., ZUSMAN R.M. et al.
The effect of converting enzyme inhibition with SQ 20881 on plasma and urinary kinins, prostaglandin E and angiotensin II in hypertensive man.
Hypertension 1979 ; 1 : 416-426.
- 179- SWARTZ S.L., WILLIAMS G.H., HOLLENBERG N.K. et al.
Increase in prostaglandins during converting enzyme inhibition.
Clin. Sci. 1980 ; 59 : 133-135.
- 180- MOORE T.J., CRANTZ F.R., HOLLENBERG N.K. et al.
Contribution of prostaglandins to the hypertensive action of captopril in essential hypertension.
Hypertension 1981 ; 3 : 168-173.
- 181- REID J.L., MAC DONALD N.J., LEES K.R., ELLIOTT H.L.
Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the elderly.
Am. Heart J. 1989 ; 117 : 751-755.

- 182- LEVY D., GARRISON R.J., SAVAGE D.D., KANNEL W.B., CASTELLI W.P.
Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study.
 N. Engl. J. Med. 1990 ; **322** : 1561-1566.
- 183- MAC LENACHAN J.M., HENDERSON E., MORRIS K.I.
Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy.
 N. Engl. J. Med. 1987 ; **317** : 787-792.
- 184- GILLES T.D.
Importance of long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors for congestive heart failure.
 Am. J. Cardiol. 1992 ; **70** : 90C-101C.
- 185- PFEFFER M.A., BRAUNWALD E., MOYE L.A., BASTA L.
Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.
 N. Engl. J. Med. 1992 ; **327** : 669-677.
- 186- GSSI-3.
Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.
 Lancet 1994 ; **343** : 1115-1122.
- 187- ISIS-4.
A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction.
 Lancet 1995 ; **345** : 669-685.
- 188- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators.
Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.
 Lancet 1993 ; **342** : 821-828.
- 189- THE TRACE STUDY GROUP.
The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study : rationale, design and baseline characteristics of the screened population.
 Am. J. Cardiol. 1994 ; **73** : 44C-50C.
- 190- VASMANT D.
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion contre la progression des maladies rénales et vasculaires : oui mais encore.
 Néphrologie 1998 ; **19** : 457-462.
- 191- JALOWY A., SCHULZ R., DÖRGE H., BEHRENDTS M., HEUSCH G.
Infarct size reduction by AT1-receptor blockade through a signal cascade of AT2-receptor activation, bradykinin and prostaglandins in pigs.
 J. Am. Coll. Cardiol. 1998 ; **32** : 1787-1796.

- 192- YUSUF S., SLEIGHT P., POGUE J., BOSCH J., DAVIES R., DAGENAIS G.
Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.
 N. Engl. J. Med. 2000 ; 342, numéro 3 : 145-153.
- 193- PASSA P., CHATELLIER G.
On the behalf of the Diab-Hycar study group. The DIAB-HYCAR study.
 Diabetologia 1996 ; 39 : 1662-1667.
- 194- MARRE M., CHATELLIER G., LEBLANC H., THAN GUYENNE T. et al.
Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria.
 British Medical Journal 1988 ; 297 : 1092-1095.
- 195- MARRE M., HALLAB M., LE JEUNE J., BLED F., GIRAULT A., FRESSINAUD P.
Small doses of ramipril reduce microalbuminuria in diabetic patients with incipient nephropathy independently of blood pressure changes.
 J. Cardiovasclar Pharmacol. 1991 ; 18 : S165-S168.
- 196- TREVISAN R., TIENGO A.
For the north-east Italy microalbuminuria Study Group. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependant diabetic patients.
 Am. J. Hyper. 1995 ; 8 : 876-883.
- 197- LEWIS E., HUNSICKER L., BRAIN R., ROHDE R.
For the collaborative study group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy.
 N. Engl. J. Med. 1993 ; 329 : 1458-1462.
- 198- HEART OUTCOME PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS.
Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy.
 Lancet 2000 ; 355 : 253-259.
- 199- MASCHIO G., ALBERTI D., JANIN G., LOCATELLI F. et al.
Effects of the ACE inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency.
 N. Engl. J. Med. 1996 ; 334 : 939-945.
- 200- THE GISEN GROUP (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia).
Randomised placebo-controlled trial of the effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy.
 Lancet 1997 ; 349 : 1857-1863.
- 201- LEUENBERGER P.
La toux : physiologie et pathophysiologie.
 Schweiz. Med. Wschr. 1988 ; 188 : 955-959.

- 202- LACOURCIERE Y., LEFEBVRE J.
Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and cough.
 Can. J. Cardiol. 1995 ; 11, supplément F : 33F-39F.
- 203- LE JEUNNE C., BIOUR M., LOWENSTEIN W., HUGUES F.C., CHEYMOL C.
Toux provoquée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Influence des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.
 Rev. Mal. Resp. 1988 ; 5 : 645-647.
- 204- CHOUDRY N.B., FULLER R.W., PRIDE N.B.
Sensitivity of the human cough reflex : effect of inflammatory mediators prostaglandin E2, bradykinin, and histamine.
 Am. Rev. Respir. Dis. 1989 ; 140 : 137-141.
- 205- UJIIE Y., SEKIZAWA K., AIKAWA T., SASAKI H.
Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in Guinea pigs.
 Am. Rev. Respir. Dis. 1993 ; 148 : 1628-1632.
- 206- LACOURCIERE Y.
The incidence of cough : a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan a novel angiotensin II antagonist.
 Int. J. Clin. Prat. 1999 ; 53 : 99-102.
- 207- YEO W.W., RAMSAY L.E., MORICE A.H.
ACE inhibitor cough : a genetic link ?
 Lancet 1991 ; 337 : 187.
- 208- LEVENS N.R., DE GASPARO M., WOOD J.M., BOTTARI S.P.
Could the pharmacological differences observed between angiotensin II antagonists and inhibitors of converting enzyme be clinically beneficial ?
 Pharmacology and Toxicology 1992 ; 71 : 241-249.
- 209- AGOSTINI A., CICARDI M., CUGNO M., ZINGALE L.C., GIOFFRE D., NUSSBERGER J.
Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors.
 Immunopharmacology 1999 ; 44 : 21-25.
- 210- GURON G., FRIBERG P.
An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development.
 J. Hypertens. 2000 ; 18 : 123-137.
- 211- TOMLINSON A.J., CAMPBELL J., WALKER J.J., MORGAN C.
Malignant primary hypertension in pregnancy treated with lisinopril.
 Am. Pharmacother. 2000 ; 34 : 180-182.
- 212- SADECK L.S., FERNANDES M., SILVA S.M., TRINDALE A.A., CHIA C.Y., RAMO J.L., LEONE C.R.
Captopril use in pregnancy and its effects on the fetus and the newborn : case report.
 Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo 1997 ; 52 : 328-332.

- 213- MASTROBATTISTA J.M.
Angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy.
Semin. Perinatol. 1997 ; 21 : 124-134.
- 214- GUTHRIE R.
Fosinopril : an overview.
Am. J. Cardiol. 1993 ; 72 : 22H-24H.
- 215- FOURNIER A., GHITU A., DARABONT R., MAZOUZ H., MAKDASSI R., CANAPLE S., ROSA A., FERNANDEZ L.A.
Dualité des récepteurs de l'angiotensine II et risque d'accidents vasculaires cérébraux et de cancer : quels liens entre eux ?
La Presse Médicale 1999 ; 28 : 918-922.
- 216- JONES J.K., GORKIN L., LIAN J.F., STAFFA J.A., FLETCHER A.P.
Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs : a study of a United Kingdom population.
B. Med. J. 1995 ; 311 : 293-295.
- 217- PALS D.T., MASUCCI F.E., SIPOS F., DENNING G.S. Jr.
A specific competitive antagonist of vascular actions of angiotensin II.
Circ. Res. 1971 ; 29 : 664-672.
- 218- SCHAEFER K.L., PORTER J.A.
Angiotensin II receptor antagonists : the prototype losartan.
The Annals of Pharmacotherapy 1996 ; 30 : 625-636.
- 219- STEIBERG J.S.
Angiotensin II receptor antagonists : mechanisms and therapeutic utility.
Hospital Pharmacy 1998 Lippincott ; 33, numéro 1 : 53-65.
- 220- CHIU A.T., HERBLIN W.F., ARDECKY R.J. et al.
Identification of angiotensin II receptor subtypes.
Biochem. Biophys. Res. Commun 1989 ; 165 : 196-203.
- 221- BAUER J.H., REAMS G.P.
The angiotensin II type 1 receptor antagonists : A new class of antihypertensive drugs.
Arch. Intern. Med. 1995 ; 155 : 1361-1368.
- 222- CASES A.
New advances on the renin-angiotensin system and AT₁ receptor antagonism.
DN & P 1997 ; 100 : 635-639.
- 223- PALS D.T., COUCH S.J.
Renin release induced by losartan (DuP 753), an angiotensin II receptor antagonist.
Clin. and Exper. Hypertension 1993 ; 15 : 1-13.

- 224- WAEBER B., BRUNNER H.R.
Les antagonistes de l'angiotensine II : une classe thérapeutique à part.
 La Presse Médicale 1996 ; 25 : 1533-1535.
- 225- BURNIER M., BRUNNER H.R.
Antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II : développement clinique et perspectives futures.
 Thérapie 1998 ; 53 : 279-284.
- 226- JOHNSTON C.I., RISVANIS J.
Preclinical pharmacology of angiotensin II receptors antagonists. Update and outstanding issues.
 The American Journal of Hypertension 1997 ; 10 : 306S-310S.
- 227- GIGANTE B., PIRAS O., DE PAOLIS P., PORCELLINI A., NATALE A., VOLPE M.
Role of angiotensin II AT₂-subtype receptors in the blood pressure-lowering effect of losartan in salt-restricted rats.
 Journal of Hypertension 1998 ; 16 : 2039-2043.
- 228- NELSON E., ARCURI K., IKEDA L., SNAVELY D., SWEET C.
Efficacy and safety of losartan in patients with essential hypertension.
 Am. J. Hypertens. 1992 ; 5 : 19A.
- 229- MAC CLELLAN K.J., GOA K.L.
Candesartan cilexetil : a review of its use in essential hypertension.
 Drugs 1998 ; 56 : 847-869.
- 230- KULBERTUS H.
Le médicament du mois : l'irbésartan (APROVEL[®]).
 Rev. Med. Liege 1999 ; 54 : 125-127.
- 231- MIZUNO K., TANI M., HASHIMOTO S., NIIMURA S., SANADA H., WATANABE H.
Effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on cardiac hypertrophy and the tissue angiotensin II content in spontaneously hypertensive rats.
 Life Sci. 1992 ; 51 : 364-374.
- 232- PITT B., SEGAL R., MARTINEZ F.A., et al.
Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE).
 Lancet 1997 ; 349 : 747-752.
- 233- PERICO N., REMUZZI G.
Angiotensin II receptor antagonists and treatment of hypertension and renal disease.
 Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1998 ; 7 : 571-578.
- 234- WHARTON J., MORGAN K., RUTHERFORD R.A., CATRAVAS J.D., CHESTER A., WHITEHEAD B.F., DE LEVAL M.R., YACCOUB M.H., POLAK J.M.
Differential distribution of angiotensin AT₂ receptors in the normal and failing human heart.
 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 ; 284 : 323-336.

- 235- ZIAI F., NAGANO H., AZUMA J.L., et al.
Renal protective effects of TCV 116 in experimental chronic renal allografts failure (abstract).
J. Am. Soc. Nephrol. 1996 ; 7 : 1900.
- 236- NAKAMURA T., OBATA J., OHNO S., YOSHIDA Y., KAWACHI H., SHIMIZU F.
Blocking angiotensin II reduces proteinuria, glomerulosclerosis, glomerular expression of transforming growth factor- β and type I and III collagens in rat progressive mesangioproliferative glomerulonephritis (abstract).
J. Am. Soc. Nephrol. 1996 ; 7 : 1741.
- 237- HELLER J., KRAMER H.J., CERVENKA L., HELLEROVA S.
Losartan protects the rat kidney from ischemic injury.
Kidney International 1996 ; 49, supplément 55 : S113-S114.
- 238- DERAY G.
Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II sont-ils néphroprotecteurs ?
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1999 ; 92, numéro 7 : 903-907.
- 239- GANSEVOORT R.T., DE ZEEUW D., SHAHINFAR S., REDFIELD A., DE JONG P.E.
Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal diseases.
J. Hypertens. 1994 ; 12, supplément 2 : S37-S42.
- 240- FORSBLOM C., TRENKWALDER P., DAHL K., MULDER H.
Candesartan cilexetil, a novel angiotensin II antagonist reduces microalbuminuria in patients with type II diabetes mellitus and mild hypertension (abstract).
Diabetologia 1997 ; 40 : A366.
- 241- POHL M., COOPER M., ULREY J., PAULS J., ROHDE R.
Safety and efficacy of irbesartan in hypertensive patients with type II diabetes and proteinuria (abstract).
Am. J. Hypertension 1994 ; 10 : 4-9.
- 242- KULBERTUS H.
Le médicament du mois : le candésartan (ATACAND®).
Rev. Med. Liège 1999 ; 54 : 557-560.
- 243- GOLDBERG A.I., DUNLAY M.C., SWEET C.S.
Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension.
Am. J. Cardiol. 1995 ; 75 : 793-795.
- 244- BELCHER G., HÜBNER R., GEORGE M., ELMFELDT D., LUNDE H.
Candesartan cilexetil : safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension.
Journal of Human Hypertension 1997 ; 11, supplément 2 : S85-S89.

- 245- CHA Y.J., PEARSON V.E.
Angioedema due to losartan.
The Annals of Pharmacotherapy 1999 ; 33 : 936-938.
- 246- WEBER M.A.
Comparison of type 1 angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension.
Journal of Hypertension 1997 ; 15, supplément 6 : S31-S36.
- 247- ROCA-CUSACHS A., OIGMAN W., LEPE L., CIFKOVA R., KARPOV Y.A., HARRON D.W.
A randomised, double blind comparison of the antihypertensive efficacy and safety of once-daily losartan compared to twice-daily captopril in mild to moderate essential hypertension.
Acta. Cardiol. 1997 ; 52, numéro 6 : 495-506.
- 248- ZANCHETTI A., OMBONI S., DI BIAGIO C.
Candesartan cilexetil and enalapril are of equivalent efficacy in patients with mild to moderate hypertension.
Journal of Human Hypertension 1997 ; 11, supplément 2 : S57-S59.
- 249- FRANKE H.
Antihypertensive effects of candesartan cilexetil, enalapril and placebo.
Journal of Human Hypertension 1997 ; 11, supplément 2 : S61-S62.
- 250- HOLWERDA N.J., FOGARI R., ANGELI P., PORCELLATI C. et al.
Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension : efficacy and safety compared with placebo and enalapril.
Journal of Hypertension 1996, 14 : 1147-1151.
- 251- BLACK H.R., GRAFF A., SHUTE D. et al.
Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension : efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril.
Journal of Human Hypertension 1997 ; 11 : 483-489.
- 252- MIMRAN A., RUILOPE L., KERWIN L., NYS M. et al.
A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension.
Journal of Human Hypertension 1998 ; 12, numéro 3 : 203-208.
- 253- KARLBERG B.E., LINS L.E., HERMANSSON K.
Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT₁ receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. TEES Study Group.
Journal of Hypertension 1999 ; 17, numéro 2 : 293-302.

- 254- ELLIOTT W.J.
Double blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients. Eprosartan Study Group.
Journal of Human Hypertension 1999 ; 13, numéro 6 : 413-417.
- 255- OGIHARA T., ARAKAWA K.
Clinical efficacy and tolerability of candesartan cilexetil. Candesartan Study Groups in Japan.
Journal of Human Hypertension 1999 ; 13, supplément 1 : S27-S34.
- 256- OGIHARA T., YOSHINAGA K.
The clinical efficacy and tolerability of the angiotensin receptor antagonist losartan in Japanese patients with hypertension.
Blood Pressure 1996 ; 2 : 78-81.
- 257- LAROCHELLE P., FLACK J.M., MARBURY T.C. et al.
Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension. Irbesartan Multicenter Investigators.
Am. J. Cardiol. 1997 ; 80, numéro 12 : 1613-1615.
- 258- BENZ J., OSHRAIN C., HENRY D., AVERY C. et al.
Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist : a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide.
J. Clin. Pharmacol. 1997 ; 37, numéro 2 : 101-107.
- 259- CONIGLIARO R.L., GLEASON P.P.
Losartan-induced cough after lisinopril therapy.
Am. J. Health-Syst. Pharm. 1999 ; 56, numéro 9 : 914-915.
- 260- PYLYPCHUK G.B.
ACE inhibitor versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema.
Ann. Pharmacother. 1998 ; 32, numéro 10 : 1060-1066.
- 261- TIKKANEN I., OMVIK P., JENSEN H.A.E.
Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension.
Journal of Hypertension 1995 ; 13 : 1343-1351.
- 262- TOWNSEND R., HAGGERT B., LISS C. et al.
Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension.
Clin. Ther. 1995 ; 17 : 911-923.
- 263- RUFF D., GAZDICK L.P., BERMAN R. et al.
Comparative effects of combination drug therapy regimens commencing with either losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, or enalapril maleate for the treatment of severe hypertension.
Journal of Hypertension 1996 ; 14 : 263-270.

- 264- RAMSAY L.E., YEO W.W.
ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and cough.
Journal of Human Hypertension 1995 ; 9, supplément 5 : S51-S54.
- 265- GRÜN A., FRANCILLON A., BODIN F. et al.
A comparison of the efficacy and tolerability of a new angiotensin II antagonist, valsartan, with enalapril in patients with mild-to-moderate essential hypertension.
Eur. Heart J. 1995 ; 16 : 61.
- 266- MENARD J., CHATELLIER G, AZIZI M.
Do we need angiotensin II antagonists to treat hypertensive patients ?
Journal of Human Hypertension 1997 ; 11, supplément 2 : S1-S7.
- 267- HAVRANEK E.P., THOMAS I., SMITH W.D. et al.
Dose-related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure.
Journal of the American College of Cardiology 1999 ; 33, numéro 5 : 1174-1181.
- 268- DAHLOF B., DEVEREUX R.B., JULIUS S. et al.
Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy : the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension.
Hypertension 1998 ; 32, numéro 6 : 989-997.
- 269- ANDERSEN S., TARNOW L., ROSSING P. et al.
Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy.
Kidney International 2000 ; 57, numéro 2 : 601-606.
- 270- AZIZI M., MENARD J.
Blocage combiné du système rénine-angiotensine.
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1999 ; 92, numéro 6 : 735-739.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
-------------------	---

I - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE	5
---	----------

I.1- GENERALITES.....	5
I.1.1- LE COEUR.....	5
I.1.1.1- Anatomie du cœur.....	5
I.1.1.1.1- Description du cœur.....	5
I.1.1.1.2- Caractéristiques des cavités.....	6
I.1.1.1.2.1- Les oreillettes.....	6
I.1.1.1.2.2- Les ventricules.....	6
I.1.1.1.3- Le péricarde.....	7
I.1.1.2- Physiologie du cœur.....	7
I.1.1.2.1- Les cellules myocardiques.....	7
I.1.1.2.1.1- Propriétés électriques.....	8
I.1.1.2.1.1.1- L'excitabilité.....	8
I.1.1.2.1.1.2- La conductivité.....	11
I.1.1.2.1.2- Propriétés mécaniques.....	12
I.1.1.2.1.2.1- L'élasticité ou distensibilité.....	12
I.1.1.2.1.2.2- La contractilité.....	13
I.1.1.2.1.2.3- Relations stimulation-contraction.....	13
I.1.1.2.1.2.3.1- Notion de seuil.....	13
I.1.1.2.1.2.3.2- Loi du tout ou rien.....	13
I.1.1.2.1.2.3.3- Fréquence de stimulation.....	14
I.1.1.2.1.3- L'automatisme cardiaque.....	14
I.1.1.2.2- Création et conduction de l'onde de dépolarisation.....	15

I.1.1.2.2.1- Distribution anatomique des cellules nodales dans le myocarde.....	15
I.1.1.2.2.1.1- Le nœud sinusal	16
I.1.1.2.2.1.2- Le nœud auriculo-ventriculaire.....	16
I.1.1.2.2.1.3- Le faisceau de HIS et ses branches.....	17
I.1.1.2.2.2- La naissance de l'onde de dépolarisation.....	17
I.1.1.2.2.3- Transmission de la dépolarisation.....	17
I.1.1.2.2.3.1- A l'étage auriculaire.....	17
I.1.1.2.2.3.2- A l'étage ventriculaire.....	18
I.1.1.2.2.4- La repolarisation.....	18
I.1.1.2.3- La circulation coronaire.....	18
I.1.1.2.4- L'innervation cardiaque.....	19
I.1.1.2.4.1- Le système nerveux parasympathique : $p\Sigma$	19
I.1.1.2.4.2- Le système nerveux sympathique : Σ	20
I.1.1.2.5- La régulation nerveuse de l'activité cardiaque.....	20
I.1.1.2.5.1- Le contrôle cardio-moderateur.....	21
I.1.1.2.5.2- Le contrôle cardio-accélérateur.....	21
I.1.1.2.5.3- Tableau récapitulatif.....	22
I.1.1.2.6- La circulation intracardiaque.....	22
I.1.1.2.7- Le cycle cardiaque.....	23
I.1.1.2.7.1- La systole ou phase de contraction.....	24
I.1.1.2.7.1.1- Une phase isovolumique.....	24
I.1.1.2.7.1.2- Une phase d'éjection.....	25
I.1.1.2.7.2- La diastole ventriculaire.....	25
I.1.1.2.7.2.1- La phase isovolumique.....	25
I.1.1.2.7.2.2- La phase de remplissage.....	25
I.1.1.3- Conclusion.....	26
I.1.2- LA CIRCULATION SANGUINE.....	26
I.1.2.1 La circulation capillaire.....	26
I.1.2.2- La circulation veineuse.....	27
I.1.2.3- La circulation lymphatique.....	27
I.1.2.4- La circulation artérielle.....	28
I.1.2.4.1- Caractères généraux.....	28
I.1.2.4.2- Aspects morphologiques.....	28
I.1.2.4.2.1- Anatomie d'une artère.....	28
I.1.2.4.2.1.1- L'intima.....	28
I.1.2.4.2.1.2- La média.....	28
I.1.2.4.2.1.3- L'adventice.....	29
I.1.2.4.2.1.4- La fibre musculaire lisse.....	29
I.1.2.4.2.2- Innervation et vasomotricité.....	30
I.1.2.4.3- Rôles de la circulation artérielle.....	30
I.1.2.4.3.1- Transport du sang.....	31
I.1.2.4.3.2- Distribution sélective du sang.....	31
I.1.2.4.4-conclusion.....	33
I.2- PHYSIOLOGIE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE.....	33
I.2.1- RAPPELS D'HEMODYNAMIQUE.....	33
I.2.1.1- Le fluide circulant.....	33
I.2.1.1.1- Le sang.....	33
I.2.1.1.2- Fluides Newtoniens. Fluides non-Newtoniens.....	33
I.2.1.1.3- La viscosité sanguine.....	34
I.2.1.2- Ecoulement des fluides idéaux.....	34

I.2.1.2.1- Lois fondamentales	34
I.2.1.2.1.1- Loi de conservation de masse.....	35
I.2.1.2.1.2- Loi de conservation de l'énergie	35
I.2.1.2.2- Effet VENTURI.....	35
I.2.1.2.2.1- Relation vitesse-diamètre.....	36
I.2.1.2.2.2- Relation pression-diamètre.....	36
I.2.1.3- Ecoulement des fluides visqueux.....	37
I.2.1.3.1- Dans un tube de section constante.....	37
I.2.1.3.2- En cas de rétrécissement.....	37
I.2.1.4- Modalités de l'écoulement.....	37
I.2.1.4.1- L'écoulement laminaire.....	37
I.2.1.4.2- L'écoulement turbulent.....	38
I.2.1.4.3- Nombre de REYNOLDS.....	38
I.2.1.4.4- Mesure de l'écoulement.....	39
I.2.1.5- Les grandeurs hémodynamiques fondamentales.....	39
I.2.1.5.1- La pression.....	39
I.2.1.5.1.1- La pression mécanique.....	39
I.2.1.5.1.2- La pression cinétique ou d'accélération.....	39
I.2.1.5.1.3- La pression hydrostatique.....	39
I.2.1.5.1.4- La pression motrice.....	40
I.2.1.5.1.5- Pression intravasculaire et pression transmurale.....	40
I.2.1.5.2- Le débit.....	40
I.2.1.5.3- Les résistances vasculaires.....	41
I.2.1.5.3.1- La loi de POISEUILLE.....	41
I.2.1.5.3.2- Composantes des résistances vasculaires.....	41
I.2.1.6- La tension artérielle.....	42
I.2.2- DETERMINATION DE LA PRESSION ARTERIELLE.....	42
I.2.2.1- Définition de la pression artérielle.....	42
I.2.2.2- Les méthodes de mesure de la pression artérielle.....	43
I.2.2.2.1- Les méthodes de mesure (5).....	43
I.2.2.2.1.1- La méthode auscultatoire.....	43
I.2.2.2.1.2- Méthode oscillométrique.....	44
I.2.2.2.2- Les appareils de mesure (5).....	44
I.2.2.2.2.1- Le brassard.....	44
I.2.2.2.2.2- Les appareils de mesure.....	45
I.2.2.3- Les conditions de mesure de la pression artérielle.....	46
I.2.2.3.1- Au cabinet médical.....	46
I.2.2.3.2- Au domicile.....	47
I.2.2.3.3- Mesures à l'effort.....	47
I.2.2.3.4- Mesure ambulatoire.....	47
I.2.2.4- Les systèmes de régulation de la pression artérielle.....	48
I.2.2.4.1- Le baroréflexe.....	48
I.2.2.4.2- Les chémorécepteurs.....	49
I.2.2.4.3- Le système nerveux autonome.....	49
I.2.2.4.3.1- Le système nerveux sympathique.....	50
I.2.2.4.3.2- Le système parasympathique.....	51
I.2.2.4.4- Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	51
I.2.2.4.4.1- Le système rénine-angiotensine (SRA).....	51
I.2.2.4.4.2- L'aldostérone.....	51
I.2.2.4.5- L'hormone antidiurétique (ADH).....	52

I.2.2.4.6- Facteurs endothéliaux vasoconstricteurs	52
I.2.2.4.6.1- Les endothélines	52
I.2.2.4.6.2- Les dérivés de l'acide arachidonique (AA)	52
I.2.2.4.7- Les systèmes hormonaux vasodilatateurs	53
I.2.2.4.7.1- Les prostaglandines	53
I.2.2.4.7.2- Le système kinine-kallicréine	53
I.2.2.4.7.3- L'EDRF : Endothelium Derivated Relaxant Factor	55
I.2.2.4.7.4- L'ANF : Atrial Natriuretic Factor	55
I.2.3- CONCLUSION	55
I.3- L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE	56
I.3.1- DEFINITION	56
I.3.2- SYMPTOMATOLOGIE	56
I.3.3- DIAGNOSTIC	57
I.3.4- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES DE L'HTA	57
I.3.4.1- L'âge.....	57
I.3.4.2- Le sexe.....	57
I.3.4.3- L'origine ethnique.....	58
I.3.4.4- Génétique.....	58
I.3.4.5- L'obésité.....	59
I.3.4.6- L'alcoolisme.....	59
I.3.4.7- Le tabagisme.....	60
I.3.4.8- Les apports sodés.....	60
I.3.4.9- L'activité physique.....	60
I.3.4.10- La résistance à l'insuline.....	60
I.3.4.11- Le calcium et le magnésium.....	61
I.3.4.12- L'endothéline.....	61
I.3.4.13- L'hypertrophie de la média.....	61
I.3.5- LES DIFFERENTS TYPES D'HTA	61
I.3.5.1- L'HTA essentielle.....	61
I.3.5.1.1-L'HTA maligne	61
I.3.5.1.2- L'HTA commune	62
I.3.5.2- L'HTA symptôme ou HTA secondaire.....	62
I.3.6- LES COMPLICATIONS DE L'HTA	63
I.3.6.1- Au niveau cardiaque.....	63
I.3.6.2- Au niveau vasculaire.....	64
I.3.6.2.1- Au niveau des artères de compliance	64
I.3.6.2.2- Au niveau des artères résistives	64
I.3.6.2.3- Conséquences du remodelage artériel	64
I.3.6.3- L'examen de fond d'œil.....	65
I.3.6.4- Au niveau cérébral.....	65
I.3.6.5- Au niveau rénal.....	65
I.3.7- LES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS	65
I.3.7.1- Les règles hygiéno-diététiques.....	67
I.3.7.2- Les traitements médicamenteux.....	67
I.3.7.2.1- Les diurétiques	68
I.3.7.2.1.1- Rappels de physiologie rénale	68
I.3.7.2.1.1.1- La filtration glomérulaire	68
I.3.7.2.1.1.2- La réabsorption tubulaire	68
I.3.7.2.1.1.3- La sécrétion tubulaire	69
I.3.7.2.1.2- Les différents types de diurétiques	70

I.3.7.2.1.2.1- Les diurétiques de l'anse de HENLE	70
I.3.7.2.1.2.2- Les diurétiques thiazidiques	71
I.3.7.2.1.2.3- Les diurétiques distaux	72
I.3.7.2.1.2.4- Les diurétiques osmotiques	74
I.3.7.2.1.2.5- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	74
I.3.7.2.1.2.6- Conclusion	75
I.3.7.2.2- Les antihypertenseurs d'action centrale	75
I.3.7.2.3- Les sympatholytiques périphériques	76
I.3.7.2.4- Les antagonistes adrénergiques	77
I.3.7.2.4.1- Les antagonistes des récepteurs α_1 ou α_1 -bloquants	78
I.3.7.2.4.2- Les antagonistes des récepteurs β ou β -bloquants	79
I.3.7.2.5- Les inhibiteurs calciques ou antagonistes calciques	84
I.3.7.2.5.1- Des effets vasculaires	84
I.3.7.2.5.2- Des effets cardiaques	85
I.3.7.2.5.3- Autres effets	86
I.3.7.2.6- Les médicaments activateurs des canaux potassiques	86
I.3.7.2.7- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	87
I.3.7.2.8- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	87
I.4- CONCLUSION	87

II- LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE ... 88

II.1- LE REIN	88
II.1.1- ANATOMIE FONCTIONNELLE DU REIN	88
II.1.1.1- Les vaisseaux rénaux	89
II.1.1.2- Les voies urinaires	90
II.1.1.3- Le néphron	90
II.1.1.3.1- Le glomérule	91
II.1.1.3.2- Le tubule	91
II.1.1.3.3- L'appareil juxtaglomérulaire	92
II.1.2- PHYSIOLOGIE DU TUBULE RENAL	93
II.1.2.1- Le tubule proximal	93
II.1.2.1.1- Au niveau de la partie initiale du tubule proximal	93
II.1.2.1.2- Au niveau de la deuxième partie du tubule proximal	94
II.1.2.2- L'anse de HENLE	95
II.1.2.2.1- Au niveau de la branche descendante fine	95
II.1.2.2.2- Au niveau de la branche ascendante fine	95
II.1.2.2.3- Au niveau de la branche ascendante large	95
II.1.2.3- Le tubule contourné distal et le collecteur initial	96
II.1.2.4- Les canaux collecteurs	97
II.1.2.4.1- Au niveau du canal collecteur cortical	97
II.1.2.4.2- Au niveau du canal collecteur médullaire externe	97
II.1.2.4.3- Au niveau du canal collecteur médullaire interne	98
II.1.2.5- Conclusion	98
II.2- PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA)	98
II.2.1- LES CONSTITUANTS DU SRAA	99
II.2.1.1- La rénine	99

II.2.1.2- L'angiotensinogène.....	99
II.2.1.3- L'angiotensine I.....	100
II.2.1.4- L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA).....	100
II.2.1.5- L'angiotensine II.....	101
II.2.1.6- Les produits de dégradation de l'angiotensine II.....	102
II.2.1.6.1- L'angiotensine III.....	102
II.2.1.6.2- L'angiotensine IV.....	103
II.2.1.6.3- L'angiotensine II (1-7).....	103
II.2.1.6.4- L'angiotensine II (1-5).....	103
II.2.1.6.5- L'angiotensine II (3-7).....	104
II.2.1.7- L'aldostérone.....	104
II.2.1.7.1- La synthèse de l'aldostérone.....	104
II.2.1.7.2- Les récepteurs de l'aldostérone.....	105
II.2.1.7.3- Les effets de l'aldostérone.....	106
II.2.1.7.4- Les facteurs influençant la sécrétion d'aldostérone.....	107
II.2.1.8- Les SRAA plasmatiques et tissulaires.....	108
II.2.2- LES EFFETS DE L'ANGIOTENSINE II.....	108
II.2.2.1- Les récepteurs de l'angiotensine II.....	108
II.2.2.1.1- Le récepteur AT₁.....	108
II.2.2.1.1.1- Caractéristiques du récepteur AT₁.....	108
II.2.2.1.1.2- L'interaction récepteur AT₁-Ang II.....	109
II.2.2.1.1.3- La distribution tissulaire des récepteurs AT₁.....	109
II.2.2.1.2- Le récepteur AT₂.....	109
II.2.2.1.2.1- Caractéristiques du récepteur AT₂.....	109
II.2.2.1.2.2- Distribution tissulaire des récepteurs AT₂.....	110
II.2.2.1.3- Le récepteur AT₄.....	110
II.2.2.2- Les effets de l'angiotensine II.....	111
II.2.2.2.1- Les effets médiés par les récepteurs AT₁.....	111
II.2.2.2.1.1- Récepteur AT₁ et cellule musculaire lisse vasculaire.....	111
II.2.2.2.1.1.1- Action sur la vasoactivité.....	111
II.2.2.2.1.1.2- Action sur la trophicité de la paroi artérielle.....	112
II.2.2.2.1.1.3- Action sur la prolifération cellulaire.....	112
II.2.2.2.1.1.4- Angiotensine II et stress oxydant.....	113
II.2.2.2.1.1.5- Récepteur AT₁ et cellules inflam-matoires.....	114
II.2.2.2.1.1.6- Angiotensine II et fibroblastes.....	114
II.2.2.2.1.2- Récepteur AT₁ et fonction rénale.....	114
II.2.2.2.1.2.1- Localisation des récepteurs AT₁ le long du néphron.....	114
II.2.2.2.1.2.2- Récepteur AT₁ et métabolisme hydro-électrique.....	115
II.2.2.2.1.2.3- Les effets non hémodynamiques de l'angiotensine II.....	116
II.2.2.2.1.3- Récepteur AT₁ et cœur.....	116
II.2.2.2.1.3.1- Localisation des récepteurs AT₁ au niveau cardiaque.....	116
II.2.2.2.1.3.2- Rôle dans l'insuffisance cardiaque congestive.....	117
II.2.2.2.1.3.3- Rôle dans le post-infarctus.....	117
II.2.2.2.1.3.4- Rôle dans l'apparition de l'hyper-trophie cardiaque.....	118
II.2.2.2.1.4- Récepteur AT₁ et cerveau.....	118
II.2.2.2.1.4.1- Localisation du récepteur AT₁.....	118
II.2.2.2.1.4.2- Rôle des récepteurs AT₁ cervicaux.....	119
II.2.2.2.1.4.3- Angiotensine II et apoplexie.....	119
II.2.2.2.1.5- Les autres effets médiés par le récepteur AT₁.....	119
II.2.2.2.2- Les effets médiés par les récepteurs AT₂ de l'angio-tensine II.....	120

II.2.2.2.1- Rôle dans le développement vasculaire.....	120
II.2.2.2.1.2- Le remodelage vasculaire.....	120
II.2.2.2.2- Rôle dans la pression artérielle.....	121
II.2.2.2.3- Au niveau cardiaque.....	122
II.2.2.2.4- Au niveau rénal.....	123
II.2.2.2.5- Au niveau cérébral.....	123
II.2.2.2.6- Conclusion.....	123
II.2.2.3- Les effets médiés par le récepteur AT ₄	124
II.2.3- LA REGULATION DE LA SYNTHÈSE DE RENINE.....	126
II.2.3.1- Introduction.....	126
II.2.3.2- Les facteurs systémiques régulant la synthèse de rénine.....	127
II.2.3.2.1- Régulation par le système nerveux sympathique.....	127
II.2.3.2.2- Régulation par la natrémie.....	128
II.2.3.2.3- Régulation par l'angiotensine II.....	128
II.2.3.2.4- Régulation par la pression artérielle.....	128
II.2.3.3- Les facteurs intrarénaux régulant la pression artérielle.....	129
II.2.3.3.1- L'oxyde nitrique NO.....	129
II.2.3.3.2- Les prostaglandines.....	129
II.2.3.4- Conclusion.....	130
II.2.4- LE BLOCAGE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE.....	130
II.2.4.1- Blocage immunologique du système rénine-angiotensine.....	130
II.2.4.1.1- L'angiotensinogène.....	131
II.2.4.1.2- L'enzyme de conversion.....	131
II.2.4.1.3- Les angiotensines.....	131
II.2.4.1.4- La rénine.....	132
II.2.4.2- Les inhibiteurs de la rénine.....	132
II.2.4.3- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	134
II.2.4.4- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	134
II.2.5- CONCLUSION.....	134

III- LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION..... 135

III.1- INTRODUCTION.....	135
III.2- STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES IEC.....	136
III.2.1- STRUCTURE CHIMIQUE DES IEC.....	136
III.2.2- CLASSIFICATION DES IEC.....	138
III.3- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES.....	138
III.4- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.....	139
III.5- LES SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE.....	141
III.6- INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES IEC.....	143
III.6.1- L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	143
III.6.1.1- Le mécanisme d'action des IEC.....	144
III.6.1.1.1- Le rôle du SRAA.....	144
III.6.1.1.2- Les autres facteurs impliqués.....	145
III.6.1.1.2.1- L'angiotensine II (1,7).....	145
III.6.1.1.2.2- Le système des kinines.....	145
III.6.1.1.2.3- Les prostaglandines.....	147

III.6.1.1.2.4- Les autres mécanismes d'action des IEC	149
III.6.1.2- Utilisation des IEC dans l'hypertension artérielle.....	150
III.6.2- LES IEC ET LA PATHOLOGIE CARDIAQUE	152
III.6.2.1- Les IEC et l'hypertrophie ventriculaire gauche.....	153
III.6.2.1.1- Les troubles du rythme.....	153
III.6.2.1.2- L'ischémie myocardique.....	153
III.6.2.1.3- L'insuffisance cardiaque congestive.....	154
III.6.2.1.4- Intérêt des IEC dans l'HVG	154
III.6.2.2- Les IEC dans le post-infarctus du myocarde.....	154
III.6.3- LES IEC ET LA FONCTION RENALE.....	157
III.6.3.1- Les IEC et la néphropathie diabétique.....	157
III.6.3.1.1- La néphropathie diabétique patente du DID	158
III.6.3.1.2- La néphropathie diabétique patente du DNID	158
III.6.3.2- Les IEC et la progression de l'insuffisance rénale chez le non diabétique.....	159
III.6.4- CONCLUSION.....	161
III.7- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	161
III.8- EFFETS INDESIRABLES.....	161
III.8.1- LES EFFETS SECONDAIRES LIES AU BLOCAGE DU SRA	161
III.8.1.1- L'hypotension artérielle	161
III.8.1.2- L'oligo-anurie et l'insuffisance rénale.....	162
III.8.1.3- L'hyperkaliémie.....	162
III.8.2- LES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INHIBITION DE L'ENZYME DE CONVERSION	163
III.8.2.1- La toux sèche.....	163
III.8.2.1.1- Définition de la toux	163
III.8.2.1.2- Caractéristiques cliniques de la toux sous IEC.....	164
Début	164
Evolution.....	164
Prévalence.....	164
III.8.2.1.3- Mécanismes de la toux sous IEC.....	165
III.8.2.2- L'œdème angio-neurotique	168
III.8.3- LES EFFETS SECONDAIRES LIES A LA MOLECULE.....	168
III.8.3.1- Sur le plan clinique	168
III.8.3.2- Sur le plan biologique	169
III.9- LES CONTRE-INDICATIONS DES IEC.....	170
III.9.1- LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES.....	170
III.9.2- LES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES	172
III.10- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	172
III.10.1- LES ASSOCIATIONS DECONSEILLEES	172
III.10.2- LES ASSOCIATIONS NECESSITANT DES PRECAUTIONS D'EMPLOI...	173
III.10.3- LES ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE.....	173
III.11- CONCLUSION.....	173

IV- LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AT₁ DE L'ANGIO-TENSINE II OU AT₁ BLOQUEURS..... 175

IV.1-INTRODUCTION.....	175
------------------------	-----

IV.2- LA DECOUVERTE DES ARA II	175
IV.3- MECANISME DE L'INHIBITION DE L'ANGIOTENSINE II	176
IV.4- LES ARA II DISPONIBLES EN FRANCE	177
IV.5- STRUCTURE DES ARA II	178
IV.6- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	180
IV.7- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES	182
IV.8- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ARA II	184
IV.8.1- L'HYPERTENSION ARTERIELLE	184
IV.8.2- LES EFFETS DES ARA II SUR LA FONCTION CARDIAQUE	187
IV.8.2.1- L'hypertrophie ventriculaire gauche	187
IV.8.2.2- L'insuffisance cardiaque	188
IV.8.2.3- L'infarctus du myocarde	188
IV.8.2.4- Conclusion	189
IV.8.3- LES EFFETS DES ARA II SUR LA FONCTION RENALE	189
IV.8.3.1- Les études expérimentales	190
IV.8.3.2- Les études cliniques	191
IV.8.4- LES ARA II ET LA CIRCULATION CEREBRALE	192
IV.9- POSOLOGIES ET MODE D'ADMINISTRATION	193
IV.10- LES EFFETS INDESIRABLES DES ARA II	194
IV.10.1- LES EFFETS INDESIRABLES LIES AU BLOCAGE DU SRAA	194
IV.10.1.1- L'hypotension artérielle	194
IV.10.1.2- L'hyperkaliémie	194
IV.10.1.3- L'insuffisance rénale aiguë	195
IV.10.2- LES EFFETS INDESIRABLES LIES A LA MOLECULE	195
IV.11- LES CONTRE-INDICATIONS DES ARA II	197
IV.11.1- LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	197
IV.11.2- LES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES	198
IV.12- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	199
IV.12.1- LES ASSOCIATIONS DECONSEILLEES	199
IV.12.2- LES ASSOCIATIONS NECESSITANT DES PRECAUTIONS D'EMPLOI	199
IV.12.3- LES ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE	200
IV.13- CONCLUSION	200

V- ETUDE COMPARATIVE DES IEC ET DES ARA II 201

V.1- COMPARAISON DANS LE TRAITEMENT DE L'HTA	201
V.1.1- LE LOSARTAN	202
V.1.2- LE CANDESARTAN CILEXETIL	203
V.1.3- LE VALSARTAN	205
V.1.4- LES AUTRES SARTANS	209
V.1.5- CONCLUSION	209
V.2- LA TOLERANCE CLINIQUE DES IEC ET DES ARA II	210
V.2.1- LA TOUX SECHE	210
V.2.2- LES AUTRES EFFETS SECONDAIRES	212

VI- CONCLUSION 215

LAFONT OLIVIER - IMPLICATION DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE : INTERET DES NOUVELLES THERAPIES, LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II - 251 PAGES - THESE DE PHARMACIE - UNIVERSITE DE LIMOGES - FACULTE DE PHARMACIE - 2000.

RESUME :

L'hypertension artérielle est une affection touchant environ 15% de la population adulte dans les pays industrialisés. Malgré le nombre de classes médicamenteuses existant pour traiter cette pathologie, le taux d'observance des patients ne dépasse pas 40% après six mois de traitement.

Ainsi, les deux dernières décennies ont vu l'apparition sur le marché des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Nous avons donc dans un premier temps étudié le système rénine-angiotensine-aldostérone, cible commune de ces deux types de médicaments, puis nous nous sommes attachés à comparer les IEC et les ARA II dans le traitement de l'hypertension artérielle ainsi que l'incidence de leurs effets secondaires respectifs.

Si les IEC sont à ce jour bien connus, les ARA II demandent encore à être évalués au niveau des fonctions rénale et cardiaque. De même, le mystère entourant le rôle du récepteur AT₂ de l'angiotensine II demande à être éclairci..

MOTS CLES : ALDOSTERONE - ANGIOTENSINE II - ANTAGONISTE - ENZYME - HYPERTENSION - INHIBITEUR - RECEPTEUR - RENINE -

JURY :

Docteur LAGORCE Jean-François, Maître de Conférences-HDR.....-Président

Docteur CLEDAT Dominique, Maître de Conférences.....-Juge

Docteur BRUTUS Anne-Marie, Pharmacien-Juge

Docteur SIRIEIX Joëlle, Pharmacien.....-Juge