

Université Ferhat Abbas Sétif

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Module de pharmacologie

3^{eme} année pharmacie

Pharmacologie du système rénine- angiotensine

Dr-Djebbar yasser

Maitre-assistant en pharmacologie

2019-2020

Plan du cours

Introduction

- I. Aspects physiologiques
- II. Implications physiopathologiques
- III. Applications pharmacologiques

Conclusion

Introduction

Le système rénine-angiotensine-aldostérone désigne un système hormonal localisé dans le rein, dont le rôle est de maintenir l'homéostasie hydro-sodée. Il joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle. En particulier par l'action de l'angiotensine II.

I. Aspects physiologiques

I.1. Définition de la pression artérielle

La pression artérielle est la force que la circulation sanguine exerce sur les parois des artères. Une définition purement physique montrerait que la pression artérielle est égale au produit du débit cardiaque par la résistance des artères périphériques qui s'oppose à l'écoulement du sang dans les artères

I.2. Régulation de la pression artérielle : La pression artérielle est maintenue par une régulation nerveuse et hormonale :

a) Régulation nerveuse

La régulation de la pression artérielle (PA) met en jeu des informations nerveuses qui permettent de corriger les variations brutales de la pression artérielle qui se produisent tout au long de la journée. La correction se réalise par modification de la fréquence cardiaque dont la pression artérielle dépend par l'intermédiaire du débit.

Ces mécanismes nerveux de contrôle de la fréquence cardiaque sont des mécanismes réflexes à action rapide. Ils sont efficaces dans de très brefs délais. La mise en jeu de la boucle réflexe de contrôle de la fréquence cardiaque est initiée par une modification brutale de la pression artérielle.

- Celle-ci est en permanence « surveillée » par les barorécepteurs situés dans la paroi des sinus carotidiens (et de l'aorte). Ils sont sensibles à la valeur de la pression artérielle = stimulus.

- Les modifications de PA enregistrées sont envoyées au bulbe rachidien = centre nerveux, sous forme de messages nerveux de nature électrique via le nerf de Hering = nerf sensitif.

- Le bulbe rachidien élabore une réponse et envoie un message nerveux :

- Soit via le nerf sympathique, qui accélère la fréquence cardiaque, soit via le nerf parasymphatique qui ralentit la fréquence cardiaque.

b) régulation hormonale

Le système rénine angiotensine est classiquement considéré comme un système hormonal : la rénine circulante provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine I.

Cette angiotensine I est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II est alors distribuée dans les organes via le courant sanguin et induit des réponses physiologiques.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une glycoprotéine est présente principalement sur la surface membranaire des cellules endothéliales, en particulier du lit vasculaire pulmonaire, mais peut être retrouvée dans le plasma. Il s'agit d'une enzyme non spécifique, dont les substrats principaux sont l'angiotensine I et la bradykinine.

Les effets de l'angiotensine II s'exercent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Les deux sous-types de récepteurs sont les récepteurs AT1 et AT2.

La plupart des effets physiologiques de l'angiotensine II sont dépendants de la stimulation des récepteurs AT1.

❖ Effets physiologiques

L'effet principal du système rénine-angiotensine est d'assurer la régulation à court et long terme de la pression artérielle. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant. Les mécanismes responsables de l'augmentation des résistances artérielles périphériques induite par l'angiotensine II sont :

- Une vasoconstriction directe, générale, mais plus puissante au niveau rénal.
- Facilitation sympathique.
- Rétention hydrosodé (action directe).
- Sécrétion d'aldostérone.

II. Implications physiopathologiques

II.1. Hyper-tension artérielle (HTA)

a) Définition de l'HTA

Etat caractérisé par une élévation de la pression sanguine corrélée à un risque accru de complications. On parle d'hypertension artérielle lorsque l'une et/ou l'autre des valeurs mesurée au repos, est supérieure aux valeurs normales : 140 mmHg (millimètres de mercure) pour la pression systolique et 90 mmHg pour la pression diastolique.

Les principales complications auxquelles sont exposées les personnes hypertendues sont :

- l'accident vasculaire cérébral (AVC).
- la cardiopathie ischémique (angine de poitrine, infarctus du myocarde).
- l'artériopathie des membres inférieurs.
- l'insuffisance rénale chronique.
- la rétinopathie.
- une maladie neurodégénérative (Alzheimer et maladies apparentées).

b) Physiopathologie de l'HTA

Plus de 90 % des cas d'HTA sont dits HTA essentielle contre 10 % de cas d'HTA secondaire.

Un défaut d'excrétion du sodium à long terme a été mis en avant comme mécanisme principal de l'HTA essentielle.

Des facteurs liés au mode de vie agissent comme facteurs d'aggravation notamment concernant la consommation de sel, la surcharge pondérale, la consommation d'alcool, des apports insuffisants en fruits et légumes, une sédentarité excessive...

II.2. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque se définit comme étant l'incapacité du cœur à assurer dans des conditions normales un débit sanguin suffisant pour les besoins de l'organisme.

III. Applications pharmacologiques

Les médicaments du système rénine angiotensine sont classés en trois catégories :

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)**
- **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)**
- **Inhibiteurs de la rénine**

III.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion ou IEC a été le captopril. Depuis, de nombreux autres IEC ont été découverts et commercialisés : énalapril, lisinopril, périndopril, quinapril, ramipril, bénazépril, cilazapril, trandolapril, fosinopril et moexipril

❖ Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Ces médicaments ont deux actions :

- 1- Ils inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Leur effet est donc d'inhiber les effets liés à la synthèse d'angiotensine II.
- 2- Ils augmentent les concentrations de bradykinine. (La bradykinine donne une vasodilatation).

L'effet hypotenseur ne s'accompagne généralement pas de tachycardie réflexe.

Au niveau rénal, les IEC en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule peuvent diminuer la filtration glomérulaire.

❖ Pharmacocinétique

La structure chimique des IEC comporte un groupe acide. Certains IEC comme le captopril, le lisinopril sont administrés sous forme acide, c'est-à-dire que le produit administré est lui-même actif. D'autres comme l'énalapril, le périndopril, le bénazépril, le moexipril sont administrés sous forme d'esters inactifs. L'estérification favorise leur absorption digestive et la liaison ester est ensuite hydrolysée dans l'organisme, libérant la forme acide active.

Tous les médicaments sont administrés en une prise quotidienne, sauf le captopril (deux à trois prises par jour).

❖ Indications

- Hypertension artérielle.
- Insuffisance cardiaque.

- Post-infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire gauche.
- néphropathie diabétique.
- **Effets indésirables**
 - Hypotension artérielle.
 - Hyperkaliémie.
 - Insuffisance rénale qui peut s'observer en cas de sténose bilatérale des artères rénales, hypovolémie.
 - Toux sèche.
 - Réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke ou angio-œdème.
 - Dysgueusies de type agueusie, surtout avec le captopril lorsqu'il était utilisé à dose élevée.
- ❖ **Interactions médicamenteuses**
 - Sels de potassium et diurétiques épargneurs potassiques.
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
 - Lithium.
- ❖ **Contre-indication**
 - Grossesse et allaitement.
 - Sténose bilatérale des artères rénales.
 - Hyperkaliémie.
 - Œdème angioneurotique.

III.2. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou sartans

Le losartan est le premier des antagonistes des récepteurs AT₁. Le valsartan, l'irbésartan, le candésartan, le telmisartan sont d'autres inhibiteurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, ayant globalement des propriétés similaires à celles du losartan et s'administrent par voie buccale.

❖ **Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques**

Il s'agit d'inhibiteurs compétitifs, cependant leur antagonisme est souvent insurmontable (irréversible en présence d'angiotensine II) du fait de leur lente dissociation du récepteur.

Les effets pharmacologiques des sartans sont similaires à ceux des IEC, à l'exception des effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent ainsi moins de phénomènes de toux ou d'angio-oedemes.

❖ **Indications**

- Hypertension artérielle
- Néphropathie du diabète, microalbuminurie.

D'une manière générale, les sartans peuvent fournir une alternative thérapeutique chez les patients intolérants ou allergiques aux IEC.

❖ **Effets indésirables**

Identiques aux IEC avec moins de toux et angio-oedeme.

❖ **Contre-indications** : identiques aux IEC

❖ **Interactions médicamenteuses** : identiques aux IEC

III.3. Inhibiteur de la rénine

La rénine est l'enzyme qui catalyse la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène. Son inhibition empêche la formation d'angiotensine I.

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine. Est un indiqué pour l'hypertension artérielle en seconde intention.

- ❖ **Effets indésirables** : diarrhée fréquente, parfois sévère, pouvant conduire à l'arrêt du traitement.

Conclusion

Les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires (du fait de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque comme l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie ou une maladie déjà installée) nécessitent une détection précoce et une prise en charge comprenant soutien psychologique et médicaments, selon les besoins.