



HAL
open science

Efficacité et tolérance des médicaments à visée cardiovasculaire interférant avec le système rénine angiotensine. Un point sur les angio-œdèmes

Julien Randoing

► To cite this version:

Julien Randoing. Efficacité et tolérance des médicaments à visée cardiovasculaire interférant avec le système rénine angiotensine. Un point sur les angio-œdèmes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03446791

HAL Id: dumas-03446791

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03446791v1>

Submitted on 24 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 10 Février 2021
par
Julien Randoing

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES MÉDICAMENTS A VISÉE CARDIOVASCULAIRE INTERFÉRANT AVEC LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE. UN POINT SUR LES ANGIO-CÈDÈMES.

Directeur de thèse : Mme Catherine COUDERT

Jury :

Président : Mme Catherine COUDERT Maître de Conférence
UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne

Membres : Mme Brigitte VENNAT Professeur des Universités
UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne

Mme Laurence TERRAIL Professeur des Universités
UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne

M. Jean-François SAINT-POL Pharmacien
03300 Cusset

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 10 Février 2021
par
Julien Randoing

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES MÉDICAMENTS A VISÉE CARDIOVASCULAIRE INTERFÉRANT AVEC LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE. UN POINT SUR LES ANGIO-CÈDÈMES.

Directeur de thèse : Mme Catherine COUDERT

Jury :

Président : Mme Catherine COUDERT	Maître de Conférence UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Membres : Mme Brigitte VENNAT	Professeur des Universités UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Mme Laurence TERRAIL	Professeur des Universités UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne
M. Jean-François SAINT-POL	Pharmacien 03300 Cusset

Remerciements

A ma directrice de thèse, Mme Catherine Coudert,

Je vous adresse un grand merci pour votre encadrement et votre soutien tout au long de ce travail. Je vous suis particulièrement reconnaissant pour votre gentillesse et votre disponibilité malgré toutes vos responsabilités au sein de la faculté et à l'hôpital.

A mon jury de thèse,

Merci d'avoir accepté de siéger à ma soutenance de thèse et merci de l'intérêt que vous portez à ce travail qui, je l'espère, répondra à vos attentes.

A ma famille,

Vous avez toujours su me soutenir moralement au cours de ces six longues années et sans vous je ne serais pas ce que je suis, ni là où j'en suis aujourd'hui. J'adresse donc un immense remerciement à mes parents et Aurélien. J'adresse également mes salutations et remerciements aux autres membres de ma famille (grands-parents, cousins, cousines, oncles et tantes). Je souhaite également rendre hommage à ceux qui nous ont quitté ces dernières années, Papi et Mamie, je pense toujours à vous ...

A mes amis,

Je vous remercie d'avoir été présents durant ces 24 dernières années auprès de moi et je suis très heureux que nous ne nous soyons pas perdus de vue, merci à Guillaume, Amandine, Chloé, Thomas, Marjorie et Thibaut. J'adresse également des remerciements tous particuliers aux camarades avec lesquels j'ai pu tisser des liens d'amitié qui se sont renforcés durant ces six longues années d'études ; un grand merci à Audrey, Tristan, Marine, Mathilde, Elise, Jessica, Wendy et Ophélie. Sans vous ces études auraient été bien longues et moroses !

A la pharmacie Gmyr,

J'adresse mes plus chaleureux remerciements à toute l'équipe de la pharmacie Gmyr, à Mme Gmyr, Frédérique, Delphine, Virginie, Kevin et Alicia. Vous m'avez accompagné durant toutes mes études pharmaceutiques, du stage d'initiation de deuxième année jusqu'à celui de la sixième année. Vous m'avez toujours accueilli dans la bonne humeur et l'esprit d'équipe mais surtout dans le sérieux et le professionnalisme. J'ai beaucoup appris à vos côtés et, pour cela, je ne pourrais jamais assez vous remercier.

A la pharmacie Decloitre,

Merci infiniment pour cet accueil chaleureux dans l'équipe et cette merveilleuse première « vraie » expérience professionnelle. Merci à Mme Decloitre, Sara, Catherine, Marie, Cindy et Vanessa pour l'ambiance, l'entraide et la bonne humeur que vous apportez chaque jour à l'officine. En espérant que la suite de notre collaboration continue aussi bien qu'elle a commencé !

A mes professeurs,

En 6 ans d'études pharmaceutiques, tant de choses que nous avons apprises, retenues et parfois oubliées. Vous nous avez transmis votre savoir et surtout votre passion pour vos matières respectives. Merci pour votre accompagnement pédagogique tout au long de ces années.

Au personnel de la scolarité des études pharmaceutiques,

Un grand merci pour votre disponibilité, votre amabilité et votre sourire à chaque fois que nous avons eu besoin de votre expertise.

Au personnel de la bibliothèque universitaire santé,

Merci à vous d'avoir facilité ce travail de thèse en me donnant les clés d'une recherche efficace par diverses formations et de m'avoir fourni autant d'articles scientifiques que besoin.

Bref, un immense merci à tous ceux qui m'ont accompagné au cours de ma vie !

« Etudie, non pour savoir plus, mais pour savoir mieux »

Sénèque

Table des matières

INTRODUCTION	17
Chapitre I : LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE ALDOSTÉRONÉ	19
I. Historique.....	20
II. Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone	22
A. L'axe Angiotensinogène/Angiotensine II/Récepteur AT1	22
1. L'Angiotensinogène.....	23
2. La Rénine.....	24
3. L'Angiotensine I.....	26
4. L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I	26
5. L'Angiotensine II.....	27
6. Les récepteurs à l'Angiotensine II	35
7. L'Aldostérone	45
8. L'Angiotensine III.....	52
9. L'Angiotensine IV	54
B. L'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas.....	56
1. L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine - 2 (ECA-2).....	56
2. Le récepteur Mas	56
3. L'Angiotensine (1-7).....	57
C. Les éléments du SRAA nouvellement décrits	63
1. La Prorénine	63
2. Récepteur à la (Pro)Rénine	65
3. L'axe Angiotensine A/Alamandine/MrgD	67
4. La Collectrine.....	69
5. L'Angiotensine (1-12).....	69
6. L'Angiotensine (1-9).....	70
7. Petits fragments du SRAA	70

Chapitre II : LES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE	73
I. Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion	75
A. Historique	75
B. Structure chimique des IEC.....	75
C. Mécanisme d'action	76
1. Conséquences de l'inhibition de l'ECA sur les effets de l'Angiotensine II..	77
2. Conséquences de l'inhibition de l'ECA sur les effets de l'Angiotensine (1-7)	78
3. Conséquences de l'inhibition de l'ECA sur le système des Kinines	79
4. Autres mécanismes d'action des IEC	81
D. Efficacité clinique.....	81
1. Dans l'hypertension artérielle.....	81
2. Dans l'insuffisance cardiaque	83
3. Dans la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque	85
4. Dans le post-infarctus du myocarde	86
5. Dans l'insuffisance rénale chronique.....	87
6. Dans les accidents vasculaires cérébraux	88
7. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs	88
E. Propriétés pharmacocinétiques	90
F. Spécialités pharmaceutiques commercialisées en France	90
G. Indications thérapeutiques des IEC	91
H. Posologie et mode d'administration	92
I. Effets indésirables	93
1. Effets indésirables liés à l'inhibition du SRAA.....	94
2. Effets indésirables liés à la potentialisation du SKK.....	96
3. Effets indésirables non spécifiques de la classe	98
J. Interactions médicamenteuses	99
1. Les associations déconseillées.....	99
2. Les associations avec précautions d'emploi	99
3. Les associations à prendre en compte.....	100
K. Contre-indications	100

II. Les Antagonistes des Récepteurs de type 1	103
A. Historique et structure chimique	103
B. Mécanisme d'action	103
C. Efficacité clinique.....	105
1. Dans l'hypertension artérielle.....	105
2. Dans l'insuffisance cardiaque	106
3. Dans la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque	106
4. Dans le post-infarctus du myocarde	106
5. Dans l'insuffisance rénale chronique.....	107
6. Dans les accidents vasculaires cérébraux.....	108
7. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	108
D. Efficacité comparée des IEC et des Sartans.....	108
1. Dans l'hypertension artérielle.....	108
2. Dans l'insuffisance cardiaque	108
3. Dans la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque	109
4. Dans le post-infarctus du myocarde	109
5. Dans l'insuffisance rénale chronique.....	109
E. Propriétés pharmacocinétiques	110
F. Spécialités pharmaceutiques commercialisées en France.....	110
G. Indications thérapeutiques des ARAlI	111
H. Posologie et mode d'administration	111
I. Effets indésirables	112
1. Effets indésirables liés à l'antagonisme des récepteurs AT1.....	112
2. Effets indésirables non spécifiques.....	113
3. Tolérance comparée des IEC et des Sartans.....	113
4. Blocage combiné du Système Rénine-Angiotensine	115
J. Interactions médicamenteuses.....	116
1. Associations déconseillées.....	116
2. Associations avec précautions d'emploi.....	117
3. Associations à prendre en compte	117
K. Contre-indications	117
L. Sartans et défauts de qualité.....	118

III. Les Inhibiteurs Directs de la Rénine.....	121
IV. Avenir des thérapeutiques ciblant le SRAA	123
A. Vers de nouvelles indications	123
1. Cas de la myopathie de Duchenne	123
2. Cas du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	123
3. Cas de la maladie de Parkinson.....	123
4. Cas de la maladie d'Alzheimer	123
5. Cas de la migraine	124
6. Cas de la dépression, de l'anxiété et des troubles de l'humeur.....	124
7. Dans le cadre de l'aide au sevrage.....	125
8. Dans le cadre de l'obésité et du syndrome métabolique.....	125
9. Dans la prévention et le traitement adjuvant du cancer.....	125
B. Vers de nouvelles approches thérapeutiques.....	126
1. Les thérapies antisens.....	126
2. Les inhibiteurs de l'Aminopeptidase A	126
3. L'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas	127
4. Le récepteur AT2.....	128
5. L'immunisation contre l'Angiotensine II et son récepteur	128
6. Le Riligustilide	128
V. Inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine et SARS-CoV-2.....	129
Chapitre III : UN POINT SUR LES ANGIO-ŒDEMES BRADYKINIQUES.....	131
I. Le système Kininogène-Kallicréine-Kinine	132
A. Les Kininogènes	132
1. Le Kininogène de Haut Poids Moléculaire	133
2. Le Kininogène de Bas Poids Moléculaire	133
B. Les Kallicréines.....	133
C. L'inhibiteur de la C1 estérase	134
D. Les kinines.....	135
1. La Bradykinine	136
2. La Des-Arg ⁹ -Bradykinine	137
3. La Kallidine	137
E. Les récepteurs.....	137
1. Les récepteurs B1.....	138

2.	Les récepteurs B2.....	138
F.	Rôles physiopathologiques des kinines.....	140
II.	L'angio-œdème bradykinique.....	149
A.	Définition.....	149
B.	Diagnostic.....	149
C.	Physiopathologie.....	151
1.	Formes héréditaires d'angio-œdèmes.....	151
2.	Formes acquises d'angio-œdèmes.....	152
3.	Formes iatrogènes d'angio-œdèmes.....	152
III.	Principes actifs pourvoyeurs d'angio-œdèmes.....	153
A.	Les Inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine.....	153
B.	Les inhibiteurs de la DPP IV.....	154
C.	Sacubitril/Valsartan ENTRESTO®.....	154
D.	Les inhibiteurs de mTOR.....	155
E.	Le Racécadotril.....	155
F.	Alteplase.....	155
G.	Estramustine.....	156
H.	Œstrogènes et anti-androgènes.....	156
I.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	157
J.	Dextrans.....	157
IV.	Prise en charge des angio-œdèmes bradykiniques.....	158
A.	Présentations des traitements spécifiques disponibles.....	158
1.	L'Acide Tranexamique.....	158
2.	L'Icatibant.....	159
3.	Les concentrés de C1 inhibiteur.....	160
B.	Stratégies thérapeutiques.....	161
1.	Traitements symptomatiques.....	161
2.	Traitement des angio-œdèmes médicamenteux.....	161
3.	Présentation d'un cas clinique.....	163
	CONCLUSION.....	165
	Références bibliographiques.....	168

Liste des figures

Figure 1 : Cascades enzymatiques des Systèmes Rénine-Angiotensine.....	22
Figure 2 : Protéine et peptide de l'Angiotensinogène humain.....	23
Figure 3 : Conversion de l'Angiotensinogène en Angiotensine I puis en Angiotensine II.	26
Figure 4 : Modifications du DFG par l'Angiotensine II.	28
Figure 5 : Effets de l'Angiotensine II sur la réabsorption de sodium.....	29
Figure 6 : Effets presseurs de l'Angiotensine II.....	30
Figure 7 : Inflammation et remodelage vasculaire induits par l'Angiotensine II.....	32
Figure 8 : Implication de l'Angiotensine II dans le phénomène d'athérogenèse.	33
Figure 9 : Rôles de l'Angiotensine II dans les maladies cardiovasculaires.....	34
Figure 10 : Angiotensine II et fibrose rénale.....	35
Figure 11 : Voies de signalisation intracellulaire induites par le récepteur AT1.	37
Figure 12 : Voies de signalisation médiée par le récepteur AT2.....	38
Figure 13 : Régulation des principaux transporteurs de sodium l'Angiotensine II.....	39
Figure 14 : Mécanismes de néphroprotection par le récepteur AT2.	40
Figure 15 : Mécanismes de cardioprotection induits par le récepteur AT2.....	42
Figure 16 : Actions des agonistes du récepteur AT2 dans les accidents ischémiques.	43
Figure 17 : Modification de la signalisation GABAergique par le récepteur AT2.	44
Figure 18 : Actions médiées par le récepteur AT2 à l'Angiotensine II.....	45
Figure 19 : Synthèse de l'Aldostérone et du cortisol.....	46
Figure 20 : Actions génomiques de l'Aldostérone.....	48
Figure 21 : Actions rénales et cardiovasculaires de l'Aldostérone.....	49
Figure 22 : Effets de l'Aldostérone sur le canal ENaC au cours du temps.....	51
Figure 23 : Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone classique.....	52
Figure 24 : Voies métaboliques de l'Angiotensine II et l'Angiotensine III.	52
Figure 25 : Mécanismes d'action possible de l'Angiotensine IV par l'IRAP.....	54
Figure 26 : Effets de l'Angiotensine (1-7) sur la physiopathologie de l'athérosclérose	60
Figure 27 : Effets protecteurs de l'Angiotensine (1-7) sur le diabète.....	62
Figure 28 : Actions de l'Angiotensine II et de l'Angiotensine (1-7).....	63
Figure 29 : Activation protéolytique et non protéolytique de la Prorénine.....	64

Figure 30 : Voies de signalisation du récepteur à la (Pro)Rénine.	65
Figure 31 : Séquences d'acides aminés de l'Angiotensine II, de l'Angiotensine III, de l'Angiotensine IV, de l'Angiotensine A, de l'Angiotensine 1-7 et de l'Alamandine.....	67
Figure 32 : Angiotensinogène, Angiotensines et leurs métabolites.	71
Figure 33 : Actions des composants du Systèmes Rénine-Angiotensine, d'après Chappell. ..	72
Figure 34 : Structure des différents IEC.	76
Figure 35 : Mécanisme d'action des IEC.	76
Figure 36 : Rôles de l'ECA et de la Néprilysine dans la régulation de la pression artérielle....	79
Figure 37 : Régulation de la pression artérielle par le SRAA.....	82
Figure 38 : Physiopathologie de la toux induite par les IEC.	96
Figure 39 : Structure des différents ARAlI.....	103
Figure 40 : Mécanisme d'action des ARAlI.....	104
Figure 41 : Principales propriétés pharmacodynamiques des ARAlI.	105
Figure 42 : Profils d'efficacité-tolérabilité des différents anti-hypertenseurs	114
Figure 43 : Structure de l'hémifumarate d'Aliskiren.....	121
Figure 44 : Le Système Rénine Angiotensine cérébral.....	127
Figure 45 : Interaction entre le coronavirus de type 2 du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SARS-CoV-2) et le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.....	129
Figure 46 : Kininogènes de haut et de bas poids moléculaire : domaines structuraux.....	133
Figure 47 : Le phase de contact de la coagulation et le système Kallibréine-Kinine dans le compartiment intravasculaire et la paroi vasculaire.	134
Figure 48 : Schéma général du rôle du C1-inhibiteur dans les différents systèmes.....	135
Figure 49 : Catabolisme plasmatique de la Bradykinine et de la Des-Arg9-Bradykinine.....	136
Figure 50 : Signalisation intracellulaire du Système Kinine-Kallicréine.	138
Figure 51 : Transduction des signaux par le récepteur B2.....	139
Figure 52 : Effets de la Bradykinine dans différents états physiopathologiques.....	140
Figure 53 : Effets des facteurs de relaxation de l'endothélium.	141
Figure 54 : Action de la Bradykinine sur les vaisseaux pré-capillaires.....	144
Figure 55 : Action de la Bradykinine sur les vaisseaux post-capillaires.	144
Figure 56 : Rôle du Système Kallibréine-Kinine dans l'absorption du glucose.	146
Figure 57 : Génération de douleur aiguë et sensibilisation thermique.	147
Figure 58 : Classification des angio-œdèmes bradykiniques.	149

Figure 59 : Illustrations des manifestations cliniques de l'angio-œdème	150
Figure 60 : Molécule d'Acide Tranexamique.	158
Figure 61 : Molécule d'acétate d'Icatibant.	159
Figure 62 : Présentation du FIRAZYR®	159
Figure 63 : Présentation du CINRYZE® et du BERINERT®	160

Liste des tableaux

Tableau I : Principales propriétés pharmacocinétiques des IEC commercialisés en France... 90	90
Tableau II : Liste des IEC commercialisés en France au 31/12/2020..... 91	91
Tableau III : Indications des différents IEC commercialisés..... 92	92
Tableau IV : Doses quotidiennes recommandées par IEC adaptées à la fonction rénale. 93	93
Tableau V : Principales propriétés pharmacocinétiques des ARAll..... 110	110
Tableau VI : Liste des Sartans commercialisés en France au 31/12/2020. 110	110
Tableau VII : Indications des différents Sartans commercialisés. 111	111
Tableau VIII : Effets indésirables par classe versus placebo..... 115	115
Tableau IX : Comparatif des différentes classes d'antihypertenseurs versus placebo. 119	119
Tableau X : Résumé des propriétés des récepteurs B1 et B2 des kinines. 137	137
Tableau XI : Bilan biologique des différents composants du complément et du C1-INH dans les angio-œdèmes héréditaires et acquis..... 151	151
Tableau XII : Interactions pourvoyeuses d'angio-œdèmes. 157	157

Liste des abréviations

- Ac-SDKP** : N-acétyl-séryl-aspartyl-lysyl-proline
- ACTH** : AdrenoCorticoTrophic Hormone (hormone adrénocorticotrope)
- AIT** : Accident Ischémique Transitoire
- AMPc** : Adénosine MonoPhosphate cyclique
- APA/APN/APP** : Aminopeptidase A/N/P
- Akt** : AK Transforming ou Protéine Kinase B
- AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ARAI** : Antagonistes des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- COX** : Cyclo-Oxygénase
- CPN** : Carboxypeptidase N
- CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- CREAK** : Centre national de référence des angioœdèmes à kinines
- CTGF** : Connective Tissue Growth Factor (facteur de croissance du tissu conjonctif)
- CVLM** : Caudal Ventrolateral Medulla (région bulbaire caudale ventrolatérale)
- CYP** : Cytochrome P450
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- DPP IV** : Dipeptidyl peptidase IV
- ECA** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I
- EGF** : Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique)
- ENaC** : Epithelial Na Channel (canal sodique sensible à l'Amiloride)
- eNOS** : NO synthase endothéliale
- ERK** : Extracellular signal-regulated kinases (kinases régulées par un signal extracellulaire)
- EROs** : Espèces Réactives de l'Oxygène
- FNA** : Facteur Natriurétique Auriculaire
- FGF** : Fibroblast Growth Factor (facteur de croissance des fibroblastes)
- GLUT** : Glucose Transporter (transporteur au glucose)

GMPC : Guanosine MonoPhosphate cyclique

HGF : Hepatocyte Growth Factor (facteur de croissance des hépatocytes)

HTA : HyperTension Artérielle

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule (molécule d'adhésion intercellulaire)

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I

IFN : Interféron

IL : InterLeukine

iNOS : NO synthase inductible

IRAP : Insulin-Regulated membrane AminoPeptidase (Aminopeptidase membranaire régulée par l'insuline)

KBPM : Kininogène de Bas Poids Moléculaire

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)

LOX : Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (récepteur aux lipoprotéines de basse densité oxydées de type lectine)

MAP(K) : Mitogen-Activated Protein Kinase (protéine kinase activée par un mitogène)

MCP : Monocyte Chemoattractant Protein 1 (protéine chimioattractante des monocytes)

mmHg : millimètre de mercure

MMP : Matrix Metalloproteinase (métalloprotéase matricielle)

MR : Mineralocorticoid Receptor (récepteur aux minéralocorticoïdes)

MrgD : Mas-related G-protein-coupled receptor member D

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin (cible de la rapamycine chez les mammifères)

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

Na⁺/K⁺-ATPase : pompe sodium/potassium adénosine triphosphatase

NEP : Néprilysine

NFκB : Nuclear Factor-κB (facteur nucléaire κB)

NHE : Na⁺/H⁺ exchanger (échangeur Na⁺/H⁺)

NO : Monoxyde d'Azote

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PKA/C/G : Protéine kinase A/C/G

(P)RR : Récepteur à la Pro-rénine-Rénine ou (Pro)Rénine

ROMK : Renal Outer Medullary Potassium channel (canal potassique médullaire externe rénal)

RVLM : Rostral ventrolateral medulla (région bulbaire rostrale ventrolatérale)

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère)

SARTAN : Antagoniste des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II

SKK : Système Kinines-Kallicréine

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TIMP : Tissue Inhibitors of MetalloProteinases (inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases)

TGF- β : Transforming Growth Factor β (facteur de croissance transformant β)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α (facteur tumoral nécrosant α)

t-PA : tissu Plasminogen Activator (activateur tissulaire du plasminogène)

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule (molécule d'adhésion aux cellules vasculaires)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

➤ Acides aminés :

Ala : Alanine

Gly : Glycine

Pro : Proline

Arg : Arginine

His : Histidine

Ser : Sérine

Asn : Asparagine

Ile : Isoleucine

Thr : Thréonine

Asp : Acide Aspartique

Leu : Leucine

Try : Tryptophane

Cys : Cystéine

Lys : Lysine

Tyr : Tyrosine

Gln : Glutamine

Meth : Méthionine

Val : Valine

Glu : Acide Glutamique

Phe : Phénylalanine

INTRODUCTION

Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) est un ensemble complexe de peptides et d'enzymes intervenant dans la physiopathologie cardiovasculaire. Au cours des dernières décennies, les travaux de nombreuses équipes de Recherches ont permis de caractériser ce système et d'en définir les bases physiopathologiques. Le SRAA s'est alors avéré être l'un des principaux facteurs régulateurs de l'équilibre hydroélectrolytique et de la pression artérielle. Ce système est également impliqué dans la genèse de nombreuses pathologies cardiovasculaires notamment l'hypertension artérielle (HTA), le remodelage cardiovasculaire, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale. Aujourd'hui, la découverte de traitements pour la plupart des affections dans lesquelles le SRAA est impliqué. De nouvelles voies de signalisation rendent ce système beaucoup plus complexe que la simple cascade enzymatique menant à la biosynthèse de l'Angiotensine et de l'Aldostérone.

En France, les maladies cardiovasculaires ont longtemps été la principale cause de mortalité. Cependant, depuis quelques années, ces pathologies ont rétrogradé au deuxième rang après les cancers, du fait de la multiplication des campagnes de prévention et de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (1). En effet, outre les mesures hygiéno-diététiques, les Inhibiteurs du SRAA tels les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les Antagonistes des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II (ARAI ou Sartans) comptent parmi les classes médicamenteuses les plus prescrites dans le traitement des maladies cardiovasculaires aux côtés des diurétiques, des inhibiteurs calciques et des Bêta-bloquants. Ainsi, les IEC et les Sartans représentent à eux seuls 70% des prescriptions permettant de lutter contre l'hypertension artérielle (2).

Malgré une efficacité thérapeutique reconnue et une tolérance clinique très favorable, les inhibiteurs du SRAA sont associés à certains effets indésirables à savoir hypotension, hyperkaliémie, insuffisance rénale. Mais l'effet le plus caractéristique est l'angio-œdème. Très rare mais potentiellement fatal, il représente une urgence thérapeutique dont le traitement bien que codifié internationalement reste assez empirique surtout pour les angio-œdèmes d'origine médicamenteuse.

Dans le cadre de ce travail, nous rappellerons dans un premier temps la physiopathologie du SRAA et les nouvelles avancées dans la compréhension de son fonctionnement.

Nous aborderons ensuite l'étude des inhibiteurs du SRAA utilisés en thérapeutique cardiovasculaire, notamment les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion et les Antagonistes des Récepteurs AT1. Nous détaillerons leurs caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ainsi que leurs effets indésirables, leurs précautions d'emplois et leur place dans l'arsenal thérapeutique des pathologies cardiovasculaires.

Dans la dernière partie de notre travail nous ferons le point sur les angio-œdèmes liés à la prise de ces inhibiteurs du SRAA. Nous rappellerons notamment les mécanismes de leur survenue et les modalités de leur prise en charge.

**Chapitre I : LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE
ALDOSTÉRONE**

I. Historique

En 1898, le physiologiste finlandais **R. Tigerstedt** suggère que **le rein peut contrôler la pression artérielle** (3). Tigerstedt et Bergman mirent en évidence une **élévation marquée et prolongée de la pression artérielle** après injection d'extraits aqueux salins de rein chez des lapins. Tigerstedt détermina alors qu'une substance, qu'il nomma « **renin** », régula la pression artérielle. Il émit l'hypothèse qu'elle pouvait agir sur le **tonus des muscles lisses vasculaires** et qu'elle jouerait un rôle dans **l'hypertrophie cardiaque** observée dans de nombreuses pathologies rénales.

Par la suite, l'anatomopathologiste **H. Goldblatt** constata un **rétrécissement caractéristique des vaisseaux sanguins rénaux** chez les patients décédés d'hypertension artérielle. Ce n'est qu'en 1934 qu'il parvint à générer un modèle d'hypertension artérielle expérimentale et put démontrer que **l'ischémie du rein provoquée par la constriction de l'artère rénale génère une hypertension marquée**. Goldblatt suggéra alors que l'hypertension pouvait être due au **relargage par le rein d'une substance aux propriétés hypertensives**. Il a alors repris l'hypothèse de Tigerstedt et Bergman selon laquelle il existerait une protéine soluble, la Rénine, capable d'augmenter la pression artérielle.

Dans les années qui suivirent, on découvrit que la Rénine n'est pas vasoconstrictrice par elle-même mais qu'il s'agit d'une **enzyme** qui clive un zymogène plasmatique pour générer une **substance vasopressive**. Ce substrat, qui sera nommé **Angiotensinogène** ultérieurement, fut découvert en 1940 par deux équipes de recherche indépendantes, l'une aux Etats-Unis qui nomma la substance « **angiotonine** » et l'autre en Argentine qui la nomma « **hypertensine** » (4). Le terme « **Angiotensine** » résulte d'un compromis entre les deux équipes et fut officiellement reconnu en 1958.

En 1956, Elliot et Perat découvrent **l'Angiotensine I**. La même année, **Skeggs** parvient à isoler deux types d'Angiotensine qui ne diffèrent l'une de l'autre que par **deux acides aminés en position C-terminale** : **l'Angiotensine I, décapeptide inactif**, et **l'Angiotensine II, octapeptide aux propriétés vasoconstrictrices**. Il décrit partiellement une enzyme capable de convertir l'Angiotensine I en Angiotensine II qu'il nomme **Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I (ECA)**. Sa découverte a ouvert les portes aux recherches sur les **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion**. Skeggs fut l'un des chercheurs qui contribuera de façon déterminante au décryptage de ce qui sera désormais appelé le « **Système Rénine-Angiotensine** ».

En 1970, Yang et Erdös découvrent que la **Bradykinine**, peptide vasodilatateur, est inactivée par une enzyme, la dipeptidyl carboxypeptidase, présente dans le plasma et les cellules endothéliales, identique à l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I décrite par Skeggs. Ainsi, la même enzyme active à la fois un système vasoconstricteur via la génération d'Angiotensine II et inactive un système vasodilatateur, le Système Kinine-Kallicréine.

En 1958, les travaux de **Gross** qui montrent un **lien entre le métabolisme hydrosodé et la production d'Aldostérone** rejoignent ceux de Davis dans les années 1960 qui avaient montré que l'injection d'un facteur humoral, identifié plus tard comme étant l'Angiotensine

II, stimulait la production d'Aldostérone par le cortex surrénalien. Ainsi, le Système Rénine Angiotensine s'enrichit d'une nouvelle entité, **l'Aldostérone** (découverte en 1953), et dévient le « **Système Rénine Angiotensine Aldostérone** » dont le rôle dans **l'homéostasie hydrosodée** apparaît déterminant. Dans son analyse quantitative de la circulation, Guyton donne au Système Rénine Angiotensine Aldostérone un **rôle clé dans l'hémodynamique cardiovasculaire**. Au début des années 1970, l'équipe de Laragh montre que le SRAA est un élément clé de la **régulation de la pression artérielle et du bilan hydrosodé**.

Parallèlement aux avancées dans la compréhension de la physiopathologie du SRAA, des **thérapeutiques inhibitrices** de ce système ont vu le jour pour contrecarrer ses effets délétères sur l'hémodynamique et l'homéostasie hydroélectrolytique. Sont alors apparus successivement les **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion**, les **Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II** puis enfin les **inhibiteurs directs de la Rénine**.

Longtemps considéré comme un simple système endocrinien permettant la synthèse d'Angiotensine II et aboutissant au maintien de l'hémodynamique, le **SRAA s'est profondément complexifié** ces dernières années. En effet, les découvertes récentes ont permis de mettre au jour de nouvelles fonctions dès lors inconnues (5). On sait aujourd'hui que le SRAA est un système constitué de peptides et d'enzymes situés dans pratiquement tout l'organisme et dont les **implications physiologiques sont très nombreuses** ; que ce soit au cours de phénomènes rénaux, cardiovasculaires, pancréatiques, surrénaliens, neurocognitifs, hypophysaires, dans le vieillissement, l'inflammation, le système immunitaire ou encore la reproduction (6). Les découvertes successives au cours de ces vingt-cinq dernières années ont mené à une différenciation entre le **Système Rénine Angiotensine « classique » et « non classique »**, tous deux ayant des **fonctions biologiques contraires mais qui s'équilibrent**.

L'Histoire du Système Rénine Angiotensine Aldostérone est bien plus ancienne que sa caractérisation au cours du XX^{ème} siècle. Corvol et Elghazi suggèrent que ce système pourrait avoir été opérationnel très tôt dans l'évolution des vertébrés (3). En effet, le passage de la vie aquatique à la vie terrestre a requis le développement de puissants mécanismes de rétention de l'eau et du sel. En outre **la construction d'un système Rénine Angiotensine Aldostérone fonctionnel peut avoir été un élément essentiel de l'adaptation à la vie terrestre** il y a 395 à 360 millions d'années. Les différents composants du SRAA proviennent de **gènes ancestraux** conservés au cours de l'évolution et on constate en effet que l'Angiotensine II exerce les mêmes fonctions chez toutes les espèces de vertébrés étudiées.

En résumé, le décryptage progressif du Système Rénine Angiotensine Aldostérone, bien que toujours inachevé aujourd'hui, constitue par ses retombées thérapeutiques **une des grandes avancées de la médecine moderne**. Aujourd'hui encore, de nombreuses équipes de recherche à travers le monde étudient ce système et tentent de développer des thérapeutiques innovantes. Régulièrement, de nouvelles avancées scientifiques repoussent la compréhension que l'on avait jusque-là de ce système, sur ses composants, ses effets physiologiques et physiopathologiques et ses mécanismes de régulation. Bien d'autres découvertes sont encore à prévoir pour les années à venir.

II. Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Le **système Rénine Angiotensine Aldostérone** est un **ensemble complexe de peptides, d'enzymes et de récepteurs**. L'activation de ce système endocrine induit d'une part une réponse hémodynamique immédiate permettant la **régulation de la pression artérielle, de la fonction rénale et de l'homéostasie hydrosodée**, et d'autre part une réponse métabolique à long terme aboutissant à un **remodelage tissulaire** fortement impliqué dans certaines **pathologies cardiovasculaires** (hypertension artérielle, infarctus du myocarde (IDM), insuffisance cardiaque).

Toutefois, parler « du » Système Rénine Angiotensine est aujourd'hui désuet. En effet, les récentes avancées dans la compréhension de ce système ont montré l'existence de processus impliquant de nouveaux intermédiaires et aboutissant non seulement à une **contre-régulation des effets de l'Angiotensine II** mais aussi à des phénomènes physiopathologiques propres. Aujourd'hui, on devrait plutôt parler « des » **systèmes Rénine Angiotensine**, où l'on différencie la **cascade Rénine/Angiotensine II/Récepteur AT1** dite classique et la **cascade ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas** dite non classique (7) (figure 1).

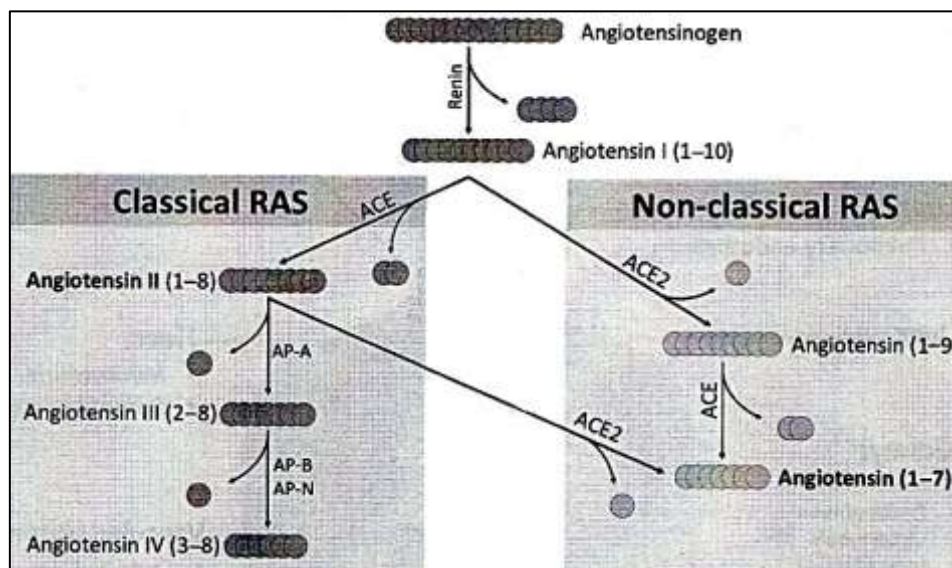


Figure 1 : Cascades enzymatiques des Systèmes Rénine-Angiotensine (7).

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, AP-A/B/N : Aminopeptidase A/B/N, RAS : Système Rénine Angiotensine.

A. L'axe Angiotensinogène/Angiotensine II/Récepteur AT1

L'activation du Système Rénine Angiotensine dit « classique » conduit à la **formation d'Angiotensine II** qui, en se liant à ses récepteurs spécifiques, déclenche de **nombreuses actions biologiques affectant l'ensemble de l'organisme**, notamment au niveau des **reins**, du **cerveau**, du **cœur** et des **vaisseaux sanguins**. L'**homéostasie circulatoire**, assurée en partie par le Système Rénine Angiotensine, a pour rôle de garantir les volumes liquidiens corporels (notamment plasmatiques) et l'homéostasie hydroélectrolytique. Cependant, son activation anormale ou pathologique contribue au développement de l'**hypertension**, de l'**hypertrophie cardiaque**, de l'**insuffisance cardiaque** et intervient dans le mécanisme d'**athérogenèse**.

1. L'Angiotensinogène

L'Angiotensinogène est une **glycoprotéine synthétisée par le foie appartenant** à la superfamille des **Serpines A8** (8). Il est le **peptide précurseur inactif de l'Angiotensine I** mais aussi de l'ensemble des Angiotensines par action protéolytique de la Rénine. La séquence contenant le décapeptide de l'Angiotensine I se situe dans la **partie N-terminale** de l'Angiotensinogène (9) dont la structure est détaillée par la figure 2.

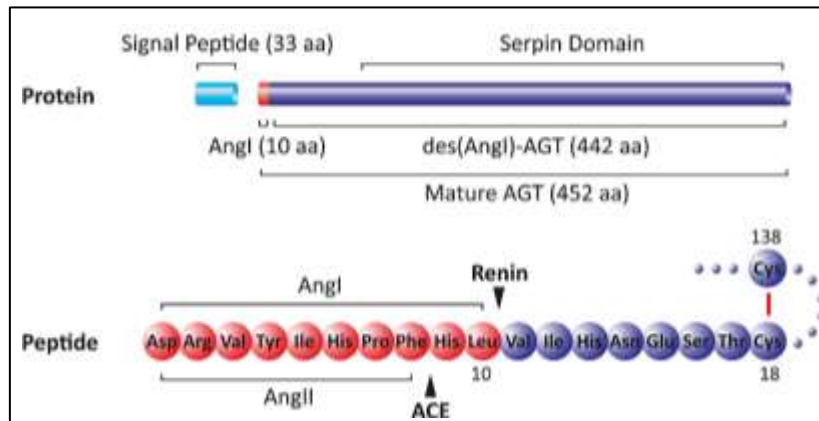


Figure 2 : Protéine et peptide de l'Angiotensinogène humain (10).

AA : acides aminés, ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, AGT : Angiotensinogène, Ang : Angiotensine.

L'Angiotensinogène existe sous deux formes, **réduite ou oxydée**, en proportion 40:60. Un changement conformationnel de la forme réduite permet de libérer l'accès au site de clivage par la Rénine, dont **l'activité protéolytique est quatre fois plus importante pour la forme oxydée** que pour la forme réduite (9). Ainsi, la modulation de l'oxydation de l'Angiotensinogène représente un mécanisme de régulation de la pression artérielle. En outre, la diminution du rapport Angiotensinogène réduit/oxydé (30:70) au cours de la grossesse pourrait expliquer **l'hypertension artérielle impliquée dans la pré-éclampsie** (11).

Bien que les concentrations en Angiotensinogène soient relativement stables, sa synthèse peut être régulée par certaines hormones. Sa concentration est **augmentée par les glucocorticoïdes** (12) (hypercorticisme, corticothérapie, ...), les **œstrogènes** (contraception, grossesse, ...), **l'inflammation** (Interleukine 6 (IL-6)) (13), **l'Angiotensine II** et les **hormones thyroïdiennes** (6,8). A l'inverse, sa concentration est **diminuée par l'insuffisance cardiaque** ou **l'insuffisance hépatocellulaire** (14).

Il existe également une **synthèse tissulaire locale d'Angiotensinogène indépendante du SRAA circulant** régulée notamment par les **cytokines pro-inflammatoires** (*Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), IL-6, ...) au niveau du rein, du cerveau, du cœur, de l'endothélium vasculaire, du tissu adipeux, du système digestif, de la surrénale, des poumons, de la rate et des ovaires (7,8,15). A part les hépatocytes, **seuls les adipocytes sont capables d'avoir un impact fort sur la concentration en Angiotensinogène** (augmentation des taux en situation d'obésité) (9,10).

Ainsi, toute modification des concentrations en Angiotensinogène sera à l'origine d'une modification des concentrations en Angiotensine I et II et modulera à termes la pression artérielle et la volémie.

2. La Rénine

La **Rénine** est une **enzyme protéolytique ayant un rôle primordial** puisqu'elle permet d'initier la première réaction du Système Rénine Angiotensine Aldostérone.

a. Synthèse de la Rénine

La Rénine est une **glycoprotéine** de la **famille des Aspartylprotéases**. Elle est produite par les **cellules de l'appareil juxtaglomérulaire** situées dans la média de l'artériole rénale afférente. Elle comprend deux sous-unités formant une profonde **poche contenant le site actif** de l'enzyme. Contrairement aux autres protéases aspartiques, le **substrat unique et spécifique de la Rénine est l'Angiotensinogène**.

La Rénine est d'abord synthétisée sous forme d'un précurseur, la **Préprorénine**, qui est ensuite clivée en **Prorénine** dans le réticulum endoplasmique des cellules juxtaglomérulaires. La Prorénine est ensuite transférée dans l'appareil de Golgi puis dans les granules de sécrétion où se fera sa maturation en **Rénine active** (16). La Rénine est principalement sécrétée sous forme de **Prorénine inactive (90 %)** et peu sous forme de **Rénine active (10 %)**.

b. Régulation de la libération de Rénine

Physiologiquement, la concentration plasmatique en Rénine est de l'ordre du picomole/L mais peut varier d'un facteur 100 à 1000. **Les facteurs régulant l'expression et la sécrétion de Rénine vont avoir une influence significative sur la synthèse d'Angiotensine I, puis d'Angiotensine II, et par conséquent sur l'activité globale du SRAA.**

La libération de Rénine par les cellules juxtaglomérulaires est multifactorielle (7,8) :

- **Régulation paracrine par la macula densa** : En réponse à une diminution du débit urinaire des ions chlorure, les cellules de la macula densa vont déclencher la libération de Rénine par stimulation paracrine des cellules juxtaglomérulaires. A l'inverse, une augmentation des ions chlorure en inhibera la sécrétion.
- **Stimulation des barorécepteurs intra-rénaux dans la partie terminale de l'artériole afférente du glomérule** : En réponse à la diminution de la pression de perfusion rénale entraînant une diminution des contraintes tensionnelles (déformation et étirement des cellules myoépithélioïdes), la libération de Rénine va augmenter. A l'inverse, l'augmentation de la pression de perfusion rénale induit une diminution de la libération de Rénine (17).
- **Stimulation par le système nerveux sympathique** : L'activation des récepteurs β_1 -adrénergiques situés sur les cellules juxtaglomérulaires va stimuler la sécrétion de Rénine (l'administration de β -bloquants en diminue la sécrétion). Des récepteurs α -adrénergiques sont aussi présents sur ces cellules et leur stimulation va diminuer la sécrétion de Rénine. En raison du rôle majeur des barorécepteurs et de la macula densa, la stimulation adrénergique ne serait qu'une voie de modulation plutôt qu'une voie majeure de régulation de la sécrétion de Rénine.

- **Activation des récepteurs AT1 par l'Angiotensine II** : L'activation des récepteurs AT1 sur les cellules juxtaglomérulaires inhibe la libération de Rénine (17). L'existence de cette boucle de rétrocontrôle négatif a récemment été remise en cause (18).
- **« Paradoxe du calcium »** : Habituellement, une augmentation du taux de calcium déclenche l'exocytose des granules de sécrétion. Or dans les cellules juxtaglomérulaires, un taux élevé de calcium libre intracellulaire inhibe l'exocytose, c'est une caractéristique spécifique à la libération de Rénine (19).
- **Production de prostaglandines** : Excrétées en quantité par le rein, les prostaglandines stimulent la sécrétion de Rénine (19).
- **Hyperpolarisation des cellules juxtaglomérulaires** : L'exocytose des granules contenant la Rénine est dépendante de l'état de polarisation de la membrane des cellules juxtaglomérulaires. L'hyperpolarisation de la membrane induit la libération de Rénine tandis que la dépolarisation l'inhibe (20). Les taux de sodium (hyponatrémie) et de potassium (hyperkaliémie) régulent donc la sécrétion de Rénine.

Une diminution chronique de la pression de perfusion rénale, une stimulation sympathique prolongée ou une hyponatrémie à long terme provoquent une **augmentation du nombre de cellules productrices de Rénine** avec implication des cellules interstitielles, mésangiales, glomérulaires et endothéliales le long de l'artériole efférente, par un probable mécanisme de dédifférenciation cellulaire (8).

c. Mécanisme d'action de la Rénine

La **Rénine catalyse la première réaction du SRAA** en synthétisant l'Angiotensine I à partir de l'Angiotensinogène. Cette étape est la **réaction limitante** mais aussi la plus lente de ce système enzymatique. En effet, la présence en excès de l'Angiotensinogène dans le sérum et la présence de l'ECA dans de nombreux tissus font de la concentration en Rénine un élément clé de la régulation du taux d'Angiotensine II (8). Cette activité catalytique serait amplifiée par la liaison de la Rénine à son **récepteur (Pro)Rénine ((P)RR)**, récemment mis en évidence.

Un résidu peptidique de 7 acides aminés de la partie N-terminale de l'Angiotensinogène se fixe dans la poche de la Rénine où se trouve son site actif qui permet de catalyser **l'hydrolyse de la liaison peptidique Leu¹⁰-Val¹¹**, provoquant ainsi la libération d'un **décapeptide : l'Angiotensine I**.

Le produit de dégradation de l'Angiotensinogène, le **Des-(Angiotensine I)-Angiotensinogène**, qui représente toute de même 98% de la molécule, n'a pas encore montré d'activité biologique mais pourrait être impliqué dans **l'inhibition de l'angiogénèse** (du fait de son analogie structurale avec les serines protéases) (21), dans la **stabilisation de la barrière hématoencéphalique** (21), dans la **fonction rénale**, dans **l'expansion du tissu adipeux** et dans la **stéatose hépatique** (9).

3. L'Angiotensine I

L'Angiotensine I est un **décapeptide non vasoactif** issu du clivage des dix derniers acides aminés de l'Angiotensinogène par la Rénine. Cette Angiotensine ne représente qu'un intermédiaire de synthèse de l'Angiotensine II, comme illustré par la figure 3, sans aucune action physiologique démontrée. L'Angiotensine I est clivée par l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I en Angiotensine II.

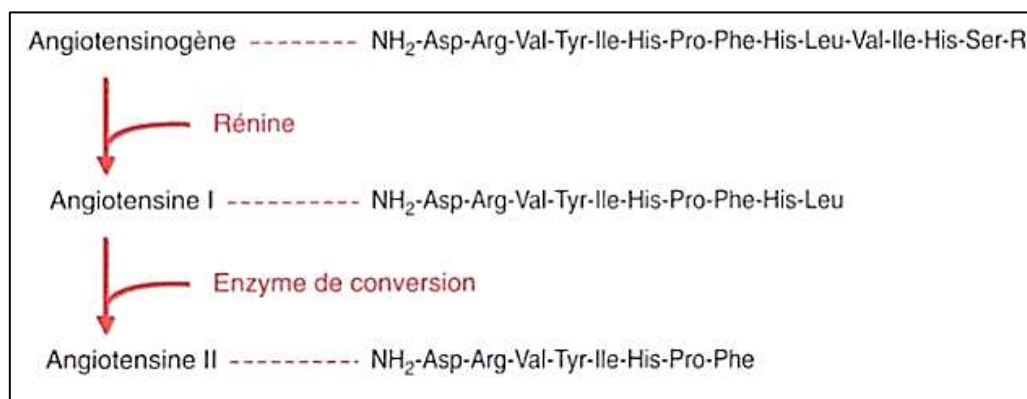


Figure 3 : Conversion de l'Angiotensinogène en Angiotensine I puis en Angiotensine II (22).

4. L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I

a. Structure de l'ECA

L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I est une **métalloprotéase à Zinc** dont les domaines N et C-terminaux, très similaires, possèdent chacun un site actif (dipeptidyl-carboxypeptidase). Il existe **deux isoformes** d'ECA, l'une somatique et l'autre testiculaire, générées par épissage alternatif du gène *ACE* (23).

Pour avoir une activité catalytique, l'ECA doit se coupler avec un cofacteur, le **Zinc**. De plus, l'activité des domaines N et C-terminaux est dépendante des ions chlorure (24).

L'ECA somatique est une **ectoenzyme transmembranaire** ancrée dans la membrane des cellules endothéliales (7), principalement au niveau de l'**endothélium capillaire pulmonaire**, là où la majeure partie de l'Angiotensine II est synthétisée, mais aussi au niveau des endothéliums cérébraux, au niveau cardiaque, rénal (tubule proximal), intestinal (microvillosités, bordure en brosse), placentaire et au niveau de cellules immunitaires (7,8). L'ECA peut être libérée de son domaine transmembranaire par action d'une sécrétase (shedase) mais cette forme soluble ne produit qu'une part mineure de l'Angiotensine II (25).

L'ECA testiculaire, présente dans le sperme, est identique au domaine C-terminal de l'ECA somatique. Elle intervient dans la **fertilité masculine** (différenciation des cellules germinales mâles) mais les mécanismes sous-jacents ne sont cependant pas encore élucidés. La délétion de son gène chez la souris a montré une altération de la fertilité (26). A noter que **l'administration d'IEC n'affecte pas la fertilité des patients**.

Dans la suite de ce document, l'emploi du terme « ECA » sans autre précision sous-entendra l'ECA somatique qui intervient dans la physiopathologie cardiovasculaire.

b. Activité de l'ECA

L'ECA catalyse l'hydrolyse du dipeptide C-terminal (His-Leu) de l'Angiotensine I libérant ainsi un **octapeptide vasoactif : l'Angiotensine II** (27). Cette réaction est rapide et non limitante dans la cascade du Système Rénine Angiotensine. C'est aussi l'ECA qui permet la **synthèse d'Angiotensine (1-7) à partir de l'Angiotensine (1-9)**.

Cette activité enzymatique fait de l'ECA une **cible privilégiée des thérapeutiques** contre l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et la néphropathie diabétique et a conduit au développement des **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)**.

Contrairement à la Rénine, l'ECA n'est pas spécifique du SRAA et possède divers substrats peptidiques. En effet, elle permet aussi de **dégrader la Bradykinine** (peptide vasodilatateur) en Bradykinine (1-7) (métabolite inactif), la **Substance P** et le **tétrapeptide N-Acétyl-Séryl-Aspartyl-Lysyl-Proline (Ac-SDKP)** en métabolites inactifs (15).

L'étude approfondie des fonctions de l'ECA a permis de découvrir que cette enzyme intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques comme **l'hématopoïèse**, le **traitement des peptides majeurs d'histocompatibilité de classe I**, la **résistance aux tumeurs** et aux **infections** et le **développement normal des reins** (8). De plus, des taux réduits en ECA ont été rapportés lors d'études de certains troubles neuropsychiatriques, notamment la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer (28), l'impact réel dans la physiopathologie de ces maladies reste encore à préciser.

5. L'Angiotensine II

a. Synthèse et structure de l'Angiotensine II

L'Angiotensine II est un **octapeptide** issu de l'hydrolyse de l'Angiotensine I par l'ECA. Elle peut se lier à deux types de récepteurs, les **récepteurs à l'Angiotensine II de type 1 (AT1)** et les **récepteurs à l'Angiotensine II de type 2 (AT2)**.

Contrairement à la Rénine et à l'Angiotensinogène dont les demi-vies plasmatiques sont relativement longues, celle de l'Angiotensine II est très courte (29). En effet, elle est dégradée en quelques secondes par des protéases spécifiques en plusieurs métabolites actifs : l'Angiotensine III, l'Angiotensine IV et l'Angiotensine (1-7).

Il existe plusieurs **voies de production de l'Angiotensine II indépendantes de l'ECA** au niveau tissulaire, notamment par la Chymase, la Kallicréine, la Cathepsine G et l'Elastase-2, toutes impliquées dans le remodelage structurel du système cardiovasculaire. Elucider ces mécanismes pourrait permettre de développer de nouvelles molécules capables d'inhiber à long terme la synthèse locale d'Angiotensine II et donc potentiellement devenir un moyen de prévention du remodelage cardiovasculaire (30).

b. Activité de l'Angiotensine II

L'Angiotensine II présente de nombreuses activités biologiques qui peuvent être classées en deux groupes distincts, les **effets immédiats sur l'hémodynamique** et les **effets tardifs sur la synthèse des constituants de la paroi artérielle**.

i. Effets à court terme de l'Angiotensine II

A court terme, l'Angiotensine II permet de **maintenir la pression artérielle et la volémie**. Son **action rapide** vise à **contrebalancer une baisse de pression artérielle et/ou de volémie** par une action hémodynamique.

Au niveau vasculaire, l'Angiotensine II exerce une **action vasoconstrictrice** sur les **cellules musculaires lisses** des parois du système cardiovasculaire, ce qui induit **l'augmentation de la résistance vasculaire** et permet une **élévation de la pression artérielle** (8). L'Angiotensine II est un puissant vasoconstricteur dont seulement 10 µg peuvent causer une augmentation de la pression artérielle de 10 à 20 millimètres de mercure (mmHg). C'est cette propriété de l'Angiotensine II qui est en cours d'investigation dans l'essai ATHOS-3 (*phase 3 Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock*) pour son utilisation dans les **chocs hémodynamiques** ne répondant pas aux fortes doses de vasoconstricteurs usuels (31).

Au niveau rénal, on distinguera les effets de l'Angiotensine II sur la **régulation du débit sanguin rénal** et ses effets sur les **équilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques**.

D'une part, l'Angiotensine II possède une **action vasoconstrictrice** sur les artérols efférentes et afférentes glomérulaires (vasoconstriction plus importante de l'artérols efférente que l'artérols afférente comme indiqué dans la figure 4) **augmentant ainsi le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (DFG)**. Chez les patients diabétiques, l'augmentation de la pression hydrostatique glomérulaire constitue l'une des principales raisons d'utiliser des IEC dans la néphropathie diabétique (8).

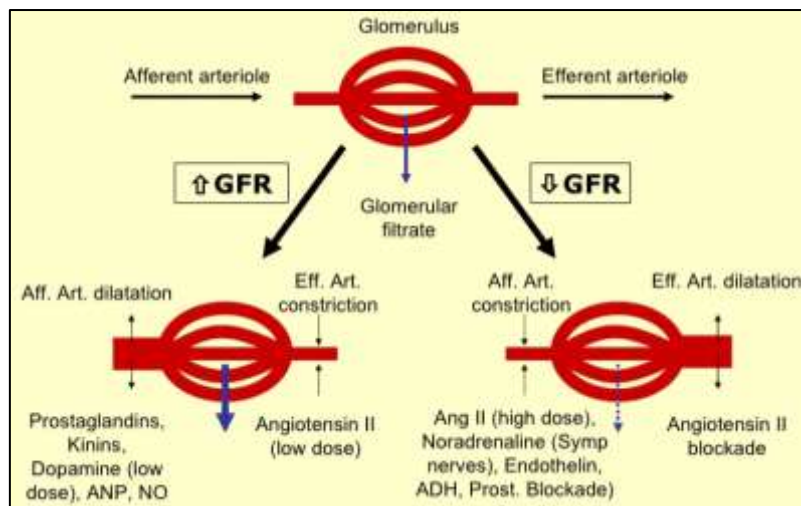


Figure 4 : Modifications du DFG par l'Angiotensine II (32).

ADH : vasopressine, Aff. art : artérols afférente, AngII : Angiotensine II, ANP : facteur natriurétique auriculaire, GFR : Débit de filtration glomérulaire, NO : monoxyde d'azote, prost : prostaglandine, symp : sympathique.

D'autre part, l'Angiotensine II stimule la **réabsorption tubulaire de sodium, de chlorure et de bicarbonate** et favorise l'**excrétion de potassium et d'ions H⁺**, de manière directe ou indirecte (figure 5). De manière directe, l'Angiotensine II favorise l'expression et active l'échangeur Na⁺/H⁺ (NHE3) (33) couplé au co-transporteur Na⁺/HCO₃⁻ dans le tubule proximal et l'anse de Henlé (34), de même que la pompe sodium/potassium adénosine triphosphatase (Na⁺/K⁺ ATPase) (action kaliurétique) (35), le cotransporteur *Sodium-dependent phosphate transporter 2* (NaPi2) (36) et la pendrine, un transporteur Cl⁻/HCO₃⁻ permettant la réabsorption de chlore dans le tube collecteur et le tube contourné distal (37). Indirectement, par le biais de l'Aldostérone, l'Angiotensine II active le **canal sodique sensible à l'Amiloride** (ENaC) et la **pompe Na⁺/K⁺ ATPase** dans le tube collecteur. La réabsorption de sodium ainsi générée provoque la **réabsorption d'une grande quantité d'eau permettant le maintien de la volémie**. L'Angiotensine II agit également sur la **concentration des urines**. En effet, l'activation du récepteur AT₁ et du récepteur V2 à la vasopressine au niveau du tube collecteur augmente l'expression et le ciblage membranaire apical du **canal aquaporine de type 2** permettant une réabsorption d'eau plus importante, une augmentation de la volémie et la concentration des urines (38).

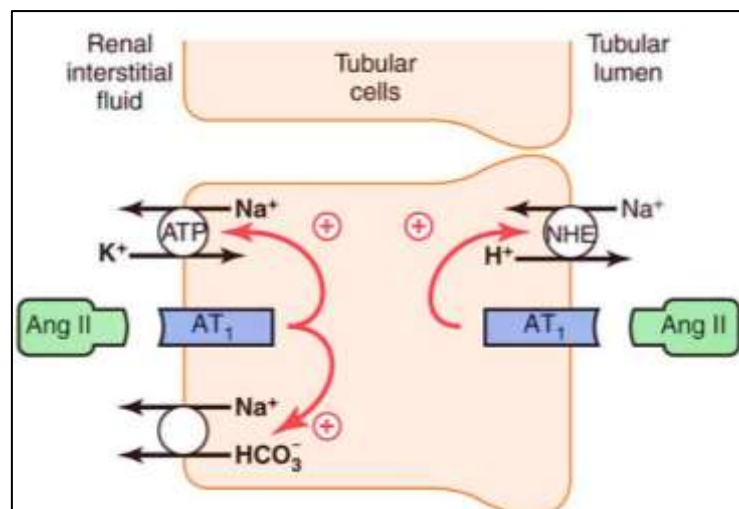


Figure 5 : Effets de l'Angiotensine II sur la réabsorption de sodium (39).
AngII : Angiotensine II, *AT1* : récepteur AT1, *ATP* : Na⁺/K⁺-ATPase, *NHE* : échangeur Na⁺/H⁺.

Au niveau surrénalien, l'Angiotensine II stimule la **production d'Aldostérone** par les cellules de la zone glomérulée de la corticosurrénale en modulant l'activité des gènes de la stéroïdogénèse (40). Or l'Aldostérone stimule la **réabsorption de sodium** au niveau du tube contourné distal en échange de K⁺ et d'ions H⁺ permettant ainsi la **réabsorption d'eau, l'augmentation de la volémie et donc une élévation de la pression artérielle**. De plus, l'Angiotensine II provoque une **hypertrophie de la glande surrénale** (41).

Au niveau du système nerveux, central et périphérique, l'Angiotensine II permet une régulation de la pression artérielle (figure 6) :

- En **augmentant la sensation de la soif** (effet dipsogénique) en augmentant l'expression et la sécrétion de vasopressine par l'hypophyse postérieure (42), favorisant ainsi l'apport d'eau par l'alimentation.

- En **augmentant l'appétence pour le sel** (effet natrioréxigène), favorisant l'apport sodé par l'alimentation (43). L'Angiotensine II diminue la sensibilité gustative au goût salé via le canal ENaC, ce qui favorise l'ajout de sel dans l'alimentation (44).
- En **stimulant le système nerveux autonome sympathique**, par augmentation de la synthèse et de la libération de noradrénaline au niveau synaptique tout en inhibant sa recapture. Cet effet serait impliqué dans le développement et l'entretien de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension et d'autres maladies cardiovasculaires avec surexcitabilité du système nerveux sympathique (45).
- En **augmentant la synthèse d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse**, hormone stimulant entre autres la synthèse des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des androgènes par la glande surrénale (46).

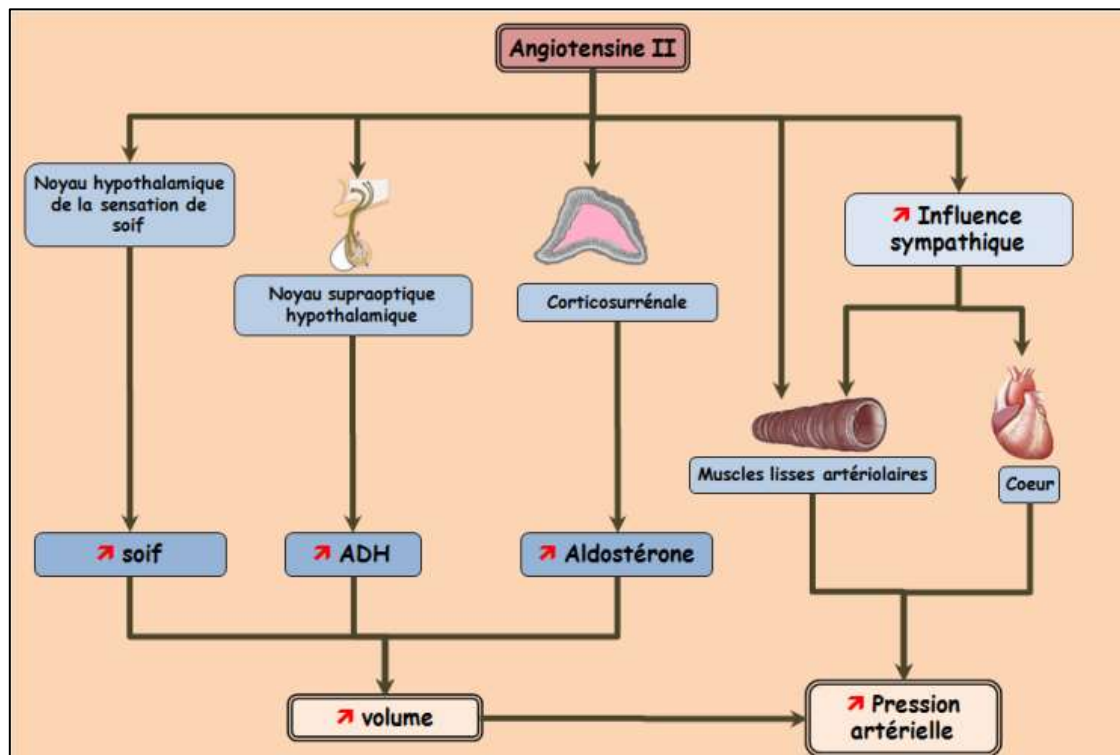


Figure 6 : Effets presseurs de l'Angiotensine II (47).

ADH : vasopressine.

Enfin, l'Angiotensine II régule sa propre synthèse via :

- Un **rétrocontrôle négatif en diminuant la sécrétion de Rénine** (19).
- Un **rétrocontrôle positif en augmentant la synthèse d'Angiotensinogène** (48).

ii. Effets à long terme de l'Angiotensine II

A plus long terme, l'Angiotensine II a des effets sur la **synthèse des constituants de la paroi vasculaire** ce qui lui confère un rôle dans le **remodelage vasculaire, indépendamment de son effet sur la pression artérielle**. L'Angiotensine II favorise l'hypertrophie ces cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaire conduisant à une **diminution de la compliance des artères élastiques** et à une **élévation des résistances périphériques**. Ces phénomènes, associés à l'action vasoconstrictrice de l'Angiotensine II, participent à l'augmentation de la tension artérielle et à l'hypertrophie myocardique.

L'Angiotensine II peut être considérée comme un facteur de croissance à part entière puisqu'elle induit la prolifération, la différenciation, l'hypertrophie et l'apoptose des cellules. Selon le type cellulaire et les cytokines impliquées, l'effet se tournera préférentiellement soit vers la prolifération soit vers l'hypertrophie.

Les actions de l'Angiotensine sur le **remodelage vasculaire** impliquent :

- **L'activation des leucocytes circulants,**
- **La synthèse de Transforming Growth Factor β (TGF- β) et de collagène** par les fibroblastes adventitiels,
- **L'hypertrophie des cellules musculaires lisses,**
- **La production de cytokines pro-inflammatoires** par les cellules musculaires lisses,
- **L'augmentation de la perméabilité vasculaire,**
- **La synthèse de molécules d'adhérence** par les cellules endothéliales.

Au niveau vasculaire, une stimulation chronique par l'Angiotensine II entraîne l'augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α), de chimiokines (*Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)*, *C-C motif chemokine ligand 5 (CCL5)*) et de molécules d'adhésion (*Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1)*, *InterCellular Adhesion Molecule (ICAM-1)*, *Sélectine E*) favorisant le recrutement de cellules inflammatoires (49–51). En activant les Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase, l'Angiotensine II entraîne la **production d'espèces réactives de l'oxygène (EROs)** responsables d'un stress oxydant, d'une inflammation, de l'activation de facteurs pro-apoptotiques et pro-thrombotiques et d'un découplage de la production de Monoxyde d'Azote (NO) par la NO synthase endothéliale (eNOS) conduisant à **l'altération des capacités de vasorelaxation des vaisseaux** et à une **dysfonction endothéliale** (52,53).

L'Angiotensine II favorise l'hypertrophie de la paroi artérielle en **augmentant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α) et l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor* ou VEGF)** qui conduit à un remodelage et à une inflammation vasculaire (54). L'Angiotensine II accélère également le renouvellement de la matrice extracellulaire en favorisant le **dépôt de protéines matricielles** et en stimulant l'activité des métalloprotéases matricielles (MMP-2). En effet, l'Angiotensine II **favorise la synthèse et l'accumulation de collagène, de protéoglycanes, de fibronectine et de TGF- β** par stimulation de voies dépendantes du récepteur au facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor* ou EGF) ou des *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAP kinases ou MAPK) **favorisant ainsi le turn-over de la matrice extracellulaire impliqué dans la fibrose interstitielle** (52). Le rôle de l'Angiotensine II dans l'inflammation vasculaire est synthétisé dans la figure 7.

De récentes études ont montré qu'à court terme l'Angiotensine II favorise la viabilité endothéliale en augmentant la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et l'angiogénèse tandis qu'une stimulation chronique favorise la **senescence des cellules endothéliales**, l'adhésion monocytaire et l'apoptose des cellules, montrant les implications de l'Angiotensine II dans le vieillissement endothéliale et la dysfonction vasculaire (51).

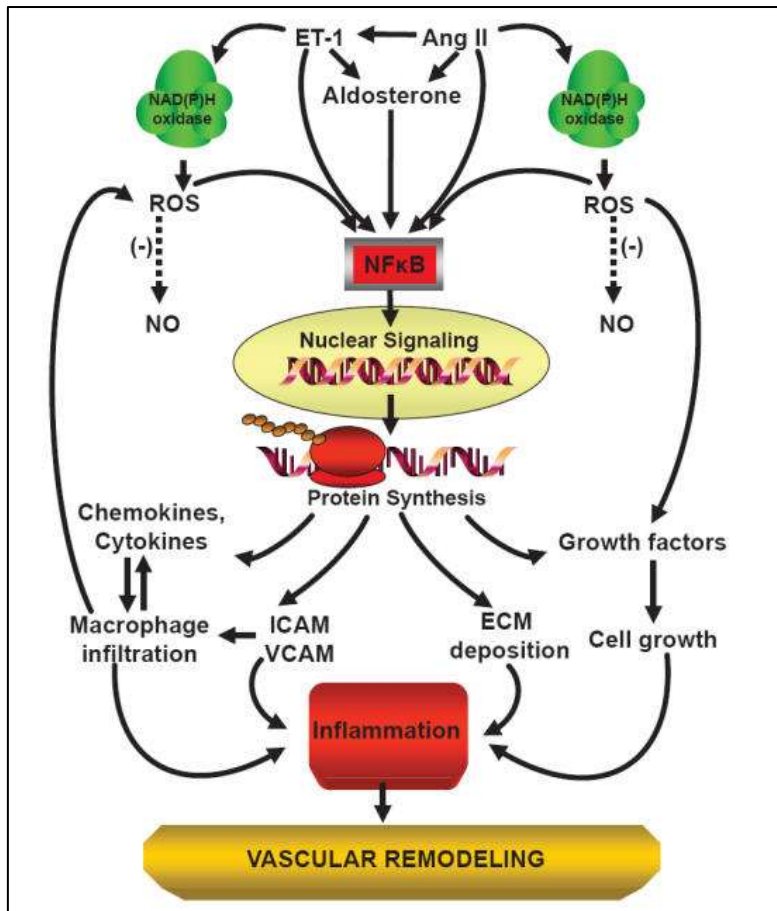


Figure 7 : Inflammation et remodelage vasculaire induits par l'Angiotensine II (55).
AngII : Angiotensine II, ECM : matrice extracellulaire, ET-1 : endothéline-1, ICAM : Intercellular Cell Adhesion Molecule, NF-κB : Nuclear Factor κB, NO : monoxyde d'azote, ROS : espèces réactives de l'oxygène, VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule.

On sait aujourd'hui que l'Angiotensine II joue un **rôle tissulaire majeur dans le mécanisme d'athérogenèse** (figure 8), de son initiation à sa progression, déterminant la vulnérabilité de la plaque d'athérome et jusqu'à sa déstabilisation et sa rupture par modification du phénotype des cellules musculaires lisses vasculaires (56).

On dénombre plusieurs mécanismes :

- **Rôle pro-inflammatoire** par augmentation de la synthèse de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. Cet état d'inflammation chronique semble être un facteur essentiel dans le phénomène de déstabilisation de la plaque d'athérome.
- **Inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses** par l'interféron γ (IFN- γ), voire apoptose de ces cellules.
- **Prolifération des monocytes**, or les cellules inflammatoires sont pourvues d'un Système Rénine Angiotensine endogène capable de produire de l'Angiotensine II entraînant un rétrocontrôle positif alimentant ainsi le cycle inflammatoire.
- **Rôle pro-oxydant sur les *Low Density Lipoprotein (LDL)*** et activation du récepteur au LDL *Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1)* (57).
- **Vasoconstriction locale** par augmentation de la synthèse des catécholamines et d'endothéline et diminution de la biodisponibilité en NO.
- **Déstabilisation de la plaque d'athérome par les métalloprotéases matricielles** (58).

L'Angiotensine II favorise également un **état de procoagulabilité**. En effet, au niveau de la paroi vasculaire, elle **augmente l'expression de Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1)** qui inhibe l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) atténuant l'activité fibrinolytique. Ainsi, en plus de favoriser le processus d'athérogenèse, l'Angiotensine II **augmente le risque de thrombose et d'accidents vasculaires**.

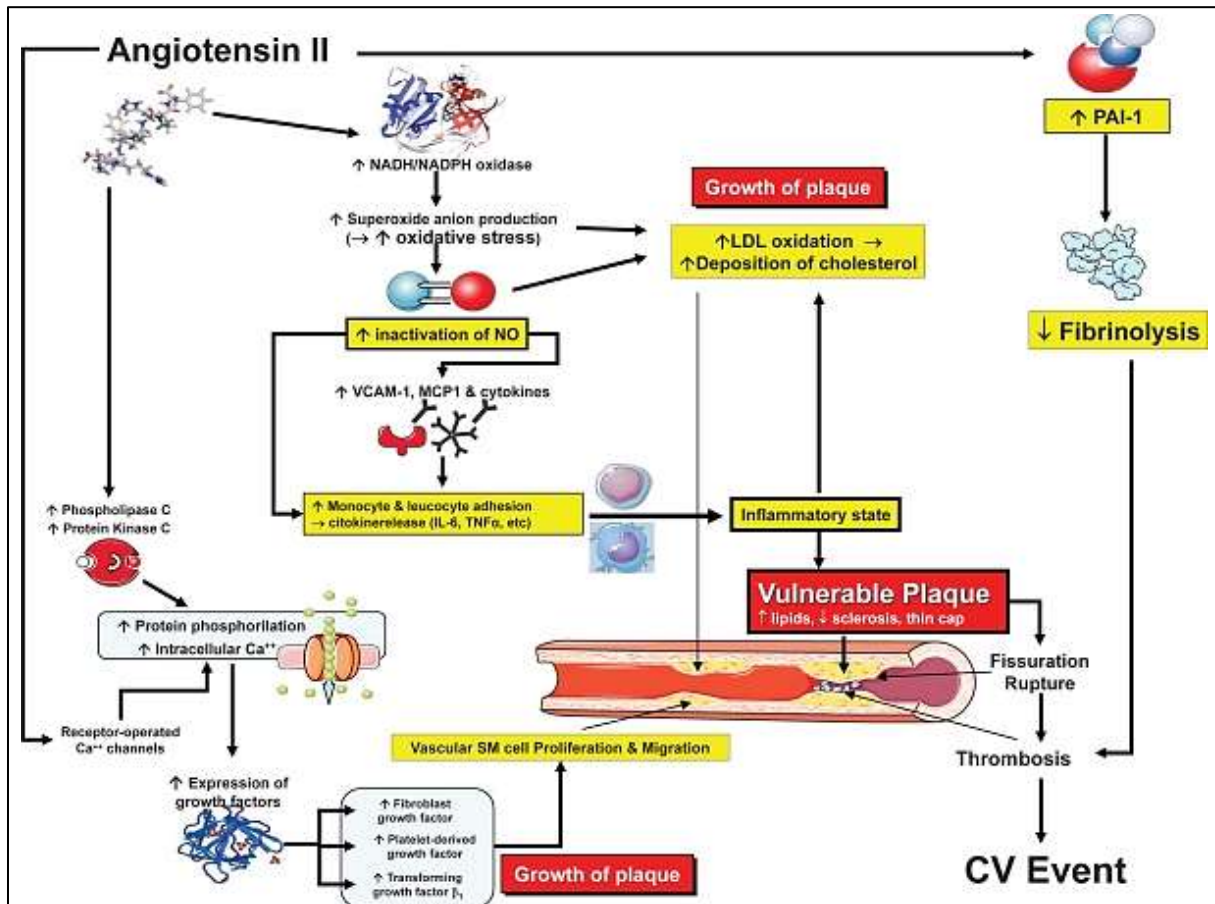


Figure 8 : Implication de l'Angiotensine II dans le phénomène d'athérogenèse (59).
IL : Interleukine, LDL : lipoprotéines de basse densité, MCP : Monocyte Chemoattractant Protein, NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, NO : monoxyde d'azote, PAI : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène, SM : smooth muscle, TNF : Tumor Necrosis Factor, VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule.

Au niveau cardiaque, les effets profibrosants et hyperplasiques de l'Angiotensine II interviennent dans **l'hypertrophie cardiaque et l'insuffisance cardiaque congestive**. En augmentant la synthèse de molécules pro-inflammatoires, l'Angiotensine II est capable de promouvoir la prolifération et la **différenciation des fibroblastes en myofibroblastes** producteurs de protéines matricielles (60). Indirectement, l'Angiotensine II **augmente la sécrétion de TGF-β**, qui limite l'inflammation mais favorise la fibrose, conduisant au remodelage ventriculaire, à la fibrose et à l'hypertrophie cardiaque. De plus, l'Angiotensine II **diminue l'excitabilité des cardiomyocytes** en inhibant la conductance membranaire au potassium (hyperpolarisation) ce qui augmente la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire (61). Cette altération électromécanique, assimilable à un syndrome du QT long, peut conduire à des **arythmies ventriculaires** (62).

Le remodelage cardiovasculaire observé après infarctus du myocarde et dans l'hypertension serait en partie dû à l'induction de la **thrombospondine 4** par l'Angiotensine II qui modifie l'organisation de la matrice extracellulaire (altération des fibres de collagène). Cette protéine jouerait un rôle important dans le développement de l'hypertrophie cardiaque, de l'inflammation et de la fibrose périvasculaire (63).

L'implication de l'Angiotensine II dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires est résumée dans la figure 9.

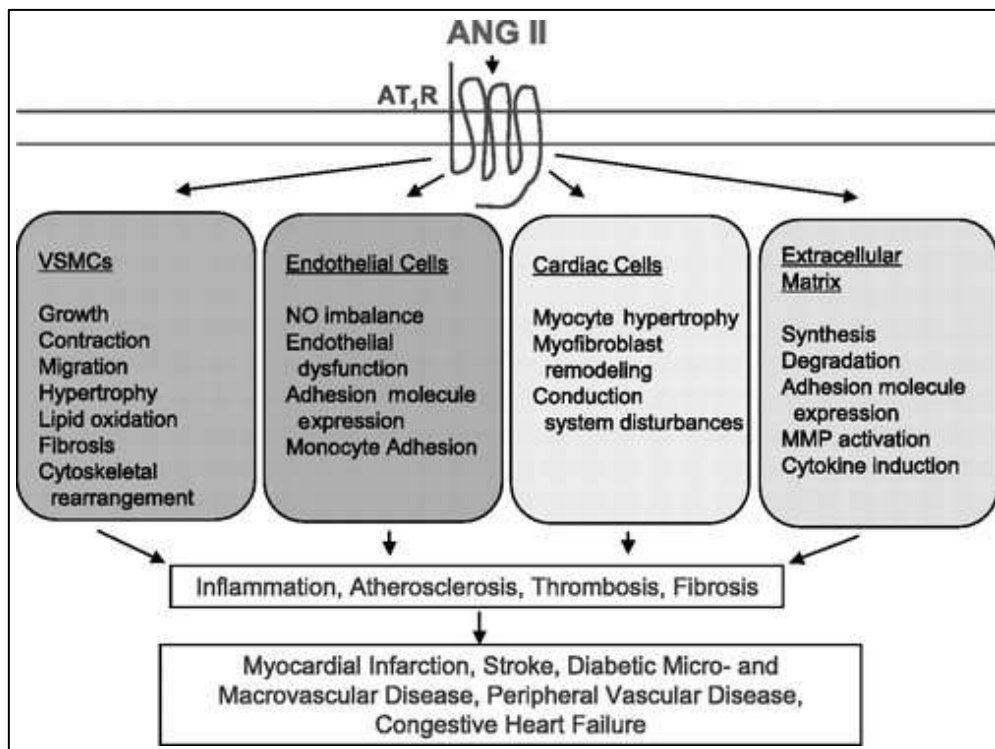


Figure 9 : Rôles de l'Angiotensine II dans les maladies cardiovasculaires (52).

AngII : Angiotensine II, AT₁R : récepteur AT₁, MMP : métalloprotéases matricielles, NO : monoxyde d'azote, VSMCs : cellules musculaires lisses vasculaires.

Au niveau rénal, l'Angiotensine II a un **effet profibrosant** (figure 10). Elle diminue le débit sanguin rénal et provoque une **altération du débit de filtration glomérulaire**. D'ailleurs, une perfusion rénale diminuée induit la libération de Rénine qui pourra alors entretenir l'activation du SRAA et participer à la **progression des lésions rénales** dans les états pathologiques (60). Comme pour les dommages cardiaques et vasculaires, l'Angiotensine II agit au niveau rénal en provoquant une **inflammation locale** qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires, de facteurs chémoattracteurs et de facteurs de croissance impliqués dans la production de matrice extracellulaire. Tout cela aboutissant à la **fibrose rénale**. De plus, l'Angiotensine II a un **effet protéinurique** via l'hypertension capillaire associée à l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale (64). Ce phénomène est impliqué dans la physiopathologie de la **néphropathie protéinurique et diabétique**.

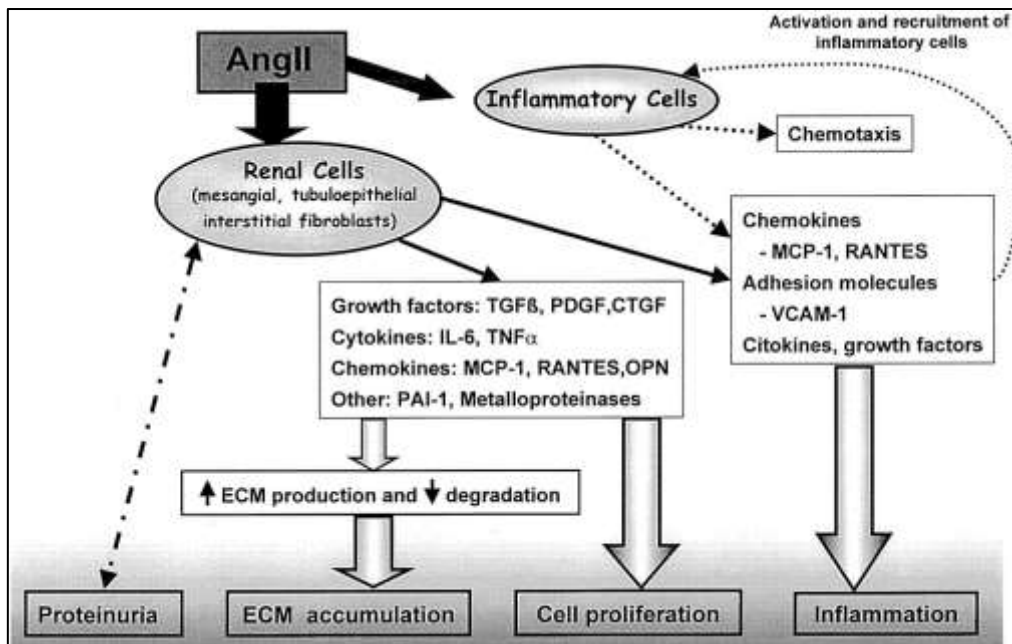


Figure 10 : Angiotensine II et fibrose rénale (65).

AngII : Angiotensine II, CTGF : Connective tissue growth factor, ECM : matrice extracellulaire, IL-6 : interleukine 6, MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein, PAI : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène, PDGF : Platelet derived growth factor, OPN : ostéopontine, RANTES : regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, TGF- β : transforming growth factor β , TNF- α : Tumor necrosis factor α , VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule.

En conclusion, l'activation pathologique de l'Angiotensine II au niveau vasculaire, endothélial, cardiaque et rénal favorise la production d'EROs, l'inflammation, l'activation plaquettaire, l'altération de la vasomotricité, la croissance, la migration et la fibrose tissulaire. Tous ces phénomènes peuvent conduire à long terme à l'apparition de pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'athérosclérose, le sténose vasculaire, l'insuffisance cardiaque et rénale chronique, l'insulino-résistance et voire même à la progression tumorale (52).

6. Les récepteurs à l'Angiotensine II

Les actions de l'Angiotensine II sur les systèmes cardiovasculaires, endocriniens et nerveux sont médiées majoritairement par les **récepteurs AT1 et AT2**. Tous deux sont des **récepteurs couplés à des protéines G** à sept hélices transmembranaires mais dont l'homologie structurale est seulement de l'ordre de 34% (66).

a. Le récepteur AT1 à l'Angiotensine II

Le **récepteur AT1**, forme majoritaire chez l'Homme, est exprimé au niveau rénal (glomérules et tubules rénaux), vasculaire (cellules musculaires lisses vasculaires, aorte, artères rénales et pulmonaires), cardiaque, surrénalien, hypophysaire, hépatique, immunitaire (lymphocytes, monocytes et polynucléaires) et au niveau des fibroblastes (67,68).

Ce récepteur est le **principal transducteur des effets de l'Angiotensine II** (7). Son activation est responsable de la plupart des effets à court terme attribués à l'Angiotensine II

sur le tonus vasculaire visant à **augmenter la pression artérielle** (vasoconstriction, réabsorption de sodium, libération d'Aldostérone). Le récepteur AT1 est aussi responsable des **effets trophiques à long terme** de l'Angiotensine II sur les différents tissus et types cellulaires (croissance des cellules musculaires lisses vasculaires, synthèse de matrice extracellulaire, thrombose, fibrose, hypertrophie et remodelage cardiovasculaire (15)). Ces mécanismes font intervenir des actions non hémodynamiques, notamment la génération d'espèces réactives de l'oxygène qui favorisent des modifications de la structure cellulaire.

Le **récepteur AT1 peut se dimériser avec le récepteur AT2** à l'Angiotensine II, ce qui inhibe les voies de transduction du récepteur AT1, et **avec le récepteur B2 à la Bradykinine**, ce qui potentialise les voies de transduction du récepteur AT1 (vasoconstriction) et qui serait impliqué dans l'hypertension gravidique (52).

La fixation de l'Angiotensine II au récepteur AT1 active une **protéine Gq** qui elle-même active la **phospholipase C** (figure 11). Celle-ci conduit à la formation d'inositol triphosphate et de diacylglycérol, responsables respectivement de **l'augmentation du calcium libre intracellulaire** et de **l'activation de la protéine kinase C (PKC)**.

L'augmentation du calcium intracellulaire va aboutir à la contraction cellules musculaires lisses endothéliales et médier l'effet vasoconstricteur de l'Angiotensine II (67).

L'activation de la **protéine kinase C** permet de réguler l'expression de certains gènes via l'activation de tyrosine kinases (**MAP-kinases**) (68). Il en résulte une augmentation de la synthèse de certains **facteurs de croissance (Fibroblast Growth Factor (FGF), TGF-β)**, de **protéines nucléaires, de protéines de la matrice extracellulaire, d'anti-protéases (PAI-1)**. Ces mécanismes sont impliqués dans les **effets hypertrophiques, pro-mitotiques et profibrosants** de l'Angiotensine II.

Le récepteur AT1 active la **phospholipase D** (figure 11) qui produit de l'acide phosphatidique à partir de la phosphatidylcholine membranaire qui sera ensuite métabolisé en diacylglycérol maintenant l'activation de la PKC et la contraction musculaire (68).

Le récepteur AT1 active également la **phospholipase A2** (figure 11) conduisant à la **production d'écossanoïdes et d'un stress oxydatif**. La voie des écosanoïdes aboutit à la synthèse de thromboxane A2 (par la cyclo-oxygénase (COX)), de leucotriènes (par la lipo-oxygénase) et du facteur activateur des plaquettes aux **propriétés vasoconstrictrices, pro-inflammatoires et pro-agrégantes**. De plus, l'acide hydroxyécossatétranoïque (un dérivé de l'acide arachidonique) montre des propriétés pro-hypertensives en facilitant l'entrée de calcium et la constriction des cellules musculaires lisses vasculaires (69).

L'activation de la phospholipase A2 active également les **NADPH oxydases membranaires** responsables de la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène à l'origine de la **génération d'EROs** au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires (52). L'augmentation de ce stress oxydatif induit l'activation de **facteurs de transcription dont le Nuclear Factor-κB (NFκB)** capables d'induire la transcription de gènes codant des **facteurs pro-inflammatoires (IL-6, VCAM), pro-coagulants et anti-apoptiques**. A terme, le stress oxydatif ainsi produit **favorise l'élévation des résistances périphériques**, le développement de l'hypertension, le remodelage vasculaire et la dysfonction endothéliale (70).

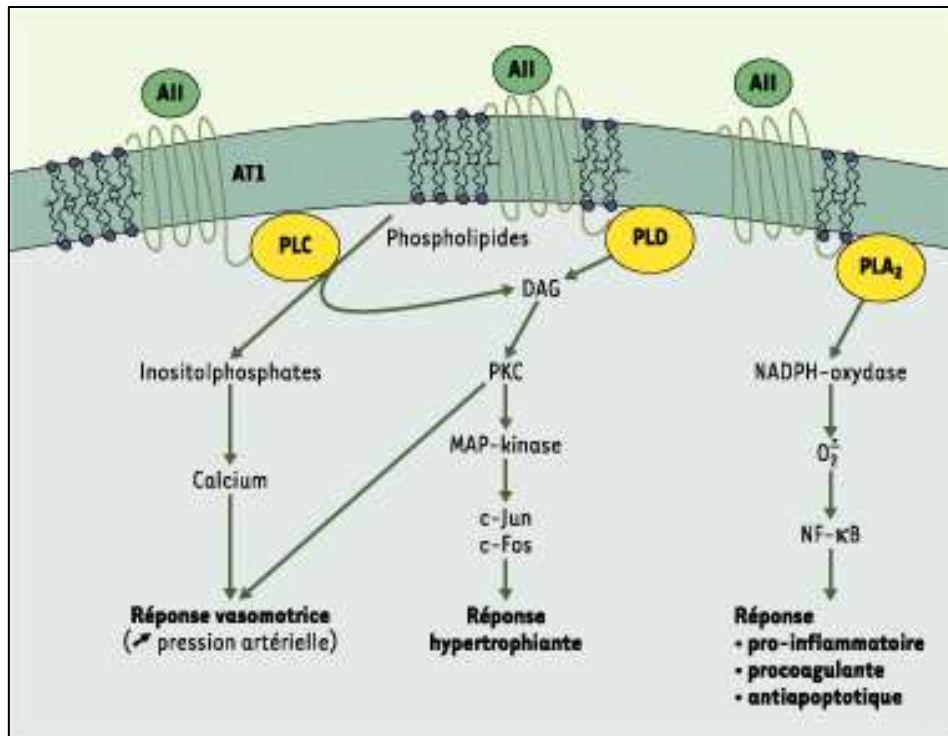


Figure 11 : Voies de signalisation intracellulaire induites par le récepteur AT1 (67).
AII : Angiotensine II, AT1 : récepteur AT1, DAG : diacylglycérol, PKC : protéine kinase C, PLA2 : phospholipase A2, PLC : phospholipase C, PLD : phospholipase D, MAP kinase : Mitogen Activated Protein Kinase, NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, NF-κB : Nuclear Factor κB.

b. Les récepteurs AT2 à l'Angiotensine II

Le récepteur AT2 à l'Angiotensine II est exprimé majoritairement pendant la vie foetale et chez le nouveau-né dans les tissus mésenchymateux, ce qui suggère un rôle dans le développement générale et la croissance vasculaire (angiogénèse) (71). Il persiste un faible taux d'expression au niveau de l'endothélium vasculaire, dans le cœur, dans l'appareil reproducteur féminin (myomètre utérin, trompes de Fallope et ovaires), dans la médullosurrénale et dans le rein. Son expression reste élevée dans les zones sensorielles du système nerveux adulte (68,72).

Les fonctions de ce récepteur, longtemps restées inconnues, sont de plus en plus étudiées. Bien qu'il partage avec le récepteur AT1 le même agoniste endogène, le récepteur AT2 induit des **effets biologiques différents et souvent opposés à ceux du récepteur AT1.**

L'activation du récepteur AT2 est associée à l'**activation de la cascade Bradykinine/NO/ Guanosine MonoPhosphate cyclique (GMPc)** à l'origine d'une **vasodilatation** (71). Lorsqu'il est activé, le récepteur AT2 stimule le récepteur B2 à la Bradykinine (figure 12) qui stimule à son tour les eNOS entraînant une augmentation de la synthèse de NO. Le NO active la Guanylate Cyclase qui convertit la Guanosine TriPhosphate (GTP) en GMPc qui favorise la vasodilatation et l'augmentation de la natriurèse (71,73).

Le récepteur AT2 active des **protéines phosphatases** entraînant l'**inhibition des MAP kinases Extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2)**, favorisant l'apoptose et inhibant la croissance cellulaire. Il **inhibe également l'activité des NADPH oxydases** participant ainsi aux

défenses endothéliales anti-oxydantes (71,73) (figure 12). Le récepteur AT2 médie donc des **effets anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et anti-prolifératifs**.

Le récepteur AT2 favorise également l'**activation de la phospholipase A2** (figure 12) qui aboutit à la synthèse d'acide arachidonique régulant les courants potassiques, l'hyperpolarisation et l'excitabilité des cellules participant à la régulation de l'activité sympathique (71).

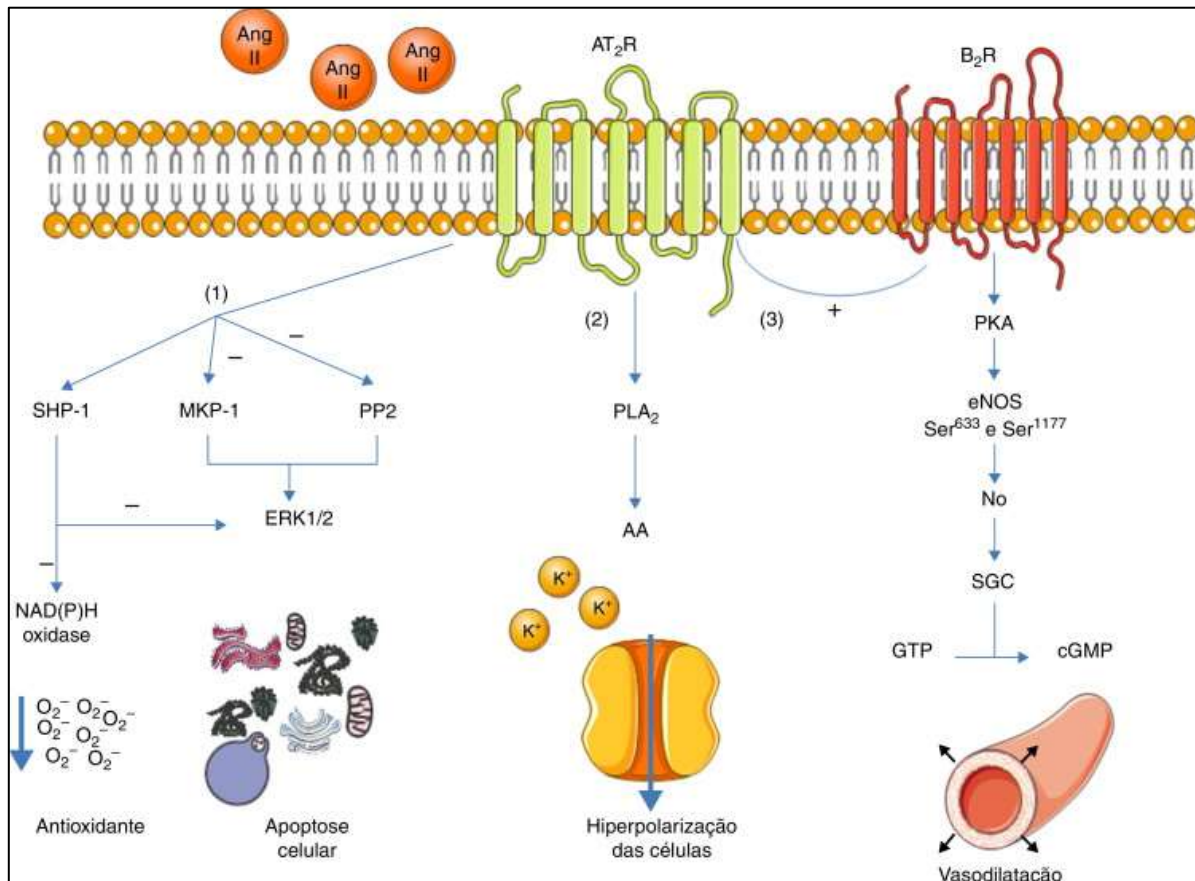


Figure 12 : Voies de signalisation médiée par le récepteur AT2 (71).

AA : acide arachidonique, AngII : Angiotensine II, AT2R : Récepteur AT2, B2R : Récepteur B2, cGMP : guanosine monophosphate cyclique, eNOS : NO-synthétase endothéliale, ERK : extracellular signal-regulated kinases, GTP : guanosine triphosphate, MKP-1 : Mitogen-activated protein Kinase phosphatase 1, NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, NO : monoxyde d'azote, PKA : protéine kinase A, PLA2 : phospholipase A2, PP2A : protéine phosphatase A2, SGC : guanylate cyclase, SHP-1 : Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1.

Au niveau rénal, principalement au niveau du tube proximal, l'activation du récepteur AT2 permet d'**inactiver et d'internaliser les principaux transporteurs au sodium**, c'est-à-dire l'échangeur NHE3 et la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ (74), **inhibant ainsi la réabsorption de Na^+** (75) (figure 13). Cet **effet natriurétique** participe à la diminution de la pression artérielle. Au niveau du tube contourné distal, le récepteur AT2 **stimule l'excrétion de potassium** en **inhibant le canal potassique *Inwardly Rectifying K^+ Channel* (Kir4.1) et le cotransporteur Na^+/Cl^- (NCC)** (76).

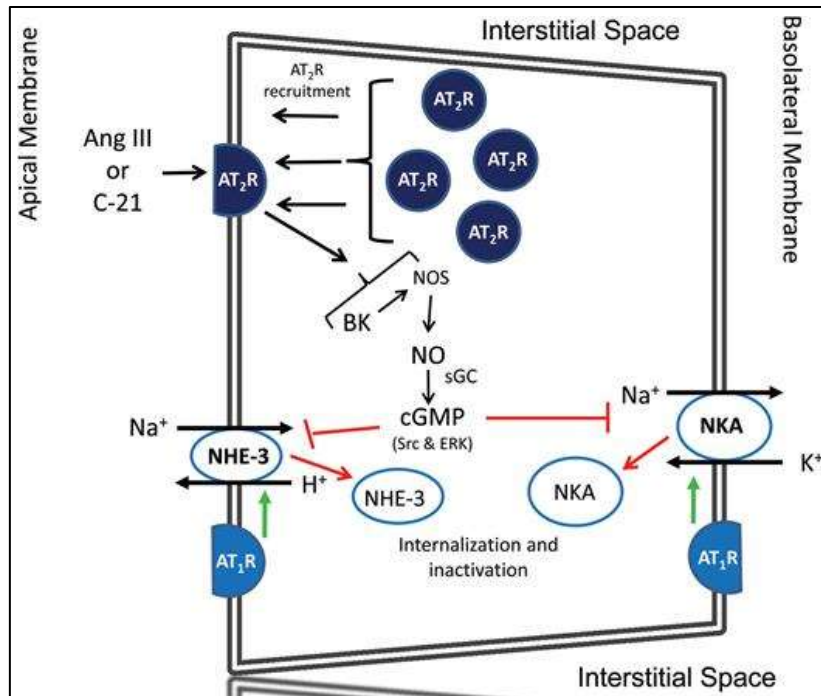


Figure 13 : Régulation des principaux transporteurs de sodium l'Angiotensine II (77).

Ang : Angiotensine, ATxR : récepteur ATx, BK : Bradykinine, C21 : composé 21, cGMP : guanosine monophosphate cyclique, ERK : extracellular signal-regulated kinases, NHE : échangeur Na^+/H^+ , NKA : Na^+/K^+ ATPase, NO : monoxyde d'Azote, NOS : NO-synthétase, SGC : guanylate cyclase.

L'activation du récepteur AT2 permet de maintenir une natriurèse, un bilan sodique négatif et une diminution de la pression artérielle de manière chronique dans l'hypertension induite par l'Angiotensine II car en plus d'augmenter leur propre adressage au niveau apical (78), **les récepteurs AT2 ne sont pas réinternalisés** ce qui permet un **maintien à long terme de leurs effets sans désensibilisation** (79). De plus, le récepteur AT2 **inhibe la biosynthèse de Rénine** et exerce donc un **rétrocontrôle négatif sur la formation d'Angiotensine II** (80).

En plus de son rôle dans la diminution de la pression artérielle, le récepteur AT2 participe à la **protection contre la dysfonction rénale** en exerçant une action anti-inflammatoire, anti-proliférative et anti-fibrotique, protégeant ainsi le rein du stress oxydatif et des changements morphologiques (glomérulosclérose et fibrose interstitielle) (figure 14). En effet, il **diminue l'expression et accélère la dégradation du récepteur au TGF- β de type II** (81) impliqué dans la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules rénales et participant au développement de la fibrose tubulo-interstitielle.

Les récepteurs AT2 permettent d'**améliorer la protéinurie** causée par les récepteurs AT1 dont l'activation conduit à une contraction des podocytes à l'origine d'une perméabilité accrue du glomérule aux macromolécules comme l'albumine (82). De plus, de par ses **effets anti-inflammatoires** (inhibition de NF κ B, diminution de l'IL-6 et du TNF- α , augmentation de l'IL-10), **anti-fibrotiques** (diminution du TGF- β 1, diminution des dépôts de collagène et de la synthèse de matrice extracellulaire), **anti-oxydants et vasodilatateurs** (augmentation des taux de NO, de GMPc et de Bradykinine), le récepteur AT2 exerce un **effet néphroprotecteur notamment en cas de diabète** (83). En effet, en luttant contre l'albuminurie, la glomérulosclérose et l'expansion mésangiale, le récepteur AT2 **ralentit le développement de la néphropathie diabétique** et la progression jusqu'au stade d'insuffisance rénale (84,85).

Le récepteur AT2 aurait également un rôle protecteur du système cardiovasculaire dans les situations d'obésité, d'insulinorésistance, d'hypertension et de syndrome métabolique (79). Ces situations sont associées à une inflammation à bas bruit résultant de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux. L'activation des récepteurs AT2 diminue non seulement la synthèse des cytokines pro-inflammatoires mais augmente aussi la synthèse d'IL-10 par les macrophages médiant une réponse anti-inflammatoire (86).

Ainsi, le récepteur AT2 permet de diminuer l'inflammation chronique et le stress oxydatif au niveau rénal et participe à la régulation de l'hémodynamique rénale et aux fonctions excrétoires.

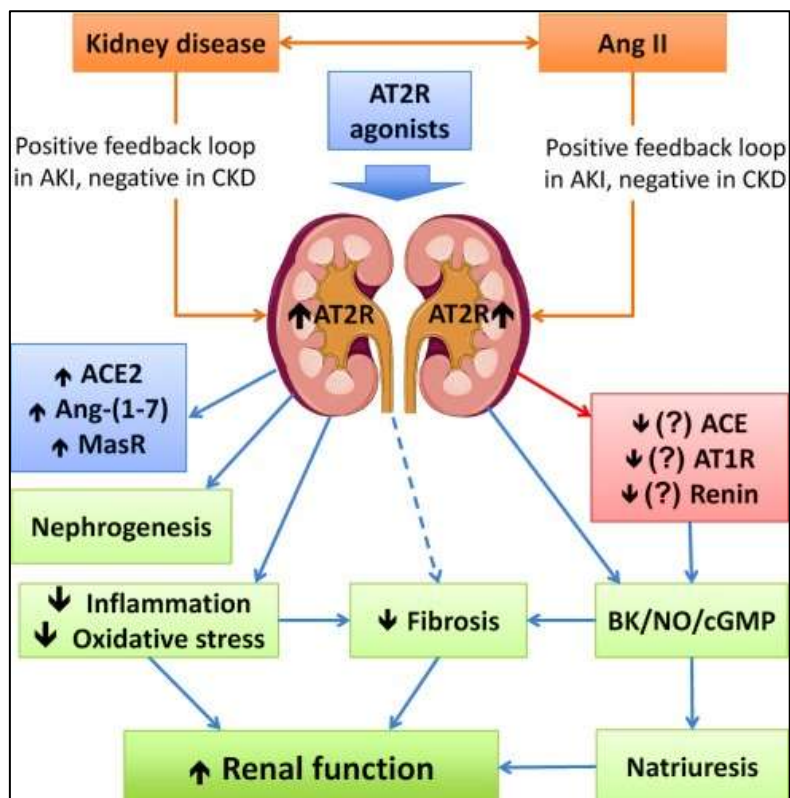


Figure 14 : Mécanismes de néphroprotection par le récepteur AT2 (87).

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2, AKI : insuffisance rénale aigue, Ang : Angiotensine, AT2R : récepteur AT2, CKD : insuffisance rénale chronique, MasR : récepteur Mas.

Au niveau vasculaire, le récepteur AT2 participe à la contre-régulation de la vasoconstriction induite par le récepteur AT1. En activant la cascade Bradykinine/NO/GMPc, le récepteur AT2 entraîne une vasodilatation (88). De plus, les récepteurs AT2 et B2 augmenteraient l'expression et l'activité de l'eNOS et de la NO synthétase inducible (iNOS) au niveau des cellules endothéliales permettant ainsi de réguler la tension vasculaire (89). Cette vasodilatation favorise la microperfusion musculaire offrant ainsi une meilleure oxygénation des tissus et favorisant l'action de l'insuline sur les muscles ; le récepteur AT2 diminuerait donc l'insulino-résistance et ses agonistes pourraient à terme être utilisés dans la lutte contre le diabète (90). De la même manière, des agonistes du récepteur AT2 pourrait diminuer les démences vasculaires induites par une hypoperfusion cérébrale en augmentant le débit sanguin au niveau cérébral et en diminuant l'inflammation locale (91).

Le récepteur AT2 exerce une **activité anti-inflammatoire vasculaire en prévenant le recrutement et l'adhésion endothéliale des cellules inflammatoires**. En effet, en diminuant la production de TNF- α et d'EROs, il inhibe la translocation de NF κ B dans le noyau responsable de l'augmentation de l'expression de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (IL-6, MCP-1) ainsi que de molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1) (92,93). Ces mécanismes protecteurs de l'inflammation endothéliale interviendraient majoritairement pour prévenir la formation, la progression et la déstabilisation des plaques d'athérome dans l'athérosclérose (92).

Le récepteur AT2 est également impliqué dans la **protection contre le remodelage vasculaire**. En effet, il améliore la fonction endothéliale et vasculaire **en réduisant le stress oxydatif, l'accumulation de collagène, de fibronectine, l'infiltration de cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire et la rigidité des parois artérielles** (94). Le récepteur AT2 aurait un rôle vasculoprotecteur en **diminuant la formation de néo-intima** après une blessure (95). Par ailleurs, **l'expression du récepteur AT2 est augmentée dans les tissus en guérison** (blessures cutanées, tissus myocardiques et rénaux après ischémie, ...) ce qui suggère un rôle dans la **néovascularisation et la guérison tissulaire** (73).

Au niveau cardiaque, le récepteur AT2 exerce une action **cardioprotectrice** (figure 15) et améliore les fonctions systoliques et diastoliques notamment en situation de post-infarctus en exerçant des **effets anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, anti-fibrotiques et en prévenant la dégradation de la matrice extracellulaire** (87).

- **Action anti-inflammatoire** : Le récepteur AT2 diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires (MCP-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ) tout en augmentant l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (96).
- **Action vasodilatatrice** : Le récepteur AT2 **active la voie de signalisation Bradykinine/NO/GMPc** qui provoque une **vasodilatation des vaisseaux coronariens** et permet de **réduire la taille de la zone infarctée**.
- **Action anti-apoptotique** : Le récepteur AT2 exerce des **effets anti-apoptotiques en diminuant l'expression du ligand Fas et de la caspase 3** dans la phase précoce post-infarctus du myocarde (96). De plus, il diminue le signal d'autophagie induit par le récepteur AT1 dans les cardiomyocytes. **Ces mécanismes préviennent la mort des cardiomyocytes et permettent donc d'interrompre l'expansion de l'infarctus, le remodelage ventriculaire et l'insuffisance cardiaque qui en résulte** (97).
- **Action régénératrice** : Le récepteur AT2 **augmente l'activité de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation cardiogénique et l'expression de gènes impliqués dans l'auto-renouvellement des cellules cardiaques** (87).
- **Action angiogénique** : Le récepteur AT2 **favorise l'angiogénèse au niveau du cœur hypoxique** par stimulation du récepteur B2 à la Bradykinine et en favorisant la génération de NO (98). Cet effet du récepteur AT2 serait par ailleurs spécifique au cœur hypoxique car dans d'autres conditions comme le développement de tumeurs, le récepteur AT2 médie un effet anti-angiogénique. De plus, les lymphocytes T mémoire AT2R+ sont capables de sécréter de **l'IL-17 qui joue un rôle dans la revascularisation des organes ischémiés** en favorisant l'angiogénèse et la croissance d'artères collatérales (99).

- **Action anti-fibrotique** : Le récepteur AT2 atténue la fibrose interstitielle et l'accumulation de collagène au sein du myocarde (87).
- **Action trophique** : D'un côté, le récepteur AT2 inhibe la croissance des cellules endothéliales coronaires, des cardiomyocytes et des fibroblastes et diminue l'épaisseur des parois ventriculaires participant ainsi à l'atténuation de l'hypertrophie cardiaque. D'un autre côté, le récepteur AT2 exerce également un effet pro-hypertrophique en augmentant la taille des cardiomyocytes ventriculaires (100). Cependant cette hypertrophie compensatoire post-infarctus serait au final un mécanisme positif participant à l'amélioration de la fonction cardiaque (87).

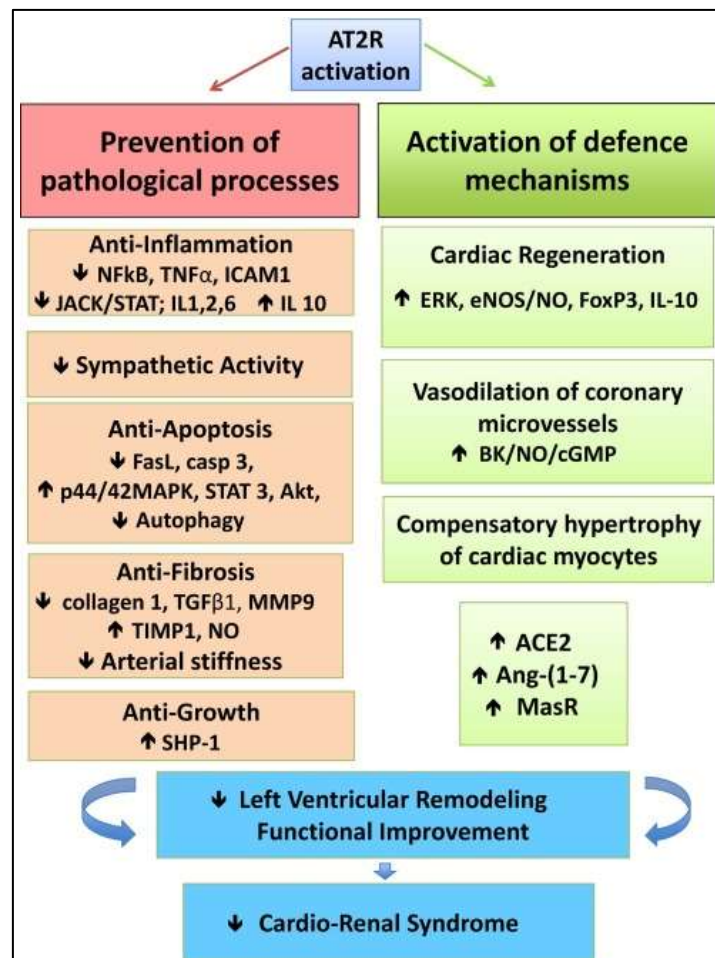


Figure 15 : Mécanismes de cardioprotection induits par le récepteur AT2 (87).

AT2R : récepteur AT2, NFκB : Nuclear Factor κB, TNF : Tumor Necrosis Factor, ICAM : molécule d'adhésion intercellulaire, IL : Interleukine, JACK/STAT : Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, FasL : Fas ligand, casp : caspase, MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase, STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3, TGF : Transforming Growth Factor, MMP : métalloprotéase matricielle, TIMP : inhibiteur tissulaire des métalloprotéases, NO : monoxyde d'azote, SHP-1 : SHP-1 : Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1, ERK : extracellular signal-regulated kinases, eNOS : NO-synthétase endothéliale, FoxP3 : Forkhead box P3, BK : Bradykinine, cGMP : guanosine monophosphate cyclique, ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2, Ang : Angiotensine, MasR : récepteur Mas.

Au niveau cérébral, les récepteurs AT₂ exercent une **action neuroprotectrice**. Des études ont montré qu'un agoniste spécifique des récepteurs AT₂, le composé 21 ou C21, permettait de **réduire l'apparition des déficits cognitifs suite à un accident vasculaire cérébral (AVC)** (101) (figure 16). Il permettrait de préserver la mémoire à court et long terme, de faciliter l'apprentissage associatif, d'améliorer la flexibilité cognitive, de diminuer les pertes de matière cérébrale, de faciliter la récupération et de prévenir l'accumulation corticale de peptide A β (responsable de démences) en situation de post-AVC. Le récepteur AT₂ médie une **réponse anti-inflammatoire en augmentant l'expression de l'IL-10 par les lymphocytes T régulateurs** et en diminuant l'expression du TNF- α (102). De même, son activation permet de **limiter les dommages excitotoxiques et ceux liés au manque de glucose** en régulant la respiration mitochondriale (102). Le récepteur AT₂ permet également de **réguler positivement la croissance neuronale par le facteur de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor ou NGF)** (103) et la **régénération cérébrale par le VEGF** (104).

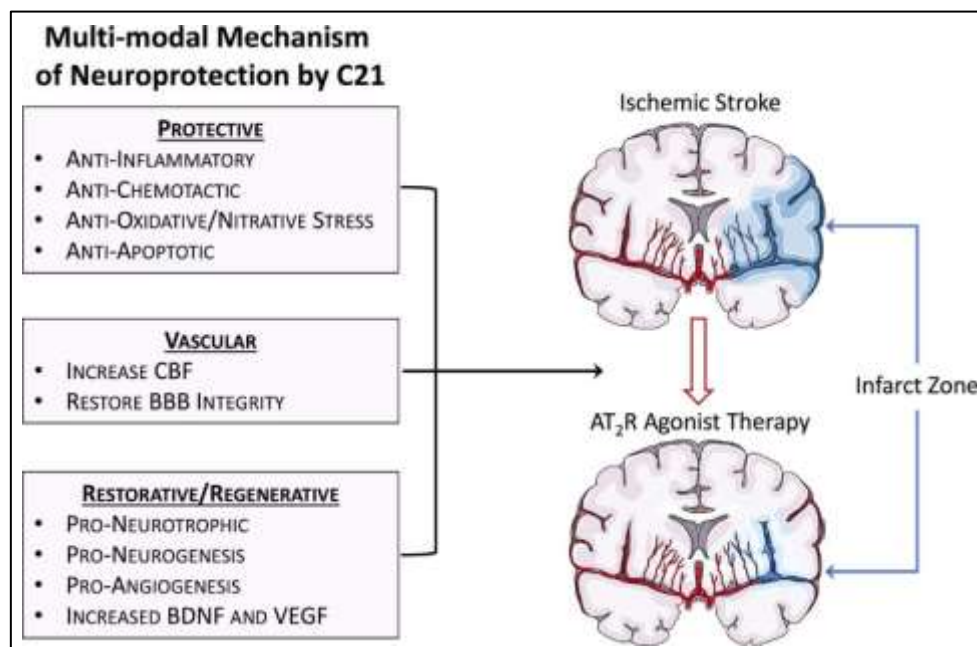


Figure 16 : Actions des agonistes du récepteur AT₂ dans les accidents ischémiques (105).
 C21 : Composé 21, CBF : flux sanguin cérébral, BBB : barrière hématoencéphalique, BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau, VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Le récepteur AT₂ est impliqué dans la **régulation centrale de la pression artérielle** en **améliorant la sensibilité baroréflexe et par inhibition du tonus sympathique cardiovasculaire**, participant ainsi à l'abaissement de la pression artérielle (106). Colocalisés majoritairement sur des **neurones GABAergiques** au niveau des centres du contrôle de l'activité cardiovasculaire (107–109) (figure 17), les récepteurs AT₂ exercent un effet inhibiteur sur :

- Le **noyau du tractus solitaire (NTS)**, impliqué dans le contrôle de la pression artérielle et de la baroréflexivité (amélioration de la sensibilité baroréflexe).
- La **Rostral ventrolateral medulla (RVLM)**, impliquée dans le contrôle de l'activité sympathique (inhibition de l'activité sympathique).
- Le **noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (VPN)**, impliqué dans la synthèse et la sécrétion de vasopressine (diminution de la sécrétion de vasopressine).

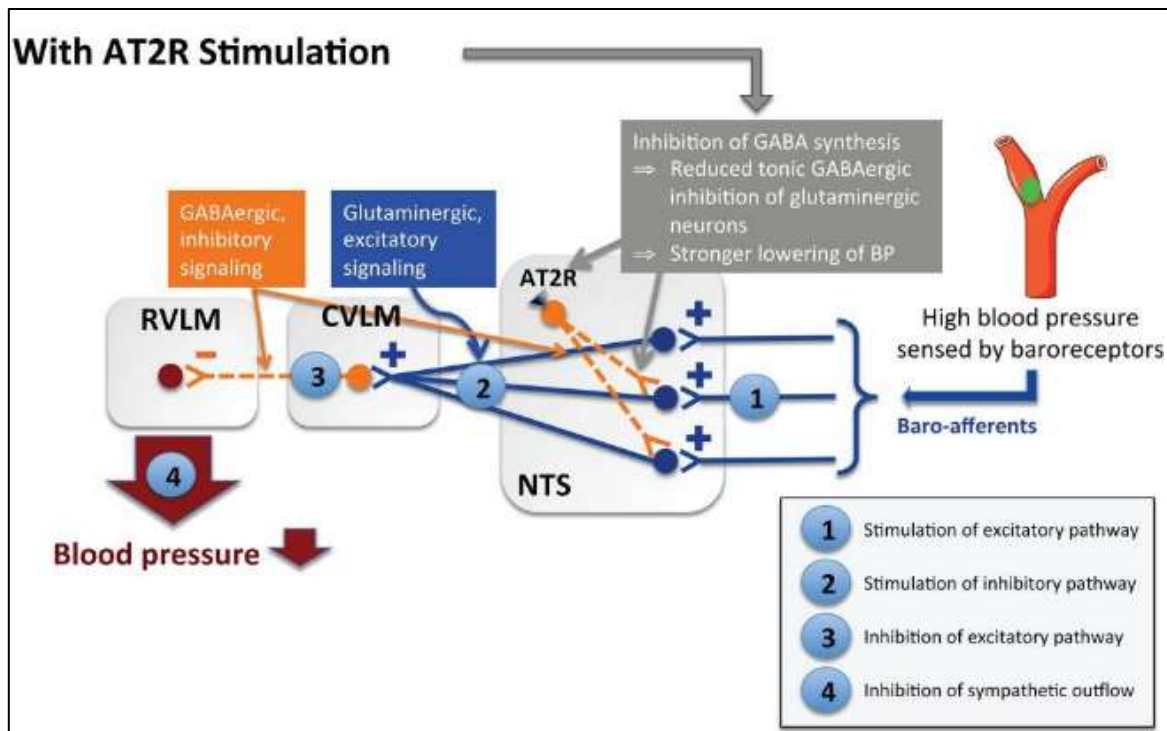


Figure 17 : Modification de la signalisation GABAergique par le récepteur AT2 (109).
 AT2R : récepteur AT2, GABA : acide γ -aminobutyrique, NTS : noyau du tractus solitaire, CVLM : Caudal Ventral Lateral Medulla, RVLM : Rostral Ventral Lateral Medulla.

On sait aujourd'hui que les récepteurs AT2 sont exprimés à la surface des neurones sensoriels des ganglions de la racine dorsale et dans les fibres nerveuses périphériques. **Les récepteurs AT2 pourraient jouer un rôle dans la nociception, les douleurs neuropathiques ou la régénération neuronale (101).** Un antagoniste hautement sélectif du récepteur AT2, l'Olodanrigan, est en cours de développement clinique en tant que nouvel analgésique pour le soulagement des douleurs neuropathiques (110).

Au niveau pancréatique, le récepteur AT2 régule la **différenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules productrices d'insuline (111).** L'élucidation des mécanismes sous-jacents à ce phénomène serait une avancée médicale importante dans le traitement du diabète. Le récepteur AT2 montre des **effets bénéfiques sur la fonction et la régénération des îlot pancréatiques** (prolifération des cellules β) (112). Il intervient également dans la **conservation de l'action de l'insuline** sur les cellules cibles et sa stimulation chronique permet d'accroître la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (113).

Au niveau respiratoire, l'activation des récepteurs AT2 a montré des **effets bénéfiques dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire** notamment en faisant régresser la fibrose pulmonaire, en diminuant l'épaisseur des parois des vaisseaux pulmonaires, en améliorant la fonction cardiaque et en prévenant la fibrose cardiaque droite (114).

Lors d'un traitement par les antagonistes des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II (ARAI), les récepteurs AT2 sont alors plus stimulés par l'Angiotensine II puisque les sites de fixation sur le récepteur AT1 sont occupés par le principe actif. **Les effets bénéfiques des antagonistes des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II sur le système cardiovasculaire seraient en partie médiés par l'augmentation de l'activité des récepteurs AT2.**

Les effets médiés par l'activation du récepteur AT2 sont résumés dans la figure 18.

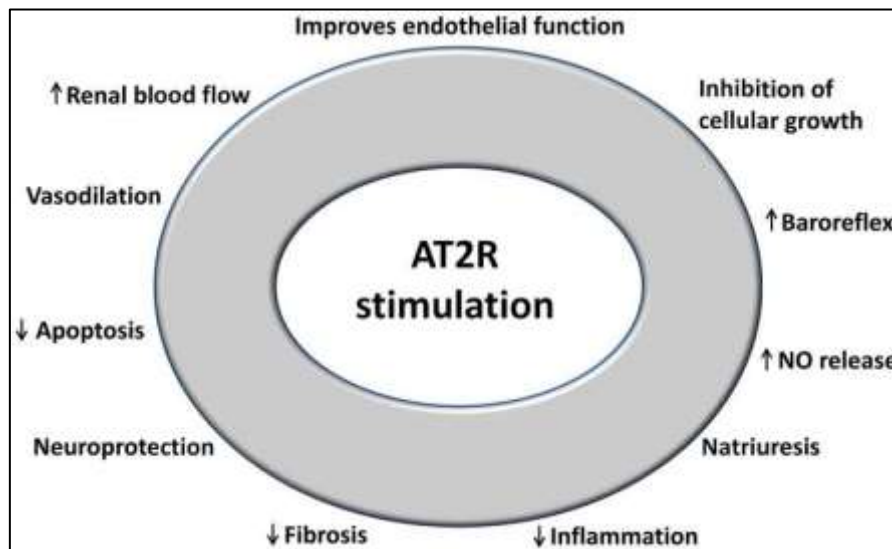


Figure 18 : Actions médiées par le récepteur AT2 à l'Angiotensine II.

AT2R : récepteur AT2, NO : monoxyde d'Azote.

7. L'Aldostérone

L'**Aldostérone** est le principal minéralocorticoïde impliqué dans la **régulation de la volémie et de la balance hydroélectrolytique**. L'Aldostérone est aussi une hormone cruciale dans la régulation des fonctions et de la croissance cellulaire surtout pour les fibroblastes, les cardiomyocytes et les cellules endothéliales (115). C'est pour cela qu'une sécrétion excessive d'Aldostérone augmente la morbidité et la mortalité cardiovasculaire en participant au développement de diverses pathologies comme la fibrose cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, certaines formes d'HTA, le syndrome métabolique, l'athérosclérose et l'insuffisance rénale chronique (116).

a. Synthèse de l'Aldostérone

L'Aldostérone est une **hormone minéralocorticoïde** sécrétée par la **zone glomérulée de la corticosurrénale**. Contrairement à la Rénine et aux angiotensines de nature peptidique, l'Aldostérone appartient à la famille des stéroïdes (23,117).

Comme indiqué par la figure 19, l'Aldostérone est **synthétisée à partir du cholestérol** membranaire qui est transféré vers la membrane mitochondriale interne. Dans une première étape, le cholestérol est converti en prégnénolone par le cytochrome P450 side chain clivage (P450ssc ou CYP11A1) permettant de cliver la chaîne latérale du cholestérol. La prégnénolone est ensuite transportée de la membrane mitochondriale vers le réticulum endoplasmique où elle sera transformée en progestérone par la **3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2**. Les étapes suivantes ne peuvent se dérouler que dans la zone glomérulée de la corticosurrénale, seule zone à exprimer l'**Aldostérone Synthase (CYP11B2)**. Ainsi, l'Aldostérone synthase hydroxyle successivement la progestérone en positions 21, 11 β , puis 18 pour synthétiser respectivement la 11-désoxycorticostérone, la 18-hydroxycorticostérone puis enfin l'Aldostérone.

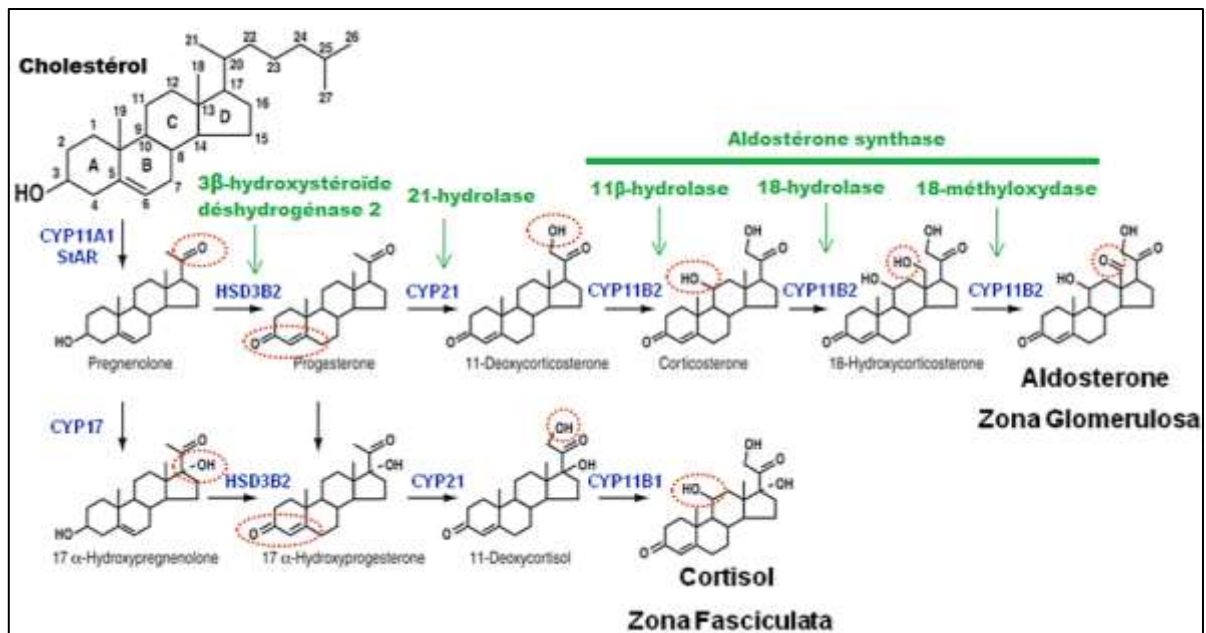


Figure 19 : Synthèse de l'Aldostérone et du cortisol (116).

HSD3B2 : 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase 2, CYP : Cytochrome P450, StAR : Steroidogenic Acute Regulatory.

b. Sécrétion de l'Aldostérone

Physiologiquement, la sécrétion d'Aldostérone suit le **rythme circadien** parallèlement à la sécrétion de cortisol. Sa synthèse et sa sécrétion sont régulées principalement par l'**Angiotensine II**, la **kaliémie extracellulaire (hyperkaliémie)** et l'ACTH (118).

D'autres facteurs, dont l'action est plus anecdotique, influent sur la synthèse de l'Aldostérone.

- La **vasopressine peut stimuler la production d'Aldostérone** par les cellules de la zone glomérulée en favorisant l'activation de l'Aldostérone synthase (115).
- La **dopamine** exerce un **effet inhibiteur direct sur la synthèse de l'Aldostérone** en inhibant la réponse surrénalienne à l'Angiotensine II (119).
- Le **Facteur Natriurétique Auriculaire (FNA) inhibe la synthèse d'Aldostérone** en bloquant l'effet de l'Angiotensine II et du potassium sur les cellules surrénaliennes (117).
- L'**adrénomédulline** et le **peptide pro-adrénomédulline** sont **capables d'inhiber la production d'Aldostérone** (120).
- Le **système nerveux autonome** est **capable de stimuler la production d'Aldostérone** par le biais de la substance P (121).

c. Actions génomiques de l'Aldostérone

i. Actions classiques de l'Aldostérone

L'Aldostérone **favorise la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium** principalement au niveau des reins, mais également au niveau des glandes salivaires, du colon, des glandes sudoripares et au niveau de divers tissus épithéliaux (122), afin d'augmenter le volume plasmatique et de réguler la pression artérielle.

Le principal effecteur des effets génomiques de l'Aldostérone est le **récepteur aux minéralocorticoïdes** (récepteur MR), un récepteur nucléaire appartenant à la **superfamille des récepteurs aux stéroïdes**. Son activation induit la **modulation de l'expression de gènes cibles impliqués dans l'équilibre hydroélectrolytique et la perméabilité à l'eau** (117).

En l'absence de ligand, le MR est associé à des **protéines chaperonnes dans le cytosol** (122). Lors de la fixation de l'Aldostérone, les protéines chaperonnes se dissocient du récepteur qui pourra alors **s'homodimériser ou s'hétérodimériser avec le récepteur aux glucocorticoïdes** (123). Une fois transloqué dans le noyau, le récepteur dimérisé et activé se fixe aux **éléments de réponse aux hormones des promoteurs des gènes cibles**. Des facteurs de transcription, des coactivateurs et/ou des co-répresseurs sont recrutés dans le complexe d'initiation de la transcription pour permettre la modulation de l'expression des gènes des effecteurs terminaux de l'Aldostérone : transporteurs, pompes et canaux ioniques (118).

L'Aldostérone module l'expression des gènes de plusieurs canaux ioniques permettant une régulation du transport transépithélial du sodium, de la réabsorption d'eau et de l'excrétion de potassium (figure 20). Les principaux gènes impactés sont ceux :

- **Du canal ENaC**, favorisant la réabsorption de Na^+ . L'Aldostérone permet d'augmenter la synthèse des sous-unités du canal, de diminuer sa dégradation, d'augmenter la stabilité des canaux, d'augmenter leur densité dans la membrane plasmique, d'allonger le délai et la probabilité d'ouverture du canal (124–126).
- **De la pompe Na^+/K^+ ATPase**, augmentant l'excrétion de K^+ (effet kaliurétique) et la réabsorption de Na^+ . L'Aldostérone augmente l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase, favorise l'expression des différentes sous-unités de la pompe et le recrutement dans la membrane basolatérale des sous-unités déjà exprimées (122,127).
- **Du co-transporteur Na^+/Cl^- (NCC)**, permettant la réabsorption de Na^+ et de Cl^- (124).
- **Du co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC)**, permettant la réabsorption de Na^+ et de Cl^- et l'excrétion de K^+ .
- **De l'échangeur Na^+/H^+ (NHE)**, permettant la réabsorption de Na^+ en l'échange de l'excrétion d'un H^+ .
- **Du canal *Renal Outer Medullary Potassium channel* (ROMK)**, favorisant la sécrétion de K^+ (effet kaliurétique). L'Aldostérone permet d'augmenter l'expression, l'adressage et l'activité du canal ROMK (124,128,129).
- **Des aquaporines de type 2**, favorisant la réabsorption d'eau. L'Aldostérone **stimule l'expression membranaire des aquaporines** au pôle basolatéral des cellules du tube contourné proximal et du tube collecteur (130,131). La **réabsorption de sodium** ainsi générée va alors être accompagnée d'une **réabsorption abondante d'eau**.

Une stimulation chronique du *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M 7* (TRPM7) par l'Aldostérone peut conduire à une **fuite des ions K^+ et Mg^{2+}** via une activation inappropriée du MR, or il a été démontré qu'une perte en potassium et magnésium est associée à des **altérations rénales et cardiovasculaires** ainsi qu'à une **fibrose** (124).

Pour résumer, l'Aldostérone permet d'une part le **maintien de la volémie par la réabsorption de sodium** suivie de mouvements d'eau, et d'autre part le maintien de la kaliémie par excrétion rénale de potassium. Lors d'une augmentation importante de la

natrémie, l'excrétion tubulaire de potassium sera augmentée et la concentration plasmatique en K^+ sera diminuée. Ceci diminuera la sécrétion d'Aldostérone, limitant ainsi la fuite de potassium par voie rénale ; l'effet inverse est aussi observé lors d'une diminution de la natrémie. **L'Aldostérone permet donc de limiter les variations de la kaliémie induites par les modifications de natrémie** (augmentation des apports sodés alimentaires notamment) (132).

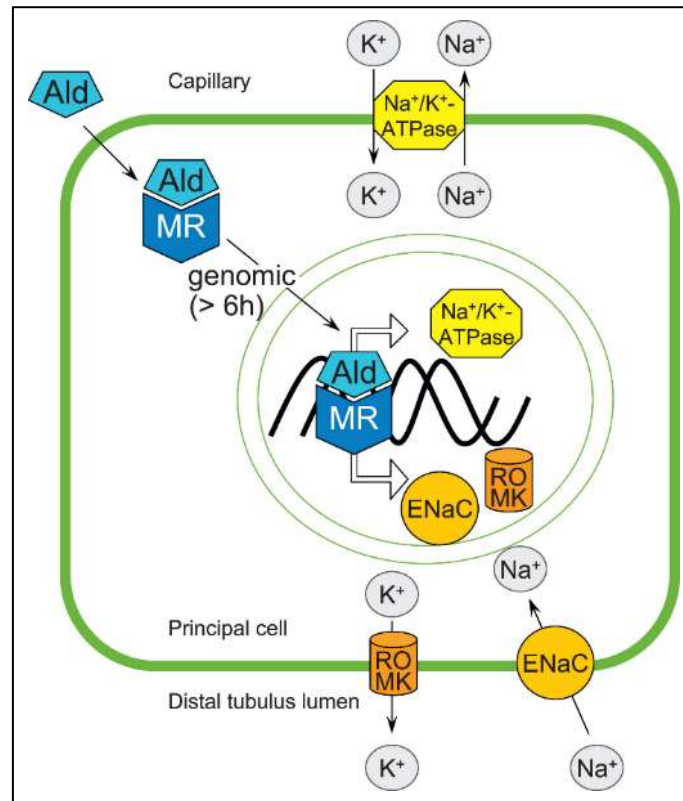


Figure 20 : Actions génomiques de l'Aldostérone (133).

Ald : Aldostérone, MR : récepteur aux minéralocorticoïdes, Na^+/K^+ -ATPase : pompe sodium-potassium, ENaC : canal sodique épithélial, ROMK : renal outer medullary potassium channel.

ii. Actions « non classiques » de l'Aldostérone

L'Aldostérone présente également des **effets dits non classiques** à titre notamment d'induction du **stress oxydatif**, d'**inflammation**, de **fibrose** et de **remodelage tissulaire**.

Au niveau cardiaque, l'Aldostérone participe au **développement de la fibrose et de l'hypertrophie cardiaque**, indépendamment de ses effets sur la pression artérielle. Une sécrétion inappropriée d'Aldostérone associée à une charge sodée importante conduit à une **inflammation vasculaire et périvasculaire** suivie d'une **fibrose interstitielle** puis de lésions des cardiomyocytes (122). Le MR activé est également capable d'augmenter la transcription de gènes impliqués dans la **régulation de la matrice extracellulaire** et de **l'inflammation** dont celui de l'**ostéopontine** qui est **responsable de l'initiation de l'inflammation et de la fibrose cardiovasculaire** (134). De plus, il a été démontré qu'en augmentant l'expression des canaux calciques de type L et T, l'Aldostérone **augmente l'excitabilité des cardiomyocytes ainsi que la fréquence cardiaque** pouvant alors causer des extrasystoles et des arythmies ventriculaires (135,136).

Au niveau vasculaire, l'Aldostérone intervient dans la **régulation de la réactivité vasculaire et de la pression artérielle** (122). Elle augmente l'expression du gène *ACE*, constituant ainsi un rétrocontrôle positif local du SRAA (137). L'Aldostérone **favorise le stress oxydatif** dans la paroi vasculaire en augmentant la synthèse de facteurs pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion. Elle **réduit l'expression et l'activité de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD)** entraînant une **augmentation du stress oxydatif, une biodisponibilité en NO diminuée et une fonction vasculaire altérée** (138). De plus, l'Aldostérone favoriserait la **synthèse d'endothéline 1** entraînant une élévation de la pression artérielle et des altérations des structures vasculaires (139). Elle entraîne une **augmentation de la taille et de la rigidité de la media** par accumulation de **fibronectine** (122). Elle augmente l'expression de **gènes impliqués dans la fibrose, l'inflammation et la calcification cellulaire** (minéralisation des cellules musculaires lisses vasculaires) (140). Cette rigidité cellulaire accrue conduit à terme au **dysfonctionnement vasculaire** participant à l'augmentation du risque cardiovasculaire ischémique.

Au niveau du tissu adipeux, le récepteur MR a montré un **rôle dans la plasticité des adipocytes blancs**. En effet, son antagonisation favorise l'activité métabolique du tissu adipeux (en favorisant le « browning » du tissu adipeux blanc), améliore la tolérance au glucose, diminue l'insulino-résistance, diminue le taux de triglycérides plasmatiques et inverse la surexpression de gènes induit par l'obésité (PAI-1, leptine, cytokines pro-inflammatoires, TNF- α , MCP-1). Ainsi, l'Aldostérone serait un **facteur de risque potentiel pour le diabète et le syndrome métabolique** indépendamment de son effet sur la tension artérielle (122).

Au niveau du rein, l'Aldostérone aurait une **action profibrosante** (133) et diminue la **biodisponibilité endothéliale en NO** favorisant ainsi l'**ischémie de l'organe** (141). De même, l'Aldostérone participe au développement d'une insuffisance rénale chronique (15).

Au niveau du système nerveux, l'Aldostérone intervient dans la **régulation centrale de la pression artérielle, de la soif et de l'appétence au sel** mais aussi probablement dans l'apprentissage, la mémoire et la **régulation hypothalamo-hypophysaire surrénalienne** (14).

Les principales actions cardiovasculaires de l'Aldostérone sont résumées en figure 21.

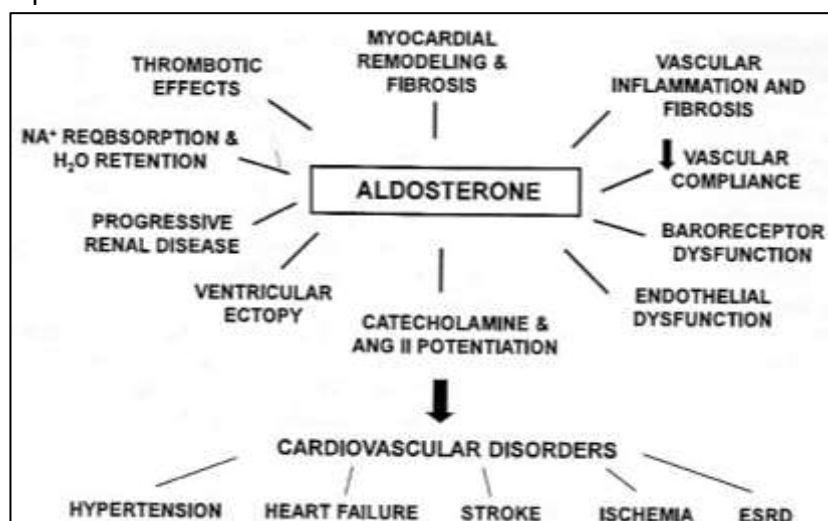


Figure 21 : Actions rénales et cardiovasculaires de l'Aldostérone (15).

Ang : Angiotensine, ESRD : insuffisance rénale terminale.

d. Actions non génomiques de l'Aldostérone

En activant le récepteur MR, l'Aldostérone produit une **réponse génomique dite tardive en modulant la transcription des gènes cibles**. Il y a donc **une certaine latence** (de quelques heures habituellement) pour que les effets se produisent, le temps que de nouvelles protéines soient synthétisées. Des études plus approfondies ont montré que l'Aldostérone avait d'autres voies de signalisation qui n'impliquent pas de modification de l'expression des gènes et qui peuvent être régulés plus rapidement (133). **Les actions rapides de l'Aldostérone sont donc qualifiées de « non génomiques »** et seraient d'ailleurs pour la plupart **insensibles aux anti-minéralocorticoïdes** comme la Spironolactone (142).

Cette voie d'action rapide, intervenant notamment au niveau des cardiomyocytes et des cellules musculaires lisses et striées, favoriserait l'**élévation des résistances systémiques** (augmentation de la pression artérielle et du tonus vasculaire) et participerait à l'action hypertensive de l'Aldostérone.

Les actions rapides de l'Aldostérone sont médiées par un récepteur membranaire dont la nature reste toujours incertaine. Des données suggèrent l'implication du récepteur MR colocalisé au niveau membranaire avec le récepteur à l'EGF. Ce **interaction MR-EGFR** induirait une phosphorylation rapide et dose dépendante des **protéines kinases ERK1/2, c-Jun N-terminal kinase (JNK)** (124) et de la **tyrosine kinase c-Src** (115). L'Aldostérone activerait également la voie de signalisation dépendante du calcium et la protéine kinase D. D'autres associations de récepteurs avec le MR sont à l'étude comme avec le récepteur AT1 à l'Angiotensine II, le récepteur au VEGF ou d'autres récepteurs aux tyrosines kinases (124). Même si de nombreux arguments appuient la participation du MR, de nouveaux récepteurs ont récemment été découverts (133). Un des candidats les plus probable semblerait être le **G protein-coupled estrogen receptor (GPER1)**, un récepteur couplé aux protéines G impliqué dans la phosphorylation de ERK1/2, dans l'apoptose et dans la phosphorylation des chaînes légères de la myosine (142,143). Elle active également **les PKC qui activent alors la Protéine kinase D1 impliquée dans la prolifération et l'hypertrophie des cardiomyocytes**.

L'Aldostérone induit la **production rapide d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules musculaires lisses vasculaires, les cardiomyocytes et dans les cellules endothéliales**. La diminution de la synthèse de NO au niveau endothélial provoque une vasoconstriction. Toutefois, des études ont montré une augmentation de la biodisponibilité du NO après stimulation aigue par l'Aldostérone conduisant à un effet vasodilatateur. En fait, ces effets contradictoires dépendraient de la biodisponibilité initiale en NO, l'Aldostérone pouvant induire une vasoconstriction chez un sujet sain ou une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires en cas de constriction pré-existante des vaisseaux (128).

Les cibles membranaires des effets non génomiques de l'Aldostérone sont des canaux ioniques impliqués, comme pour les effets génomiques, dans la réabsorption de sodium.

L'Aldostérone active les isoformes NHE1 et NHE3 de l'**échangeur Na⁺/H⁺** conduisant à une augmentation rapide du pH intracellulaire et à la réabsorption de sodium (144). Elle **participe au processus d'acidification de l'urine en augmentant la sécrétion d'ions H⁺ par augmentation de l'expression apicale de la pompe H⁺-ATPase** au niveau du tube collecteur

(124). Il a été montré que l'Aldostérone augmente l'activité du **cotransporteur NKCC**, de la **Na⁺/K⁺ ATPase** et des **canaux potassiques Adénosine TriPhosphate-dépendants (K⁺_{ATP})** conduisant à une élévation du taux de sodium intracellulaire (145) et à une excrétion accrue de potassium (128). L'activité de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase étant sensible aux variations de pH intracellulaire, l'Aldostérone peut réguler son activité en **modulant de l'activité de l'échangeur NHE1**.

En résumé, **les effets génomiques tardifs apparaissent quelques heures après les effets non génomiques rapides**. Il en résulte une dichotomie entre les réponses rapides (non génomiques) et transcriptionnelles (génomiques) puisqu'elles sont considérées comme indépendantes et distinctes. Cependant cette différenciation est artificielle puisque ces voies ont les mêmes effecteurs terminaux (canaux ioniques) contribuant au maintien de l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme et à la régulation de la pression artérielle. Ces deux voies s'intègrent l'une dans l'autre permettant **une médiation du résultat physiologique final sans interruption de l'effet au cours du temps** (128) (figure 22).

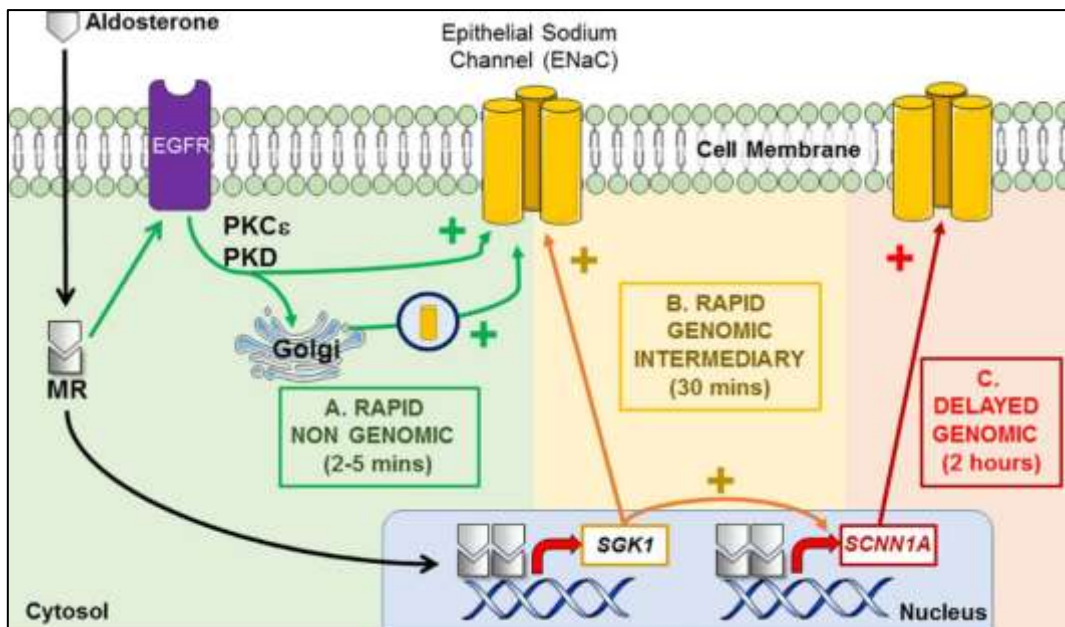


Figure 22 : Effets de l'Aldostérone sur le canal ENaC au cours du temps (123).
 MR : récepteur aux minéralocorticoïdes, PKC/D : protéine kinase C/D, SGK1 : Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1, SCNN1A : sous-unité α du canal ENaC.

Pour résumer, le Système Rénine Angiotensine Aldostérone dit « classique » définit par **l'axe ECA/Angiotensine II/Récepteur AT1** joue un rôle central dans le **maintien de la pression artérielle et de l'homéostasie hydroélectrolytique** de l'organisme en favorisant la vasoconstriction des cellules musculaires lisses (maintien de la tension artérielle) et la réabsorption d'eau et de sodium (maintien de la volémie) (figure 23). Toutefois, à plus long terme ce système classique **participe au développement de certaines pathologies cardiovasculaires** (hypertension, hypertrophie cardiaque, insuffisance cardiaque, athérosclérose, ...) notamment par son rôle dans **l'augmentation du stress oxydatif, de la fibrose et de l'inflammation systémique à long terme**.

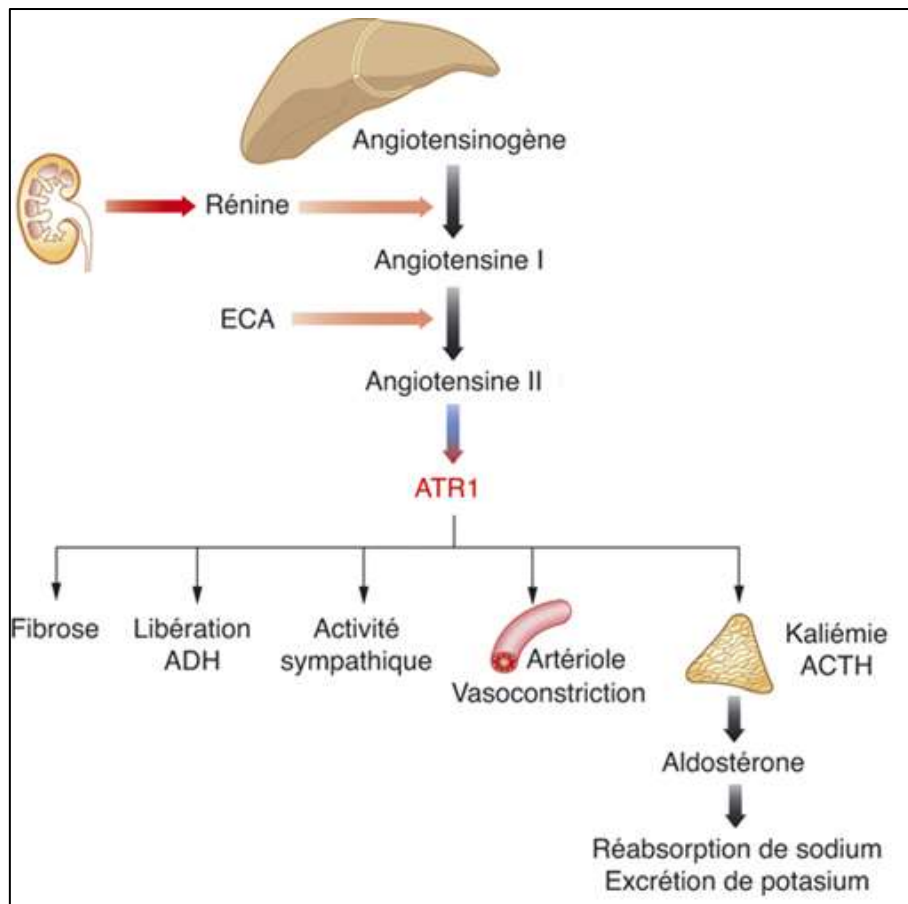


Figure 23 : Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone classique (14).
ATR1 : récepteur *AT1*, *ADH* : hormone anti-diurétique, *ACTH* : hormone adrénocorticotrope.

8. L'Angiotensine III

Bien que l'Angiotensine II soit considérée comme le principal effecteur du Système Rénine Angiotensine, un de ses métabolites, l'Angiotensine III, montre des effets biologiques similaires.

L'Angiotensine III est produite par le clivage de l'acide aspartique N-terminal de l'Angiotensine II par l'Amino-peptidase A (APA) (figure 24). Sa rapide dégradation en Angiotensine IV par l'Amino-peptidase N (APN) ou l'Amino-peptidase B ne lui confère qu'une courte demi-vie plasmatique, c'est pourquoi les effets de l'Angiotensine III sont localisés au site de sa production (146).

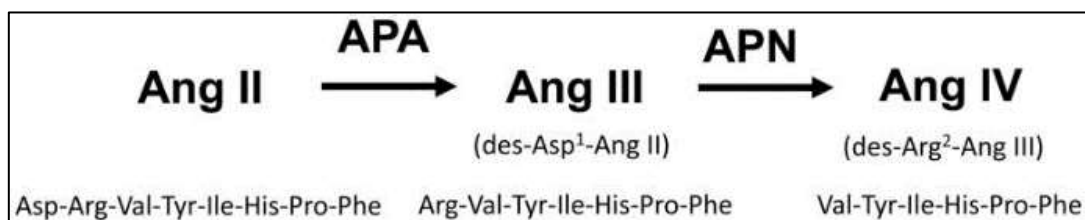


Figure 24 : Voies métaboliques de l'Angiotensine II et l'Angiotensine III (79).
Ang : Angiotensine, *APA* : Amino-peptidase A, *APN* : Amino-peptidase N.

L'Angiotensine III peut se fixer aux récepteurs AT1 et AT2, avec une affinité préférentielle pour les récepteurs AT2 (147).

L'Angiotensine III **augmente la pression artérielle** et provoque une **vasoconstriction des artères rénales et mésentériques** via les récepteurs AT1 (147).

Au niveau des artères coronaires, l'agoniste préférentiel des récepteurs AT2 médiant la vasodilatation ne serait pas l'Angiotensine II mais l'Angiotensine III (148).

Au niveau cardiaque, l'Angiotensine III stimule la sécrétion de FNA par les cardiomyocytes (149). Elle pourrait être un facteur important de la régulation de la fonction et du remodelage cardiaque (150). Bien qu'elle **favorise l'hypertrophie ventriculaire gauche** en situation de post-infarctus (151), l'Angiotensine III exerce un **effet bénéfique dans le syndrome d'ischémie-reperfusion** en diminuant la taille de l'infarctus par activation des défenses anti-oxydantes (superoxyde dismutase, catalase et hème-oxygénase 1), en diminuant les protéines pro-apoptotiques (Bax, caspase-3, caspase-9) et augmentant les protéines anti-apoptotiques (Bcl-2) (152).

Au niveau des glandes surrénales, l'Angiotensine III joue un rôle primordial dans la **régulation de l'apport sanguin à la zone corticale**. En effet, bien qu'elles soient toutes deux de puissants vasoconstricteurs, l'Angiotensine II et l'Angiotensine III provoquent la vasodilatation des artères corticales surrénaliennes permettant d'augmenter le débit sanguin dans la zone glomérulée et ainsi **favoriser la production d'Aldostérone** (153). De plus, l'Angiotensine III **stimule la synthèse d'Aldostérone en augmentant l'expression de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et du CYP11B2** (154).

Au niveau du tubule proximal rénal, l'Angiotensine III inhibe l'expression et l'activité de l'échangeur NHE3 et de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase provoquant un **effet natriurétique** (155). De plus, elle augmente l'expression de MCP-1 (156), de TGF- β 1 ainsi que la production de fibronectine et régule la **prolifération des fibroblastes interstitiels rénaux** (157). Il en résulte un afflux de cellules immunitaires au niveau rénal et l'**accumulation de matrice extracellulaire** participant au développement de **maladies inflammatoires chroniques (glomérulonéphrite, néphropathie diabétique, ...)**.

Au niveau cérébral, c'est l'Angiotensine III et non l'Angiotensine II qui est le principal effecteur du SRAA (158). Elle exerce une **réponse pressive** impliquant l'**activation du système sympathique, la diminution de la sensibilité baroréflexe dans le Noyau du Tractus Solitaire et la sécrétion de vasopressine**. Ceci démontre une forte implication de l'Angiotensine III dans la **régulation centrale de la pression artérielle** et laisse entrevoir l'apparition d'inhibiteurs de l'APA dans le traitement de l'HTA. L'Angiotensine III possède des **propriétés pro-inflammatoires au niveau central** en augmentant la synthèse d'IL-6 (159). Des données suggèrent qu'une augmentation de l'Angiotensine III serait impliquée dans la **pathogénie de la maladie d'Alzheimer** (160).

Au niveau de la moelle épinière, l'Angiotensine II et l'Angiotensine III sont impliquées dans la **formation du message nociceptif** en activant les récepteurs AT1 sur les neurones et les astrocytes spinaux (161).

9. L'Angiotensine IV

L'Angiotensine IV est un **peptide vasoactif** issu du clivage soit de l'arginine N-terminale de l'Angiotensine III par l'Amino-peptidase N soit des deux derniers acides aminés N-terminaux de l'Angiotensine II par la Dipeptidyl-Amino-peptidase IV (DAP IV). L'Angiotensine IV est ensuite dégradée dans les cellules mésangiales en peptides inactifs (162).

L'Angiotensine IV peut se fixer aux récepteurs AT1 et aux récepteurs AT2 mais avec une faible affinité (163). Contrairement aux autres angiotensines qui ne se fixent qu'à des récepteurs couplés aux protéines G, l'Angiotensine IV inhibe une enzyme transmembranaire de la famille des Amino-peptidases M1 : l'**Insulin-Regulated membrane AminoPeptidase (IRAP)** identifiée comme le récepteur à l'Angiotensine IV (AT4) (164). IRAP a été **colocalisée avec le transporteur Glucose Transporter 4 (GLUT4)** dans les vésicules intracellulaires des cellules sensibles à l'insuline (164). Ce récepteur a été localisé dans de nombreux tissus dont les reins, les glandes surrénales, la vessie, la rate, le colon, les poumons, le cœur et le système nerveux central (165).

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés (figure 25) :

- En tant qu'inhibiteur d'IRAP, l'Angiotensine IV prolonge la demi-vie des peptides endogènes clivés par l'enzyme (166).
- L'Angiotensine IV peut moduler l'expression membranaire de GLUT4 et donc l'afflux de glucose dans la cellule.
- IRAP joue le rôle de récepteur à l'Angiotensine IV et déclenche des voies de signalisation intracellulaire.
- L'Angiotensine IV pourrait activer la voie de signalisation *Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met* (167).

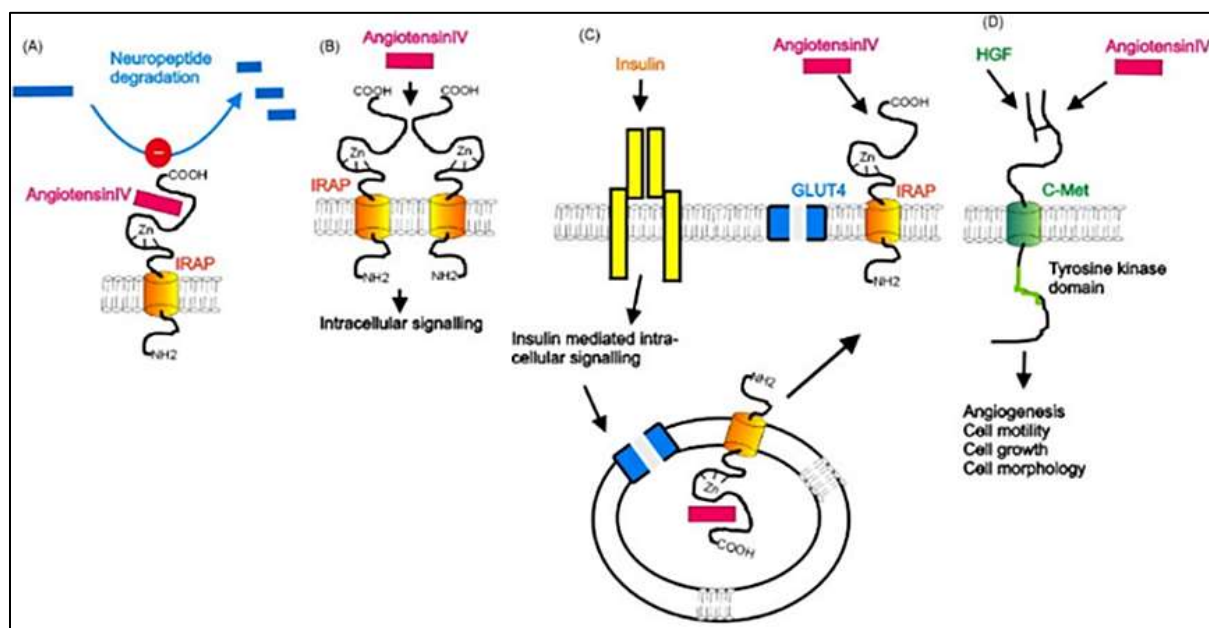


Figure 25 : Mécanismes d'action possible de l'Angiotensine IV par l'IRAP (168).

IRAP : *Insulin-regulated aminopeptidase*, GLUT : *transporteur de glucose*, HGF : *facteur de croissance des hépatocytes*.

Au niveau cérébral, l'Angiotensine IV **améliore les fonctions cognitives et cérébrovasculaires** (169), notamment **la mémoire et l'apprentissage** (170). Le mécanisme d'action supposé résiderait en **l'inhibition compétitive de l'activité catalytique d'IRAP** par l'Angiotensine IV qui empêche le métabolisme de peptides neuroactifs (Angiotensine III, ocytocine, vasopressine, met-enképhaline) (171). L'Angiotensine IV **améliore également la transmission synaptique** et la **potentialisation à long terme** (172). L'Angiotensine IV **augmente le flux sanguin cérébral** en augmentant la synthèse et la libération de NO par les cellules endothéliales (173). C'est par ce mécanisme que l'Angiotensine IV est **neuroprotectrice après ischémie cérébrale** en améliorant l'hémodynamique locale (174).

Grâce à ses **propriétés anti-inflammatoires**, l'Angiotensine IV exercerait des **effets protecteurs contre le développement de maladies neurodégénératives** notamment en limitant les dommages liés à une hypoperfusion cérébrale chronique. Elle diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12) (175) et active la NO synthétase pour limiter la production d'anions superoxydes (172). Le récepteur AT4 semblerait agir **en modifiant l'expression du récepteur AT2 ou en activant la voie de signalisation HGF/c-Met, médiant des propriétés anti-inflammatoires** (175).

Au niveau cardiovasculaire, l'Angiotensine IV est **cardioprotectrice** en cas de syndrome d'ischémie-reperfusion. En effet, en diminuant l'apoptose des cellules myocardiques, l'Angiotensine IV diminue la taille de l'infarctus. En plus d'empêcher l'élévation des facteurs pro-apoptotiques et la diminution de ceux anti-apoptotiques, l'Angiotensine IV diminue la sécrétion de TNF- α , de MMP-9 et de VCAM dans le ventricule et **améliore l'insuffisance cardiaque post-infarctus** (176).

Malgré ses effets bénéfiques sur la fonction cardiaque, l'Angiotensine IV serait impliquée dans le **développement de pathologies vasculaires**. Elle régule la croissance des fibroblastes cardiaques, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires. Via son récepteur AT4, elle active la voie de NF κ B et augmente l'expression de cytokines pro-inflammatoires (MCP-1, ICAM-1, IL-6, TNF- α) impliquées dans l'inflammation vasculaire. De plus, elle augmente l'expression du PAI-1 ce qui participe à la **formation de thrombus** (177). Cependant, l'Angiotensine IV **améliore la fonction endothéliale en situation d'athérosclérose** et cette action vasculoprotectrice est médiée par augmentation de la biodisponibilité en NO induite par les récepteurs AT4 ou AT2 (178).

Au niveau pulmonaire, l'Angiotensine IV régule la **circulation sanguine** en activant la voie eNOS/NO/GMPc des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires entraînant une vasodilatation des artères pulmonaires (179,180).

Au niveau rénal, l'Angiotensine IV **augmente l'excrétion de sodium sans influencer la pression artérielle moyenne** (181). L'effet natriurétique de l'Angiotensine IV est en partie médié la sécrétion de FNA par les oreillettes cardiaques via l'IRAP (182). En revanche, via les récepteurs AT1, l'Angiotensine IV est responsable d'une **vasoconstriction des artères rénales** et d'une **diminution du débit sanguin rénal** (183).

Ainsi, le ciblage pharmacologique d'IRAP pourrait représenter une approche thérapeutique contre différents pathologies comme la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie ou encore l'ischémie (184).

B. L'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas

Au-delà de l'axe ECA-1/Angiotensine II/Récepteur AT1 impliqué dans de nombreuses situations physiopathologiques, il existe une autre cascade enzymatique considérée comme la **branche « protectrice »** du SRAA : **l'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas**. Ce dernier aboutit à des effets physiologiques souvent contraires à ceux induits par l'Angiotensine II via le récepteur AT1 (**action vasodilatatrice, natriurétique et anti-proliférative**) et qui peuvent dans une certaine mesure se rapprocher de ceux induits par le récepteur AT2. Ainsi cette voie bénéfique du SRAA pourrait être la cible de nouvelles thérapeutiques contre les maladies cardiovasculaires et métaboliques.

1. L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine - 2 (ECA-2)

L'**ECA-2** est une **métalloprotéase à Zinc** ayant une homologie structurale avec l'ECA mais qui, contrairement à celle-ci, exerce une **action monocarboxypeptidase** (185). Elle a été localisée au niveau cardiovasculaire (cardiomyocytes, cellules endothéliales), rénal, pulmonaire, cérébral, adipeux, pancréatique et testiculaire (8).

L'ECA-2 permet la **conversion de l'Angiotensine I en Angiotensine (1-9)**, de **l'Angiotensine II en Angiotensine (1-7)** et permet la **dégradation de la Bradykinine**. En revanche, l'ECA-2 n'est pas capable de convertir l'Angiotensine I en Angiotensine II et **son activité enzymatique n'est pas impactée par les inhibiteurs de l'ECA** (186).

En participant à la **dégradation de l'Angiotensine II** et en initiant des voies alternatives de dégradation de l'Angiotensine I, **l'ECA-2 est considérée comme un contre-régulateur physiologique des actions de l'Angiotensine II** puisqu'elle en diminue la formation (187).

2. Le récepteur Mas

Le **récepteur Mas** est un **récepteur transmembranaire couplé aux protéines Gq** localisé au niveau de **l'endothélium vasculaire et dans de nombreux organes** (cerveau, cœur, reins, foie, poumons, pancréas, ...) (7). Identifié comme le récepteur à l'Angiotensine (1-7), son affinité pour l'Angiotensine (1-7) est bien plus élevée que pour l'Angiotensine II (188).

Les effets vasodilatateurs attribués à l'Angiotensine (1-7) sont principalement médiés par l'augmentation de la production de NO. Une fois activé, le récepteur Mas active la voie de **signalisation Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/ AK Transforming (Akt)-dépendante** qui **stimule l'activation de l'eNOS** responsable de **l'augmentation de la production de NO** entraînant alors une **vasodilatation** (189). L'activation d'Akt participe également à la **lutte contre l'insulinorésistance** en phosphorylant des médiateurs cruciaux dans la signalisation induite par l'insuline (190).

L'Angiotensine (1-7) **contre-régule la signalisation induite par l'Angiotensine II en inhibant les voies des MAP kinases impliquées dans la prolifération cellulaire, la fibrose et le remodelage tissulaire** ainsi qu'en **diminuant la génération d'EROs** (191). L'activation du récepteur Mas permet également d'inhiber les voies de signalisation aboutissant à **la synthèse de facteurs pro-inflammatoires** (TNF- α , MCP-1, IL-8, IL-1, VCAM-1, ICAM-1, COX-2) (192–195).

Le récepteur Mas est capable de **déphosphoryler et d'activer *Forkhead box O1 (FOXO1)***, un facteur de transcription suppresseur de tumeur dont l'activation serait probablement impliquée dans l'effet antitumoral attribué à l'Angiotensine (1-7) (192,196).

De récentes études ont montré que le **récepteur Mas était capable de s'hétérodimériser avec d'autres récepteurs**. En effet, l'hétérodimérisation du récepteur Mas avec le **récepteur AT1** inhibe les effets normalement induits par l'Angiotensine II (197).

L'**hétérodimérisation des récepteurs Mas et AT2** aboutit à des effets physiologiques interdépendants, notamment sur la régulation de la pression artérielle (198).

De même, l'**hétérodimérisation du récepteur Mas et du récepteur B2** induit des changements fonctionnels du récepteur Mas pouvant conduire à des effets protecteurs à long terme. L'Angiotensine (1-7) et la Bradykinine n'exercent une **action anti-proliférative que dans les tissus où l'hétérodimère est formé** (199).

3. L'Angiotensine (1-7)

a. Synthèse et dégradation

L'Angiotensine (1-7) est un heptapeptide intervenant dans la **contre-régulation des effets de l'angiotensine II**. Les taux plasmatiques d'Angiotensine (1-7) sont comparables à ceux de l'Angiotensine II (5).

Selon les tissus, on décrit plusieurs voies d'obtention de l'Angiotensine (1-7) :

- Par **clivage direct de l'Angiotensine I** par la Prolylendopeptidase, l'Endopeptidase neutre ou la Thimet oligopeptidase (192) ;
- Par **clivage direct de l'Angiotensine II par l'ECA-2**, la Prolylendopeptidase ou la Prolylcarboxyendopeptidase (7) ;
- Par **clivage de l'Angiotensine I** par l'ECA-2 donnant l'Angiotensine (1-9), clivée ensuite par l'ECA, l'Endopeptidase neutre ou la Prolyl-endopeptidase en Angiotensine (1-7) (7).

L'Angiotensine (1-7) peut être excrétée directement dans les urines ou dégradée en peptides inactifs par l'Amino-peptidase N, par la Dipeptidyl Peptidase III (200), par l'ECA (201) ou en Alamandine par une décarboxylase.

b. Actions de l'Angiotensine (1-7)

Tout comme les récepteurs AT2, l'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas est une voie de contre-régulation des effets de l'Angiotensine II. **En effet, en plus de médier des effets propres (propriétés vasodilatatrices, natriurétiques, anti-prolifératives et antifibrotiques), la synthèse de l'Angiotensine (1-7) se fait au détriment de celle de l'Angiotensine II, diminuant sa synthèse ou accélérant sa dégradation ce qui permet d'en limiter les taux plasmatiques.**

Au niveau rénal, l'Angiotensine (1-7) participe à l'homéostasie hydroélectrolytique (effet natriurétique et diurétique) et tissulaire (effets anti-hypertrophiques et anti-fibrosants) (202).

L'Angiotensine (1-7) **augmente la natriurèse en inhibant l'échangeur Na⁺/H⁺** (203) et la **pompe Na⁺/K⁺ ATPase** (204) et **augmente la sécrétion de FNA** (205). De plus, l'Angiotensine (1-7) **diminue la réabsorption d'eau en interférant avec le système Arginine-Vasopressine**, augmentant ainsi la diurèse et participant à la diminution de la pression artérielle (206).

L'Angiotensine (1-7) exerce un **puissant effet vasodilatateur** sur les artères rénales en stimulant la voie Bradykinine/NO/GMPc, permettant l'**augmentation du débit sanguin rénal** (207) et du **débit de filtration glomérulaire** (208).

En s'opposant aux effets de l'Angiotensine II, l'Angiotensine (1-7) est considérée comme **néphroprotectrice** car elle permet d'atténuer les lésions tissulaires rénales. Elle médie une **réponse anti-inflammatoire** en diminuant l'expression glomérulaire de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) et en diminuant le stress oxydatif (209,210). L'Angiotensine (1-7) **inhibe la fibrose rénale** en diminuant la synthèse de facteurs profibrotiques (*Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), TGF- β) et les dépôts de collagène et de fibronectine (211). Elle permet également de prévenir la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules tubulaires en diminuant la production de matrice extracellulaire par inhibition de la voie des MAP kinases ERK1/2 (212).

L'Angiotensine (1-7) **ralentit la progression de la néphropathie diabétique** en inhibant les voies de signalisation impliquées dans la glomérulosclérose, l'expansion mésangiale et la fibrose rénale (213,214). Elle permet également de diminuer l'hyperréactivité vasculaire à l'endothéline, à l'Angiotensine II et à l'adrénaline induite par le diabète (215).

Au niveau surrénalien, l'Angiotensine (1-7) **diminue l'activation du CYP11B2 et inhibe la production d'Aldostérone** (216).

Au niveau cardiaque, l'Angiotensine (1-7) entraîne une **vasodilatation des artères coronaires** en augmentant la biodisponibilité locale en NO et en potentialisant l'action de la Bradykinine (217).

L'Angiotensine (1-7) est **cardioprotectrice en prévenant la fibrose, l'hypertrophie des cardiomyocytes et le remodelage tissulaire induits par l'Angiotensine II**. En diminuant la prolifération des fibroblastes, l'accumulation de collagène dans la matrice extracellulaire et la synthèse de prostaglandines mitogènes, l'Angiotensine (1-7) **inhibe la fibrose et le remodelage cardiaque** particulièrement en situation d'hypertension (218,219). En situation ischémique, l'Angiotensine (1-7) augmente le débit sanguin coronarien participant à atténuer l'apoptose des cardiomyocytes, la fibrillation ventriculaire et la taille de l'infarctus (220). Après un infarctus du myocarde, l'Angiotensine (1-7) stimule l'angiogénèse facilitant ainsi la récupération cardiaque et la fonction ventriculaire (221).

L'Angiotensine (1-7) **améliore la fonction ventriculaire** en ayant un **effet inotrope positif** (augmentation de la contractilité) et **lusitrope positif** (amélioration de la relaxation cardiaque) en potentialisant la voie de la Bradykinine (222).

L'Angiotensine (1-7) a un **effet anti-arythmogène** en améliorant la conduction intra-auriculaire (allongement de la période réfractaire (223) et modulation de l'activité sympathique cardiaque (224) notamment). De plus, elle **atténue la tachycardie induite par le stress émotionnel** en interférant avec le système sympathique β -adrénergique, permettant ainsi une diminution du risque cardiovasculaire lié à l'anxiété (225).

En plus du récepteur Mas, l'Angiotensine (1-7) est un **agoniste des récepteurs AT1** mais, contrairement à l'Angiotensine II, cette interaction représente un moyen de **cardioprotection**. En effet, au lieu d'activer la protéine Gq, l'Angiotensine (1-7) recrute et active les β -arrestines 1 et 2 permettant de diminuer l'épaisseur du myocarde et la pression diastolique responsables du développement de l'hypertrophie cardiaque (188).

Au niveau vasculaire, l'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas produit des **effets vasodilatateurs, anti-prolifératifs et antithrombotiques**.

L'Angiotensine (1-7) est **vasodilatatrice** et permet d'**améliorer la microcirculation vasculaire en augmentant la production de NO (189), de prostacycline et de prostaglandine E2 (192)** ainsi qu'en **potentialisant les effets de la Bradykinine (226)**.

L'Angiotensine (1-7) **diminue les résistances vasculaires périphériques** permettant d'**abaisser la pression artérielle et d'augmenter le débit sanguin local (192)**. De plus, l'Angiotensine (1-7) **améliore les fonctions endothéliales et diminue le stress oxydatif** induits par l'Angiotensine II (227).

L'Angiotensine (1-7) exerce une **action antiproliférative et anti-remodelage vasculaire**. Elle permet de **diminuer l'épaisseur de la néo-intima, d'atténuer la sténose vasculaire et d'inhiber l'expression de facteurs pro-inflammatoires (MCP-1, TNF- α , IL-1 β , IL-8, VCAM-1, Sélectine E, IL-6, ...)** (262,266). L'Angiotensine (1-7) **prévient l'apparition de calcifications vasculaires** et retarde la transition ostéogénique des cellules musculaires lisses vasculaires en diminuant l'expression des protéines osseuses (228).

L'Angiotensine (1-7) est également impliquée dans le phénomène d'athérosclérose. En effet, un lien a été établi entre l'augmentation des taux d'Angiotensine II, la diminution de ceux d'Angiotensine (1-7) et la progression de l'athérosclérose (229) (figure 26). L'Angiotensine (1-7) médie des **effets anti-athéromateux en diminuant l'inflammation** au niveau des plaques d'athérome, ce qui **augmente la stabilité de la plaque (230)**. En inhibant la réponse inflammatoire endothéliale induite par l'Angiotensine II, l'Angiotensine (1-7) **inhibe l'initiation des lésions athérosclérotiques** et protège la fonction endothéliale (231). Elle permet une contre-régulation de l'expression de la MMP-8 dans les zones athéromateuses permettant de **stabiliser la plaque d'athérome (232)**. De plus, elle exerce un **effet anti-thrombotique** qui semble être médié par la libération de NO par les plaquettes et l'augmentation du taux de prostacycline (233). **Ainsi, l'axe ACE-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas constituerait une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement et la prévention de l'athérosclérose.**

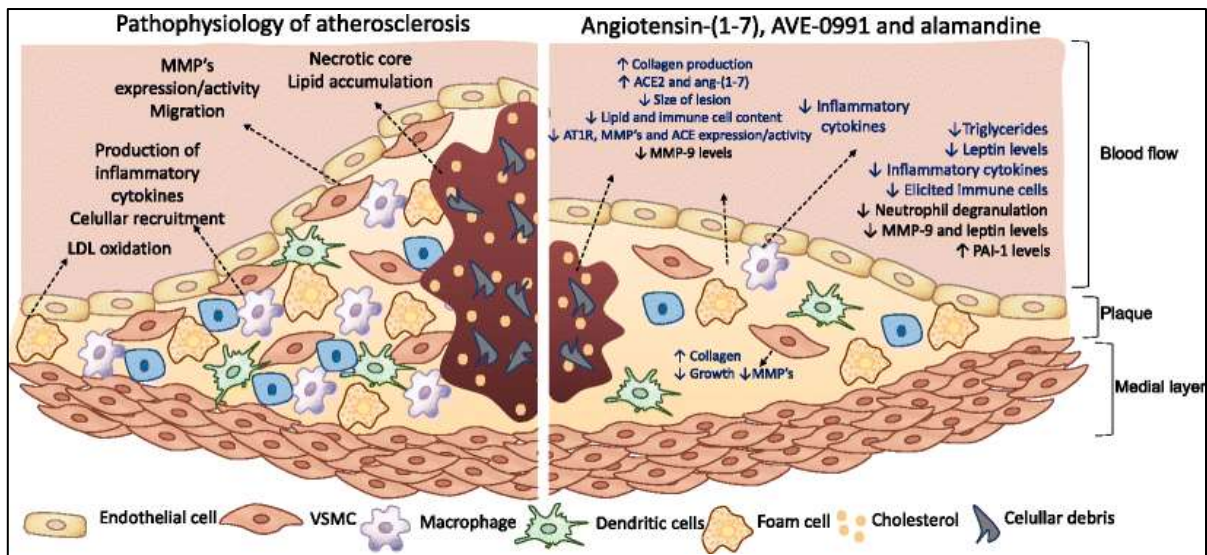


Figure 26 : Effets de l'Angiotensine (1-7) sur la physiopathologie de l'athérosclérose (234)
 LDL : Low-Density Protein, MMPs : métalloprotéase, VSMC : cellules musculaires lisses vasculaires, RAS : Système Rénine Angiotensine, MasR : récepteur Mas, ACE2 : ECA-2, MrgD : Mas-related G protein-coupled receptor member D, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1.

Au niveau cérébral, l'Angiotensine (1-7) participe aux différentes fonctions physiologiques, à la régulation neuronale et à la neuroprotection.

L'Angiotensine (1-7) participe à la **régulation de la sensibilité baroréflexe** par le NTS en augmentant la composante bradycardique et c'est cette propriété qui participerait à l'effet bénéfique des IEC sur la baroréflexivité. A l'inverse, l'Angiotensine (1-7) peut aussi faciliter la tachycardie baroréflexe en agissant sur la Caudal Ventrolateral Medulla (CVLM) (192).

En fonction de l'aire cérébrale impliquée, **l'Angiotensine (1-7) peut avoir des effets opposés sur la pression artérielle**. En effet, au niveau du Noyau du Tractus Solitaire et de la CVLM, l'Angiotensine (1-7) augmente l'excitation neuronale et diminue la pression artérielle moyenne tandis qu'en stimulant la RVLM, elle induit une réponse pressive similaire à celle de l'Angiotensine II (augmentation de l'activité sympathique cardiaque) (192).

L'Angiotensine (1-7) serait impliquée dans diverses fonctions cérébrales comme le **stress, l'apprentissage et la mémoire**. En effet, l'Angiotensine (1-7) **augmenterait la potentialisation à long terme dans les structures limbiques** (235,236). De plus, l'Angiotensine (1-7) montre des **effets anxiolytiques et anti-dépresseurs** par réduction du stress oxydatif dans l'amygdale (237). L'Angiotensine (1-7) permet également de **moduler la réponse cardiovasculaire au stress émotionnel** et donc de réduire le risque de maladies cardiovasculaires qui lui sont liées (238).

Lors d'un AVC, l'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/récepteur Mas participe à **réduire la taille de l'infarctus cérébral et à diminuer les déficits neurologiques qui en découlent** en diminuant l'inflammation locale et l'apoptose neuronale et en favorisant l'angiogénèse cérébrale (192). De même, elle exerce une **action neuroprotectrice** en atténuant la perte de fonction endothéliale des artères cérébrales liée à l'âge et en maintenant l'intégrité de la barrière hématoencéphalique (192).

Au niveau pulmonaire, l'Angiotensine (1-7) participe à **réduire l'inflammation, la fibrose et l'hypertension artérielle pulmonaire** en inhibant l'activation des cellules immunitaires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) (192).

Dans l'**asthme chronique**, elle permet de **diminuer l'inflammation pulmonaire, le remodelage des voies aériennes et l'hyperactivité pulmonaire** (239) par diminution des facteurs pro-inflammatoires et par augmentation de l'IL-10 anti-inflammatoire (192,240).

L'Angiotensine (1-7) **diminue la croissance des cellules pulmonaires cancéreuses et l'angiogénèse tumorale** en diminuant l'activation des MAP kinases mitogènes ERK1/2 (241) et **inhibe la migration et l'invasivité cellulaire** (242).

Au niveau hépatique, l'Angiotensine (1-7) **prévient l'apparition de la stéatose** en favorisant le métabolisme des lipides empêchant ainsi leur accumulation dans le foie (243). Elle **diminue également l'inflammation et prévient la fibrose hépatique** en diminuant la production de CTGF (244,245). De plus, l'Angiotensine (1-7) **diminue la néoglucogénèse hépatique et améliore la sensibilité à l'insuline**. Enfin, par une interaction complexe entre les récepteurs Mas, AT1 et AT2, l'Angiotensine (1-7) **diminue l'évolution des carcinomes hépatocellulaire** en diminuant la croissance, la prolifération et l'angiogénèse tumorale et en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses (246).

Au niveau musculaire, l'Angiotensine (1-7) a récemment montré des **effets bénéfiques sur les modèles de dystrophie musculaire** dont ceux de la myopathie de Duchenne. Elle permet d'atténuer la fibrose, la perte de force et l'atrophie musculaire en inhibant la synthèse de collagène et fibronectine par les fibroblastes (247,248).

Au niveau pancréatique, l'Angiotensine (1-7) **améliore la fonction des cellules β pancréatiques**. En effet, elle **augmente la synthèse d'insuline** (249) et **stimule la différenciation des progéniteurs pancréatiques** en cellules productrices d'insuline (250). Elle diminue également l'apoptose des cellules β en améliorant la microcirculation (251) et diminue l'apoptose des cellules endothéliales des îlots (252), régulant ainsi l'afflux sanguin qui est primordial pour la fonction endocrine du pancréas. En revanche, l'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas participerait à la **pathogénie de la pancréatite aigüe sévère** (253).

L'Angiotensine (1-7) augmente la phosphorylation de médiateurs essentiels à la signalisation induite par l'insuline au niveau du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux (254). Elle **diminue l'insulinorésistance** en augmentant la sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques, en augmentant la sécrétion d'insuline, en diminuant les taux de triglycérides et de cholestérol et en diminuant la masse graisseuse abdominale (192,255,256). L'Angiotensine (1-7) protège également contre l'inflammation à bas bruit au cours du syndrome métabolique en diminuant la synthèse d'IL- β 1 et de la COX-2 (192). **L'Angiotensine (1-7) exerce alors un effet bénéfique sur les maladies métaboliques comme le diabète et le syndrome métabolique (figure 27).**

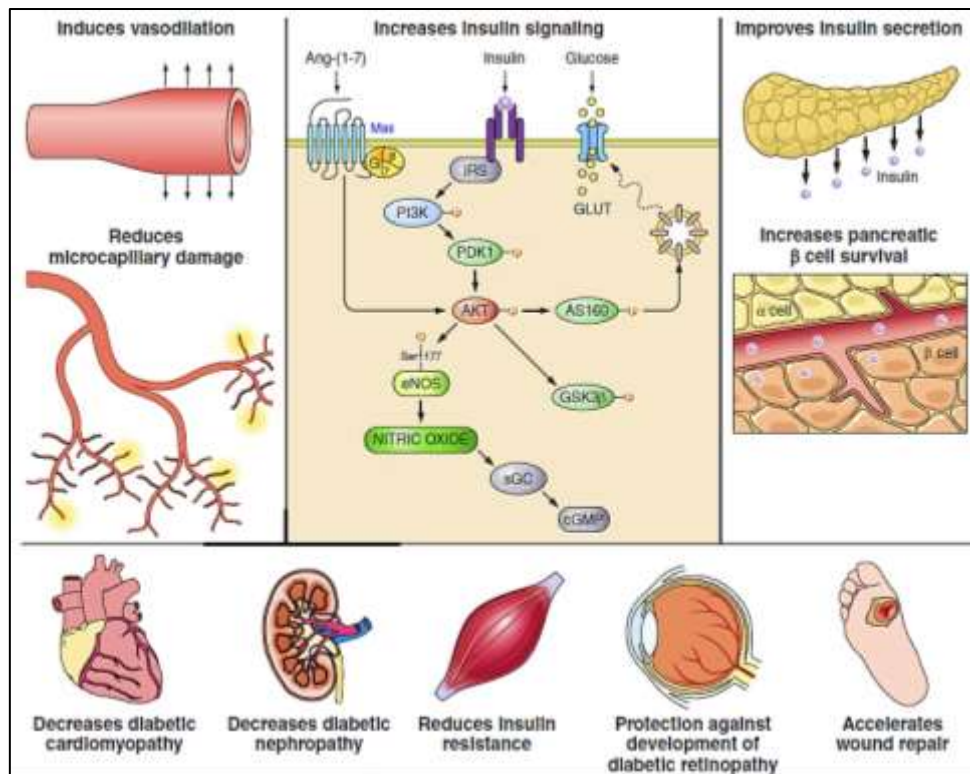


Figure 27 : Effets protecteurs de l'Angiotensine (1-7) sur le diabète (192).

Ang-(1-7) : Angiotensine (1-7), IRS : substrat du récepteur à l'insuline, PI3K : phosphoinositide 3-kinase, PDK1 : Pyruvate déshydrogénase kinase, GLUT : transporteur au glucose, AKT : AK transforming, GSK3β : glycogène synthase kinase 3β, eNOS : NO synthétase endothéliale, sGC : guanylate cyclase, cGMP : Guanosine monophosphate cyclique.

L'Angiotensine (1-7) intervient également dans la **reproduction féminine et masculine**. Chez la femme, elle joue un rôle dans l'**adaptation physiologique à la grossesse**, notamment à la régulation de la pression artérielle (257). De plus, l'Angiotensine (1-7) aurait un **rôle primordial dans les événements initiaux de la grossesse dont l'angiogenèse, l'apoptose et la croissance cellulaire** et dans les phases ultérieures en régulant les **débits sanguins utéro-placentaires** (258). **La modification du ratio Angiotensine (1-7)/Angiotensine II pendant la grossesse signifierait une prééclampsie** (259).

Chez l'homme, l'Angiotensine (1-7) **régule la spermatogénèse** (260) et la **fonction érectile** (potentialisation NO et diminution de la fibrose du corps caverneux) (261).

Pour résumer, le Système Rénine Angiotensine dit « non classique » défini par l'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas fait partie de la branche dite « protectrice » du SRAA, au même titre que l'axe ECA/Angiotensine II/Récepteur AT2. Il s'agit d'un mécanisme compensatoire des effets délétères induits par l'Angiotensine II, surtout en situation physiopathologique chronique. En plus de médier ses propres actions physiologiques, l'Angiotensine (1-7) s'oppose aux actions de l'Angiotensine II notamment en favorisant la vasodilatation, en augmentant la diurèse, en diminuant l'inflammation chronique et en atténuant les effets profibrosants, pro-hypertrophiques et pro-remodelage tissulaire (figure 28). **L'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas pourrait représenter une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des maladies cardiovasculaires et des autres troubles organiques dans lesquels la dérégulation du SRAA joue un rôle.**

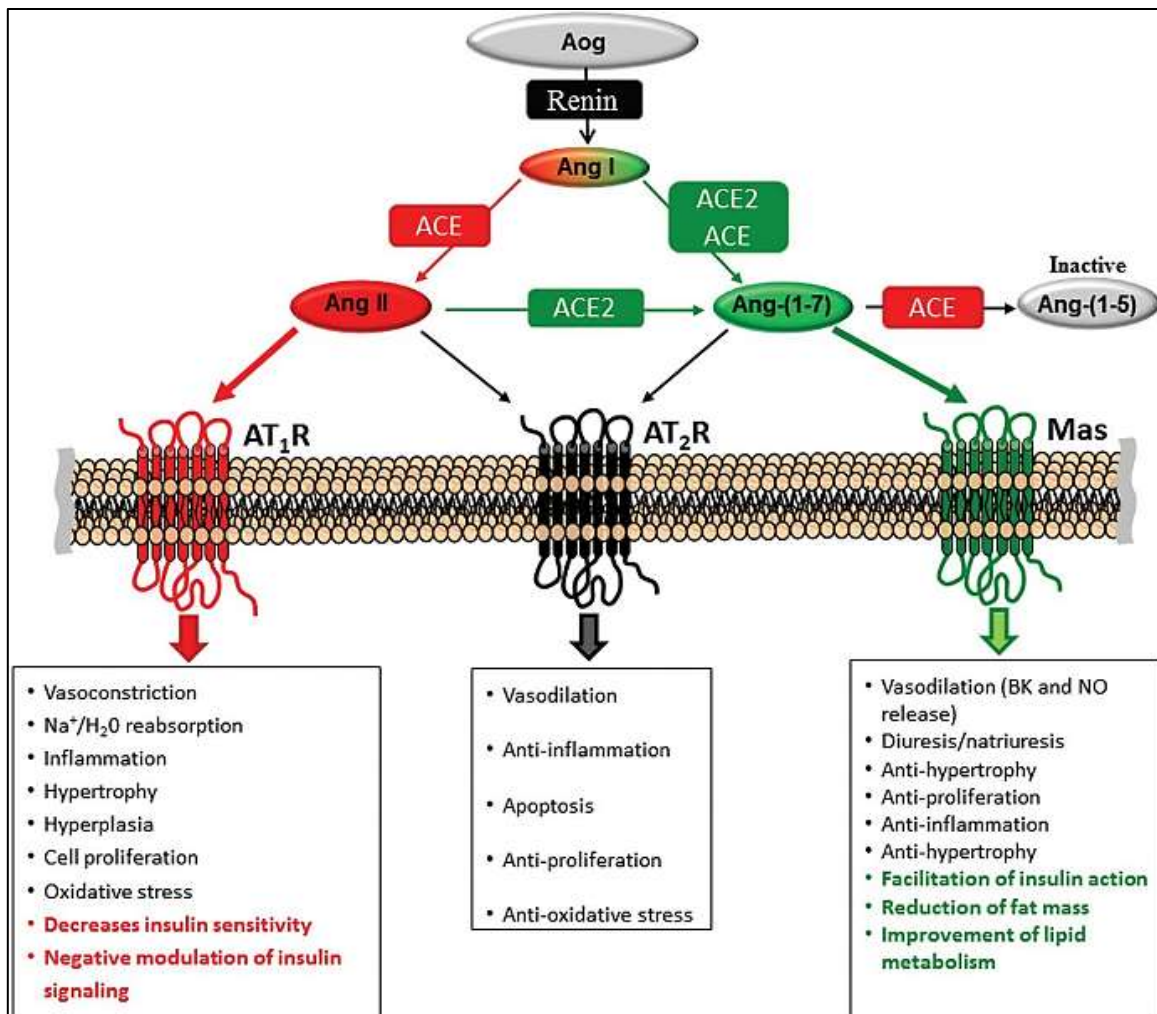


Figure 28 : Actions de l'Angiotensine II et de l'Angiotensine (1-7) (262).
Aog : Angiotensinogène, Ang : Angiotensine, ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, AT₁/2R : récepteur AT₁/2, BK : Bradykinine, NO : Monoxyde d'Azote.

C. Les éléments du SRAA nouvellement décrits

1. La Prorénine

a. Synthèse de la Prorénine

La **Prorénine** est le **précurseur inactif de la Rénine** synthétisée par les reins, les glandes surrénales, la rétine, les ovaires et les testicules (263). Elle est ensuite clivée en **Prorénine** dans le réticulum endoplasmique des cellules juxtaglomérulaires, puis elle sera transformée en Rénine par l'action de protéases spécifiques (264).

La Prorénine est la **forme majoritaire de la « Rénine »** circulante et tissulaire (5). Physiologiquement le taux de Rénine circulante est inférieur à 1 pmol/L tandis que les taux de Prorénine sont dix à cent fois supérieurs.

b. Activation de la Prorénine en Rénine

La Prorénine n'a pas de pas de fonction enzymatique. Cette inactivité s'explique par la présence d'un peptide N-terminal de 43 acides aminés empêchant l'Angiotensinogène d'accéder au site catalytique dans la poche catalytique de la Rénine.

L'activation de la Prorénine en Rénine active peut s'effectuer de deux manières via une **réaction protéolytique irréversible** ou **non-protéolytique réversible** (265) (figure 29).

- La **réaction protéolytique irréversible** consiste en l'élimination du propeptide N-terminal par diverses enzymes (Cathepsine B, Trypsine, Plasmine et Kallicréine) (263,264).
- L'**activation non protéolytique** de la Prorénine est un **processus réversible** qui consiste au déplacement du propeptide N-terminal hors de la cavité enzymatique, sans pour autant s'en détacher, permettant ainsi à la (Pro)rénine de prendre une conformation active et d'acquérir son activité enzymatique (263). Cette activation peut être induite par une **diminution du pH du milieu (activation acide)**, par le **froid (cryoactivation)** ou par **fixation au récepteur (P)RR**.

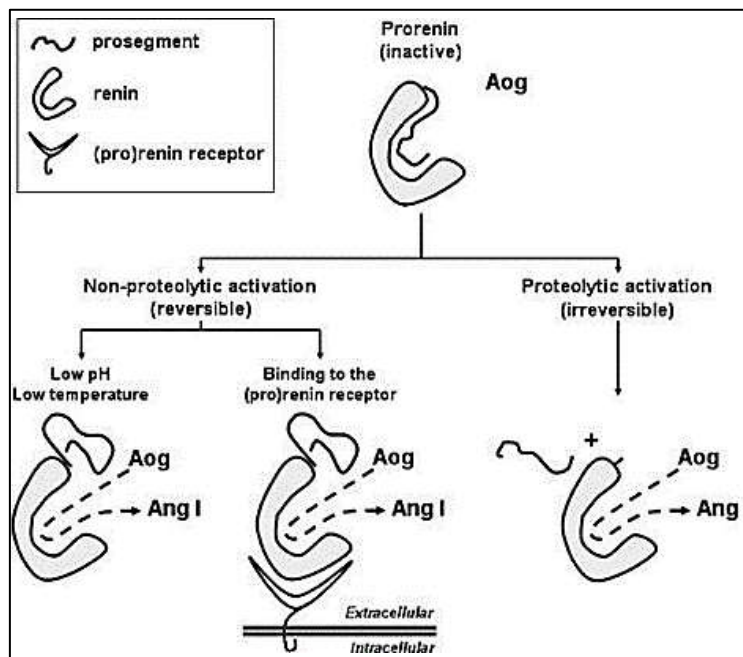


Figure 29 : Activation protéolytique et non protéolytique de la Prorénine (266).

Aog : Angiotensinogène, Ang : Angiotensine.

Il existe un équilibre entre la forme active et inactive de Prorénine. **En conditions physiologiques, < 2% de la Prorénine est active** (265).

c. Activité de la Prorénine

Longtemps considérée comme une hormone précurseur inactive, les avancées dans la recherche sur le SRAA ont montré que la Prorénine avait ses propres effets biologiques. En effet, la Prorénine peut se fixer au récepteur (Pro)Rénine et induire une **activation locale du Système Rénine Angiotensine et/ou des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans les dommages organiques** (fibrose, hypertrophie, remodelage tissulaire, ...).

2. Récepteur à la (Pro)Rénine

Le **récepteur (Pro)Rénine ((P)RR)** est fortement exprimé au niveau cardiaque, vasculaire, cérébral, oculaire, placentaire, pulmonaire, pancréatique, digestif et au niveau du tissu adipeux mais aussi au niveau hépatique et rénal avec une expression plus faible (267). Le **(P)RR peut lier la Rénine ou la Prorénine**, qui sont des **substrats compétitifs**, néanmoins celui-ci a une affinité plus importante pour la Prorénine (265).

Lorsque la (Pro)Rénine se lie au (P)RR, **deux voies de signalisation s'activent, l'une dépendante de la génération locale d'Angiotensine II, l'autre non** (268) (figure 30).

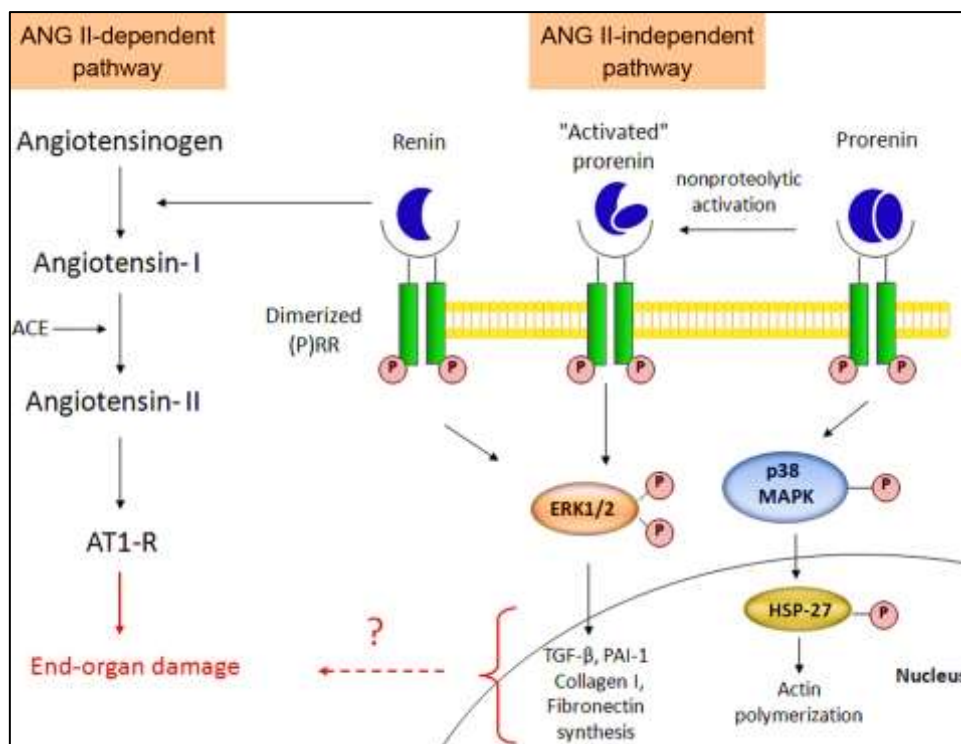


Figure 30 : Voies de signalisation du récepteur à la (Pro)Rénine (269).
ANGII : Angiotensine II, TGF-β : transforming growth factor β, PAI-1 : plasminogen-activator inhibitor-1, ACE : ECA, AT1R : récepteur AT1, (P)RR : récepteur (Pro)Rénine, HSP : protéine de choc thermique, MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase, ERK : Extracellular signal-regulated kinases.

La **fixation de la (Pro)Rénine au (P)RR induit l'augmentation de l'efficacité de la conversion de l'Angiotensinogène en Angiotensine I** par rapport à la Rénine libre (263). Lorsque la Prorénine circulante se fixe au (P)RR, elle subit un **changement conformationnel (non protéolytique)** ayant pour conséquence **l'élargissement de la poche enzymatique et l'activation complète de la Prorénine** (263). Il en résulte alors une synthèse locale d'Angiotensine I suivi de la **synthèse quasi immédiate d'Angiotensine II**.

Indépendamment de la génération d'Angiotensine I, l'activation du (P)RR entraîne la **phosphorylation de ERK1/2** responsable de l'augmentation de **l'expression du TGF-β1 et de facteurs profibrotiques (PAI-1, fibronectine et collagène de type I)** et induit la **prolifération des cellules mésangiales** (265). L'axe (Pro)Rénine/(P)RR/TGF-β1 pourrait représenter un facteur important dans le développement des complications microvasculaires du diabète

(270) et dans le développement de cancers (271). La fixation de la (Pro)Rénine au (P)RR active des voies de signalisation impliquées dans le **maintien de l'intégrité de l'architecture, de la croissance, de la mobilité, de la survie et de la mort cellulaire** (266).

La partie C-terminale du (P)RR est impliquée dans l'**assemblage des sous-unités de la H⁺-ATPase vacuolaire (v-ATPase)**, une enzyme jouant un rôle important dans l'**acidification des compartiments intracellulaires** et dans l'**homéostasie acido-basique** (272). Le (P)RR est donc indispensable aux **fonctions lysosomales** (endocytose, trafic intracellulaire, sécrétion et autophagie) (273). La (Pro)Rénine, tout comme l'Angiotensine II, **augmente l'activité de la H⁺-ATPase, entraînant une acidification des urines** (274).

Au niveau cérébral, le (P)RR a été détecté dans les neurones, les astrocytes et les cellules microgliales de noyaux impliqués dans la **régulation de l'activité cardiovasculaire**. De plus, contribuant à la majorité de la production d'Angiotensine II au niveau cérébral, le (P)RR est donc impliqué dans la **régulation centrale de la pression artérielle** et la **sécrétion de facteurs pro-inflammatoires** (272). Le (P)RR joue également un rôle important dans la **différenciation neuronale, le développement cérébral et la cognition** ; un lien ayant été établi entre un dysfonctionnement du récepteur et l'épilepsie ou le retard mental (269).

Au niveau rénal, le (P)RR est **indispensable à une néphrogénèse correcte** pendant la vie embryonnaire (272). Il régulerait la **ramification du bouton urétéral, la différenciation et la fonction du tube collecteur, le maintien des progéniteurs néphrotiques, la progression de la néphrogénèse et le maintien du développement, de la fonction et de la structure du rein** (275).

Le (P)RR exerce un **effet anti-natriurétique** en augmentant l'expression de la sous-unité α du canal sodique ENaC, ceci conduisant à une rétention de sodium et à une élévation de la pression artérielle (276). Le (P)RR présente également un **effet anti-diurétique** en augmentant l'expression membranaire des aquaporines au niveau du tube collecteur (272).

En activant la voie des MAP kinases ERK1/2, le (P)RR **augmente la production de cytokines pro-inflammatoires** et entraîne une **inflammation rénale** (267). De même, il entraîne la **fibrose des cellules mésangiales** et l'**expansion de la matrice extracellulaire** (277). De plus, le (P)RR contribue au **développement de la néphropathie diabétique** (278).

Au niveau du tissu adipeux, le (P)RR active ERK1/2 régulant ainsi différents **facteurs de transcription adipogéniques** impliqués dans la **différenciation des adipocytes, l'adiposité et l'obésité** aboutissant à une accumulation d'adipocytes (272) et à l'insulino-résistance (279).

Au niveau cardiaque, le (P)RR pourrait être impliquée dans l'**insuffisance cardiaque congestive** (280). Il participe à l'altération de la fonction cardiaque en **favorisant l'apoptose et l'hypertrophie des cardiomyocytes**. Indépendamment de la formation d'Angiotensine II, le (P)RR intervient dans la **fibrose, la dilatation et les changements morphologiques du cœur** et une **contractilité diminuée du myocarde** (281). Le (P)RR **favorise l'angiogénèse** en régulant l'expression de facteurs angiogéniques (VEGF, FGF-2).

Au niveau oculaire, la Prorénine **augmente la néovascularisation et l'inflammation rétinienne locale**. Il serait donc impliqué dans la pathogénie de la **rétinopathie diabétique proliférative** et de la **dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)** (282,283).

Bien que (P)RR soit le **seul récepteur ayant un rôle physiologique important**, il existe d'autres récepteurs à la (Pro)Rénine. En effet, le récepteur *Mannose 6-Phosphate/Insulin-Like Growth Factor II* (M6P/IGF2R) est capable de lier la (Pro)Rénine glycosylée avec une affinité élevée au niveau des cellules endothéliales, des fibroblastes et des myocytes cardiaques. Une fois liées, la Rénine et la Prorénine sont internalisées puis dégradées. N'induisant pas de synthèse intracellulaire ou extracellulaire d'Angiotensine I, ce récepteur permettrait de contrôler les niveaux extracellulaires de (Pro)Rénine (263).

En conclusion, même si le (P)RR joue un **rôle clé dans le développement embryonnaire, l'organogénèse et la différenciation des cellules souches**, il est également impliqué dans des situations pathologiques comme la **fibrose, l'hypertrophie et le remodelage tissulaire** expliquant les dommages organiques observés lors d'une surexpression de la Prorénine ou du (P)RR, et ceux de manière indépendante à l'Angiotensine II et de la pression artérielle. L'inhibition de la fixation de la (Pro)Rénine sur le (P)RR pourrait représenter une nouvelle perspective thérapeutique dans la prévention de la néovascularisation rétinienne, dans la correction de l'hypertrophie myocardique et aortique et dans la prévention de la néphro-angiosclérose, indépendamment du statut tensionnel du patient.

3. L'axe Angiotensine A/Alamandine/MrgD

a. L'Angiotensine A

L'Angiotensine A est un peptide vasoactif aux **effets similaires à ceux de l'Angiotensine II** produit par la décarboxylation du résidu N-terminal de l'Angiotensine II par la *Mononuclear Leukocyte-Derived Aspartate Decarboxylase* (MLDAD) (284,285) (figure 31).

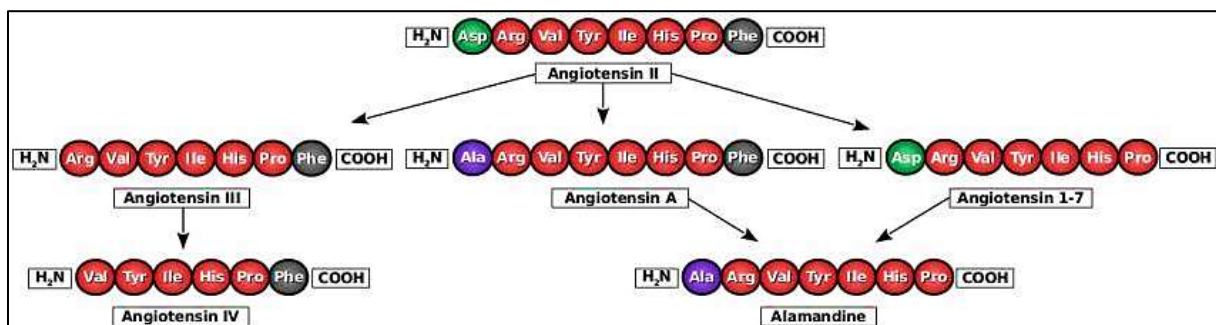


Figure 31 : Séquences d'acides aminés de l'Angiotensine II, de l'Angiotensine III, de l'Angiotensine IV, de l'Angiotensine A, de l'Angiotensine 1-7 et de l'Alamandine (285).

L'Angiotensine A est un **peptide vasoconstricteur et pro-hypertenseur** qui agit en se fixant au **récepteur AT1** mais avec une **affinité moindre que l'Angiotensine II** (286). L'Angiotensine A peut également se fixer aux **récepteurs AT2** avec une **affinité similaire voire supérieure à l'Angiotensine II**. Les effets physiopathologiques de l'Angiotensine A restent toujours à clarifier (285).

b. L'Alamandine

L'**Alamandine** est un heptapeptide produit par hydrolyse de la phénylalanine C-terminale de l'Angiotensine A par l'ECA-2 ou par décarboxylation du résidu aspartyl N-terminal de l'Angiotensine (1-7).

L'Alamandine est un **peptide vasoactif** qui produit des **effets similaires à l'Angiotensine (1-7)** dont une **action vasodilatatrice, anti-fibrotique, anti-hypertensive et des effets centraux** (action vasopressive dans la RVLM, vasodépressive dans la CVLM, potentialisation de la bradycardie baroréflexe, activation du système sympathique dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus) (285,287). L'Alamandine ne se lie ni au récepteur Mas ni aux récepteurs AT2 mais au **récepteur Mas-related G-protein-coupled receptor member D (MrgD)** (288).

Tout comme l'Angiotensine (1-7), l'Alamandine est **vasodilatatrice** en favorisant la synthèse de NO par les cellules endothéliales (285,289). L'Alamandine **antagonise les effets délétères de l'Angiotensine A** (vasoconstriction, remodelage et fibrose).

L'Alamandine permettrait de ralentir **l'athérosclérose en altérant les trois éléments clés impliqués dans sa pathogénèse** : la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, l'oxydation des LDL et l'altération de la fonction endothéliale (284).

L'Alamandine exerce une **action cardioprotectrice** en interférant avec l'hypertrophie ventriculaire et le remodelage des cardiomyocytes induits par l'Angiotensine II (290). De plus, l'Alamandine **atténue le syndrome d'ischémie reperfusion** et diminue la zone d'infarctus en augmentant le flux sanguin coronaire, en augmentant la synthèse de FNA, en diminuant l'expression de protéines pro-apoptotiques et en augmentant l'expression d'enzymes anti-oxydantes (291). Elle **diminue également le remodelage vasculaire** par ses **effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires** (292). **L'Alamandine diminue l'hypertension, prévient l'hypertrophie cardiaque et améliore la fonction ventriculaire gauche** (293).

c. Le Mas-related G-protein coupled receptor member D (MrgD)

Le **récepteur MrgD** est un récepteur couplé aux protéines G lié au proto-oncogène Mas. Les récepteurs MrgD ont été localisés au niveau du système nerveux, du système cardiovasculaire, du système respiratoire, de l'appareil urogénital mais aussi au niveau de la peau, du thymus, des muscles squelettiques et des tissus adipeux blancs et bruns (285). L'expression du MrgD a été rapportée dans de nombreuses situations pathologiques dont **l'athérosclérose, l'inflammation intestinale et le cancer du poumon** (285). Des hypothèses suggèrent un rôle de ces récepteurs dans la **modulation des douleurs neuropathiques** (294).

La voie de signalisation intracellulaire déclenchée par le MrgD fait intervenir l'adénylyl-cyclase, l'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC) et la protéine kinase A (PKA) ; le tout aboutissant en l'activation de l'eNOS et la production de NO médiant une **vasodilatation** (295).

4. [La Collectrine](#)

La **Collectrine** est une glycoprotéine transmembranaire présentant une forte homologie avec l'ECA-2 mais dépourvue de domaine carboxypeptidase (296). Elle est exprimée au niveau des cellules du tube collecteur et du tube proximal rénal (296) mais aussi dans le foie, le pancréas, l'intestin et les poumons (297).

Au niveau rénal, la Collectrine jouerait un rôle dans l'**organogénèse du rein et dans le développement de diverses pathologies rénales** (insuffisance rénale, glomérulosclérose, fibrose interstitielle, hypertrophie tubulaire et glomérulaire, hypertension, ...) (296).

La Collectrine semble être un **facteur clé de la régulation du transport rénal des acides aminés** (298). En effet, elle serait impliquée dans l'expression de plusieurs transporteurs aux acides aminés, notamment B⁰AT1 (acides aminés neutres et aromatiques), b^{0,+}AT et rBAT (acides aminés cationiques) et EAAC1 (acides aminés anioniques) (297).

Au niveau des cellules ciliées du canal collecteur, la Collectrine permet de **réguler le recyclage des protéines membranaires, la polarité cellulaire et le maintien de l'intégrité des cils des cellules du canal collecteur** (299).

En facilitant l'adressage membranaire de canaux ioniques (aquaporines 2, canaux sodiques et pompes Na⁺/H⁺), la collectrine **favorise la rétention hydrosodée et le développement de l'hypertension** (300).

Au niveau pancréatique, la Collectrine facilite l'exocytose des granules d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans (301).

Au niveau vasculaire, la Collectrine **régule l'absorption de L-arginine** (précurseur de NO) dans les cellules endothéliales ainsi que l'**expression membranaire de transporteurs d'acides aminés**. L'absence de Collectrine entraîne un dysfonctionnement vasculaire, une sensibilité exagérée au sel, une altération de la natriurèse et une hypertension artérielle (302).

5. [L'Angiotensine \(1-12\)](#)

La réaction initiale limitante du Système Rénine Angiotensine est le clivage de l'Angiotensinogène en Angiotensine I par la Rénine. Toutefois, il existe un autre peptide récemment découvert qui **n'est pas issu du clivage initial de l'Angiotensinogène par la Rénine : l'Angiotensine (1-12)**. L'enzyme la produisant, toujours inconnue, hydrolyse la liaison peptidique Tyr¹²-Tyr¹³ de l'Angiotensinogène, tandis que la Rénine clive la liaison Leu¹⁰-Leu¹¹ (5). Ensuite, l'Angiotensine (1-12) peut former soit l'Angiotensine II par action de l'ECA ou de la Chymase (303), soit l'Angiotensine (1-7) par action de la Néprilysine (304). L'Angiotensine (1-12) a été localisée dans presque tous les tissus exprimant l'Angiotensine II, mais particulièrement au niveau intestinal, cardiaque, plasmatique et rénal (5).

L'Angiotensine (1-12) ne serait pas biologiquement active par elle-même, elle ne serait qu'un intermédiaire de synthèse des Angiotensines II et (1-7) par une voie indépendante de la Rénine (5). Toutefois, l'Angiotensine (1-12) semble produire une action biologique en se fixant aux récepteurs AT1 (305). L'axe Angiotensine (1-12)/chymase est une

voie intracrine indépendante médiant les actions trophiques, contractiles et pro-arythmiques de l'Angiotensine II au niveau cardiaque (306).

En conclusion, **l'Angiotensine (1-12) sert de substrat alternatif à la synthèse locale d'Angiotensine II permettant d'outre-passer l'action de la Rénine** rendant l'auto-régulation des taux d'Angiotensine II plus flexible au niveau du cœur et des autres tissus la produisant, et ce indépendamment du Système Rénine Angiotensine circulant (307).

6. L'Angiotensine (1-9)

L'Angiotensine (1-9) est un peptide cardioprotecteur issu du clivage de la leucine C-terminale de l'Angiotensine I par l'ECA-2. Elle est ensuite convertie en Angiotensine (1-7) par l'ECA par clivage du dipeptide C-terminal (308).

L'Angiotensine (1-9) **se fixe aux récepteurs AT2** et induit une signalisation intracellulaire aboutissant à une **synthèse accrue de NO**. De plus, comme l'Angiotensine (1-7), l'Angiotensine (1-9) **potentialise les agonistes du récepteur B2** à la Bradykinine (308).

L'Angiotensine (1-9) **diminue l'hypertension artérielle, réduit la fibrose et l'hypertrophie cardiaque, diminue le stress oxydatif cardiovasculaire et améliore les fonctions cardiaques et endothéliales en augmentant la biodisponibilité en NO** via le récepteur AT2 (309,310). Elle protège également contre le syndrome d'ischémie/reperfusion et favorise la récupération du ventricule après l'infarctus (311).

L'Angiotensine (1-9) **améliore l'hypertension artérielle pulmonaire** en diminuant l'apoptose des cellules, la réaction inflammatoire, l'hypertrophie de la média des artéioles pulmonaires et en inhibant la fibrose du tissu (312).

L'Angiotensine (1-9) **protège contre les dommages rénaux et cardiaques** liés à une surcharge volémique en réduisant l'inflammation du cœur, de l'endothélium et des reins (313) et stimule également la sécrétion de FNA (314).

7. Petits fragments du SRAA

Longtemps considérés comme inactifs, les produits de dégradation du SRAA (figure 32) n'ont fait l'objet que de peu d'études.

L'Angiotensine (1-5) est un peptide issu du métabolisme de l'Angiotensine (1-7) qui jusqu'à présent n'a montré qu'un **effet sécrétagogue sur le sécrétion de FNA** par les cellules auriculaires cardiaques, similaire à celui observé avec les Angiotensines (1-7) et (1-9) (315).

L'Angiotensine (1-2) est le plus petit élément du SRAA issu du clivage de l'Angiotensine (1-7). Ce dipeptide montre des **effets vasodilatateurs et anti-hypertenseurs** en augmentant la sécrétion en NO (316). De plus, l'Angiotensine (1-2) est responsable d'une **augmentation de la sécrétion d'insuline**, un effet initialement attribué à l'Angiotensine (1-7) (317).

L'Angiotensine (3-4) a un effet natriurétique (inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase rénale) **diminuant ainsi la réabsorption d'eau et la pression artérielle** (421).

D'autres études doivent être menées pour savoir si les autres fragments d'Angiotensine ont une activité biologique.

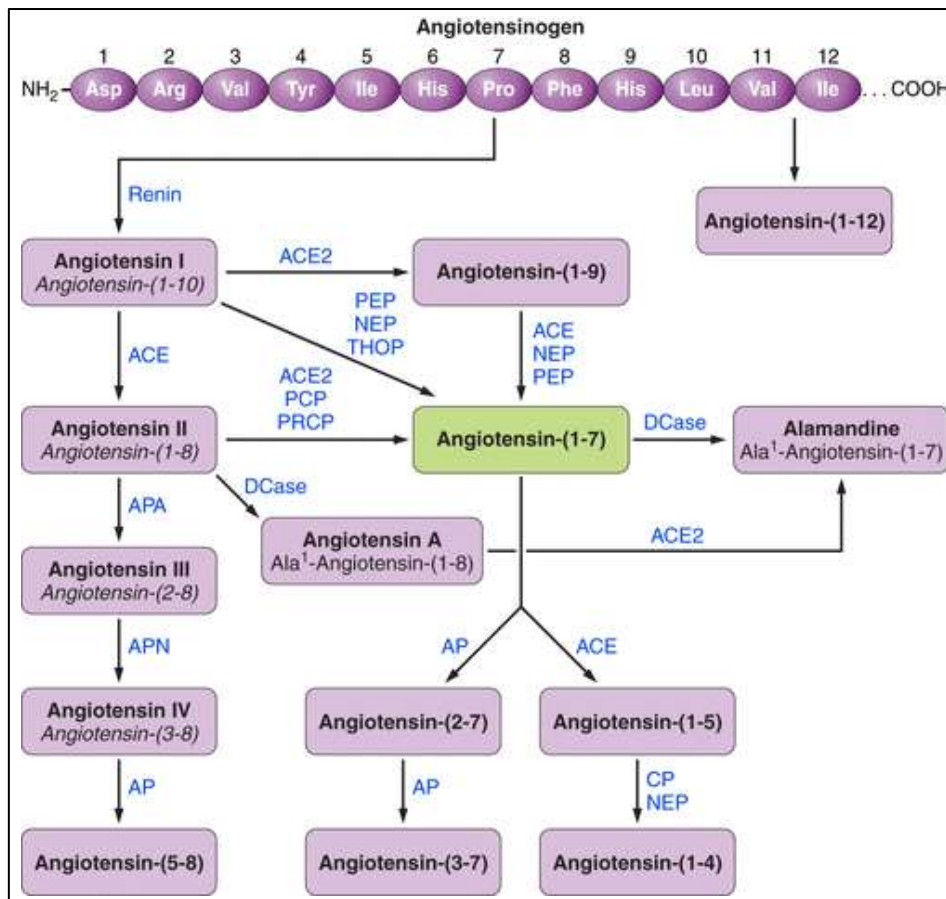


Figure 32 : Angiotensinogène, Angiotensines et leurs métabolites (192).
ACE : Angiotensine Converting Enzyme, ACE2 : Angiotensine Converting Enzyme 2, APA : aminopeptidase A, APN : aminopeptidase N, PRCP : prolyl endopeptidase, PCP : prolylcarboxyendopeptidase, NEP : neutral endopeptidase, PEP : prolyl endopeptidase, CP : carboxypeptidase, AP : aminopeptidase, Dcase : décarboxylase, THOP : thimet oligopeptidase.

Pour résumer, on sait aujourd'hui que le SRAA se compose de bien plus d'éléments que la simple cascade classique conduisant à la synthèse d'Angiotensine II. En effet, de nombreux autres peptides ou enzymes ont été décrits récemment, participant soit aux actions pathologiques du SRAA, comme la Prorénine et son récepteur, ou à ses effets protecteurs comme l'Alamandine et le récepteur MrgD. Ces nouveaux éléments laissent entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques dans le domaine cardiovasculaire. Les actions physiopathologiques des différents éléments du SRAA décrits sont résumées par la figure 33.

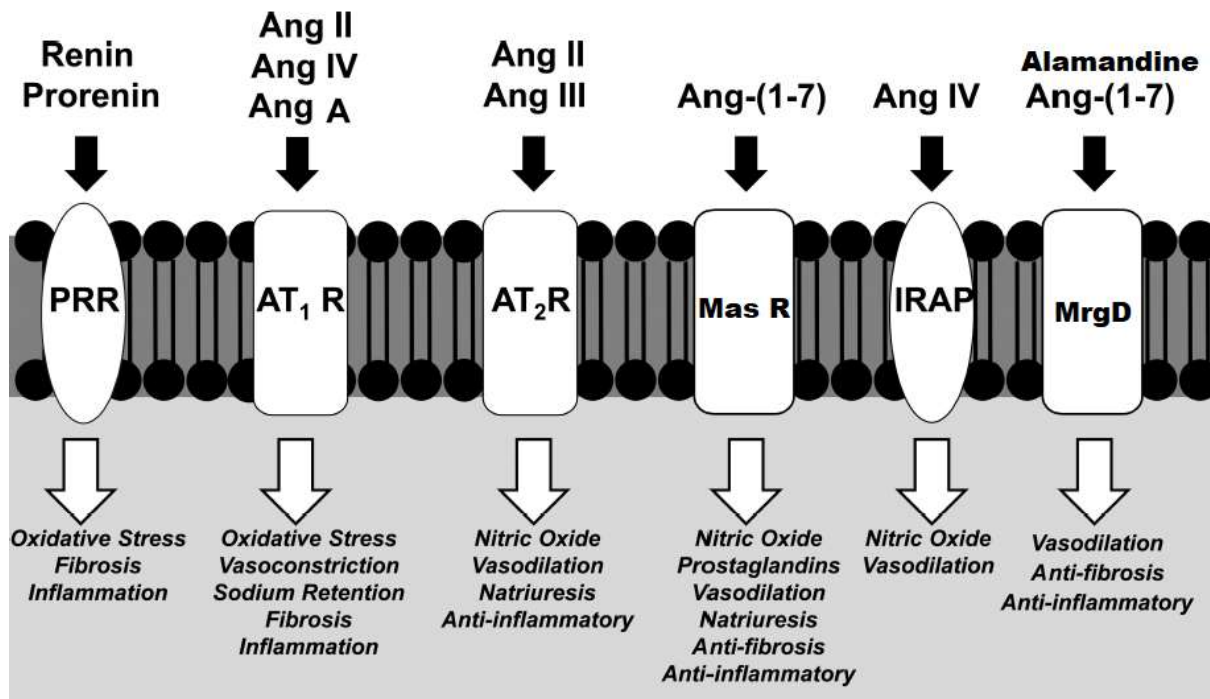


Figure 33 : Actions des composants du Systèmes Rénine-Angiotensine, d'après Chappell (5).
 PRR : récepteur à la prorénine, Ang : Angiotensine, AT₁/2R : récepteur AT₁/2, Mas R : récepteur Mas,
 MrgD : Mas-related G protein-coupled receptor member D.

Chapitre II : LES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE

A partir des années 1960, les arguments en faveur d'un **rôle primordial du Système Rénine Angiotensine dans la régulation de la pression artérielle et du bilan hydrosodé** s'accumulent. Ces éléments se basent sur les observations, telles qu'elles pouvaient être faites à l'époque, de la relation entre l'état physiopathologique des patients et l'activité du système Rénine Angiotensine. Toutefois, l'établissement définitif de ces rôles nécessitait le développement de bloqueurs de ce système afin d'évaluer ses effets sur l'organisme. C'est ainsi que des années de recherche ont abouti au développement d'une nouvelle classe de molécules, puis de médicaments, celle des **inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine** qui viendra s'ajouter aux thérapeutiques anti-hypertensives déjà existantes (diurétiques, β -bloquants, α -bloquants et anti-hypertenseurs centraux). Les inhibiteurs du SRA ont été conçus pour **réduire ou empêcher les effets néfastes de l'Angiotensine II**. Leurs propriétés pharmacologiques se décrivent donc comme la réduction et/ou le blocage des effets de l'Angiotensine II.

La classification des inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine repose sur les cibles moléculaires mises en jeu :

- ➔ L'inhibition de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine et donc de la synthèse d'Angiotensine II à partir de l'Angiotensine I par les **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)** ;
- ➔ L'inhibition directe des récepteurs à l'Angiotensine II par les **Antagonistes des Récepteurs AT1 à l'Angiotensine II (ARAI ou Sartans)** ;
- ➔ L'inhibition de la Rénine et donc de la synthèse d'Angiotensine I à partir de l'Angiotensinogène par les **Inhibiteurs Directs de la Rénine**.

Etant donnée la part importante de l'Aldostérone dans les effets du SRAA, les **antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes** (Spironolactone et Eplérénone) peuvent être classés parmi les inhibiteurs du SRAA mais ils ne seront pas abordés dans cette thèse.

Les principales conséquences pharmacologiques du blocage du SRAA sont la **diminution de la synthèse d'Angiotensine II**, par les IEC et les inhibiteurs de la Rénine, et le **blocage des effets du récepteur AT1 à l'Angiotensine II** par les Sartans. Des réponses spécifiques à chaque classe peuvent s'y ajouter en fonction du niveau d'inhibition du SRAA. Il faut aussi prendre en compte la potentialisation du Système Kinine-Kallicréine par les IEC et la potentialisation des voies alternatives de dégradation des angiotensines en peptides actifs dont l'Angiotensine (1-7)/récepteur Mas ou l'Angiotensine IV/IRAP.

Les études expérimentales placent le Système Rénine-Angiotensine comme amplificateur non sélectif des différents facteurs de risque cardiovasculaires, que ce soit au moment de leur constitution (augmentation de la pression artérielle, résistance à l'insuline, insuffisance rénale, athérome, ...) ou directement sur les tissus cibles (remodelage, fibrose, hypertrophie du cœur, des vaisseaux, des reins, ...) (25).

I. Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

A. Historique

En 1965, le pharmacologue brésilien S.H. **Ferreira** détecte la présence d'un **peptide aux propriétés hypotensives** dans le venin d'une **vipère d'Amérique du Sud (*Bothrops jararaca*)** ayant la capacité de **potentialiser le système vasodilatateur Kallikréine-Kinine** et fut nommé facteur de potentialisation de la Bradykinine. En 1968, il a été démontré que ce peptide inhibait l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (bloquant ainsi la synthèse d'Angiotensine II) et ce fut cette découverte qui lança le début des recherches sur les inhibiteurs de l'ECA (319). L'utilisation clinique d'un peptide dérivé, le **Téprotide**, bien que prometteur dans le traitement de l'hypertension artérielle, fut écarté des recherches cliniques du fait de sa structure peptidique lui conférant une trop faible biodisponibilité orale.

En 1974, **Cushman et Ondetti** des laboratoires Squibb parviennent à synthétiser **le premier inhibiteur non peptidique de l'ECA actif par voie orale : le Captopril**, toujours utilisé de nos jours. La synthèse du Captopril est considérée comme l'une des premières conceptions rationnelles d'un médicament en s'appuyant sur le modèle du site actif de l'enzyme, rendant la molécule spécifique vis-à-vis des autres carboxypeptidases (3). Ce nouvel outil pharmacologique puissant, spécifique et facile à manier a rendu possible l'étude approfondie du SRAA et le traitement d'états physiopathologiques dans lesquels il est impliqué.

B. Structure chimique des IEC

L'étude de la séquence des peptides inhibiteurs de l'ECA issus de venins a permis de mieux comprendre les interactions enzyme/substrat au site catalytique de l'ECA et déterminer que la séquence optimale en acides aminés C-terminaux des inhibiteurs de l'ECA **était Phe-Ala-Pro** (319). Pour qu'un IEC puisse être actif, il est nécessaire de **conserver les interactions existantes entre l'enzyme et son substrat naturel** mais avec un analogue non clivable. Pour cela, la fonction amide qui réalisait la liaison peptidique a été remplacée par des **fonctions insensibles à l'hydrolyse (thiol, carboxylate ou phosphinate)** (figure 34). Les IEC peuvent donc être classés en 3 familles selon le groupement interagissant avec l'atome de Zinc de l'ECA :

- **Composés à groupement sulfhydryl (fonction thiol, -S⁻)** : Captopril, Zofénopril.
- **Composés à groupement carboxylate (-COO⁻)** : Bénazépril, Enalapril, Lisinopril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril.
- **Composé à groupement phosphinate (O=P-O⁻)** : Fosinopril.

Le radical sulfhydryl confère une grande affinité pour l'atome de Zinc de l'ECA ainsi que des propriétés anti-oxydantes mais il est aussi à l'origine d'effets indésirables comme des **dysgueusies, des rash cutanés ou des troubles hématologiques** (25).

Les IEC les plus hydrophiles (Lisinopril) ont une capacité moindre pour inhiber l'ECA que les composés les plus lipophiles (Ramipril, Quinapril) (320).

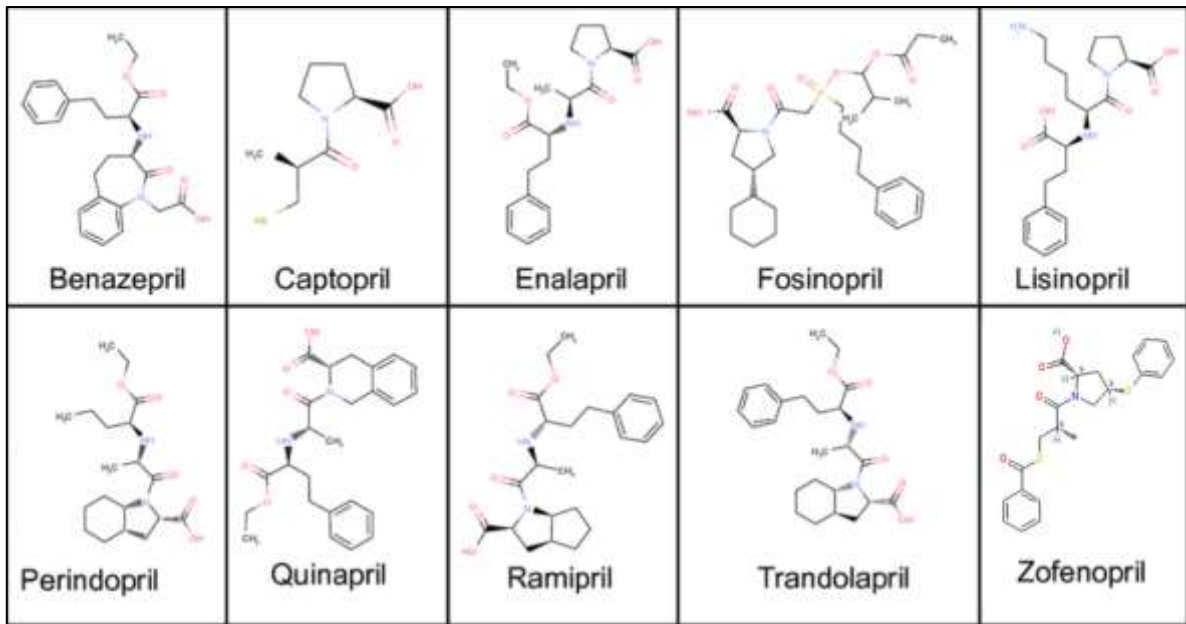


Figure 34 : Structure des différents IEC (321).

C. Mécanisme d'action

Les IEC sont des **inhibiteurs compétitifs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I**, enzyme impliquée dans la conversion de l'Angiotensine I en Angiotensine II (figure 35). Les IEC ne peuvent pas être considérés comme des inhibiteurs totalement sélectifs du SRAA puisqu'ils inhibent également la dégradation de la Bradykinine (25).

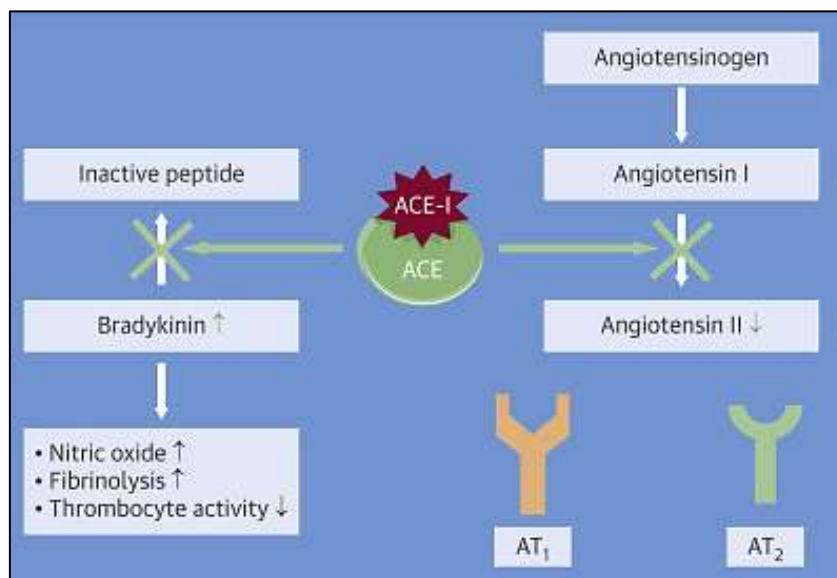


Figure 35 : Mécanisme d'action des IEC (322).

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I, ACE-I : Inhibiteurs de l'ECA

Ainsi, l'inhibition de l'ECA permet une diminution de taux circulants d'Angiotensine II et limite donc l'ensemble de ses effets médiés notamment par le récepteur AT₁. De même, en inhibant la dégradation de la Bradykinine, les IEC potentialisent le système Kallikréine-Kinine et ses effets sur l'organisme. Les IEC diminuent aussi la dégradation de l'Angiotensine (1-7) et potentialisent ses effets.

1. Conséquences de l'inhibition de l'ECA sur les effets de l'Angiotensine II

L'inhibition de l'ECA aboutit non seulement à la **diminution des effets à court terme de l'Angiotensine II sur la régulation de la pression artérielle et de l'homéostasie hydroélectrolytique** mais aussi à **l'inhibition de ses effets à plus long terme sur les fonctions organiques et le remodelage tissulaire**.

La diminution de l'Angiotensine II conduit à une **réduction de la vasoconstriction (323) et de la sécrétion d'Aldostérone** se traduisant par une **dilatation artérielle et veineuse** permettant de **diminuer la pré et la post-charge cardiaque ainsi que la pression artérielle (25)**. La diminution des concentrations en Angiotensine II et en Aldostérone **augmente également la natriurèse** en diminuant la réabsorption tubulaire de sodium (324), ceci permettant de **diminuer la réabsorption d'eau, la volémie et par conséquent la pression artérielle (325)**. Cet effet natriurétique s'accompagne d'une **réabsorption de potassium** qui peut être à l'origine d'une hyperkaliémie.

Lorsque la pression artérielle est suffisamment élevée, l'abaissement de celle-ci exerce un **effet protecteur direct sur les organes cibles** (cœur, rein, vaisseaux sanguins, ...) limitant ainsi les dommages sur **la fonction endothéliale, le remodelage cardiovasculaire, l'athérosclérose et l'insuffisance rénale**. Toutefois, quand la pression artérielle n'est plus significativement assez élevée, des effets indépendants de l'hémodynamiques contribuent aux bénéfices cliniques des IEC sur le plan cardiovasculaire (326).

L'inhibition de l'ECA **limite également les effets tissulaires néfastes** de l'Angiotensine II, notamment au niveau cardiovasculaire. En effet, les IEC **limitent le remodelage cardiovasculaire** de par leurs **effets anti-prolifératifs** sur les cellules musculaires lisses vasculaires et **anti-fibrotiques** en diminuant la sécrétion de collagène. De plus, les IEC exercent des effets favorables sur la contraction cardiaque et la rigidité artérielle.

Les IEC **préviennent l'hypertrophie ventriculaire et l'hypertrophie de la media des principales artères** (aorte, artère mésentérique) (327). En effet, les IEC inhibent la croissance et la prolifération des fibroblastes cardiaques en bloquant la génération d'EROs induite par l'Angiotensine II (328). Indépendamment de l'abaissement de la pression artérielle, les IEC **préviennent la dysfonction cardiaque** (altération des fonctions ventriculaires gauches, diminution de la fraction d'éjection) en diminuant l'Angiotensine II cardiaque et en augmentant de l'activité de l'ECA-2 (329). Ainsi, l'implication des IEC dans la prévention et le traitement des altérations cardiaques (hypertrophie ventriculaire) et rénales (albuminurie) induites par l'Angiotensine II impliquerait plus leur composante anti-oxydante que leur composante anti-hypertensive (330).

Les IEC ont un **effet vasculoprotecteur** en **diminuant le stress oxydatif et l'inflammation induits par l'Angiotensine II** et en améliorant la biodisponibilité en NO. De plus, l'inhibition de l'ECA permet de conserver une fonction endothéliale correcte en **diminuant l'apoptose des cellules endothéliales** et en favorisant le recrutement de progéniteurs endothéliaux (331). Ces **effets vasculoprotecteurs et cardioprotecteurs** ont

montré une efficacité particulière dans la prévention de la morbidité et de la mortalité de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension ou l'athérosclérose (332).

Les IEC ont également des **effets anti-athérosclérotiques** non seulement par réduction de la pression artérielle mais également en atténuant la progression des lésions athéromateuses. En effet, l'inhibition de l'ECA diminue l'expression du récepteur LOX-1 aux LDL jouant un rôle clé dans la progression des lésions athéromateuses. Par ailleurs, en diminuant la pression artérielle et les forces de cisaillement qui s'exercent sur la plaque d'athérome à un stade avancé, les IEC **augmentent la stabilité de la plaque et en diminuent le risque de rupture**. De plus, les IEC améliorent la balance fibrinolytique (diminution du fibrinogène (333) et du PAI-1 plasmatique (334)).

En supprimant l'effet vasoconstricteur sur l'artériole efférente glomérulaire, les IEC **augmentent le flux sanguin rénal** (335), **diminuent le DFG et exercent un effet protecteur rénal à long terme**. Cet **effet néphroprotecteur** résulte de la **prévention et l'atténuation de la fibrose tubulo-interstitielle et de la glomérulosclérose** (336) par des effets hémodynamiques (diminution de la pression capillaire glomérulaire), anti-inflammatoires (diminution du recrutement des monocytes) et anti-remodelage tissulaire (diminution du TGF- β 1 et de l'accumulation de matrice extracellulaire (337)).

Les IEC **abaissent les taux de catécholamines circulantes** en diminuant leur sécrétion par la médullosurrénale, stimulée par l'Angiotensine II. De plus, ils **augmentent l'inhibition réflexe de l'activité sympathique**, atténuée par l'Angiotensine II, diminuant ainsi le tonus sympathique et la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques post-ganglionnaires (338). Ainsi, au cours de l'insuffisance cardiaque congestive, l'utilisation d'IEC permet de freiner l'hyperactivité sympathique réflexe et donc d'améliorer la pathologie.

La diminution de la synthèse d'Angiotensine II atténue le rétrocontrôle négatif qu'elle exerce sur la sécrétion de Rénine, aboutissant à une libération accrue de Rénine par les cellules juxtaglomérulaires et à une production en conséquence plus élevée d'Angiotensine I (339). L'inhibition chronique de l'ECA stimule les voies de synthèse de l'Angiotensine II non ECA-dépendantes comme celles de l'élastase-2 (340) ou de la chymase participant ainsi au retour de l'Angiotensine II à des concentrations plus élevées qu'en début de traitement.

[2. Conséquences de l'inhibition de l'ECA sur les effets de l'Angiotensine \(1-7\)](#)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'Angiotensine (1-7) est dégradée en Angiotensine (1-5) inactive par action de l'ECA. Ainsi, en plus d'inhiber la synthèse d'Angiotensine II, **l'inhibition de l'ECA empêche la dégradation de l'Angiotensine (1-7)** (341). Or étant un peptide aux propriétés opposées à celles de l'Angiotensine II, **l'Angiotensine (1-7) potentialiserait l'effet des IEC**.

Les **effets vasodilatateurs et natriurétiques** participent à la régulation de la pression artérielle et à l'abaissement de celle-ci. De même, l'augmentation des taux d'Angiotensine (1-7) participe à **l'amélioration de la sensibilité baroréflexe** au niveau du NTS (342).

L'Angiotensine (1-7) participe également aux **effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs** des IEC en interférant avec les phénomènes d'inflammation et de fibrose (343).

L'**effet anti-thrombotique** des IEC (et des Sartans) impliquerait l'Angiotensine (1-7) et la synthèse de NO et de prostacycline (344).

Le Captopril permettait de **réduire la prise de masse corporelle** en faisant intervenir la voie Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas/PI3K qui présente un effet lipolytique à l'inverse de l'Angiotensine II considérée comme une adipokine affectant le métabolisme lipidique (345).

En augmentant la synthèse d'Angiotensine (1-7) et de manière indépendante à l'inhibition de l'ECA, les IEC **potentialisent le système vasodilatateur Kinine-Kallicréine** participant ainsi à l'abaissement de la pression artérielle (346).

3. Conséquences de l'inhibition de l'ECA sur le système des Kinines

L'**inhibition de l'ECA diminue la dégradation de la Bradykinine et potentialise ses effets vasodilatateurs** en stimulant la synthèse de NO et de prostaglandines participant également à la diminution de la pression artérielle (figure 36).

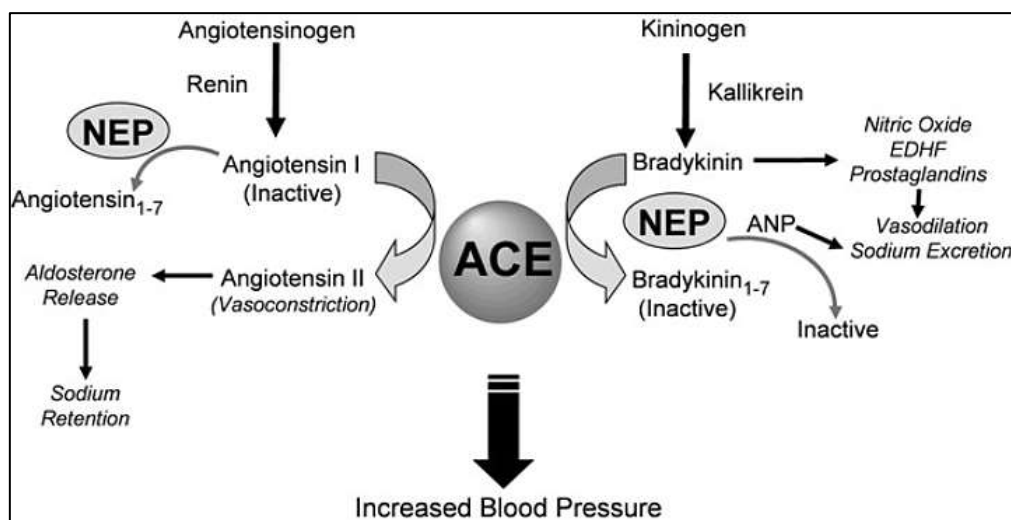


Figure 36 : Rôles de l'ECA et de la Néphrilylase dans la régulation de la pression artérielle (347).

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I, ANP : Facteur natriurétique auriculaire, NEP : Néphrilylase, EDHF : facteur d'hyperpolarisation dérivé de l'endothélium.

Malgré la potentialisation du Système Kinine-Kallicréine, **l'effet vasodilatateur de la Bradykinine interviendrait peu dans l'effet antihypertenseur des IEC** (348). En revanche, la potentialisation des kinines endogènes semble être responsable de leurs **effets cardioprotecteurs** comme l'amélioration de la fonction cardiaque, l'atténuation du remodelage tissulaire post-infarctus et de l'hypertrophie ventriculaire gauche ou encore l'augmentation de l'angiogénèse capillaire (349,350).

La potentialisation de la Bradykinine semble être un facteur majeur dans la **protection du myocarde lors du syndrome d'ischémie-reperfusion** (351). La Bradykinine augmente la biodisponibilité locale en NO et l'hyperpolarisation de l'endothélium responsable d'une

vasodilatation des artères coronaires (352). De plus, l'augmentation de l'activité de la Bradykinine participe à **l'angiogénèse et à la néovascularisation myocardique** (353) tout en favorisant le développement d'une circulation coronaire collatérale (354). La Bradykinine inhibe l'accumulation de collagène cardiaque empêchant ainsi le remodelage interstitiel du cœur mais elle n'intervient pas dans l'inhibition de l'hypertrophie des cardiomyocytes qui elle est médiée par l'inhibition de l'Angiotensine II (355). La potentialisation de la Bradykinine augmente également la libération de t-PA par les cellules endothéliales exerçant ainsi un **effet thrombolytique** (356).

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive par un IEC, la **diminution de la fibrose cardiaque** est attribuable à la production de NO Bradykinine-dépendante permettant d'altérer le système local des endothélines (357). De plus, la Bradykinine contribue à l'amélioration de l'hémodynamique systémique et c'est cette propriété qui expliquerait la différence d'effet entre IEC et Sartans dans le traitement de cette pathologie (358). Les IEC ont un effet cardioprotecteur en améliorant la fonction diastolique ventriculaire gauche plutôt que la fonction systolique en augmentant la libération de NO, en modulant le transport du calcium et en supprimant de l'accumulation de collagène (359).

Les IEC permettent d'améliorer l'insulino-résistance et la tolérance au glucose, particulièrement pour les muscles squelettiques (360). La potentialisation de la Bradykinine serait impliquée dans les effets bénéfiques des IEC sur le diabète puisqu'elle permet d'augmenter le flux sanguin et l'apport de substrats aux tissus, elle favorise la translocation membranaire des transporteurs GLUT4 et elle peut également phosphoryler le récepteur à l'insuline facilitant ainsi la libération d'insuline (361).

L'activation du Système Kinine-Kallicréine par les IEC permet de **lutter contre le stress oxydatif et l'aggravation des dommages organiques cardiaques et rénaux** (362). La potentialisation de la Bradykinine joue un rôle dans la **protection rénale**, notamment en aidant à **prévenir la glomérulosclérose** (363). Elle participerait donc à l'action néphroprotectrice des IEC (364). La Bradykinine contribue à **l'effet natriurétique** en inhibant la réabsorption de sodium et cet effet serait d'autant plus important que la natrémie est élevée (365). Les effets bénéfiques des IEC sur la néphropathie diabétique impliquent également le Système Kinine-Kallicréine responsable de la production de NO et de prostaglandines aux propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires, anti-EROs, anti-fibrotiques et antithrombotiques (366). La surexpression rénale du système Kinine-Kallicréine participe à **l'effet antiprotéinurique des IEC** (367).

En résumé, les IEC peuvent réduire l'impact de l'Angiotensine II dans les pathologies cardiovasculaires tout en potentialisant le système des kinines contribuant ainsi à la **restauration de l'homéostasie cardiovasculaire**. Cette potentialisation diminue **la morbidité et la mortalité et améliore la qualité de vie des patients** atteints de maladies cardiovasculaires (368). Malgré les bénéfices apportés par la potentialisation de ce système, il en résulte des effets indésirables communs à tous les IEC comme la toux et l'angio-œdème.

4. Autres mécanismes d'action des IEC

a. Action sur les peptides natriurétiques

Les IEC n'augmentent pas la sécrétion de FNA, on observe même une diminution de ses taux plasmatiques probablement due à la diminution de la charge cardiaque (369). En revanche, ils permettent de **prévenir et d'atténuer l'hyperactivité des phosphodiésterases rénales responsables d'une diminution de l'efficacité du FNA** (propriétés vasodilatatrices, natriurétiques et diurétiques) (370), ce qui interviendrait dans la diminution de la pression artérielle, dans l'atténuation des symptômes de l'insuffisance cardiaque et dans la préservation de la fonction cardiaque post-infarctus.

b. Action sur le peptide N-acétyl-séryl-aspartyl-lysyl-proline

L'ECA hydrolyse également le **peptide Ac-SDKP** ; son inhibition augmente les taux de ce peptide. Il serait impliqué dans les **effets anti-fibrotiques cardiaques (371) et rénaux (372)** attribués aux IEC (diminution de la prolifération des fibroblastes cardiaques et de l'infiltration de cellules inflammatoires, diminution du TGF- β et de l'accumulation de collagène).

D. Efficacité clinique

1. Dans l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle correspond à une **élévation permanente de la pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou à une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg** en milieu médical.

L'HTA est la **pathologie chronique la plus fréquente en France** et elle représente le principal facteur de risque de maladies cardiovasculaires et neurovasculaires, lesquelles représentent la première cause de mortalité (373). D'après l'Etude Nationale Nutrition Santé 2006/2007, la prévalence de l'HTA dans la population adulte (18-65 ans) est estimée à **34% chez les hommes et 28% chez les femmes**. En tout, ce serait près d'un quart de la population française qui serait atteinte d'hypertension soit environ 12,5 à 13,5 millions d'hypertendus. L'HTA étant une affection silencieuse, on estime que **près d'un hypertendu sur deux ignore son état** (\approx 48%). Chez les hypertendus diagnostiqués, 82% sont traités avec des thérapies anti-hypertensives et parmi la population traitée, seul 51% des hypertendus ont des valeurs tensionnelles cibles atteintes.

La mortalité imputable à l'HTA essentielle est relativement faible, 4,6/100 000 habitants, et intervient surtout pour les classes d'âge avancé (> 55 ans). Cependant, l'importance de l'HTA tient au fait qu'elle est un facteur de risque majeur dans de nombreuses maladies cardiovasculaires à forte morbi-mortalité comme les accidents vasculaires cérébraux, la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque et rénale, ... Par exemple, la **relation entre la pression artérielle et la survenue d'AVC ou d'IDM est linéaire** ; ainsi une baisse de 10 mmHg de la pression systolique diminue le risque d'AVC de 25% !

On distingue deux types d'HTA :

- **L'HTA essentielle** (90 à 95% des cas) d'**origine idiopathique**, aucune cause spécifique curable n'est retrouvée. Il s'agit d'une **conjonction de processus d'altération de la fonction cardiovasculaire** comme l'âge, les facteurs environnementaux (consommation excessive de sel, sédentarité, obésité, ...), l'hérédité, ... (374)
- **L'HTA secondaire** (5 à 10% des cas) dans laquelle **une cause sous-jacente est retrouvée** et permet de traiter l'HTA. Cette catégorie regroupe **les HTA d'origine rénale** (néphropathies et lésions rénales diverses), **d'origine endocrinienne** (hyperthyroïdie, hypercorticisme, hyperaldostéronisme, phéochromocytome, ...) et **d'origine iatrogène** (contraception, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-migraineux, corticoïdes, anti-angiogéniques, immunomodulateurs, ...).

Le **Système Rénine Angiotensine Aldostérone est un élément clé dans la régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique, de la volémie, de la vasomotricité et donc de la pression artérielle** (figure 37). Lorsque les barorécepteurs aortiques ou carotidiens détectent une diminution de la pression artérielle, ils envoient l'information au Noyau du Tractus Solitaire qui à son tour stimule le système nerveux sympathique. Cette stimulation sympathique entraîne une diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction des artérioles rénales afférentes. Or la diminution du débit sanguin rénal provoque la synthèse et la libération de Rénine par les cellules juxtaglomérulaires de la macula densa. La Rénine clive l'Angiotensinogène en Angiotensine I puis l'ECA clive cette dernière en Angiotensine II. En se fixant au récepteur AT1, l'Angiotensine II permet d'augmenter la pression artérielle :

- **De manière directe** par **vasoconstriction** des parois artériolaires augmentant ainsi la résistance vasculaire et donc la PA.
- **De manière indirecte** par **régulation de la natrémie**. L'Angiotensine II, en plus de ses effets anti-natriurétiques propres, augmente la sécrétion d'Aldostérone par la corticosurrénale qui entraîne la réabsorption de sodium par les tubules rénaux. La pression osmotique qui en résulte entraîne une rétention d'eau qui augmentera la volémie et par conséquent la pression artérielle (375). Elle augmente également la synthèse de vasopressine responsable d'une réabsorption d'eau.

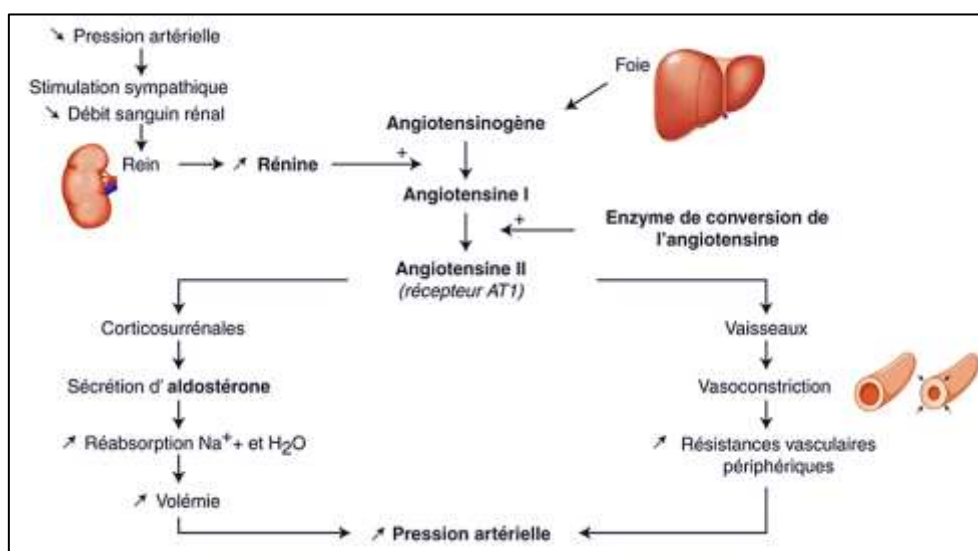


Figure 37 : Régulation de la pression artérielle par le SRAA (376).

De nombreuses études ont montré que l'activation du SRAA joue un rôle fondamental dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle (377). En effet, une dérégulation de ce système peut conduire à une formation inappropriée d'Angiotensine II comme dans l'hypertension rénovasculaire ou à une incapacité du système à réduire la production d'Angiotensine II malgré un apport suffisant en sodium (378).

Les recommandations françaises et internationales placent les IEC parmi les **traitements de première intention de l'hypertension artérielle** aux côtés des diurétiques, des inhibiteurs calciques et des Bêta-bloquants. En effet, de nombreuses études cliniques contrôlées randomisées démontrent leur effet antihypertensif ainsi qu'une réduction cliniquement significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire associée.

L'abaissement de la tension artérielle par les IEC versus placebo est en moyenne de **9,8 +/- 7,7 mmHg pour la pression systolique** et de **6,0 +/- 4,4 mmHg pour la pression diastolique**, avec un effet d'autant plus important que les valeurs initiales de la tension artérielle sont élevées (25). La majeure partie (environ 60 à 70%) de la réduction de la pression artérielle s'obtient avec la **posologie la plus basse recommandée** et **aucun principe actif ne semble être plus efficace que les autres en termes de capacité à diminuer la pression artérielle** (379,380). Cette indication est par ailleurs retenue pour tous les IEC.

L'action des IEC est en partie dépendante de l'apport sodé du patient lors du traitement. En effet, **un apport sodé important peut affaiblir voire abolir complètement l'effet anti-hypertenseur des IEC** tandis qu'un apport sodé diminué (prise en charge alimentaire de l'HTA) permet d'augmenter leur effet bénéfique sur la tension artérielle (381).

L'hypertension est bien souvent associée à une hyperlipémie. Contrairement à d'autres classes médicamenteuses (diurétiques, Bêta-bloquants) qui exercent des effets défavorables sur le métabolisme lipidique, **les IEC n'ont pas d'effet sur le profil lipidique** des patients.

Les études **CAPP** (*Captopril Prevention Project*) (382) et **ANBP-2** (*Second Australian National Blood Pressure Study*) (383) ont montré que **les IEC réduisaient la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients hypertendus d'une manière équivalente voire supérieure aux Bêta-bloquants et aux diurétiques**.

Ainsi, on retrouve les IEC parmi les traitements de première intention contre l'hypertension artérielle légère à modérée. Ils sont par ailleurs préconisés en première intention chez les hypertendus diabétiques de type 2 et/ou présentant une protéinurie.

2. Dans l'insuffisance cardiaque

La **prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique est en augmentation** : elle est estimée à 4% en Europe, avec un âge moyen de survenue de 75 ans. La mortalité est elle aussi en augmentation : 50% des patients décèdent dans les 4 ans, et plus de 50% des sujets atteints d'une insuffisance cardiaque sévère décèdent dans l'année. Les principales causes de l'insuffisance cardiaque sont les **cardiopathies ischémiques** (70%), les **valvulopathies** (10%) et les **cardiomyopathies** (10%) (384).

L'insuffisance cardiaque correspond à l'**incapacité du cœur à fournir un débit adapté aux besoins de l'organisme**, elle peut être à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (< 40%) ou conservée (> 40% à 50%).

L'altération de la fonction cardiaque déclenche des **mécanismes d'adaptation destinés à maintenir un débit cardiaque suffisant** notamment **l'augmentation du tonus sympathique** (augmentation de la fréquence cardiaque et de la puissance contractile) et **l'allongement des fibres myocardiques** (augmentation de la force contractile). La situation hémodynamique est alors temporairement rétablie. Ces adaptations conduisent à une **dilatation du cœur** et à une **hypertrophie des cardiomyocytes**.

Le développement de l'insuffisance cardiaque est étroitement lié au SRAA. En effet, l'Angiotensine II **stimule la libération de noradrénaline, d'Aldostérone et de vasopressine**. Elle entraîne également l'augmentation des résistances vasculaires périphériques et une vasoconstriction. Tous ces phénomènes participent à **l'augmentation de la pression artérielle, à l'augmentation de la charge cardiaque et à l'affaiblissement progressif du cœur**. L'Angiotensine II participe également à la **fibrose des tissus myocardiques et de l'hypertrophie ventriculaire**.

Les IEC sont recommandés en **première intention dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive** quels qu'en soient son stade et son origine. Ils **diminuent les hospitalisations pour décompensation cardiaque et améliorent la qualité de vie et la survie des patients**. Les mécanismes d'amélioration de la fonction myocardique sont complexes, faisant intervenir une réduction de la charge cardiaque, des contraintes pariétales systolique et du débit cardiaque. Ils permettent également de réduire l'hypertrophie ventriculaire et le remodelage cardiaque.

L'étude **CONSENSUS** (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) a été la première à montrer une **amélioration de la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère** (*New York Heart Association IV*) avec fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée < 35%. L'ajout d'Enalapril au traitement conventionnel a permis de **réduire de 31% la mortalité à 1 an comparé au placebo** et que ce bénéfice se maintient sur plusieurs années. Ces résultats ont ensuite été confirmés par les études **SOLVD** (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) et **V-HeFT II** (*Vasodilator-Heart Failure Trial II*) avec une **diminution de la mortalité tournant autour de 30%** (25,322,381). D'autres études sont venues plus tard confirmer le bénéfice des IEC dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque comme les études **SAVE** (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*), **AIRE** (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) et **TRACE** (*TRAndolapril Cardiac Evaluation*) respectivement pour le Captopril, le Ramipril et le Trandolapril (25).

Contrairement aux études sur l'hypertension artérielle, les études menées sur l'insuffisance cardiaque, notamment l'étude **ATLAS** (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*), ont montré **l'intérêt d'utiliser la dose la plus élevée qui puisse être tolérée (après augmentation progressive)** permettant ainsi une diminution du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, sans pour autant diminuer significativement la mortalité (385).

3. Dans la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès dans les pays industrialisés. L'évolution des techniques de dépistage associés aux nouveaux traitements ont permis de contrôler les affections connues pour augmenter le risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète.

Certains facteurs de risque sont dits **modifiables (sédentarité, tabagisme, alimentation, ...)** tandis que d'autres sont **non modifiables (sexe, âge, antécédents familiaux, polymorphisme génétique, ...)**. Ces facteurs de risque sont fréquemment associés chez un même patient, c'est par exemple le cas du syndrome métabolique, une pathologie à risque cardiovasculaire élevé caractérisée par l'association d'un surpoids/obésité, d'une résistance à l'insuline, d'une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle. **La présence simultanée de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire augmente considérablement le risque de développer une complication cardiovasculaire**, le risque global étant plus grand que la simple somme des différents risques pris individuellement.

L'implication du SRAA dans le développement de l'athérosclérose n'est plus à démontrer. Trois principaux groupes de cellules associés au SRAA ont un rôle dans la formation de la plaque d'athérome : les cellules endothéliales, les cellulaires musculaires lisses vasculaires et les macrophages. En effet, en plus de son **effet vasoconstricteur**, l'Angiotensine II induit une **hypertrophie des parois artérielles** amplifiant ainsi la réponse contractile des muscles lisses vasculaires. De plus, elle **participe à toutes les étapes du mécanisme d'athérogenèse** notamment en activant les macrophages, en facilitant leur adhésion et l'agrégation plaquettaire, en stimulant la libération de plasminogène et la migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima vasculaire et en favorisant la fibrose vasculaire. L'Angiotensine II est également impliquée dans la **fibrose myocardique et rénale** en favorisant la croissance cellulaire et l'apoptose des cellules, en augmentant la production de matrice extracellulaire, en favorisant le remodelage vasculaire et l'inflammation tissulaire.

L'étude **HOPE** (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) (386) a permis de montrer qu'**indépendamment de la diminution de la pression artérielle, les IEC permettent de réduire significativement le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et la mortalité cardiovasculaire** (22% pour la Ramipril) (25,381). Cependant, le risque résiduel de développer des événements cardiovasculaires était élevé (environ 15%) et proche de celui du groupe placebo (387).

Une méta-analyse conclut que les **IEC permettent de réduire la survenue des AVC, des infarctus non mortels et de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues** (25). L'étude **EUROPA** (*European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease*) a montré que **l'ajout d'un IEC (Périndopril) aux traitements conventionnels permettait de diminuer le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque réanimé** par rapport au placebo (388). En raison de leur profil clinique très favorable, le Ramipril et le Périndopril devraient être les molécules à prescrire en priorité chez les patients à haut risque cardiovasculaire (389). Les études **QUIET** (*QUinapril Ischemic Event Trial*), **SCAT** (*Simvastatin/Enalapril Coronary*

Atherosclerosis Trial) et **PART-2** (*Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial*) ont montré les **effets anti-athérogéniques des IEC** sur les artères coronaires et carotidiennes.

4. Dans le post-infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est **l'une des principales causes de morbi-mortalité dans les pays développés**. Chaque année en France, on dénombre 100 000 cas de syndrome coronarien aigu. On estime qu'entre 500 000 et 1 million de patients ont un antécédent d'infarctus du myocarde. **La mortalité de cette affection a considérablement diminué depuis plusieurs années**, passant de 13,7 % à 30 jours en 1995 à 4,4 % en 2010. Cette amélioration de la survie est probablement due à l'évolution de la prise en charge : délai plus court d'appel au 15 avec une **prise en charge plus précoce ou association systématique d'une bithérapie antiplaquettaire combinée avec une Statine, un Bêta-bloquant et un IEC** (ou ARA II) (390).

Le **syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)** correspond à une nécrose ischémique d'une région myocardique liée une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire. Cette occlusion est majoritairement causée par la **rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérome vulnérable** compliquée d'un thrombus occlusif.

L'infarctus du myocarde peut entraîner des **complications hémodynamiques** (insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique), **rythmiques** (mort subite par fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire ou asystolie), **mécaniques** (rupture de paroi, rupture du pilier mitral) **et thromboemboliques**.

L'intérêt des IEC et Sartans, outre la réduction de la pression artérielle, réside en la **prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique, du remodelage ventriculaire gauche, de la réduction de la stimulation neurohumorale** (Angiotensine II, Aldostérone, sécrétion adrénargique, ...) **ainsi que par la prévention de la progression de l'athérosclérose coronaire** (391).

Les IEC ont montré au cours des études cliniques leur **efficacité dans le traitement du post-infarctus du myocarde, que ce soit dans les suites immédiates ou les conséquences au long terme sur la dysfonction ventriculaire gauche**.

Les études **SAVE** (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*), **TRACE** (*Trandolapril Cardiac Evaluation*), **AIRE** (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) et **ISIS-4** (*Fourth International Study of Infarct Survival*) ont montré que la **prescription d'un IEC** (notamment le Captopril, le Ramipril et le Trandolapril) **augmentait la survie des patients en post-infarctus immédiat (à 30 jours) et dans les années qui suivent** ; ils permettent de diminuer la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire (392). Les IEC **diminuent également le nombre de patients développant une insuffisance cardiaque, faisant une récurrence d'infarctus ou d'AVC**. Un très haut niveau de preuve sur la diminution de la morbi-mortalité a conduit à **l'intégration des IEC dans les recommandations du traitement post-infarctus (stratégie « BASIC » : Bêta-bloquant + Anti-agrégant plaquettaire + Statine + IEC + Conseils hygiéno-diététiques)** (25,381).

Comme pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, **la posologie recommandée est la dose maximale tolérée par le patient après augmentation progressive de la dose**.

5. Dans l'insuffisance rénale chronique

En 2012 en France, près de 10 000 patients ont débuté un traitement par dialyse ou transplantation. **L'insuffisance rénale multiplie la morbi-mortalité cardiovasculaire et peut se compliquer d'anémie, d'hyperkaliémie, d'acidose métabolique et de troubles du métabolisme phosphocalcique (384).**

Plusieurs étiologies sont reconnues comme l'hypertension artérielle et autres maladies vasculaires (26%), le diabète (néphropathie diabétique, 22%), les néphropathies glomérulaires primitives (11%) ou encore les polykystoses (6%).

L'insuffisance rénale chronique est une affection progressive entraînant une réduction des fonctions d'épuration et des fonctions endocrines du rein. Elle se caractérise par une **diminution du nombre de néphrons** qui est à l'origine d'une stimulation du SRAA afin de conserver une pression intra-rénale suffisante pour assurer une filtration glomérulaire efficace. Cependant, **ce processus s'avère délétère car il favorise le développement au long terme de la glomérulosclérose avec apparition d'une protéinurie.** La néphro-angiosclérose est également favorisée par un contrôle insuffisant de l'HTA. **La première mesure de prévention de néphroprotection est donc le contrôle de la pression artérielle.**

Les études **MDRD** (*Modification of Diet and Renal Disease*) et **REIN** (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*) ont montré que les IEC sont efficaces pour **préserver la fonction rénale (DFG)**, particulièrement lorsque l'insuffisance rénale est associée à une protéinurie. En revanche, **ils ne permettent de stopper la progression** de l'insuffisance rénale, seulement de la ralentir. Les **effets bénéfiques sur le rein persistent durant la progression de la maladie** quel que soit le stade à l'introduction du traitement (381,393). L'étude **AIPRI** (*ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) a montré que l'utilisation de Bénazépril permettait de **diminuer la mortalité rénale et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale (394).**

Les IEC **permettent de diminuer de 30% le déclin du DFG.** Ce sont aujourd'hui les **anti-hypertenseurs de choix dans les recommandations nationales et internationales pour diminuer la vitesse de dégradation de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux chroniques (25).** Néanmoins, cet effet néphroprotecteur s'observe principalement au cours des néphropathies diabétiques et reste plus contrasté dans les autres types de néphropathies. En freinant la perte de fonction rénale, ils **retardent le passage au stade d'hémodialyse et permettent de réduire significativement la mortalité toutes causes confondues (395).**

A diminution égale de la pression artérielle, les IEC exercent un effet néphroprotecteur supérieur aux autres anti-hypertenseurs. En effet, ils diminuent la pression intraglomérulaire et la protéinurie de manière supérieure au placebo et aux thérapeutiques classiques (diurétiques, Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques) et permettent de **réduire la mortalité cardiovasculaire associée** ainsi que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (396). De plus, Il a été montré que les IEC ont une efficacité supérieure aux thérapeutiques n'interférant pas avec le SRAA pour **retarder l'apparition et la progression de la néphropathie diabétique** et réduisent l'albuminurie par des **mécanismes dépendants et indépendants de l'abaissement de la pression artérielle (381).**

Au final, les **IEC apparaissent comme l'un des moyens les plus efficaces pour réduire la progression de l'insuffisance rénale** surtout lorsqu'ils sont accompagnés de mesures hygiéno-diététiques comme la réduction de l'apport sodé (6 à 8g/jour maximum), la correction d'une carence en vitamine D et un apport protéique similaire aux recommandations pour la population générale (0,8 à 1g/kg/jour).

6. Dans les accidents vasculaires cérébraux

L'**accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)**, ou **infarctus cérébral**, est une nécrose du parenchyme cérébral secondaire à l'occlusion d'une artère cérébrale. Celui-ci est à différencier de l'**accident ischémique transitoire (AIT)** qui est un épisode neurologique déficitaire de survenue brutale causé par une ischémie focale du cerveau ou de la rétine sans signe d'infarctus cérébral aigu à l'imagerie cérébrale (397,398).

On dénombre environ **120 000 nouveaux cas d'AVC par an en France**. Il représente la **1^{ère} cause de handicap acquis de l'adulte** et la **3^{ème} cause de mortalité**. La mortalité à 1 an est élevée (30%), et 30 % des survivants gardent un handicap. L'incidence augmente avec l'âge, son risque doublant chaque décennie après 55 ans. La fréquence de l'AIT augmente également avec l'âge (75% des cas surviennent après 65 ans). Le risque de survenue d'un AVC dans les suites d'un AIT est élevé (jusqu'à 10% à 7 jours).

Les causes de l'AVC ou de l'accident ischémique transitoire sont **similaires à celles de l'infarctus du myocarde : l'artériopathie cérébrale, l'athérosclérose et les cardiopathies emboligènes** (fibrillation auriculaire, valve cardiaque mécanique, endocardite, ...).

L'étude **PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)** montre que **les IEC diminuent les récurrences d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires, comme les autres médicaments anti-hypertenseurs, et sont protecteurs vis-à-vis des démences qui en découlent** (399). Selon certains, cet effet pourrait n'être que secondaire à la diminution de la pression artérielle (381). L'abaissement de la pression artérielle diminue effectivement le risque d'AVC mais l'utilisation du Périndopril a montré un **meilleur effet préventif que les autres thérapies anti-hypertensives** chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. **Le risque de démence pourrait être réduit de 35% et le risque de déclin cognitif de près de 50%** (400). Etant donné que les patients atteints de maladies cérébrovasculaires ont plus de risque de développer un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque, les IEC permettent alors de **diminuer le risque de troubles cardiovasculaires de plus de 20% et le risque d'AVC de plus de 40%** (401).

7. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

On estime à près de 800 000 le nombre d'individus atteints en France mais **l'AOMI reste une maladie largement sous-diagnostiquée**. Rare avant l'âge de 50 ans, la prévalence de l'AOMI augmente fortement à partir de 60 ans, pour atteindre 20% après 80 ans (402).

On retrouve les **mêmes facteurs de risque que pour les autres maladies athéromateuses** mais avec un poids différent. En effet, le tabagisme est le plus puissant pourvoyeur d'AOMI, suivi par le diabète et l'HTA.

L'AOMI est un **puissant prédicteur de morbi-mortalité cardiovasculaire** puisqu'après 5 ans, 20% des patients avec claudication intermittente auront un AVC ou un infarctus du myocarde et 10 à 15% seront décédés. La prise en charge médicale dans cette pathologie est souvent insuffisante (seuls 28% des patients au stade d'ischémie d'effort sont traités par IEC/ARAII contre 81% des patients coronariens) et expose cette population à un surrisque cardiovasculaire et à une incidence plus élevée de complications majeures (IDM, AVC, décès).

L'AOMI est caractérisée par un **rétrécissement du calibre des artères des membres inférieurs**. Elle est le plus souvent **d'origine athéromateuse** et plus rarement d'origine dysplasique, inflammatoire ou congénitale. Lorsqu'elle est d'origine athéromateuse, **le risque cardiovasculaire domine le pronostic et conditionne la prise en charge**. Comme pour l'infarctus du myocarde et l'AVC, on retrouve les mêmes implications du SRAA dans la physiopathologie de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

L'AOMI peut avoir plusieurs complications comme la **claudication intermittente, l'ischémie permanente ou l'ischémie menaçante de membre**, pouvant conduire à l'amputation du membre en question.

Dans l'étude **HOPE** (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), le traitement par Ramipril a permis de réduire le critère combinant mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC. De plus, l'étude d'un sous-groupe a permis de montrer que le Ramipril **diminuait significativement la survenue de complications cardiovasculaires graves chez les patients atteints d'AOMI** (403). Les IEC permettraient d'atténuer les symptômes de l'AOMI et d'augmenter la distance de marche sans douleur en cas de claudication intermittente (404). Ils améliorent la fonction endothéliale et l'indice de pression systolique et ils **aident à la récupération des membres** après intervention de revascularisation pour ischémie critique (405).

Dans l'étude **INVEST** (*INternational VErapamil SR-Trandolapril Study*), l'association Vérapamil-Trandolapril n'a pas été supérieure à la combinaison diurétique- β -bloquants pour la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires (381).

Les **méta-analyses récentes n'ont pas réussi à démontrer une réduction significative du risque de complications cardiovasculaires majeures** par l'adjonction d'un IEC. Cependant l'étude de sous-groupes de population uniquement et la prise en charge de patients à charge athéromateuse élevée, c'est-à-dire les plus à risque de complications cardiovasculaires, pourrait expliquer en partie cette absence de bénéfice thérapeutique (406).

E. Propriétés pharmacocinétiques

Tableau I : Principales propriétés pharmacocinétiques des IEC commercialisés en France.

	Prodrogue	Biodisponibilité	Influence de l'alimentation	Demi-vie	Elimination
Bénazépril	Oui	37%	Retard d'absorption	10 à 11h	Rénale
Captopril	Non	75%	Diminution de 30 à 40%	2h	Rénale
Enalapril	Oui	60%	Aucune	11h	Rénale
Fosinopril	Oui	35%	Retard d'absorption	12h	Rénale (50%) et hépatique (50%)
Lisinopril	Non	25%	Aucune	12,6h	Rénale
Périndopril	Oui	70%	Diminution	17h	Rénale
Quinapril	Oui	60%	Aucune	26h	Rénale (66%)
Ramipril	Oui	56%	Non significatif	13 à 17h	Rénale
Trandolapril	Oui	50%	Aucune	16 à 24h	Rénale (33%) et hépatique (66%)
Zofénopril	Oui	Proche de 100%	Diminution de la vitesse d'absorption mais pas de la quantité	5,5h	Rénale (69%) et hépatique (26%)

F. Spécialités pharmaceutiques commercialisées en France

En France, **dix Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion** sont actuellement commercialisés **seuls ou en associations fixes** (tableau II). **Ces associations permettent de favoriser l'observance du traitement** par le patient en diminuant le nombre de prises médicamenteuses quotidiennes. La plupart des IEC sont associés à un diurétique thiazidique (Hydrochlorothiazide ou Indapamide) conférant un effet anti-hypertenseur complémentaire tout en contrebalançant la réabsorption accrue de potassium induite par l'IEC de par leur effet kaliurétique. Les associations avec d'autres principes actifs anti-hypertenseurs tels que les inhibiteurs calciques (Amlodipine, Lercanidipine, Vérapamil) ou les β -bloquants (Bisoprolol) permettent également d'obtenir une complémentarité d'action avec l'IEC.

Tableau II : Liste des IEC commercialisés en France au 31/12/2020.

D.C.I.	Nom commercial	Associations fixes
Bénazépril	BRIEM® CIBACENE®	+ Hydrochlorothiazide (BRIAZIDE®, CIBADREX®)
Captopril	Génériques de CAPTEA® et LOPRIL® (comprimés sécables) NOYADA®, CAPOTEN® (solution buvable, en ATUn)	+ Hydrochlorothiazide (Génériques de l'ECAZIDE®)
Enalapril	RENITEC®	+ Hydrochlorothiazide (CO-RENITEC®) + Lercanidipine (LERCAPRESS®, ZANEXTRA®)
Fosinopril	Génériques du FOZITEC®	+ Hydrochlorothiazide (Génériques du FOZIRETIC®)
Lisinopril	ZESTRIL®	+ Hydrochlorothiazide (ZESTORETIC®)
Périndopril	Périndopril Arginine COVERSYL®	+ Indapamide (BIPRETERAX®, PRETERAX®, PRETERVAL®) + Bisoprolol fumarate (COSIMPREL®) + Amlodipine (COVERAM®) + Amlodipine + Indapamide (TRIPLIXAM®)
	Périndopril Tert-butylamine (génériques)	+ Indapamide + Amlodipine
Quinapril	ACUITEL®	+ Hydrochlorothiazide (ACUILIX®)
Ramipril	TRIA TEC®	+ Hydrochlorothiazide (COTRIATEC®) + Amlodipine (PREMINOR®)
Trandolapril	ODRIK®	+ Vérapamil (TARKA®)
Zofénopril	TEOULA® ZOFENIL®	+ Hydrochlorothiazide (COTEOULA®, ZOFENILDUO®)

G. Indications thérapeutiques des IEC

Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone joue un rôle primordial dans la régulation de la fonction cardiovasculaire et rénale. Dès les premières recherches, les IEC se sont imposés comme des composés anti-hypertenseurs puissants puis de nouvelles indications se sont ajoutées jusqu'à celles qu'on leur connaît aujourd'hui. **Au fil du temps, les IEC se sont avérés incontournables dans les recommandations thérapeutiques d'une multitude de pathologies.**

Tableau III : Indications des différents IEC commercialisés.

Indications	Bénazépril	Captopril	Enalapril	Fosinopril	Lisinopril	Périndopril	Quinapril	Ramipril	Trandolapril	Zofénopril
Hypertension artérielle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez les patients hypertendus	X				X			X		
Insuffisance cardiaque		X	X	X	X	X	X	X		
IDM phase aiguë		X			X			X		X
Maladie coronaire stable		X				X		X	X	
Ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique		X						X		
Prévention cardiovasculaire (diabète, IDM, Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, AVC)								X		

H. Posologie et mode d'administration

Dans la pratique courante, les IEC nécessitent **une prise par jour le matin** (sauf le Captopril, l'Enalapril, la Quinapril et le Zofénopril qui peuvent nécessiter plusieurs prises par jour). L'instauration d'un traitement par IEC doit se faire avec le **dosage le plus faible possible**, qui sera augmenté par **paliers de 2 à 4 semaines** selon les principes actifs en cas de besoin. Leur posologie doit être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement.

La **prise alimentaire ne modifiant pas la biodisponibilité de la plupart des IEC** ou de leurs métabolites actifs, ils peuvent être **pris avant, pendant ou après les repas**.

Du fait de leur excrétion rénale majoritaire, **le dosage des IEC doit être adapté à la fonction rénale des patients** (tableau IV).

Tableau IV : Doses quotidiennes recommandées par IEC adaptées à la fonction rénale.

Clairance à la créatinine (mL/min)	≥ 60]60-45]]45-30]]30-15]]15-10]	≤ 10	Dialyse
Bénazépril	10 mg		5 mg				5 mg après la dialyse
Captopril	25 à 150 mg		25 à 100 mg	12,5 à 75 mg		6,25 à 37,5 mg	6,25 à 37,5 mg après la dialyse
Enalapril	5 à 10 mg			2,5 mg			2,5 mg après la dialyse
Fosinopril	10 à 20 mg						5 mg après la dialyse
Lisinopril	5 à 10 mg			2,5 à 5 mg		2,5 mg	2,5 mg après la dialyse
Périndopril	5 mg	2,5 mg		2,5 mg 1 jour sur 2	2,5 mg après la dialyse		
Quinapril	20 mg	5 mg			2,5 mg	Contre-indiqué	
Ramipril	2,5 à 10 mg	2,5 à 5 mg		1,25 à 5 mg		1,25 à 5 mg après la dialyse	
Trandolapril	2 mg			0,5 à 1 mg		0,5 mg	0,5 mg après la dialyse
Zofénopril	30 à 60 mg		15 à 30 mg				7,5 à 15 mg

Chez les **patients insuffisants hépatiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire** sauf pour le Ramipril (dose maximale : 2,5 mg) et le Zofénopril (dose initiale divisée par deux en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux patients avec une fonction hépatique normale et contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère).

Chez le sujet âgé (65 ans et plus), tant que la clairance à la créatinine ne descend pas sous les seuils d'adaptation, **aucun ajustement du dosage ou de la posologie n'est nécessaire.**

Chez la population pédiatrique (< 18 ans), la tolérance et l'efficacité de ces traitements n'a pas été établie, leur utilisation n'est donc pas recommandée sauf pour le Lisinopril et le Bénazépril qui ont des indications pour les enfants et adolescents de 6 à 16 ans.

I. Effets indésirables

Les effets indésirables des IEC peuvent être classés en trois groupes : les effets indésirables liés à l'inhibition de l'Angiotensine II et du SRAA, les effets indésirables liés à la potentialisation de la Bradykinine et du système Kinine-Kallicréine et les effets indésirables non liés au mécanisme d'action des IEC.

1. Effets indésirables liés à l'inhibition du SRAA

a. L'hypotension orthostatique

L'hypotension artérielle est liée à un **excès d'inhibition de la synthèse locale ou systémique d'Angiotensine II** (407) qui peut être potentialisée par l'action vasodilatatrice de la Bradykinine (408). Cette hypotension **se manifeste préférentiellement à la première prise** du médicament (409) mais peut se produire tout au long du traitement chronique.

Elle **survient principalement dans des situations à risque notamment en cas de forte stimulation du SRAA** (hyperaldostéronisme, ...), **de déshydratation** (diminution de la volémie), **d'insuffisance cardiaque congestive sévère, de déplétion hydrosodée ou de mauvais contrôle glycémique** (entraînant une diurèse osmotique). Il est préférable d'augmenter progressivement la dose d'IEC en début de traitement. La survenue d'une hypotension peut être **favorisée par la prise concomitante d'un diurétique ou d'un β -bloquant** (410). En cas de traitement préalable par diurétique, on recommande un arrêt de ce dernier trois jours avant la prise de l'IEC puis il sera réintroduit par la suite en cas de besoin.

L'hypotension orthostatique peut être à l'origine **d'étourdissements, d'une sensation de faiblesse, d'une vision trouble, de nausées, d'une tachycardie et d'une syncope** (411). Ainsi, en plus de **favoriser le risque de chute chez les personnes âgées**, l'hypotension peut perturber la capacité de concentration et de réaction du patient, c'est pour cela que l'on **déconseille la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines** après une première dose d'IEC ou après chaque augmentation de dose.

L'hypotension peut être prise en charge **en positionnant le patient en décubitus**. Si l'hypotension perdure, une **diminution de la dose ou un arrêt temporaire** du traitement est envisageable. En cas d'hypotension sévère, une **supplémentation hydrique** par voie orale suffit généralement à retrouver des valeurs correctes de pression artérielle. En cas d'inefficacité de la supplémentation orale ou d'impossibilité de la mettre en place, une **perfusion intraveineuse de soluté de chlorure de sodium physiologique** est nécessaire et permet, par l'apport rapide d'un volume important de liquide, de corriger la pression artérielle et le DFG (412).

b. L'insuffisance rénale

Un effet indésirable fréquent des IEC est **l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle**. En situation physiologique, lors d'une baisse du débit de perfusion rénale on observe une diminution du DFG qui est normalement compensée par une synthèse accrue d'Angiotensine II qui entraîne la vasoconstriction de l'artéiole glomérulaire efférente, rétablissant ainsi une pression hydrostatique glomérulaire suffisante pour assurer la filtration. Or, l'utilisation des IEC empêche la synthèse d'Angiotensine II, ce qui conduit à une **vasodilatation de la circulation post-glomérulaire** associée à la **diminution de la pression artérielle systémique**. Il en résulte alors une **Brusque diminution du DFG**. L'insuffisance rénale aiguë sous IEC est **généralement totalement réversible** à l'arrêt du traitement, parfois en associant une correction de l'hypovolémie (25).

Il existe d'autres facteurs favorisant le risque d'insuffisance rénale aiguë notamment la **prise concomitante d'un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien** (413). En effet, en plus de la diminution de la vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire s'ajoute la diminution de la vasodilatation de l'artériole afférente médiée par les prostaglandines. D'autres facteurs prédisposants peuvent jouer un rôle comme **l'hypotension** (414), **la déshydratation** (415), **l'insuffisance cardiaque congestive** (416), **la prise de diurétiques ou de produits de contraste iodés, une maladie rénale microvasculaire ou une sténose pré-existante des artères rénales**. L'insuffisance rénale aiguë est associée à une augmentation des hospitalisations et de la mortalité associée aux traitements inhibiteurs du SRAA (417).

c. L'hyperkaliémie

L'**hyperkaliémie** (kaliémie > 5,5 mmol/L) est une conséquence directe de l'inhibition des effets de l'Angiotensine II sur l'excrétion rénale de potassium (**effet anti-kaliurétique**) et la sécrétion surrénalienne d'Aldostérone (**hypoaldostéronisme induit**). Chez un patient hypertendu avec une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque d'hyperkaliémie, **l'augmentation de la kaliémie est généralement modérée** (0,1 à 0,5 mmol/L) (25). Le risque d'hyperkaliémie est plus élevé en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque chronique (418,419).

On observe des **hyperkaliémies sévères mettant en jeu le pronostic vital** en cas d'association à d'autres médicaments augmentant la kaliémie comme les **diurétiques épargneurs de potassium** (anti-aldostérone), **les sels de potassium, les anti-inflammatoires non stéroïdiens** (inhibition des cyclo-oxygénases), **les héparines** (inhibition de la libération d'Aldostérone) **ou le Triméthoprime** (25).

d. L'hyponatrémie

Les **hyponatrémies** induites par les IEC sont **très rares** et le mécanisme d'action, appelé **Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH)**, reste encore hypothétique. Les IEC sont capables d'inhiber la formation d'Angiotensine II dans la circulation périphérique mais ils ne peuvent pas passer la barrière hématoencéphalique et inhiber l'action de l'ECA au niveau cérébral. L'Angiotensine I, dont la concentration plasmatique est accrue, traverse la barrière hémato-encéphalique puis est convertie en Angiotensine II, laquelle pourra **stimuler la sensation de soif (polydipsie) et la libération de vasopressine par l'hypothalamus** qui conduira à une hyponatrémie, parfois sévère (420). L'association d'un IEC à un diurétique thiazidique majore le risque de perturbations hydroélectrolytiques (421).

e. L'anémie

Les IEC peuvent **causer ou aggraver une anémie**, particulièrement chez les **patients insuffisants rénaux ou dialysés** (422,423). Ils freinent l'érythropoïèse par **accumulation du peptide Ac-SDKP**, normalement dégradé par l'ECA, qui est un **puissant inhibiteur de la prolifération des cellules souches hématopoïétiques** (424). Considéré comme un effet indésirable (rare) dans le traitement des pathologies cardiovasculaires, cet effet pourrait s'avérer bénéfique dans le traitement de maladies hématologiques comme la polyglobulie post-transplantation rénale et la polycythémie de haute altitude (412).

2. Effets indésirables liés à la potentialisation du SKK

a. La toux

Sous-estimée dans les premières études sur les IEC, la toux est une **complication fréquente (5 à 20%)**. La toux sous IEC est rapportée comme étant une **toux sèche, persistante, irritante (chatouillement de la gorge), souvent nocturne, non productive et s'exacerbant en position allongée**. Elle peut devenir très invalidante et représente la première cause d'arrêt d'un traitement par IEC (425) puisqu'elle est à l'origine d'un arrêt de traitement dans 20% cas (426). Son délai d'apparition est très variable allant de **quelques heures après la première prise jusqu'à plusieurs mois après le début du traitement**, mais elle intervient généralement dans les deux premiers mois de traitement. Elle n'est pas dose dépendante et il semblerait que les IEC les plus récents (Zofénopril) en soient moins pourvoyeurs que les plus anciens (Captopril, Enalapril, Ramipril) (427).

La physiopathologie de la toux sous IEC n'est pas encore complètement élucidée mais celle-ci serait liée aux peptides normalement dégradés par l'ECA, **la Bradykinine et la Substance P** (428) (figure 38). La Bradykinine étant **bronchoconstrictrice** (429), son accumulation dans les voies respiratoires est responsable de la toux. La Bradykinine et la Substance P interagissent avec les récepteurs de type J des terminaisons nerveuses vagues périphériques (fibres non myélinisées ou fibres afférentes vagues de type C) qui ont un **effet irritant sur la muqueuse bronchique**. D'autres mécanismes ont été proposés comme une action directe sur la sensibilité à l'acétylcholine des muscles lisses bronchiques (430) et/ou une action indirecte sur l'état inflammatoire local. En effet, la Bradykinine active la **libération d'histamine** par les mastocytes qui est un médiateur de l'action tussive. La Bradykinine augmente également la génération locale de **prostaglandines** (431) et de leucotriènes qui, en stimulant les fibres afférentes sensibles non myélinisées de type C, déclenchent le réflexe de toux. De même, l'augmentation de la biodisponibilité locale en NO peut induire la toux via des mécanismes pro-inflammatoires (432).

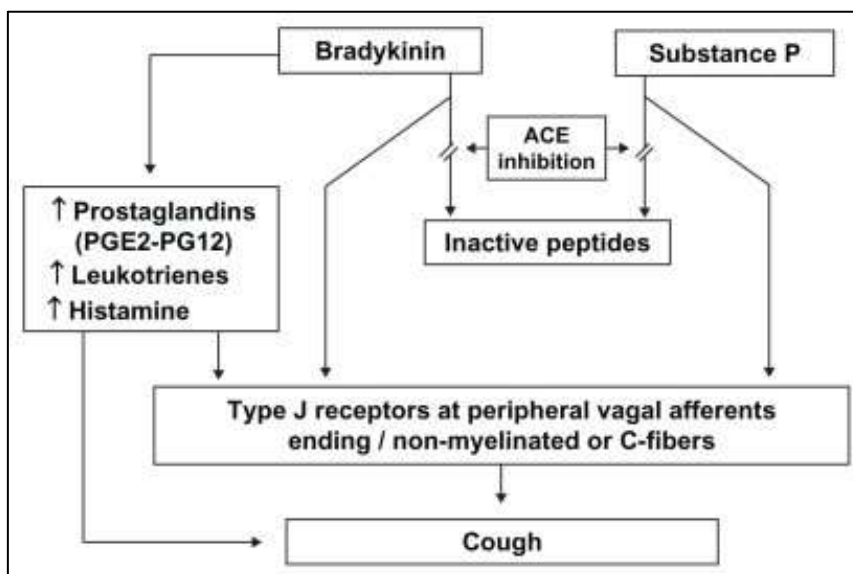


Figure 38 : Physiopathologie de la toux induite par les IEC (432).

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, PG : prostaglandine

Plusieurs **facteurs de risque** ont été identifiés : **antécédents de bronchite chronique (mais pas d'asthme), un âge avancé, le sexe féminin, une origine asiatique et l'utilisation concomitante d'agents hypolipémiants** (25,425,432). Le **polymorphisme génétique**, notamment des gènes de l'Amino-peptidase P (APP) et du récepteur B2, jouerait un rôle important dans la sensibilité individuelle à cet effet indésirable (433).

Le diagnostic n'est pas évident et **la relation entre la toux et la prise médicamenteuse n'est pas toujours établie** surtout si elle n'est pas très invalidante, comme l'ont montré les études évaluant la consommation d'antitussifs chez les patients sous IEC (15%) (434).

Résistante aux anti-tussifs, **aucun traitement ne permet à l'heure actuelle de soulager cette toux**, même si la supplémentation en fer (435), la Noscapine (436) et la Papavérine (437) se sont avérés efficaces. **L'arrêt du traitement** suffit généralement à stopper la toux en une à quatre semaines. La réutilisation d'un IEC est possible (la toux peut ne pas récidiver) mais le recours aux Sartans est préférable puisqu'ils ne présentent pas cet effet indésirable.

Souvent **gênante mais inoffensive**, la toux chronique peut néanmoins parfois conduire à de nombreuses complications comme des **troubles du sommeil (réveils nocturnes), des vomissements, des troubles de la voix, une fatigue accrue, des syncopes, une incontinence urinaire, un pneumothorax** (432) et plus rarement une hernie pulmonaire voire même des fractures costales (438). La toux sous IEC a d'ailleurs été identifiée comme un **possible facteur de risque d'angio-œdème** (439).

b. L'angio-œdème

L'angio-œdème bradykinique est un effet indésirable bien connu des IEC. Bien qu'assez rare, il représente une **complication potentiellement fatale**. Il s'agit d'**œdèmes non histaminiques non inflammatoires** se caractérisant par une localisation bien délimitée avec un **aspect blanchâtre, mou, déformant et pouvant être douloureux**. Ils affectent principalement **la face (particulièrement les lèvres et les paupières), le cou, la langue, la gorge, le larynx et les voies aéro-digestives supérieures** (localisation expliquant la gravité potentielle des angio-œdèmes avec un risque d'asphyxie aigue) mais aussi les membres (les mains en particulier) et les organes génitaux externes (25).

La physiopathologie des angio-œdèmes bradykiniques est liée à l'**accumulation de Bradykinine**, normalement dégradée par l'ECA, qui provoque une **vasodilatation excessive** au niveau de différents tissus et muqueuses.

L'incidence des angio-œdèmes est **de 1 à 7 cas/1 000 patients années**. Cet effet indésirable est **plus fréquent chez les populations d'origine Afro-américaine chez qui l'incidence est de 1,68%** (440) et seraient plus sensibles à l'augmentation du taux de Bradykinine que les Caucasiens. Il existe un polymorphisme génétique du gène *X-Prolyl Amino-peptidase 2 (XPNPEP2)*, plus fréquent chez les Afro-américains, entraînant une diminution de l'activité de l'APP et associé à une incidence plus élevée d'angio-œdèmes. De même, on retrouve un **sex ratio déséquilibré** en défaveur des femmes (441). Le tabagisme serait aussi un facteur prédisposant.

Le **décal d'apparition des signes cliniques est assez variable**, de quelques jours à plusieurs années après le début du traitement. Cependant l'angio-œdème **survient dans les trois premiers mois de traitement dans 50% des cas** et diminue à 10% des cas après un an de traitement (442). Le **pronostic vital est engagé dans 20% des cas**. La mortalité associée aux angio-œdèmes sous IEC s'élève à 11%.

La prise en charge des angio-œdèmes va de la **simple interruption du traitement par l'IEC et d'une surveillance clinique dans les cas les moins graves** à une **hospitalisation et l'utilisation d'Icatibant** (antagoniste des récepteurs B2 à la Bradykinine) **ou de concentrés de C1-inhibiteur**. La **survenue d'un angio-œdème contre-indiquera la reprise de tout IEC**.

3. Effets indésirables non spécifiques de la classe

Les effets indésirables non spécifiques peuvent être très variés et molécule-dépendants, même si plusieurs sont communs aux différents IEC.

- **Troubles généraux** : asthénie, sensation de malaise.
- **Troubles du système nerveux** : céphalées, étourdissements, vertiges (probablement liés à l'hypotension), acouphènes.
- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, gastralgies, douleurs abdominales, anorexie, bouche sèche.
- **Troubles cutanés** : éruptions cutanées, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité, chute des cheveux. En cas d'éruptions cutanées soudaines et inexplicables, les IEC doivent être pris en compte. Ces effets s'observent principalement à des doses élevées d'IEC.
- **Troubles hépatobiliaires** : hépatites cytolitiques ou cholestatiques (élévation des alanine et aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) et des Gamma Glutamyl Transférase (γ -GT)), ictères (élévation de la bilirubine) et pancréatites.
- **Troubles hématologiques** : agranulocytose, thrombopénie, troubles de la Numération Formule Sanguine.
- **Troubles cardiovasculaires** : palpitations, tachycardie, arythmie, bouffées vasomotrices.
- **Troubles de l'humeur** : anxiété, nervosité, confusion, dépression.
- **Troubles biologiques** : élévation de l'urémie et de la créatininémie. Cela s'observe principalement en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance rénale ou de traitement concomitant par diurétique qui entraînent une diminution du DFG.

En règle générale, toutes **ces manifestations cessent à l'arrêt du traitement**, même si certaines nécessitent des traitements d'appoints.

Le **groupement sulfhydryl** est mis en cause dans certains effets indésirables rares du Captopril notamment une **dysgueusie** (altération du goût se manifestant par une perte des goûts acides et métalliques liée à un déficit en Zinc (443)), une **agranulocytose**, une **glomérulonéphrite extramembraneuse**, des **réactions cutanées et muqueuses**.

Aujourd'hui, les études et méta-analyses disponibles suggèrent qu'il **n'existe pas de surrisque de cancer lors d'un traitement par IEC** et que, bien au contraire, ils permettraient d'en **réduire le risque, la récurrence et la mortalité** (407,444–449). Toutefois, une étude

récente a montré une augmentation du risque de cancer du poumon lors d'un traitement au long cours par IEC (450).

J. Interactions médicamenteuses

1. Les associations déconseillées

- **Antagonistes des récepteurs de type 1 à l'Angiotensine II** : L'association d'un IEC avec un autre inhibiteur du Système Rénine Angiotensine peut être à l'origine d'un **risque accru de dégradation de la fonction rénale jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, d'une majoration de l'hyperkaliémie, d'une majoration de l'hypotension et du risque de syncope et d'une augmentation du risque de développer un angio-œdème.**
- **Sels de potassium et diurétiques épargneurs de potassium** : Etant donné que les IEC inhibent l'action kaliurétique de l'Aldostérone, l'association avec des diurétiques hyperkaliémifiants (Spironolactone, Canrénone, Eplérénone, Amiloride, Triamtérène) **augmente le risque d'hyperkaliémie potentiellement létale** surtout en cas d'insuffisance rénale. Si l'association est justifiée, une surveillance stricte de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire. **L'association ne doit pas être envisagée sauf en cas d'hypokaliémie.** Le niveau de risque de l'association peut diminuer à la précaution d'emploi avec la Spironolactone et l'Eplérénone en fonction de la dose et de l'indication de ces produits. Les **sels de régimes** qui remplacent le sodium par du potassium sont aussi à éviter sans avis médical.
- **Estramustine** : L'association d'un IEC avec cet anticancéreux alkylant (cancer de la prostate) majore le **risque d'effets indésirables à type d'angio-œdème.**
- **Sels de Lithium** : Les IEC diminuent l'excrétion rénale du lithium. En effet, la proximité structurale entre l'ion sodium et l'ion lithium peut conduire à une réabsorption de lithium en cas de déplétion sodée. Or, le **lithium étant un médicament à marge thérapeutique étroite**, ses concentrations plasmatiques peuvent atteindre des valeurs toxiques. Si l'association est indispensable, une surveillance stricte de la lithiémie et une adaptation posologique doivent être réalisées.
- **Racécadotril** : Il existe un **risque d'augmentation d'effets indésirables à type d'angio-œdèmes.** A noter que cette association est contre-indiquée en cas d'antécédents d'angio-œdèmes sous IEC.

2. Les associations avec précautions d'emploi

- **Acide acétylsalicylique et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens** : Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques, il y a un **risque d'insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétique, insuffisant rénal)** par diminution de la filtration glomérulaire liée à une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices rénales. Par ailleurs, l'action des IEC étant en partie médiée par ces prostaglandines, l'association d'une IEC à un AINS ou un salicylé diminue

son effet anti-hypertenseur. Pour diminuer ce risque, une bonne hydratation et une surveillance de la fonction rénale pendant le traitement sont souhaitables.

- **Diurétiques thiazidiques et de l'Anse** : L'initiation ou l'augmentation des doses d'un traitement par IEC associé à un diurétique augmente le **risque d'hypotension brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë** en cas de déplétion sodée pré-existante. Pour limiter ce risque, l'arrêt du diurétique deux à trois jours avant l'instauration de l'IEC est préférable puis il sera réintroduit ultérieurement. Il est aussi possible d'administrer des doses initiales d'IEC très faibles puis d'augmenter progressivement la posologie. Dans tous les cas, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement par IEC est souhaitable.
- **Insuline et sulfamides hypoglycémiant** : L'utilisation des IEC chez un patient diabétique peut entraîner une **majoration de l'effet hypoglycémiant** à cause de l'amélioration de tolérance au glucose induite par les IEC qui aurait pour conséquence une diminution des besoins en insuline. Pour limiter le risque de malaise hypoglycémique, un renforcement de l'autosurveillance glycémique est conseillé.
- **Sels d'or par voie intraveineuse** : Cette association présente un **risque de réaction nitroïde** à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, flushs, hypotension, collapsus).

3. Les associations à prendre en compte

- **Inhibiteurs de mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) (Évérolimus, Sirolimus, Temsirolimus)** : L'association avec un IEC **majore le risque d'angio-œdème bradykinique**.
- **Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase IV (gliptines)** : L'inhibition de la dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV) par les gliptines **augmente le risque d'angio-œdème bradykinique**.
- **Alpha-bloquants** : Qu'ils soient à visée urologique ou anti-hypertenseurs, l'association d'un α -bloquant et d'un IEC peut **majorer le risque d'hypotension orthostatique**.

K. Contre-indications

- **Hypersensibilité à la substance active** :

Les médicaments peuvent être à l'origine **d'hypersensibilités immédiates allergiques** résultant de la libération de médiateurs inflammatoires et vasodilatateurs (histamine) par les mastocytes et les polynucléaires basophiles survenant dans les minutes suivant l'exposition au médicament. Cette hypersensibilité se manifeste par divers symptômes comme **l'érythème, le prurit et l'œdème de Quincke et l'anaphylaxie** qui est une **réaction systémique sévère pouvant engager le pronostic vital** (451). Ainsi, comme pour les allergies alimentaires, les médicaments mis en cause doivent absolument être évités par le patient allergique.

- **Antécédents d'angio-œdème** :

Si le traitement par IEC est maintenu après un premier épisode, **les angio-œdèmes récidivent fréquemment** de manière aléatoire et d'intensité variable (452). Il existe

également des situations physiopathologiques prédisposant à ce type d'effet comme un déficit héréditaire ou acquis en inhibiteur de la C1 estérase (453). Ainsi, **tout antécédent d'angio-œdème, qu'il soit d'origine iatrogène, idiopathique ou héréditaire contre-indique à la prise d'un IEC** (454,455).

- **Au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse :**

D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), tous les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, de même que tous les sartans, sont **contre-indiqués pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de la grossesse en raison de leur toxicité fœtale** (456).

Si la grossesse est découverte en cours de traitement, l'arrêt de l'IEC et le passage à une autre thérapie anti-hypertensive est nécessaire. L'exposition au cours du 1^{er} trimestre n'ayant pas montré d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures chez l'enfant, il faut rassurer la patiente quant au risque d'anomalies congénitales (457,458).

En cas d'exposition prolongée au-delà du premier trimestre, une **surveillance prénatale et néonatale** (fonction rénale, voûte crânienne, ...) est à envisager. En effet, c'est **après le premier trimestre que le rein fœtal se forme et devient vulnérable** aux agressions hémodynamiques (412). Les inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine sont **fœtotoxiques et tératogènes**. Ils peuvent causer une **hypotension maternelle associée à une diminution du débit sanguin placentaire** (412). Le Système Rénine Angiotensine fœtale est un élément primordial dans la néphrogénèse notamment en régulant la survie ou l'apoptose des cellules rénales (459). **L'inhibition du SRAA fœtal entraîne une toxicité rénale parfois irréversible voire fatale se traduisant par un oligoamnios ou un anamnios chez le fœtus** et par une **insuffisance rénale chez le nouveau-né**. D'autres complications, considérées comme secondaires à la baisse du volume de liquide amniotique, ont été rapportées comme une **hypoplasie des os de la voûte crânienne (hypocalvaria), un retard de croissance intra-utérin**, des déformations des membres, la persistance du canal artériel, une hypoplasie pulmonaire, un syndrome de détresse respiratoire, une hypotension prolongée, des complications cérébrales et possiblement un décès néonatal (460).

Pour traiter une femme enceinte hypertendue, il est préférable d'envisager une **alternative thérapeutique dès le 1^{er} trimestre de grossesse comme les β -bloquants** (Labétalol, ...), **les inhibiteurs calciques** (Nifédipine, Nicardipine, ...) **ou les antihypertenseurs centraux** (Méthyldopa), l'utilisation des diurétiques n'étant pas recommandée (461).

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des IEC **ne recommandent pas leur utilisation au cours de l'allaitement** à cause de leur passage dans le lait et les potentiels effets rénaux et cardiovasculaires chez l'enfant. En revanche, en raison de l'absence d'évènements montrés et d'un passage très faible dans le lait maternel, le CRAT se montre moins stricte et autorise l'utilisation du Bénazépril (0,14% de la dose maternelle), du Captopril (0,014%), de l'Enalapril (0,16%) et du Quinapril (1,6%) sauf si l'enfant est prématuré ou insuffisant rénal. Les autres IEC ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement.

- **Avec le Sacubitril :**

Le Sacubitril est un **inhibiteur de la Néprilysine**, une enzyme normalement impliquée dans la dégradation de la Bradykinine. Ainsi, **une inhibition à la fois de l'ECA par un IEC et de**

la Néprilysine par le Sacubitril potentialise l'effet vasodilatateur de la Bradykinine et augmente le **risque de déclencher un d'angio-œdèmes** (462,463). L'ENTRESTO®, seule spécialité contenant du Sacubitril, doit être pris au moins 36h après la dernière prise d'IEC pour limiter le risque d'interaction (464).

- **En cas de sténose des artères rénales :**

L'utilisation d'IEC chez des patients atteints de sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique est contre-indiquée en raison du **risque d'urémie et d'insuffisance rénale** lié à la vasodilatation préférentielle de l'artériole efférente glomérulaire (465).

Pour résumer, les IEC occupent aujourd'hui une place prépondérante dans les recommandations de prise en charge de nombreuses pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, le post-infarctus du myocarde ou encore la néphropathie diabétique. Même si leur profil de tolérance est très favorable, comme n'importe quel autre traitement, ils apportent néanmoins leur lot d'effets indésirables, certains spécifiques de la classe, d'autres non.

II. Les Antagonistes des Récepteurs de type 1

A. Historique et structure chimique

C'est en 1971 qu'est synthétisé le premier antagoniste du récepteur AT1 à l'Angiotensine II, la **Saralaline**. Il s'agit d'un composé peptidique dérivé de l'Angiotensine II dont trois acides aminés ont été substitués et qui s'est montré expérimentalement efficace dans le traitement de l'hypertension. Cependant, son **analogie de structure avec l'Angiotensine II** qui lui conférait un **effet agoniste partiel des récepteurs AT1**, sa **faible biodisponibilité orale** et sa **courte durée d'action** ont conduit à l'abandon de son utilisation (3). Par la suite, les laboratoires DuPont se sont attelés à la recherche d'antagonistes non peptidiques jusqu'à finalement aboutir au **Losartan en 1986** mais ce n'est qu'après une collaboration avec le laboratoire Merck que la mise sur le marché fut autorisée par la FDA en 1995 (466). Les ARAII développés par la suite auront une **structure en deux parties**, l'une identique (Candésartan, Irbésartan, Valsartan, Olmésartan) ou proche (Eprosartan, Telmisartan) à la **chaîne latérale biphenyltétrazole du Losartan** essentielle à la reconnaissance du site de fixation des récepteurs AT1 (figure 39). **L'autre partie est très variable et est à l'origine des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** observées entre les différents membres de la classe (25,467).

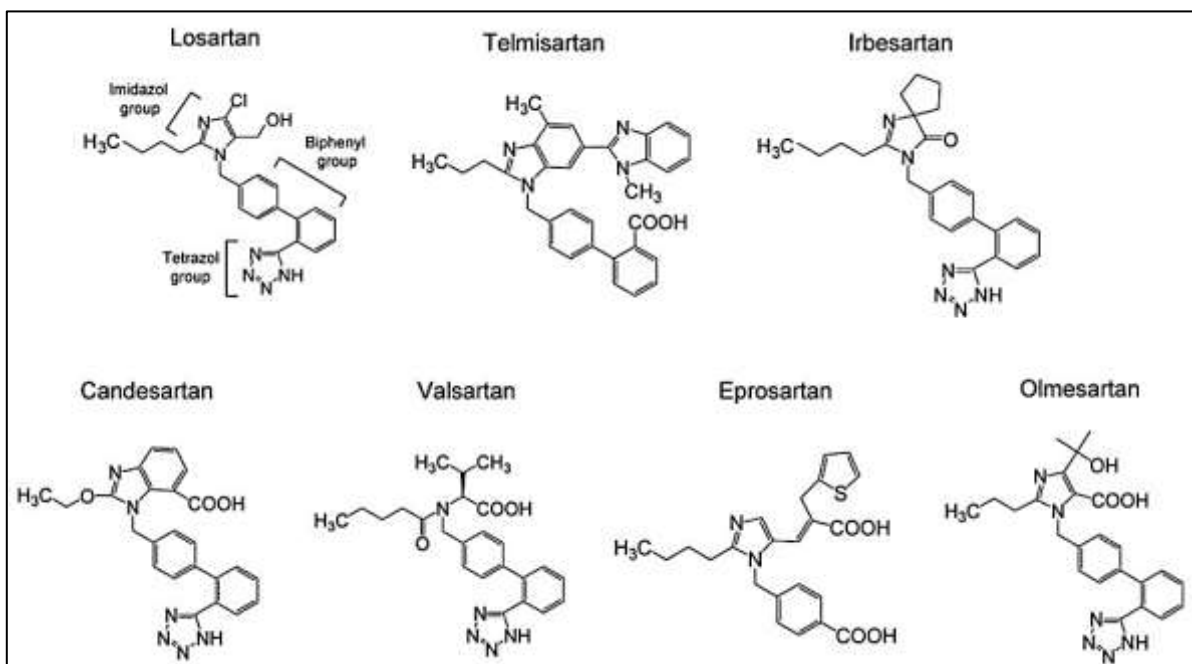


Figure 39 : Structure des différents ARAII (468).

B. Mécanisme d'action

Les Sartans sont des **antagonistes non compétitifs sélectifs des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II**. Ils bloquent les effets de l'Angiotensine II faisant intervenir les récepteurs AT1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'Angiotensine II (469) (figure 40). Le Losartan et l'Irbésartan sont des antagonistes réversibles (**antagonisme surmontable**) tandis que l'Olmésartan et le Candésartan exercent un **antagonisme insurmontable**.

Bien que les ARAlI soient reconnus comme des antagonistes des récepteurs AT1, de récentes données suggèrent que certains, comme le Valsartan, l'Olmésartan et le Telmisartan, pourraient avoir des **effets agonistes inverses en bloquant l'activité basale du récepteur AT1**, même en l'absence d'Angiotensine II. Ceci pourrait apporter une explication aux effets bénéfiques des ARAlI indépendants de l'abaissement de la pression artérielle comme sur la néphroprotection par exemple (25,468).

En déplaçant l'Angiotensine II de son récepteur AT1, les ARAlI inhibent ses effets sur le système cardiovasculaire, notamment :

- **Sur la contraction des muscles lisses** (augmentation de la biodisponibilité en NO et diminution de l'endothéline 1 entraînant une vasodilatation (470)),
- **Sur la libération d'Aldostérone** (diminution de la libération d'Aldostérone et de ses effets sur la fonction rénale et de ses effets cardiovasculaires à long terme),
- **Sur la libération des catécholamines surrénaliennes et pré-synaptiques** (diminution du tonus sympathique),
- **Sur la libération de vasopressine** (diminution de la sécrétion de vasopressine),
- **Sur la stimulation du centre de la soif** (diminution de la sensation de soif),
- **Sur les réponses hypertrophiques,**
- **Sur l'inflammation et le remodelage vasculaire** (diminution des facteurs chémoattractants et des cytokines pro-inflammatoires),
- **Sur l'insulinorésistance** (action sur l'adiponectine (468)),
- **Sur le développement de l'athérosclérose,**
- **Sur la prolifération cellulaire,**
- **Sur la pression artérielle** (diminution de la pression artérielle moyenne),
- **Sur la rétention hydrosodée** (effet natriurétique et anti-kaliurétique),
- **Sur l'hémodynamique rénale** (maintien du DFG au long cours, néphroprotection).

En n'inhibant pas les enzymes de synthèse de l'Angiotensine II, **les ARAlI n'interfèrent donc pas non plus avec le système Kallibréine-Kinine et la dégradation de la Bradykinine.**

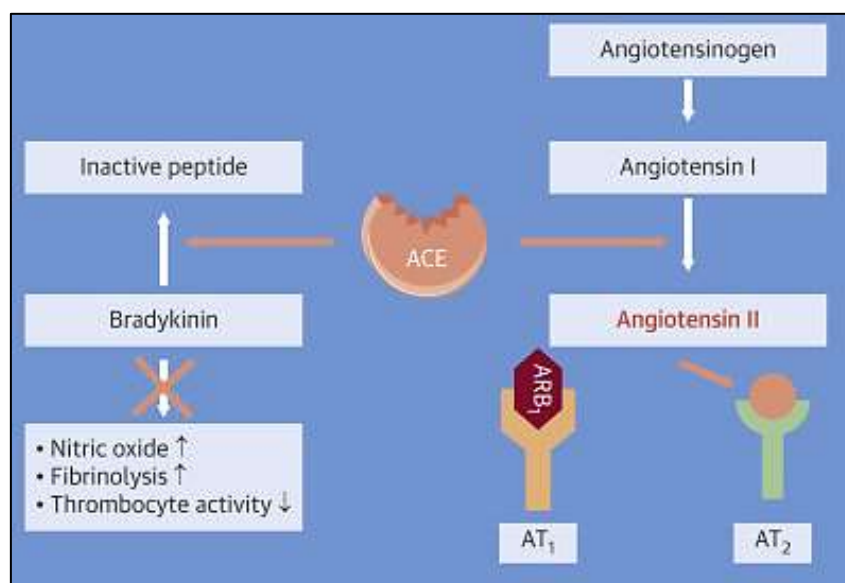


Figure 40 : Mécanisme d'action des ARAlI (322).

Les Sartans n'interfèrent pas avec le récepteur AT2, cependant leur utilisation va provoquer une augmentation de l'activité de la Rénine circulante et par conséquent une augmentation du taux circulant d'Angiotensine II qui, faute de pouvoir se fixer aux récepteurs AT1, pourra alors **activer les récepteurs AT2 et participer à la contre-régulation du SRAA classique**, contribuant ainsi aux effets bénéfiques des Sartans sur la pression artérielle et sur le remodelage cardiovasculaire (figure 41).

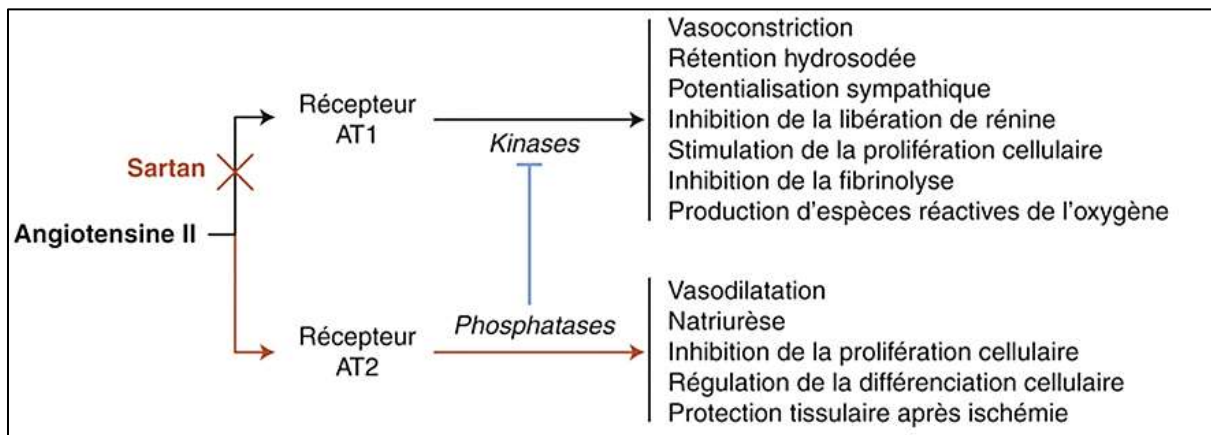


Figure 41 : Principales propriétés pharmacodynamiques des ARAII (25).

C. Efficacité clinique

1. Dans l'hypertension artérielle

Les recommandations françaises et internationales placent les Sartans, au même titre que les IEC, parmi les **traitements de première intention de l'hypertension artérielle** aux côtés des diurétiques, des inhibiteurs calciques et des Bêta-bloquants.

L'abaissement de la tension artérielle des ARAII versus placebo est en moyenne de **9,8 +/- 7,7 mmHg pour la pression systolique** et de **6,0 +/- 4,4 mmHg pour la pression diastolique comme pour les IEC**, avec un effet d'autant plus important que les valeurs initiales de la tension artérielle sont élevées (25). La majeure partie (environ 60 à 70%) de la réduction de la pression artérielle s'obtient avec la **posologie la plus basse recommandée. Aucun Sartan ne semble être plus efficace que les autres** (379,380). Cette indication est par ailleurs retenue pour tous les membres de la famille des inhibiteurs du SRAA.

Contrairement à d'autres classes médicamenteuses (diurétiques, Bêta-bloquants) qui exercent des effets défavorables sur le métabolisme lipidique, **les ARAII diminueraient le LDL et les triglycérides tout en augmentant les lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein ou HDL)** (25).

L'étude **LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)** a en particulier démontré la supériorité du Losartan sur l'Aténolol dans la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire (471,472). Il en a été de même avec le Valsartan et le Candésartan dans les études **VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation)** (473) et **TROPHY (Trial of Preventing Hypertension)** (474) respectivement.

2. Dans l'insuffisance cardiaque

Les ARAII ont montré des bénéfices cliniques dans cette indication dans de grands essais cliniques comme **ELITE** (*Evaluation of Losartan in the Elderly Study*) pour le Losartan, **RESOLVD** (*Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) et **CHARM** (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) pour le Candesartan et **Val-HeFT** (*Valsartan Heart Failure Trial*) pour le Valsartan. Ils permettent d'obtenir une réduction des symptômes d'insuffisance cardiaque et une augmentation de la tolérance à l'effort. **L'efficacité sur la mortalité et le risque d'hospitalisation semble relativement similaire à celui des IEC sans argument de supériorité des ARAII sur les IEC** (385).

Contrairement aux études sur l'hypertension artérielle, les études menées sur les ARAII dans l'insuffisance cardiaque ont montré **l'intérêt d'utiliser la dose la plus élevée qui puisse être tolérée (après augmentation progressive)** permettant ainsi une diminution du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, sans pour autant diminuer significativement la mortalité (385).

Il existe depuis peu de temps une **association fixe de Valsartan et de Sacubitril (ENTRESTO®) indiquée dans l'insuffisance cardiaque** à fraction d'éjection réduite et qui s'avère très prometteuse. L'intérêt de cette association a été démontré dans l'étude **PARADIGM-HF** (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) en comparaison à l'Enalapril. Cette étude a d'ailleurs été interrompue précocément en raison de la diminution de l'ordre de 20% de la mortalité, du risque d'hospitalisation, de l'atténuation des symptômes de l'insuffisance cardiaque, les limitations à l'effort et du nombre plus faible d'effets indésirables (insuffisance rénale, hyperkaliémie, toux) dans le groupe ENTRESTO® par rapport au groupe Enalapril. En revanche cette association fixe a été associée à un risque plus élevé d'angio-œdèmes (475).

3. Dans la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque

Les ARAII entraînent une **réduction modérée mais significative de la survenue des AVC sans effet sur la survenue d'infarctus non mortels ou sur la mortalité** quelle qu'en soit la cause (25).

L'étude **ON TARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a par ailleurs conclu à une **non infériorité des ARAII par rapport aux IEC pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs** chez des patients à risque cardiovasculaire élevé ; les ARAII constituent donc une alternative aux IEC (476).

4. Dans le post-infarctus du myocarde

Les inhibiteurs du SRAA ont montré au cours des études cliniques leur **efficacité dans le traitement du post-infarctus du myocarde, que ce soit dans les suites immédiates ou les conséquences au long terme sur la dysfonction ventriculaire gauche.**

L'étude **VALIANT** (*Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Function, or Both*) a montré des **bénéfices thérapeutiques en termes de survie, d'insuffisance cardiaque, de récurrence d'infarctus ou de mortalité cardiovasculaire similaire entre le Captopril et le Valsartan**, seul ARAII à avoir montré son équivalence par rapport aux IEC dans le post-infarctus (477). En revanche, des études plus récentes comme **ELITE II** (*Evaluation of Losartan in the Elderly*) (478) et **OPTIMAAL** (*Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) ont montré des **bénéfices supérieurs à l'utilisation des IEC par rapport aux ARAII sur la mortalité cardiovasculaire**. De même, l'étude **OACIS** (*Osaka Acute Coronary Insufficiency Study*) suggèrent un **meilleur bénéfice au long terme des IEC par rapport aux Sartans**. En effet, après plus de deux ans de suivi, la survie est significativement plus importante pour les IEC que pour les ARAII (479).

Comme pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, **les IEC sont recommandés en première intention dans le post-infarctus du myocarde**, les ARAII étant réservés aux intolérances aux IEC. De même, **la posologie recommandée est la dose maximale tolérée par le patient après augmentation progressive de la dose**.

5. [Dans l'insuffisance rénale chronique](#)

L'étude **ON TARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*) a montré que **l'effet du Telmisartan sur les paramètres rénaux (dialyse, créatininémie, mortalité) étaient similaires à ceux observés avec le Ramipril** (322).

Les études **RENAAL** (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) et **IDNT** (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) ont montré que **les ARAII ralentissaient la progression des néphropathies**, indépendamment de l'abaissement de la pression artérielle (480).

Les **Sartans permettent de diminuer de 30% le déclin du DFG**. Ce sont aujourd'hui les **anti-hypertenseurs de choix dans les recommandations nationales et internationales aux côtés des IEC pour diminuer la vitesse de dégradation de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux chroniques** (25). En freinant la perte de fonction rénale, ils **retardent le passage au stade d'hémodialyse et permettent de réduire significativement la mortalité toutes causes confondues** (395).

A diminution égale de la pression artérielle, les ARAII exercent un effet néphroprotecteur supérieur aux autres anti-hypertenseurs (diurétiques, Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques) et permettent de **réduire la mortalité cardiovasculaire associée** ainsi que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (396).

L'étude **IRMA 2** (*effects of IRbesartan on MicroAlbuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes*) a montré que l'Irbésartan permet de **réduire significativement le risque de progression d'une microalbuminurie vers une néphropathie manifeste** (480). **L'effet sur la protéinurie est dose-dépendant**. Des doses supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'HTA permettraient une réduction supérieure de la protéinurie comme l'a montré l'étude **SMART** (*Supra Maximal Atacand Renal Trial*) (481).

6. Dans les accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude **TRANSCEND** (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant Subjects with cardiovascular Disease*), le Telmisartan n'avait qu'un **effet modeste sur la mortalité cardiovasculaire, le risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC**. De même, dans l'essai **PROFESS** (*Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes*), l'initiation d'un ARAII (Telmisartan) juste après un AVC n'a pas réduit significativement le taux de récurrence. En revanche, l'Eprosartan a permis de réduire la mortalité cardiovasculaire à la suite d'un AVC dans l'étude **MOSES** (*Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention*) (482).

7. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Il a été montré que le Telmisartan permet d'atténuer les symptômes de l'AOMI et d'augmenter la distance de marche sans douleur en cas de claudication intermittente (483). Les inhibiteurs du SRAA améliorent la fonction endothéliale et l'indice de pression systolique. Ils **aident également à la récupération des membres** après intervention de revascularisation pour ischémie critique (405).

Les **méta-analyses récentes n'ont pas réussi à démontrer une réduction significative du risque de complications cardiovasculaires majeures** par l'adjonction d'un ARAII. Cependant l'étude de sous-groupes de population uniquement et la prise en charge de patients à charge athéromateuse élevée, c'est-à-dire les plus à risque de complications cardiovasculaires, pourrait expliquer en partie cette absence de bénéfice thérapeutique (406).

D. Efficacité comparée des IEC et des Sartans

1. Dans l'hypertension artérielle

Plusieurs méta-analyses évaluant les bénéfices des inhibiteurs du SRAA sur la mortalité totale et sur la mortalité cardiovasculaire ont conclu que **ce sont principalement les IEC qui permettent de diminuer cette morbi-mortalité tandis que les ARAII n'ont qu'un effet modeste**. En effet, bien qu'ayant montré leur efficacité dans la réduction de la pression artérielle moyenne, autant que les IEC, peu de preuves attestent que les ARAII réduisent la mortalité cardiovasculaire liée à l'hypertension (322,484). C'est pourquoi les recommandations thérapeutiques préconisent l'utilisation des **IEC en première intention** et réservent l'**usage des ARAII aux cas d'intolérance aux IEC**. Cependant, plusieurs méta-analyses ne montrent **pas de différence entre IEC et Sartans concernant la prévention de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire** (485).

2. Dans l'insuffisance cardiaque

Peu d'études cliniques comparent directement IEC et Sartans mais l'étude **ELITE II** (*Evaluation of Losartan in the Elderly/Losartan Heart Failure Survival*) a montré que le **Losartan était moins efficace pour traiter l'insuffisance cardiaque symptomatique que le Captopril** (381).

Une récente méta-analyse a permis de montrer que les thérapies prescrites contre l'insuffisance cardiaque diminuaient fortement la mortalité toutes causes confondues comparé au placebo, de 16% pour une monothérapie par IEC à plus de 56% pour une polythérapie associant IEC, β -bloquant et antagonistes des minéralocorticoïdes (322). En revanche, **les ARAII n'ont pas montré d'efficacité supérieure par rapport au placebo pour réduire la morbi-mortalité** (486).

Les recommandations thérapeutiques préconisent l'utilisation des IEC en première intention associée aux Bêta-bloquants et réservent l'utilisation des ARAII aux cas d'intolérances aux IEC. Ceux-ci permettant d'atténuer l'insuffisance cardiaque congestive et d'améliorer la dysfonction systolique et diastolique.

3. Dans la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque

L'étude **ON TARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a conclu à une **non infériorité des ARAII par rapport aux IEC pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs** chez des patients à risque cardiovasculaire élevé ; les ARAII constituent donc une alternative aux IEC (476).

4. Dans le post-infarctus du myocarde

L'étude **VALIANT** (*Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Function, or Both*) a montré des **bénéfices thérapeutiques en termes de survie, d'insuffisance cardiaque, de récurrence d'infarctus ou de mortalité cardiovasculaire similaire entre le Captopril et le Valsartan**, seul ARAII à avoir montré son équivalence par rapport aux IEC dans le post-infarctus (477). En revanche, des études plus récentes comme **ELITE II** (*Evaluation of Losartan in the Elderly*) (478) et **OPTIMAAL** (*Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) ont montré des **bénéfices supérieurs à l'utilisation des IEC par rapport aux ARAII sur la mortalité cardiovasculaire**. De même, l'étude **OACIS** (*Osaka Acute Coronary Insufficiency Study*) suggèrent un **meilleur bénéfice au long terme des IEC par rapport aux Sartans**. En effet, après plus de deux ans de suivi, la survie est significativement plus importante pour les IEC que pour les ARAII (479).

5. Dans l'insuffisance rénale chronique

L'étude **ON TARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*) a montré que **l'effet du Telmisartan sur les paramètres rénaux (dialyse, créatininémie, mortalité) étaient similaires à ceux observés avec le Ramipril**. Cependant, la diminution du DFG a été plus lente avec l'IEC que le Sartan (-2,82 mL/min/1,73m² contre -4,12 mL/min/1,73m²) (322). Cette légère supériorité des IEC a été confirmée dans l'étude **DETAIL** (*Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study*) (487).

Les IEC et les Sartans permettent de **diminuer la protéinurie/albuminurie induite par l'hypertension artérielle** de manière similaire, sans différence significative entre ces deux familles de composés (488).

Des données suggèrent que **les IEC seraient plus néphroprotecteurs que les Sartans** (64). Dans une méta-analyse étudiant les cas d'insuffisance rénale chronique, les IEC et ARAII diminuent tous deux le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'événements cardiovasculaires mais **les IEC ont un effet supérieur aux ARAII sur la mortalité cardiovasculaire et sur celle toutes causes confondues** (322). Néanmoins, il a également été montré que si les IEC sont utilisés chez des patients au stade d'insuffisance rénale en pré-dialyse, ils augmentaient le taux de mortalité comparés aux ARAII (322).

E. Propriétés pharmacocinétiques

Tableau V : Principales propriétés pharmacocinétiques des ARAII.

	Prodrogue	Biodisponibilité	Influence de l'alimentation	Demi-vie	Elimination
Candésartan	Oui	40%	Négligeable	9h	Rénale et hépatique
Eprosartan	Non	13%	Retard d'absorption	5 à 9h	Rénale et hépatique
Irbésartan	Non	60 à 80%	Négligeable	11 à 15h	Rénale et hépatique
Losartan	Oui	33%	Négligeable	6 à 9h	Rénale et hépatique
Olmésartan	Oui	25%	Aucune	10 à 15h	Rénale et hépatique
Telmisartan	Non	50%	Diminution	20h	Hépatique
Valsartan	Non	23 à 39%	Diminution	9h	Rénale et hépatique

F. Spécialités pharmaceutiques commercialisées en France

En France, **sept Antagonistes des Récepteurs AT1 à l'Angiotensine II** sont actuellement commercialisés seuls ou en associations fixes.

Tableau VI : Liste des Sartans commercialisés en France au 31/12/2020.

D.C.I	Nom commercial	Associations fixes
Candésartan	ATACAND® KENZEN®	+ Hydrochlorothiazide (HYTACAND®, COKENZEN®)
Eprosartan	TEVETEN®	
Irbésartan	APROVEL® IFIRMASTA®	+ Hydrochlorothiazide (CO-APROVEL®, IFIRMACOMBI®)
Losartan	COZAAR®	+ Hydrochlorothiazide (HYZAAR®, FORTZAAR®)
Olmésartan	ALTEIS® OLMETEC®	+ Hydrochlorothiazide (ALTEISDUO®, COOLMETEC®) + Amlodipine (AXELER®, SEVIKAR®)

Telmisartan	MICARDIS® PRITOR® TOLURA®	+ Hydrochlorothiazide (MICARDISPLUS®, PRITORPLUS®) + Amlodipine (TWINSTA®)
Valsartan	TAREG® NISIS®	+ Hydrochlorothiazide (CO-TAREG®, NISISCO®) + Amlodipine (EXFORGE®) + Amlodipine + Hydrochlorothiazide (EXFORGE HCT®) + Sacubitril (ENTRESTO®)

G. Indications thérapeutiques des ARAII

Tableau VII : Indications des différents Sartans commercialisés.

Indications	Candésartan	Eprosartan	Irbésartan	Losartan	Olmésartan	Telmisartan	Valsartan
Hypertension artérielle	X	X	X	X	X	X	X
Insuffisance cardiaque	X			X			X
Atteinte rénale chez les patients hypertendus diabétiques de type 2			X	X			
Prévention des AVC				X			
Prévention cardiovasculaire						X	
Infarctus du myocarde (phase aigüe)							X

H. Posologie et mode d'administration

Dans la pratique courante, les ARAII nécessitent **une prise par jour**, sauf l'Eprosartan qui nécessite une prise matin et soir. Leur posologie doit être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement.

La **prise alimentaire ne modifiant pas la biodisponibilité des Sartans**, ils peuvent être pris **avant, pendant ou après les repas**.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé.

Chez l'insuffisant rénal léger à modéré, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 10 ou 15 mL/min selon les spécialités) ou d'hémodialyse, une dose initiale plus faible peut être envisagée.

Il n'est **pas nécessaire d'adapter les dosages en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée** sauf avec le Telmisartan et le Valsartan. En revanche, leur **utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, de cholestase** (Candésartan, Valsartan) **ou de cirrhose biliaire** (Valsartan).

Chez les enfants de moins de 6 ans, la tolérance et l'efficacité de ces traitements n'a pas été établie, leur utilisation est donc contre-indiquée. Chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans, seuls le Candésartan, le Losartan et le Valsartan ont des indications pour cette tranche d'âge.

I. Effets indésirables

De la même façon que pour les IEC, les effets indésirables attribuables aux Sartans peuvent être classés en fonction de leur origine (liés à l'effet pharmacologique ou non).

1. Effets indésirables liés à l'antagonisme des récepteurs AT1

a. Hypotension orthostatique

Comme pour les IEC et les autres thérapies anti-hypertensives, l'hypotension artérielle n'est pas à proprement dit un effet indésirable, puisque c'est l'effet recherché, mais un excès d'inhibition de l'action de l'Angiotensine II sur les systèmes cardiovasculaires et rénaux. L'hypotension peut être à l'origine d'étourdissements, d'une sensation de faiblesse, d'une vision trouble, de nausées, d'une tachycardie et d'une syncope (411).

b. Hyperkaliémie

En bloquant la liaison de l'Angiotensine II au récepteur AT1, **les ARA II interfèrent avec la sécrétion surrénalienne d'Aldostérone**, diminuant ainsi l'excrétion rénale de potassium. En revanche, **les Sartans suffisent rarement à eux seuls à provoquer une hyperkaliémie**. En effet, on la retrouve souvent **associée à d'autres facteurs** induisant une augmentation de la kaliémie comme **l'insuffisance rénale, le diabète, l'hypoaldostéronisme, l'insuffisance cardiaque, la déshydratation, la consommation excessive de potassium alimentaire** (sels de régime, aliments riches en potassium, ...) **ou l'association à d'autres médicaments hyperkaliémiant** (Aliskiren, diurétiques épargneurs de potassium, β -bloquants, AINS, héparines, Digoxine, Ciclosporine, Tacrolimus, Triméthoprime, antifongiques azolés, ...) (489).

c. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

La **baisse de pression artérielle en aval de l'artère rénale** est responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire. En conditions physiologiques, l'activation du SRAA permet de maintenir une pression de perfusion suffisante pour assurer le fonctionnement des reins. Or **l'utilisation des ARAII empêche la mise en place de ce phénomène adaptatif, il n'y a pas de contre-pression artériolaire efférente** ce qui conduit à une chute du débit de filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale ainsi engendrée est dite fonctionnelle car elle n'engage pas d'altération des structures rénales et est réversible à l'arrêt du traitement (490).

d. Angio-œdème bradykinique

Contrairement aux IEC pour lesquels le mécanisme d'apparition des angio-œdèmes bradykiniques est évident et bien décrit, **celui par lequel se produit cet effet indésirable avec les ARAII reste encore de nos jours mal compris**. Tout comme avec les IEC, on retrouve des

taux élevés de Bradykinine chez les patients ayant développé un angio-œdème sous ARAII, ce qui suggère un **mécanisme physiopathologique similaire** (491).

2. Effets indésirables non spécifiques

Les effets indésirables non spécifiques peuvent être très variés et molécule-dépendants, même si plusieurs sont communs aux différents ARAII.

- **Troubles généraux** : asthénie, fatigue, œdème.
- **Troubles du système nerveux** : somnolence, céphalées, insomnies, étourdissements, vertiges (probablement liés à l'hypotension), acouphènes, paresthésies, migraine.
- **Troubles cardiovasculaires** : palpitations, tachycardie, angor, syncope, fibrillation auriculaire, AVC, insuffisance cardiaque, impuissance.
- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, dysgueusie.
- **Troubles allergiques** : éruptions cutanées, prurit, urticaire.
- **Troubles hématologiques** : anémie, thrombopénie, leucopénie.
- **Troubles de l'humeur** : dépression.
- **Troubles respiratoires** : infections respiratoires, dyspnée, toux.
- **Troubles hépato-biliaires** : hépatite, pancréatite.
- **Troubles de l'appareil locomoteur** : myalgie, arthralgie, rhabdomyolyse.
- **Troubles biologiques** : élévation des alanine aminotransférase (ALAT), hypoglycémie, hyperurémie, hypercréatininémie, hyponatrémie.

Il existe un risque d'**entéropathies sévères spécifique à l'Olmésartan**. Cela se traduit par un tableau clinique de type maladie cœliaque (diarrhées profuses, vomissements, déshydratation, perte de poids, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, hypokaliémie, acidose métabolique). Cet effet indésirable peut survenir plusieurs mois à années après l'introduction du traitement. Les biopsies de la muqueuse intestinale montrent une atrophie villositaire comme dans la maladie cœliaque mais sans anticorps spécifique ni effet positif du régime sans gluten. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement mais les troubles réapparaissent rapidement à la réintroduction de l'Olmésartan. En raison de cet effet indésirable grave spécifique de la molécule ainsi qu'à une efficacité thérapeutique inférieure à celle des autres ARAII, l'Olmésartan a fait l'objet de plusieurs alertes sanitaires en 2013 puis 2015 avant son déremboursement en 2017 (492).

Contrairement à ce que suggèrent plusieurs études, voire même certaines méta-analyses, **les ARAII n'augmentent pas l'incidence des cancers**. Ces résultats suggérant un lien entre cancer et ARAII découleraient d'un manque de suivi au long terme de ces études, de données de sécurité mal exploitées ou de populations étudiées non homogènes (493).

3. Tolérance comparée des IEC et des Sartans

Les IEC causent **peu d'effets indésirables** et sont **en général bien tolérés**, l'effet indésirable le plus commun étant la **toux sèche et irritante**. Les ARAII, quant à eux, ont un profil **de tolérance bien plus favorable** en causant moins d'effets indésirables que les IEC lors

des méta-analyses (494). Par ailleurs, il a été montré que **les ARAII sont la classe thérapeutique anti-hypertensive avec le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables le plus faible** (RR = 1,13) comparé aux autres thérapies (RR = 2,23 pour les diurétiques ; 2,88 pour les β -bloquants ; 2,03 pour les inhibiteurs calciques ; 2,78 pour les IEC et 1,74 pour les anti-hypertenseurs centraux) (495). Dans une de ses analyses, le Cochrane conclue même que **les ARAII entraînent 32% d'arrêt de traitement en moins que le placebo** (322) ! Cette conclusion étonnante pourrait s'expliquer par le fait que l'hypertension artérielle ne soit pas une maladie si silencieuse que cela, notamment parce qu'elle provoque des symptômes non spécifiques (céphalées, fatigue, vertige, dysfonction érectile, capacités physiques diminuées, ...) qui peuvent alors être corrigés ou prévenus par les ARAII, contrairement au placebo, tout en ayant un profil de tolérance très favorable.

Comme montré dans la figure 43, **pour un même effet anti-hypertenseur, les IEC et les ARAII offrent un profil de tolérance bien supérieur aux autres médicaments anti-hypertenseurs**. Les effets indésirables ne sont pas, ou peu, dose-dépendants, laissant ainsi la possibilité d'augmenter les doses chez les patients qui ne répondent pas aux doses classiques sans craindre une augmentation des effets indésirables ni une diminution de l'observance.

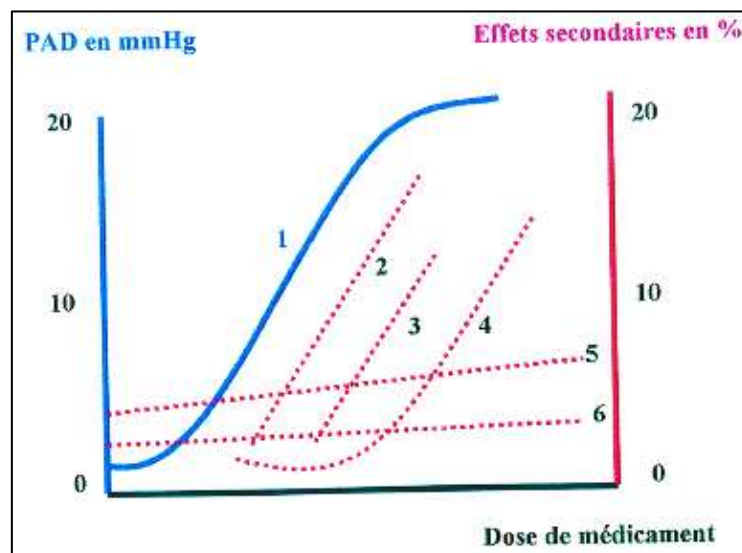


Figure 42 : Profils d'efficacité-tolérabilité des différents anti-hypertenseurs (496)

PAD : diminution de la pression artérielle diastolique, 1 : réduction de la pression artérielle diastolique en mmHg, 2 : Guanéthidine, 3 : Clonidine, Méthylodopa, diurétiques, 4 : Résérpine, Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, 5 : IEC, 6 : ARAII

Toutefois, les méta-analyses concluent que ces deux classes sont associées à un **surrisque d'effets indésirables à titre d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale**. Seuls les IEC présentent un surrisque de toux (392). Concernant les angio-œdèmes, le risque d'apparition de cet effet indésirable est très faible (0,68% pour les IEC) mais compte-tenu de la prévalence de l'hypertension artérielle et de la prescription d'IEC à des millions de patients à travers le monde, cela représente des milliers d'hospitalisations, potentiellement fatales, par an.

Tableau VIII : Effets indésirables par classe versus placebo (392).

	<i>IEC</i>			<i>ARA 2</i>		
	Risque Relatif [IC 95%]	Nbre d'essais évaluant le critère	Nombre de patients inclus IEC / placebo	Risque relatif [IC 95%]	Nbre d'essais évaluant le critère	Nombre de patients inclus ARA 2 / placebo
<i>Effets indésirables sévères</i>	0,98 [0,90, 1,08]	3	4171/4175	0,99 [0,86, 1,13]	1	2232/2215
<i>Arrêt de traitement</i>	1,29 [1,11, 1,50]	9	20920/20901	1,10 [1,00, 1,20]	14	36471/36527
<i>Hyperkaliémie</i>	2,26 [1,76, 2,89]	3	2885/2881	2,22 [1,52, 3,25]	10	27163/27236
<i>Insuffisance rénale</i>	1,50 [1,25, 1,80]	6	13043/13017	1,69 [1,28, 2,22]	10	31381/31449
<i>Toux</i>	2,24 [1,75, 2,86]	14	31543/31550	0,98 [0,87, 1,10]	4	18744/18848
<i>Hypotension</i>	1,92 [1,41, 2,62]	8	18357/18320	1,77 [1,44, 2,18]	13	37001/37026
<i>Angiooedème</i>	1,20 [0,86, 1,66]	7	18546/18580	0,74 [0,57, 0,96]	4	9874/9934

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA2 : Antagoniste des récepteurs AT1, IC : intervalle de confiance.

En cas d'intolérance du traitement par IEC, il est possible de changer de classe thérapeutique pour un ARAII (497). En revanche, en cas d'apparition d'un angio-œdème sous IEC, la réintroduction d'un autre inhibiteur du système Rénine-Angiotensine est contre-indiqué en raison du risque important de récurrence d'angio-œdème. Néanmoins, des études montrent que les ARAII n'augmenteraient pas plus le risque d'angio-œdème que les autres thérapies anti-hypertensives après un précédent accident avec les IEC (498).

4. Blocage combiné du Système Rénine-Angiotensine

Sur le plan clinique, il pourrait être intéressant d'interférer avec le SRAA à plusieurs niveaux en cas de réponse thérapeutique insuffisante à une molécule à sa dose maximale ou pour réduire l'incidence d'un effet secondaire dose-dépendant de l'un des agents.

L'origine de ces phénomènes d'échappement thérapeutique dépend de la nature du traitement. Pour les IEC, l'augmentation de la Rénine et de la production d'Angiotensine I ainsi que la production annexe d'Angiotensine II par diverses enzymes (chymase, cathepsine D et G, kallikréine tissulaire) réduisent les bénéfices de l'inhibition de l'ECA. Quant aux ARAII, c'est l'augmentation des concentrations en Angiotensine II qui limite l'antagonisme compétitif des récepteurs AT1.

La synergie d'action entre IEC et ARAII sur la pression artérielle est au mieux modérée mais toujours inférieure à celle obtenue par une association entre un inhibiteur du SRAA et d'autres thérapeutiques anti-hypertensives. Les résultats des études VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators*) et Val-Heft (*Valsartan Heart Failure Trial*) ont également montré une non supériorité en termes de morbi-mortalité de l'inhibition combinée du SRAA par rapport aux IEC ou aux Sartans pris séparément dans le traitement de

l'insuffisance cardiaque. Les études **ON TARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et **VA-NEPHRON D** (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ont également démontré qu'il n'y avait **aucun bénéfice additionnel du double blocage du SRAA** dans le cadre du diabète et de la néphropathie diabétique (pas d'amélioration de la protéinurie) (25).

En revanche, les études s'accordent sur le fait qu'**une association IEC et Sartans entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables** (hyperkaliémie, hypotension, insuffisance rénale, angio-œdème). C'est pour cela que cette association est déconseillée dans les recommandations thérapeutiques françaises et internationales.

Il est toutefois **possible d'associer inhibiteurs du SRAA et antagonistes de l'Aldostérone** (Spironolactone, Eplérénone) avec un bénéfice sur l'insuffisance cardiaque et l'HTA résistante démontré notamment dans les études **RALES** (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) et **EPHESUS** (*EPlerenone in HEart failure Safety and efficacy and sUrvival Study*) (25).

J. Interactions médicamenteuses

1. Associations déconseillées

- **Sels de potassium et diurétiques épargneurs de potassium** : Etant donné que les ARAll inhibent l'action kaliurétique de l'Aldostérone, l'association avec des diurétiques hyperkaliémisants (Spironolactone, Canrénone, Amiloride, Triamtérène) augmente le **risque d'hyperkaliémie potentiellement létale** surtout en cas d'insuffisance rénale. Si l'association est justifiée, une surveillance stricte de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire. L'association ne doit pas être envisagée sauf en cas d'hypokaliémie. Les sels de régimes (sels de potassium) sont aussi à éviter sans avis médical.
- **Sels de Lithium** : Comme les IEC, les ARAll diminuent l'excrétion rénale du lithium et sont responsables d'une **augmentation de la lithiémie possiblement jusqu'à des valeurs toxiques**. Si l'association est indispensable, une surveillance stricte de la lithiémie et une adaptation posologique doivent être réalisées.
- **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I** : L'association d'un ARAll avec un autre inhibiteur du Système Rénine Angiotensine peut être à l'origine d'un **risque accru de dégradation de la fonction rénale jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, d'une majoration de l'hyperkaliémie, de l'hypotension et du risque de syncope et une augmentation du risque d'angio-œdèmes**.
- **Médicaments à risque d'angio-œdèmes** : Il faut éviter autant que possible la co-prescription d'un ARAll avec un autre médicament à risque d'angio-œdème (**IEC, inhibiteurs de mTOR, gliptines, Racécadotril, Estramustine, Sacubitril**) à cause d'une augmentation du risque de survenue de cet effet indésirable potentiellement fatal.

2. Associations avec précautions d'emploi

- **Acide acétylsalicylique et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens** : Pour des doses anti-inflammatoires, antalgiques ou antipyrétiques, il y a un **risque d'insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque** (âgé, déshydraté, sous diurétique, insuffisant rénal) par diminution de la filtration glomérulaire liée à une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices rénales.
- **Diurétiques thiazidiques et de l'Anse** : L'initiation ou l'augmentation des doses d'un traitement par ARAII associé à un diurétique augmente le **risque d'hypotension brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë** en cas de déplétion sodée pré-existante.
- **Eplérénone** : L'association d'un ARAII avec l'Eplérénone majore le **risque d'hyperkaliémie** notamment chez le sujet âgé. Une surveillance stricte de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire en cas d'association de ces deux produits.

3. Associations à prendre en compte

- **Alpha-bloquants** : Qu'ils soient à visée urologique ou anti-hypertenseurs, l'association d'un α -bloquant et d'un ARAII peut majorer le **risque d'hypotension orthostatique**.
- **Fluconazole** : Le Fluconazole **diminue l'efficacité du Losartan** en inhibant la formation de son métabolite actif.

K. Contre-indications

- **Hypersensibilité à la substance active**

- **2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse** :

Les données disponibles tendent à montrer que **les Sartans n'exposent pas à un sur-risque de malformations congénitales au cours du 1^{er} trimestre de grossesse** (499–501) mais leur utilisation reste non recommandée lors de cette période. Dans la suite de la grossesse, les ARAII ont des **effets tératogènes similaires aux IEC** incluant insuffisance rénale, dysplasie rénale, hypotension, oligo-hydramnios, retard de croissance intra-utérine, hypoplasie pulmonaire, contracture des membres et hypocalvaria (502). Les Sartans, en bloquant le Système Rénine Angiotensine fœtal, altèrent la perfusion vasculaire et les fonctions rénales du fœtus (503). Pour traiter une femme enceinte ou en désire de grossesse, le CRAT recommande l'utilisation, comme pour les IEC, d'autres thérapeutiques anti-hypertensives (Labétalol, Nifédipine, Nicardipine, Méthylodopa).

- **Insuffisance hépatique sévère, cholestase et obstruction biliaire** :

A cause de **l'élimination majoritairement hépatique et biliaire** des Sartans, les posologies doivent être diminuées en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Leur **utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de stase biliaire**, notamment à cause d'un manque de données pharmacocinétiques dans ces situations

pathologiques. Une étude a notamment montré l'augmentation du risque d'hyperkaliémie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (504).

L. Sartans et défauts de qualité

En 2018, des contrôles routine réalisés par **les fabricants ont identifié des impuretés** dans certains lots de médicaments de la classe des Sartans. Des analyses conduites initialement sur le **Valsartan** puis sur **l'Irbésartan** ont détecté la présence de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et N-nitrosodiéthylamine (NDEA). Les analyses ont ensuite été élargies au Candésartan, au Losartan et à l'Olmésartan, ces substances étant synthétisées selon un procédé similaire à celui du Valsartan. Un seul lot de **Losartan** en France a été concerné par une contamination à l'acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA). De la N-Nitrosodiisopropylamine (NDiPA) a également été mise en évidence par la suite.

La NDMA, la NMBA, la NDiPA et la NDEA, composés de la famille des **nitrosamines**, sont classées par l'OMS comme **probablement cancérigènes chez l'Homme** (groupe A2 selon le Centre International de Recherche sur le Cancer). **Ce défaut de qualité n'induit pas de risque aigu pour la santé.** Selon les éléments disponibles, la présence de ces impuretés parmi les substances actives s'expliquerait par des **modifications apportées aux procédés de fabrication** et qui seraient susceptibles d'avoir entraîné leur formation comme sous-produit de réaction (réaction entre le solvant Diméthylformamide et un réactif nitrite lors de la formation du cycle tétrazole).

Dès l'identification de ces impuretés, la fabrication du Valsartan et de l'Irbésartan concernées a été arrêtée. **Plusieurs rappels ont été organisés** sur des médicaments contenant du Valsartan, puis ceux contenant de l'Irbésartan et du Losartan pour les lots concernés. L'arrêt des chaînes de production associée aux divers rappels de lots ont conduit à une **pénurie de ces spécialités** pendant plusieurs mois entraînant au mieux des changements de prise en charge pour les patients, voire l'arrêt de traitement pour certains. On estime aujourd'hui qu'environ 60 à 70% des médicaments à base de Valsartan (seul ou associé à l'Hydrochlorothiazide ou à l'Amlodipine) et que moins de 5% des médicaments à base d'Irbésartan commercialisés en France ont été impactés par ce défaut.

Ainsi, à compter du 1^{er} janvier 2019, il a été décidé au niveau européen que **des contrôles en NDEA et NDMA seraient conduits par les fabricants** directement sur les matières premières avant toute mise en production des médicaments à base de Sartans (505–507).

Les inhibiteurs du SRAA constituent aujourd'hui une **classe thérapeutique reconnue pour son efficacité dans le domaine cardiovasculaire** (tableau IX). On les retrouve dans les recommandations de première intention de plusieurs pathologies dont la principale est l'HTA mais également l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, la prévention cardiovasculaire et bien d'autres spécifiques de chaque molécule. Les IEC ont montré une supériorité significative par rapport au placebo dans les études évaluant la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les morts subites, l'angors et les événements microvasculaires du diabétique.

Quant aux ARAII, il a été mis en évidence leur effet protecteur dans le cadre des AVC, de l'insuffisances cardiaque, du développement d'un nouveau diabète et des événements microvasculaires diabétiques ainsi que dans l'insuffisances rénale terminale (392). Ces effets bénéfiques des IEC et des ARAII sont le plus souvent plus ou moins spécifique d'une molécule par rapport à une autre, ainsi ces différences se retrouvent dans les indications des différents médicaments.

IEC et Sartans sont deux classes médicamenteuses ayant un **profil de tolérance très satisfaisant**. Même si certains effets indésirables peuvent être impressionnants (angio-œdèmes) ou potentiellement graves (hyperkaliémie, insuffisance rénale), ils restent très **majoritairement rares et réversibles à l'arrêt du traitement** ou à la diminution de la posologie. Seules deux situations imposent l'arrêt du traitement, la toux persistante et invalidante mais surtout la survenue d'un angio-œdème. Ainsi, c'est la **bonne tolérance générale des traitements combinée à leur efficacité thérapeutique** qui a permis le succès de cette classe thérapeutique et à sa diffusion à travers le monde.

Tableau IX : Comparatif des différentes classes d'antihypertenseurs versus placebo (392).

	<i>IEC</i>	<i>ARA2</i>	<i>BB</i>	<i>Ica</i>	<i>diurétiques</i>
	Risque Relatif [IC 95%] Nombre d'essais, nombre de patients au total				
<i>Mortalité totale</i>	0,90 [0,85, 0,95] 16, 64846	0,99 [0,96, 1,03] 16, 78593	0,83 [0,75-0,91] 14, 44328	0,97 [0,89, 1,06] 14, 34206	0,92 [0,82, 1,04] 3, 21910
<i>Mortalité Cardiovasculaire</i>	0,88 [0,81, 0,96] 14, 61412	0,97 [0,90, 1,04] 12, 68744	0,84 [0,75-0,93] 10, 37510	0,98 [0,89, 1,09] 11, 31426	0,85 [0,72, 1,00] 3, 21910
<i>AVC total</i>	0,89 [0,78, 1,02] 15, 63426	0,92 [0,86, 0,97] 12, 68744	0,93 [0,74-1,17] 7, 27830	0,68 [0,59, 0,78] 8, 24760	0,58 [0,40, 0,85] 3, 21910
<i>AVC mortel</i>	0,92 [0,57, 1,48] 3, 12887	0,97 [0,64, 1,47] 4, 20595	1,05 [0,74-1,49] 5, 24077	0,72 [0,47, 1,08] 3, 11253	0,68 [0,47, 1,00] 3, 21910
<i>AVC non mortel</i>	1,76 [0,52, 5,94] 1, 617	0,80 [0,66, 0,96] 4, 20595	0,75 [0,61-0,93] 5, 22475	0,72 [0,58, 0,89] 1, 9711	0,58 [0,40, 0,85] 3, 21910
<i>IDM total</i>	0,87 [0,81, 0,93] 17, 67407	0,93 [0,83, 1,05] 13, 70257	0,79 [0,69-0,92] 7, 25898	0,87 [0,72, 1,05] 8,16243	0,87 [0,60, 1,27] 3, 21910
<i>IDM mortel</i>	0,79 [0,65, 0,95] 6, 24745	0,90 [0,59, 1,37] 4, 20595	0,87 [0,74-1,03] 8, 30147	0,90 [0,37, 2,21] 1, 2590	0,96 [0,58, 1,62] 3, 21910
<i>IDM non mortel</i>	0,86 [0,77, 0,95] 8, 29047	0,93 [0,69, 1,24] 4, 20595	0,77 [0,67-0,88] 8, 30901	0,84 [0,68, 1,03] 5, 7916	0,83 [0,65, 1,07] 3, 21910
<i>Insuffisance cardiaque (total)</i>	0,74 [0,70, 0,78] 16, 65657	0,87 [0,80, 0,93] 10, 62465	0,83 [0,73-0,93] 6, 17270	0,87 [0,77, 0,99] 8, 27170	---
<i>Insuffisance cardiaque (décès)</i>	0,84 [0,68, 1,05] 5, 19067	0,94 [0,74, 1,20] 1, 5010	0,75 [0,63-0,89] 6, 17537	0,99 [0,79, 1,24] 2, 4365	---
<i>Insuffisance cardiaque (hospitalisation)</i>	0,73 [0,68, 0,78] 11, 52644	0,86 [0,79, 0,93] 8, 40985	---	---	---
<i>Mort subite</i>	0,85 [0,73, 0,98] 6, 29548	1,98 [0,33, 12,02] 2, 9457	0,67 [0,58-0,78] 9, 24587	0,97 [0,74, 1,28] 4, 7070	---
<i>Angor</i>	0,92 [0,87, 0,98] 5, 28729	0,95 [0,85, 1,06] 4, 20508	---	---	---
<i>Evènement microvasculaire</i>	0,74 [0,60, 0,92] 2, 4178	0,89 [0,81, 0,97] 4, 9678	---	---	---
<i>Ins. rénale terminale</i>	0,69 [0,46, 1,04] 2, 6360	0,77 [0,64, 0,93] 1, 1513	---	---	---
<i>Nouveau diagnostic de diabète</i>	0,83 [0,72, 0,97] 3, 17893	0,89 [0,85, 0,93] 7, 37481	---	---	---

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, *ARA2* : Antagoniste des récepteurs AT1, *BB* : Bêta-bloquants, *Ica* : inhibiteurs calciques, *IC* : intervalle de confiance, *AVC* : Accident Vasculaire Cérébral, *IDM* : Infarctus du myocarde.

Aujourd'hui, les recommandations thérapeutiques pour le traitement des maladies cardiovasculaires mettent en avant les IEC comme médicaments de première intention en laissant les ARAII comme alternative thérapeutique en cas d'intolérance aux IEC. Or, nous avons vu qu'il n'existe à l'heure actuelle que peu de différences entre l'efficacité thérapeutique des IEC et des ARAII notamment en ce qui concerne la diminution de la pression artérielle. En revanche, en considérant la sécurité d'utilisation de ces thérapeutiques, il est indéniable que les ARAII ont un profil de tolérance bien plus favorable que celui des IEC, voire même que le placebo dans certaines études. Dans le passé, un des principaux arguments contre l'utilisation des ARAII en première intention était leur absence de générique qui rendait alors le coût des traitements chroniques plus élevé qu'avec des IEC qui eux avaient déjà leur générique puisqu'étant une classe thérapeutique plus ancienne. De nos jours, sauf exception, tous les ARAII disposent d'un ou plusieurs génériques, parfois même associé à une autre molécule. Ainsi le coût des thérapies princeps/génériques n'est plus un argument pour préférer une classe par rapport à l'autre. En analysant le ratio bénéfice/risque de ces deux classes pharmaceutiques, est-il légitime de continuer à prescrire les IEC en première intention plutôt que les Sartans (322,381) ? Nous pourrions répondre par l'affirmative car malgré leur profil efficacité/tolérance remarquable, les ARAII n'ont toujours pas fait leurs preuves dans la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire, contrairement aux IEC.

III. Les Inhibiteurs Directs de la Rénine

IEC et ARAlI permettent de bloquer le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone à différentes étapes de son fonctionnement. Toutefois, **même en ayant recours à une combinaison thérapeutique, ces médicaments ne peuvent pas inhiber complètement le SRAA** puisque tout blocage périphérique de ce système entraîne un mécanisme compensatoire aboutissant à l'augmentation de l'activité de la Rénine. Le développement de molécules inhibitrices de l'activité de la Rénine permet de passer outre ce rétrocontrôle.

Les premiers inhibiteurs de la Rénine étudiés dans les années 1980 étaient des anticorps dirigés contre la Rénine et des analogues peptidiques de la partie N-terminale de l'Angiotensinogène. Cependant, devant une mauvaise spécificité, un profil pharmacocinétique défavorable et une efficacité anti-hypertensive insuffisante, leur développement n'a pas abouti (25). Le développement d'un **principe actif de nature non peptidique, l'Aliskiren** (figure 43), a permis d'obtenir une résorption digestive suffisante pour exercer un effet hypotenseur susceptible d'être exploité en thérapeutique. L'Aliskiren a été le seul représentant de cette classe à avoir atteint la fin des études cliniques et à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché en France.

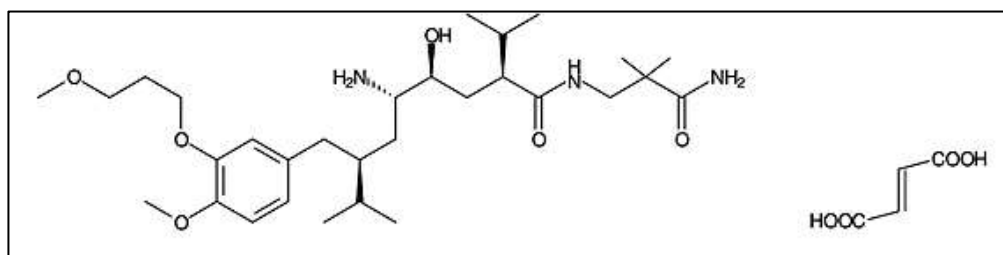


Figure 43 : Structure de l'hémifumarate d'Aliskiren (508).

Cependant, depuis le 16 octobre 2017, toutes les spécialités à base d'Aliskiren, seul ou en association, ont fait l'objet d'un **arrêt de commercialisation en France** par les laboratoires Novartis et Noden **coïncidant avec leur déremboursement suite à l'avis de la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé** qui a considéré le **service médical rendu comme insuffisant** dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et leur **absence de place dans les stratégies thérapeutiques** (509).

L'Aliskiren était un **inhibiteur compétitif direct, sélectif et puissant, de la Rénine humaine**. L'inhibition de la Rénine inhibe le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone à son point d'activation en bloquant la conversion de l'Angiotensinogène en Angiotensine I, réduisant ainsi les taux d'Angiotensine I et II mais provoque une augmentation des concentrations plasmatiques en Rénine (25). L'Aliskiren permettait une **diminution précoce et durable (510) d'environ 50 à 80% de l'activité de la Rénine plasmatique** chez les patients hypertendus, contrairement aux IEC et aux ARAlI qui entraînent une élévation de l'activité par compensation (511).

Il était indiqué dans la prise en charge de **l'hypertension artérielle essentielle (RASILEZ®)**. Son association à l'Hydrochlorothiazide (RASILEZ HCT®) permettait par ailleurs une diminution plus importante de la pression artérielle.

L'efficacité de l'Aliskiren n'a été démontrée que sur la réduction de la pression artérielle. **Aucun bénéfice en termes de morbi-mortalité ni en termes de qualité de vie n'a été démontré** quel que soit le profil des patients étudiés (patients diabétiques de type II insuffisants rénaux, patients insuffisants cardiaques dans le cadre ou hors de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou chez des patients de plus de 65 ans hypertendus ou pré-hypertendus).

Une méta-analyse datant de janvier 2019 portant sur la réduction de la pression artérielle à court terme et sur les effets cardiaques à long terme de l'utilisation de l'Aliskiren a été réalisée. Sur 37 essais randomisés contrôlés pour un total de 35 916 patients inclus, l'Aliskiren induit une **diminution légèrement plus importante de la pression artérielle que les autres traitements antihypertenseurs mais n'a pas réduit la mortalité totale ni la mortalité cardiovasculaire**. Par ailleurs, chez les patients diabétiques, le traitement par Aliskiren peut potentiellement augmenter la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire.

Initialement, la tolérance des spécialités à base d'Aliskiren était considérée dans l'ensemble comme excellente (incidence globale de manifestations indésirables comparable à celle du placebo). Les effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité légère. Ceux-ci étaient de plusieurs nature : diarrhées, toux, œdèmes des membres inférieurs, hypotension, diminution des taux en hémoglobine, de l'hématocrite et hyperkaliémie. Aucun effet rebond sur la pression artérielle n'a été mis en évidence à l'arrêt du traitement. Mais par la suite, d'autres événements indésirables ont été observés à type notamment d'angio-œdèmes, d'hyponatrémies, d'insuffisance rénale, de dyspnées et d'hypotension

Le Service Médical Rendu jugé insuffisant de l'Aliskiren vient donc de la démonstration d'une efficacité insuffisante (en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie), de l'existence d'alternatives thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, d'un profil de tolérance défavorable et de modalités d'utilisation restreinte (512).

De plus, son **Amélioration du Service Médical Rendu a été jugée comme absente (ASMR V)**. En effet, les besoins en termes de prise en charge thérapeutique sont couverts par d'autres classes de médicaments anti-hypertenseurs ayant montré un bénéfice en termes de morbi-mortalité sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes confondues (diurétiques, IEC, ARAII, β -bloquants et inhibiteurs calciques). Ainsi, **la Commission de la Transparence a estimé que l'Aliskiren n'avait plus sa place dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle**.

Depuis quelques années, l'étude d'un nouvel inhibiteur direct de la Rénine, l'**Imarikiren**, génère de grands espoirs quant à l'avenir de cette classe. En effet, l'**Imarikiren améliore le remodelage cardiovasculaire et la mortalité** sur un modèle murin d'insuffisance cardiaque. Plus intéressant encore, la survie des souris traitées a été prolongée de manière dose-dépendante et un **effet protecteur contre l'hypertrophie et les lésions cardiaques** a été remarqué. Ce nouveau principe actif a été comparé à l'Aliskiren qui présente une diminution de l'activité de la Rénine plasmatique bien plus faible et une absence d'effet cardioprotecteur. Ainsi l'**Imarikiren, efficace, bien toléré et utilisable par voie orale** pourrait permettre une **nouvelle approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, mais aussi de la néphropathie diabétique (513)**.

IV. Avenir des thérapeutiques ciblant le SRAA

A. Vers de nouvelles indications

1. Cas de la myopathie de Duchenne

La **dystrophie musculaire de Duchenne est** une maladie neuromusculaire caractérisée par une **atrophie et une faiblesse musculaire progressive** due à la dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques en raison de l'absence de dystrophine. Elle **conduit inévitablement vers une cardiomyopathie dilatée avec fibrose et remodelage du ventricule gauche**. L'inhibition du SRAA permettrait de **ralentir le remodelage cardiaque**. Une étude chez des patients atteints de dystrophie suggère que l'Enalapril, combiné au Métoprolol, retarde la progression de la cardiomyopathie vers l'insuffisance ventriculaire gauche. En revanche, la taille insuffisante de l'échantillon rend les résultats non statistiquement significatifs (514). Une autre étude a également montré l'intérêt de l'utilisation précoce du Périndopril dans la progression de la dysfonction ventriculaire gauche (515). Une autre suggère que l'utilisation précoce d'ARAI limiterait les dommages myocardiques (516).

2. Cas du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Les IEC pourraient s'avérer utiles dans le **traitement des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité**. L'hypothèse quant à leur utilisation réside en leurs **effets anti-oxydants et chélateurs** qui pourraient alors **réduire le stress oxydatif neuronal causé par le plomb** (reconnu comme facteur de risque de cette pathologie) (517). Une autre hypothèse suggère un **effet bénéfique de l'inhibition de l'ECA sur la concentration en Substance P** (qui sera alors moins dégradée) et sur sa fixation aux récepteurs aux neurokinines 1 (NK1) dont la dysfonction entraîne des symptômes similaires aux troubles de l'attention (518). Cependant, cela reste encore hypothétique car extrêmement peu d'études ont été menées à ce jour.

3. Cas de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson se caractérise par une **perte progressive des neurones dopaminergiques** dans le locus niger et le striatum aboutissant à une atteinte motrice. Or **les IEC et ARAI ont des effets neuroprotecteurs sur la voie nigro-striée** (effets anti-oxydants et anti-inflammatoires, anti-EROs, activation de la NO synthase, synaptogénèse) et il existe une **interconnexion entre le système dopaminergique et le SRAA** (augmentation de la sécrétion de dopamine) (401). Les premiers résultats suggèrent que le **Périndopril augmente l'effet de la Lévodopa** sans provoquer de dyskinésie. Les inhibiteurs du SRAA pourraient s'avérer être des **traitements symptomatiques et neuroprotecteurs** de la maladie de Parkinson (519).

4. Cas de la maladie d'Alzheimer

La **maladie d'Alzheimer est la démence la plus fréquente** mais elle est le plus souvent diagnostiquée à un stade avancé lorsque les pertes de matière cérébrale sont déjà importantes et irréversibles rendant les thérapeutiques existantes inefficaces. On observe une

augmentation de l'activité de l'ECA au cours de la maladie et il existe une **corrélation inverse entre la prise d'inhibiteurs du SRAA et l'apparition de la maladie d'Alzheimer ou des démences séniles** (520). Les IEC traversant la barrière hématoencéphalique (Captopril, Périndopril, Fosinopril, Lisinopril, Trandolapril, Zofénopril) **réduisent le stress oxydatif et l'inflammation neuronale engendrée par le peptide β -amyloïde**. De plus, les IEC augmentent les concentrations en Substance P qui est capable d'activer la Néprilysine, elle-même capable de dégrader le peptide β -amyloïde et donc de diminuer son accumulation et l'inflammation qui en résulte (401). Ainsi, les IEC représenteraient un moyen de **prévention de la maladie d'Alzheimer mais ils pourraient être également un traitement des formes légères à modérées de la maladie**.

Les IEC et ARAl ont un **effet positif sur les fonctions d'apprentissage et de mémorisation en réduisant le stress oxydatif au niveau de l'hippocampe et permettent de ralentir du déclin cognitif** (521). Cet **effet serait plus spécifique des ARAl que des IEC**, tandis que les autres thérapies antihypertensives (diurétiques, Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques) n'ont pas montré d'amélioration des fonctions cognitives, hormis l'action bénéfique de diminution de la tension artérielle (522). Les ARAl ont non seulement une action neuroprotectrice mais ils agissent également sur les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (hypertension, AVC, insuffisance rénale diabète, syndrome métabolique) (523).

5. Cas de la migraine

Diverses études et méta-analyses ont montré l'intérêt des IEC/Sartans comme **traitement prophylactique des crises migraineuses**. En effet, en plus d'agir sur la pression artérielle, ils permettent de réduire la fréquence des crises chez l'adulte au même titre que les Bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques. Le **mécanisme d'action reste encore à clarifier**. En raison du peu d'études portant sur cette indication, les inhibiteurs du SRAA ne font pas parties des recommandations du traitement de fond des migraines (524,525).

6. Cas de la dépression, de l'anxiété et des troubles de l'humeur

Les données cliniques et précliniques suggèrent un **rôle bénéfique des IEC ou des Sartans sur les troubles dépressifs** de par leurs **effets neuroprotecteurs** médiés par l'Angiotensine (1-7) notamment **inhibant l'inflammation neuronale** impliquée dans la physiopathologie de la dépression (526). Leur utilisation améliore le bien-être psychique et la qualité de vie des patients (527).

Contrairement aux autres thérapies anti-hypertensives, les inhibiteurs du SRA permettraient de **réguler la réponse au stress et de diminuer les symptômes du Syndrome de Stress Post-Traumatique** (528).

Les IEC et les Sartans auraient également un rôle dans la **prévention des troubles de l'humeur** tandis que les Bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques seraient associés à un plus haut risque d'en développer (529).

7. Dans le cadre de l'aide au sevrage

En considérant que le SRAA peut impacter les neurotransmetteurs comme la dopamine ou la noradrénaline, l'utilisation d'IEC dans **l'aide au sevrage des addictions** paraît être une thérapeutique envisageable. Il a été montré que les inhibiteurs du SRAA ont des propriétés anxiolytiques et dopaminergiques. Ils agiraient principalement en **interférant avec le système de récompense** (dopamine et opioïdes endogènes). Les premières études chez l'animal ont montré qu'un traitement par IEC permettait de diminuer le comportement de recherche de la drogue. De plus, **ils permettraient d'atténuer les effets cardiovasculaires de certains produits comme les métamphétamines**. Diverses études sont en cours chez l'animal avec plusieurs drogues testées (alcool, cocaïne, métamphétamines, morphine, ...) (401).

8. Dans le cadre de l'obésité et du syndrome métabolique

Le SRAA tissulaire, localisé au niveau des tissus adipeux, serait impliqué dans l'inflammation, dans la régulation de l'appétit, dans la croissance et la différenciation des adipocytes ainsi que dans l'insulinorésistance. Il a été montré que **les patients traités par IEC (Périndopril, Captopril, Enalapril et Ramipril) présentaient une perte de poids significative, une réduction des apports alimentaires, une augmentation des taux de leptine, une amélioration de la sensibilité des tissus à l'insuline et une diminution des marqueurs de l'inflammation** et tout cela indépendamment de leurs effets sur la pression artérielle (401).

9. Dans la prévention et le traitement adjuvant du cancer

Le SRAA circulant mais surtout le **SRAA tissulaire** sont impliqués dans diverses étapes du **processus de cancérogénèse** :

- **Prolifération cellulaire** (activation des voies PI3K/Akt et du récepteur à l'EGF)
- **Invasion, migration cellulaire et métastases** (augmentation des métalloprotéases)
- **Inflammation et stress oxydant** (sécrétion de TNF- α , EROs, prostaglandines)
- **Promotion de la cachexie** (sécrétion de cytokines pro-inflammatoires)
- **Stimulation de l'angiogénèse et de la néovascularisation** (augmentation du VEGF, stimulation du récepteur au VEGF et à l'EGF)

Les inhibiteurs du SRAA ont montré des **effets bénéfiques sur la cancérogénèse notamment en agissant sur l'angiogénèse et la croissance tumorale** (401). Ils diminuent de 40% le risque de récurrence et de 25% la mortalité des cancers de la vessie, du colon, du pancréas, de la prostate, du rein et des hépatocarcinomes (448,530,531). Ils sont également associés à un moindre risque de développer un cancer de la prostate (532) et exercent des effets bénéfiques sur le cancer des poumons (533). De plus, il a été montré que les IEC et les Sartans permettaient **d'augmenter la réponse tumorale aux traitements néoadjuvants** (446).

B. Vers de nouvelles approches thérapeutiques

L'avenir des thérapies interférant avec le SRAA consiste non seulement à revisiter les anciennes voies de ce système mais également en explorer les nouvelles fonctions récemment mises au jour pour découvrir de nouvelles cibles pharmacologiques.

1. Les thérapies antisens

L'Angiotensinogène est l'unique **substrat duquel dérivent toutes les angiotensines**. Il serait intéressant de **diminuer sa sécrétion** afin d'atténuer les effets néfastes de l'Angiotensine II sur le système cardiovasculaire et rénal notamment. Des **oligonucléotides stables** ainsi que des **petits Acide RiboNucléique (ARN) interférants** ont été développés afin de **cibler le codon AUG** (codon d'initiation) du gène *AGT* à l'Angiotensinogène **empêchant ainsi sa transcription**. A termes, cette nouvelle approche pourrait représenter une thérapie intéressante dans le traitement de maladies cardiovasculaires mais également en termes d'observance car seules quelques injections par an seraient nécessaires (534). Les premières études d'efficacité et de tolérance sont plutôt prometteuses puisqu'elles rapportent une diminution forte et durable de la pression artérielle (environ 40 mmHg et 40 à 50% d'Angiotensinogène plasmatique en moins) ainsi qu'un profil de tolérance similaire aux inhibiteurs du SRAA classiques (396,535).

2. Les inhibiteurs de l'Aminopeptidase A

L'**hyperréactivité du SRA cérébral** est impliquée dans la physiopathologie et l'entretien de l'hypertension. En effet, comme nous l'avons montré précédemment, l'Angiotensine III produite par l'action de l'APA sur l'Angiotensine II, stimule les centres nerveux responsables du contrôle de la pression artérielle. L'inhibition de l'APA représenterait alors une thérapie prometteuse dans le traitement de l'HTA (figure 44).

L'**Aminopeptidase A** est une métalloprotéase à Zinc membranaire (158) exprimée dans de nombreux tissus, notamment au niveau de la bordure en brosse intestinale, des cellules épithéliales rénales, de l'endothélium vasculaire et de plusieurs noyaux cérébraux impliqués dans le contrôle de l'homéostasie liquidienne, de l'activité sympathique et dans la fonction cardiovasculaire (151).

Le **Firibastat** (ou RB150) est un **inhibiteur sélectif et spécifique de l'APA**, actif par voie orale, permettant de normaliser son activité. Il entraîne une **diminution de la pression artérielle sur plusieurs heures, prévient la dysfonction cardiaque post-infarctus ainsi que l'hypertrophie ventriculaire et la fibrose du myocarde** chez le rat hypertendus (536,537). Les études de phase II semblent indiquer que ce traitement serait aussi efficace que les inhibiteurs du SRAA existant dans la prévention cardiovasculaire tout en ayant un meilleur profil de tolérance (pas d'angio-œdème, pas de modification de la kaliémie ou de la natrémie) (538).

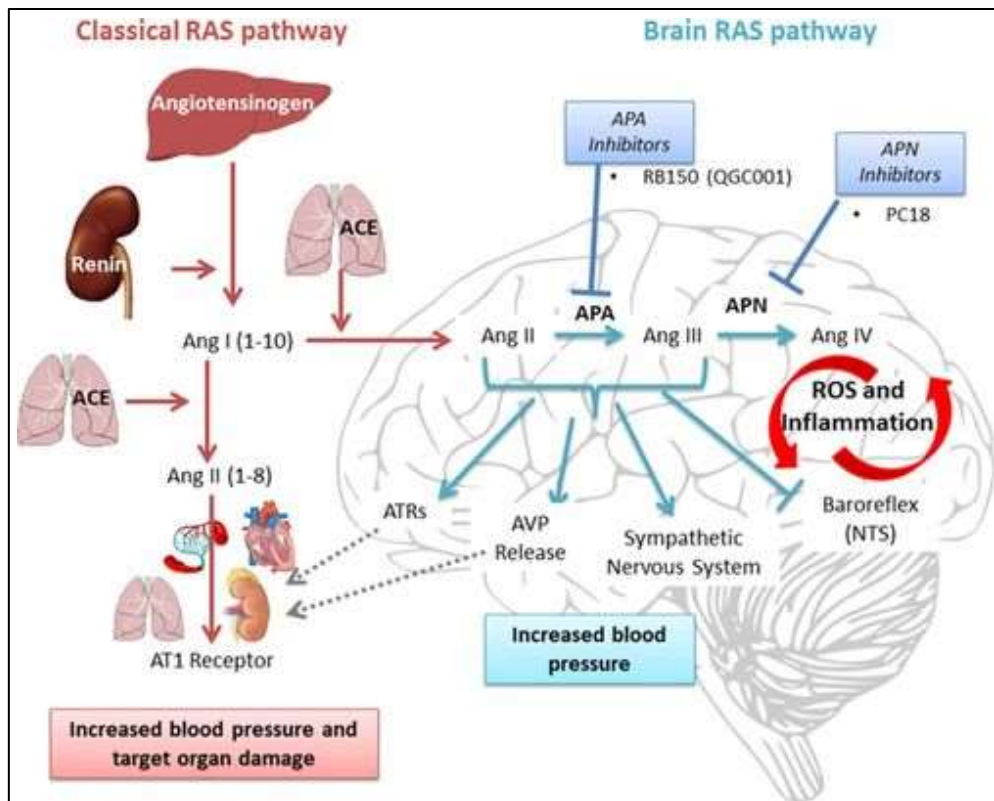


Figure 44 : Le Système Rénine Angiotensine cérébral (539).

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, AVP : vasopressine, Ang : Angiotensine, APA ; aminopeptidase A, APN : aminopeptidase N, ROS : espèces réactives de l'oxygène.

3. L'axe ECA-2/Angiotensine (1-7)/Récepteur Mas

Comme nous l'avons vu précédemment, **la signalisation induite par l'Angiotensine (1-7) et le récepteur Mas s'oppose aux effets du SRAA classiques** notamment en favorisant la diminution de la pression artérielle et en limitant, voire en corrigeant, les dommages organiques imputables à l'Angiotensine II. Plusieurs pistes sont actuellement en cours d'évaluation.

Des **activateurs de l'ECA-2** ont été développés permettant de diminuer la pression artérielle, d'améliorer la fonction cardiaque et de corriger la fibrose tissulaire chez des rats hypertendus. Une **ECA-2 humaine recombinante** est également en étude de phase I et montre des effets bénéfiques sur la pression artérielle, l'inflammation systémique et la néphropathie diabétique sans effets indésirables majeurs (539).

L'**activation du récepteur Mas** a également été envisagée soit par **administration de dérivés de l'Angiotensine (1-7)** (cycliques ou associée aux β -cyclodextrines) ou **d'agonistes du récepteur Mas** (AVE0991, CGEN-856S). Bien qu'ils soient encore tous en études précliniques ou en études de phase I, ces composés exercent des effets cardiovasculaires bénéfiques sur l'hypertension, la fibrose et l'insulinorésistance (539). Des effets similaires ont été observés avec l'**Alamandine**, agoniste du récepteur MrgD, rendue active par voie orale par complexation avec les cyclodextrines (539).

4. [Le récepteur AT2](#)

De même que l'Angiotensine (1-7) avec l'Angiotensine II, la signalisation induite par le récepteur AT2 s'oppose à celle induite par le récepteur AT1. La recherche d'agonistes de ce récepteur pourrait se révéler intéressante dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Un **agoniste sélectif non peptidique, le C21**, a montré des propriétés anti-inflammatoires, antifibrotiques et anti-apoptotiques mais n'a pas eu d'incidence sur la tension artérielle. Ainsi, le C21 pourrait intervenir dans la prévention des dommages organiques induits par l'hypertension mais pas sur celle-ci directement (539). De plus récentes études ont également montré un effet bénéfique du C21 dans la néphropathie diabétique, l'insulinorésistance, les accidents ischémiques cérébraux, les démences, le métabolisme lipidique et l'athérosclérose (113,540,541).

5. [L'immunisation contre l'Angiotensine II et son récepteur](#)

De nos jours, le traitement des maladies cardiovasculaires par les IEC et les Sartans est en partie restreinte à l'adhérence du patient à son traitement. **L'immunisation active** contre l'Angiotensine II pourrait résoudre la problématique de l'adhérence du patient avec seulement quelques injections par an.

Des essais avaient d'abord été tentés en ciblant l'Angiotensine I. Cependant, malgré leur efficacité à diminuer la pression artérielle chez le rongeur, ces vaccins se sont avérés inefficaces chez l'Homme.

Le **CYT006-AngQ β** est un **vaccin conjugué composé d'Angiotensine II combinée à des particules virales recombinantes** qui vise à faire produire à l'organisme des **anticorps dirigés contre l'Angiotensine II** afin de diminuer la pression artérielle. Les études de phase I et II ont montré que ce nouveau « vaccin » présentait un profil d'efficacité et de tolérance favorable avec une production importante d'anticorps entraînant une diminution de la pression artérielle ainsi que peu d'effets indésirables (principalement des réactions au point d'injection et des syndromes pseudo-grippaux) (542). D'autres vaccins combinant l'Angiotensine II à des protéines virales (hépatite A) ou animales (patelle) sont en essais pré-cliniques (539).

De même, des **vaccins dirigés contre le récepteur AT1** sont également en essais précliniques (539).

6. [Le Riligustilide](#)

L'administration d'IEC ou d'ARAI permet de soulager certains types de néphropathies du moins dans un premier temps car l'inhibition chronique du SRAA induit un rétrocontrôle positif sur la production de Rénine. A long terme, l'augmentation de la production de Rénine rend inefficace ces thérapeutiques. Une étude chinoise a montré l'intérêt du **Riligustilide**, un phyto-œstrogène non stéroïdique extrait du rhizome d'Oshá (*Ligusticum porteri*), dans l'atténuation des lésions rénales chez le rat en **diminuant l'expression de la Rénine** (543).

V. Inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine et SARS-CoV-2

Depuis fin 2019, le monde connaît une **pandémie de maladie à Coronavirus 2019**, ou Covid-19, causée par le **Coronavirus SARS-CoV-2** (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Les manifestations cliniques sont dominées par des formes respiratoires mais la plupart des personnes infectées développent une forme légère à modérée de la maladie et guérissent sans hospitalisation. Toutefois, les patients atteints de maladies cardiovasculaires semblent présenter un risque accru de développer une forme plus sévère de Covid-19.

La **porte d'entrée du virus dans l'organisme est représentée par l'ECA-2** qui se comporte comme le **récepteur aux protéines S** (*Spike*) du virus et permet son entrée dans la cellule (figure 45). Pour rappel, l'ECA-2 est exprimée entre autres au niveau des cellules épithéliales des alvéoles bronchiques, principalement sur les pneumocytes de type 2 responsables de la production du surfactant nécessaire au maintien de la structure des alvéoles.

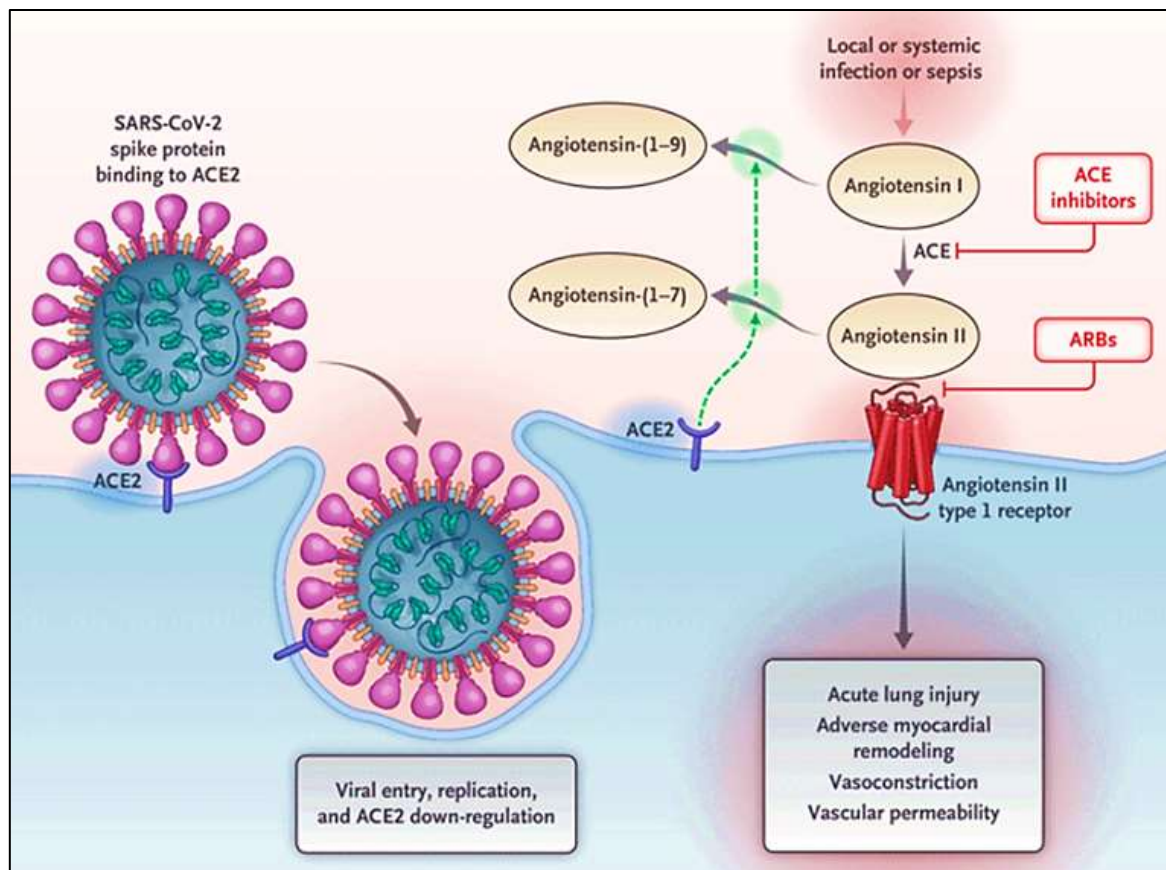


Figure 45 : Interaction entre le coronavirus de type 2 du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SARS-CoV-2) et le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (544).

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, ARB : Antagonistes des récepteurs AT1, SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

Le SRAA et ses inhibiteurs interviendraient à plusieurs niveaux de l'infection par le SARS-CoV-2. D'une part, l'expression de l'ECA-2 semble être régulée positivement par les inhibiteurs du SRAA, même si cette relation n'a pas encore été totalement élucidée. En théorie, ils permettraient donc de **favoriser l'entrée, la multiplication et la dissémination du**

SARS-CoV-2 dans l'organisme (545). D'autre part, l'endocytose de l'ECA-2 faisant suite à l'entrée du virus dans la cellule en diminue la quantité active et entraîne donc un **déséquilibre de la balance ECA-1/ECA-2** en faveur des réponses biologiques médiées par l'Angiotensine II et l'Aldostérone. Or l'Angiotensine II semble jouer un rôle délétère dans la gravité de l'infection pulmonaire au virus en médiant une **réponse inflammatoire accrue** aboutissant en l'apoptose des pneumocytes, en l'augmentation de la fibrose pulmonaire, en l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en une endothélite associée à une dysfonction endothéliale et en favorisant un phénotype pro-thrombotique. Ces dysfonctions cellulaires s'appliqueraient également à l'atteinte myocardique (545).

Les études actuelles ne semblent pas montrer de surrisque d'infection au SARS-CoV-2 associée à la prise d'IEC ou de Sartans. De même, **il ne semble pas exister de lien associant les inhibiteurs du SRAA à une sévérité ou à une mortalité accrue** par le virus (546). Au contraire, certaines études tendent à montrer un **effet bénéfique de traitements** néanmoins ces études sont de faible niveau de preuve et peu robustes (545). Actuellement, les sociétés savantes concluent sur le fait que **les inhibiteurs du SRAA ne semblent ni favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 ni en aggraver le pronostic.** En prenant en compte les sous-groupes de patients atteints d'hypertension, la **mortalité liée à l'infection est plus faible chez ceux traités par IEC ou Sartans** (sans différence significative entre ces deux classes), même si de plus amples données sont nécessaires pour confirmer cet effet (547). **Il n'est donc pas recommandé de stopper ces traitements chez les patients atteints de Covid-19,** surtout en prenant en compte les indications de ces traitements comme l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance rénale qui sont des pathologies pour lesquelles le risque de développer une forme grave de Covid-19 est plus important et pour lesquelles un arrêt du traitement pourrait déstabiliser la maladie et entraîner d'autres conséquences délétères pour le patient.

Pour conclure, la question de **cibler pharmacologiquement l'ECA-2** (diminuer son expression, notamment pulmonaire) semble intéressante pour prévenir l'infection ou diminuer la sévérité de la Covid-19. En revanche, on sait aussi que l'ECA-2 exerce de nombreux effets bénéfiques sur l'organisme en contrebalançant les effets de l'Angiotensine II et du récepteur AT1. Ainsi, **favoriser la voie Angiotensine (1-7)/ACE-2/Récepteur Mas** plutôt que la voie Angiotensine II/ECA-1/Récepteur AT1/Aldostérone pourrait également représenter une cible thérapeutique intéressante (548). Ce sont les études actuellement en cours et à venir qui permettront de trancher quelle voie thérapeutique privilégier entre inhibition ou activation de l'ECA-2.

**Chapitre III : UN POINT SUR LES ANGIO-ŒDEMES
BRADYKINIQUES**

Décrit pour la première fois en 1882 par **Von Quincke**, l'angio-œdème est un syndrome clinique se caractérisant par un œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux localisé principalement à la face. On en distingue deux types en fonction de leur expression clinique et de leur origine physiologique.

Les **angio-œdèmes allergiques ou histaminiques**, qui représentent 95% des cas (549), sont issus d'une réaction immunitaire associée à la libération d'histamine par dégranulation des mastocytes et s'accompagnent généralement d'urticaire. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I qui survient après une première phase de sensibilisation des mastocytes avec fixation d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques. La réexposition au même allergène provoque la dégranulation massive des mastocytes et la libération d'histamine, de tryptase, de cytokines pro-inflammatoires, d'éicosanoïdes et de chimiokines. Ce type d'angio-œdème répond favorablement à l'administration d'anti-histaminiques.

Les **angio-œdèmes non allergiques ou bradykiniques**, qui représentent 5% de cas d'angio-œdème (550), ne répondent pas aux traitements anti-histaminiques. Le principal médiateur impliqué dans l'**hyperperméabilité vasculaire** et la **vasodilatation** est la **Bradykinine**. Ces angio-œdèmes sont transitoires et disparaissent sans séquelle mais peuvent être récidivants. Les crises sont déclenchées par certains facteurs comme un traumatisme, un stress émotionnel, une maladie infectieuse, une inflammation, la puberté ou certains médicaments.

Dans le cadre de notre travail, nous nous limiterons à l'étude des angio-œdèmes dits bradykiniques. Ainsi, par la suite, l'emploi du terme « angio-œdème » fera référence aux angio-œdèmes bradykiniques exclusivement.

I. Le système Kininogène-Kallicréine-Kinine

Le **Système Kinine-Kallicréine** est un **système polypeptidique** composé de substrats (les Kininogènes), d'enzymes (les Kallicréines) et de peptides vasoactifs (les kinines : Bradykinine et Kallidine). Il est impliqué dans de nombreux processus, qu'ils soient physiologiques (régulation de la pression artérielle, fonction rénale et cardiaque, ...) ou pathologiques (inflammation, angio-œdèmes, ...). En effet, en activant les cellules endothéliales, les kinines peuvent induire une **vasodilatation**, une **hyperperméabilité vasculaire**, une libération de **facteur tissulaire activant le plasminogène** (t-PA), une **production de NO** et la **mobilisation de l'acide arachidonique**. Les kinines participent également à la régulation de la **phase de contact de la coagulation**, à la **cascade de la voie classique du complément** et à la **fibrinolyse**.

A. Les Kininogènes

Il existe deux types de kininogènes humains, dits de haut et de bas poids moléculaire, issus de l'épissage alternatif d'un même gène, *KGN1* (551).

1. Le Kininogène de Haut Poids Moléculaire

Le **Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM)** est une protéine plasmatique produite par le foie formant un hétérodimère avec la Prékallitréine. Il est dépourvu d'activité catalytique intrinsèque et agit principalement comme **cofacteur de la coagulation (activation du facteur XII) et l'inflammation**.

Le KHPM possède 6 domaines dont le **domaine 4 correspond à la séquence de la Bradykinine** et le **domaine 6 au domaine de liaison à la Prékallitréine et au facteur XI** pour initier la voie intrinsèque de la coagulation (552) (figure 46).

Hormis la libération de Bradykinine, la **majorité des fonctions physiologiques du KHPM sont liées au domaine 5**, nommé **Kininostatine**. En effet, ce domaine possède une **activité anti-angiogénique** en inhibant la prolifération des cellules endothéliales, en déclenchant leur apoptose (558) et en accélérant la sénescence des progéniteurs endothéliaux (555). De plus, la Kininostatine exerce un **effet inhibiteur sur l'adhésion et l'agrégation plaquettaire** permettant de maintenir une fonction endothéliale normale (556). Ces données laissent entrevoir de possibles implications thérapeutiques pour la Kininostatine dans les traitements antithrombotiques (cardioprotection) et anti-angiogéniques (inhibition de la néovascularisation, prévention des métastases (557)).

Le KHPM joue également un **rôle dans l'inflammation en modulant la migration des leucocytes** (polynucléaires neutrophiles et monocytes) au niveau des plaies et **en modulant leur degré d'activité inflammatoire** (558).

2. Le Kininogène de Bas Poids Moléculaire

Le **Kininogène de Bas Poids Moléculaire (KBPM)** est une protéine produite localement dans de nombreux tissus. Après clivage par la Kallitréine, il donne la **Kallidine** qui sera par la suite convertie en Bradykinine (559) (figure 46).

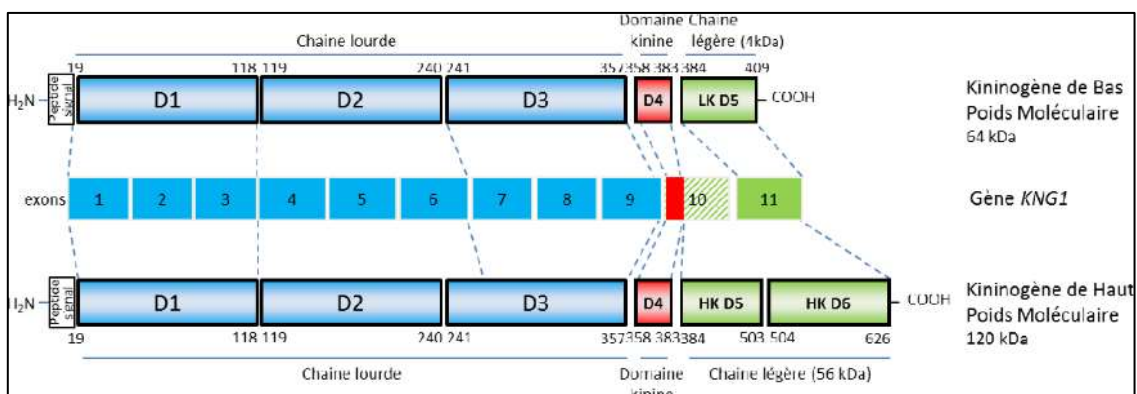


Figure 46 : Kininogènes de haut et de bas poids moléculaire : domaines structuraux (560).

LK : Low Kininogene, HK : High Kininogene, D : domaine.

B. Les Kallitréines

Il existe **deux types de Kallitréines, plasmatique et tissulaire**, qui diffèrent biochimiquement, immunologiquement et fonctionnellement l'une de l'autre.

La **Kallicréine plasmatique** est une sérine protéase produite par le foie. Elle est **exprimée sous forme d'un zymogène**, la **Prékallibréine**, qui circule dans le plasma associée au KHPM. La Prékallibréine peut être **convertie en Kallicréine par le facteur XIIa** principalement (551) mais également par la Prolylcarboxypeptidase et la protéine de choc thermique 90 (561). Une fois activée, la **Kallicréine clive le KHPM** au niveau des liaisons Arg³⁷¹-Ser³⁷² puis Lys³⁶²-Arg³⁶³ pour former la Bradykinine.

La Prékallibréine initie de nombreuses cascades protéolytiques intervenant dans le fonctionnement du système cardiovasculaire **comme la voie intrinsèque de la coagulation, le Système Kallibréine-Kinine, le système fibrinolytique, le Système Rénine Angiotensine et la voie alternative du complément** (562) (figure 47).

La **Kallicréine tissulaire**, ou glandulaire, hydrolyse **préférentiellement le KBPM en Kallidine**. Cette enzyme a été localisée dans différents tissus comme les parois du système cardiovasculaire, le cœur, le cerveau, la rate, les surrénales, les hématies, l'hypophyse, le pancréas, l'intestin, les glandes salivaires et les glandes sudoripares.

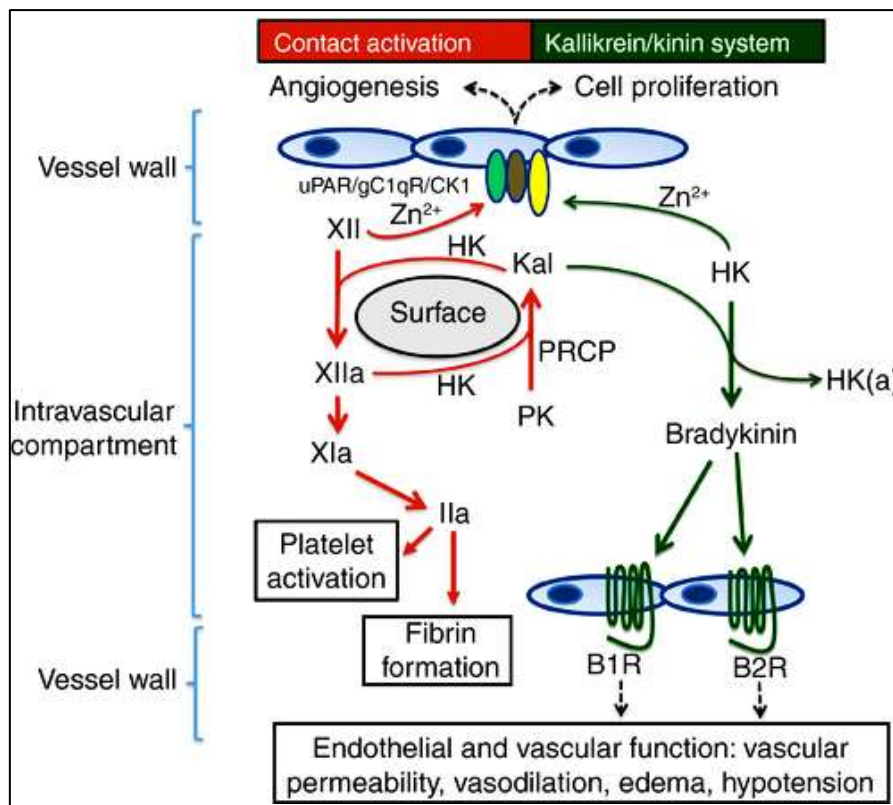


Figure 47 : Le phase de contact de la coagulation et le système Kallibréine-Kinine dans le compartiment intravasculaire et la paroi vasculaire (551).

FXII : facteur XII, *PK* : Prékallibréine, *KAL* : Kallicréine plasmatique, *HK* : Kininogène de haut poids moléculaire, *PRCP* : Prolylcarboxypeptidase, *FXIa* : facteur XI activé, *BK* : Bradykinine, *B2R* : récepteur B2 à la Bradykinine, *B1R* : récepteur B1 à la Bradykinine, *uPAR* : urokinase plasminogen activator receptor, *gC1qR* : récepteur à la partie glomérulaire du C1q du complément, *CK* : cytokératine 1

C. L'inhibiteur de la C1 estérase

L'**inhibiteur de la C1 estérase** ou **C1 inhibiteur** est une glycoprotéine sérique régulatrice de la famille des Serpines synthétisée par le foie, les monocytes, les fibroblastes et

les cellules endothéliales. Il intervient principalement dans la **régulation de la voie classique du système du complément** (inhibition des protéines C1r activé et C1s activé). Le C1 inhibiteur intervient également comme **inhibiteur des voies de la coagulation, de la fibrinolyse et du Système Kinines-Kallicréines** (figure 48). En effet, le C1 inhibiteur **inhibe l'auto-activation du facteur XII**, il **empêche l'activation de la Prékallicréine et du facteur XI** par le facteur XIIa et il **prévient le clivage du KHPM par la Kallicréine** ainsi que l'activation réciproque du facteur XII par la Kallicréine (563). Il joue donc un **rôle primordial dans l'homéostasie de ces systèmes**.

Lors de déficits acquis ou héréditaires en C1 inhibiteur, tout traumatisme endothélial ou infection activera en excès l'une de ces trois voies métaboliques et libèrera une grande quantité de Bradykinine exposant ainsi à un risque d'angio-œdème (441).

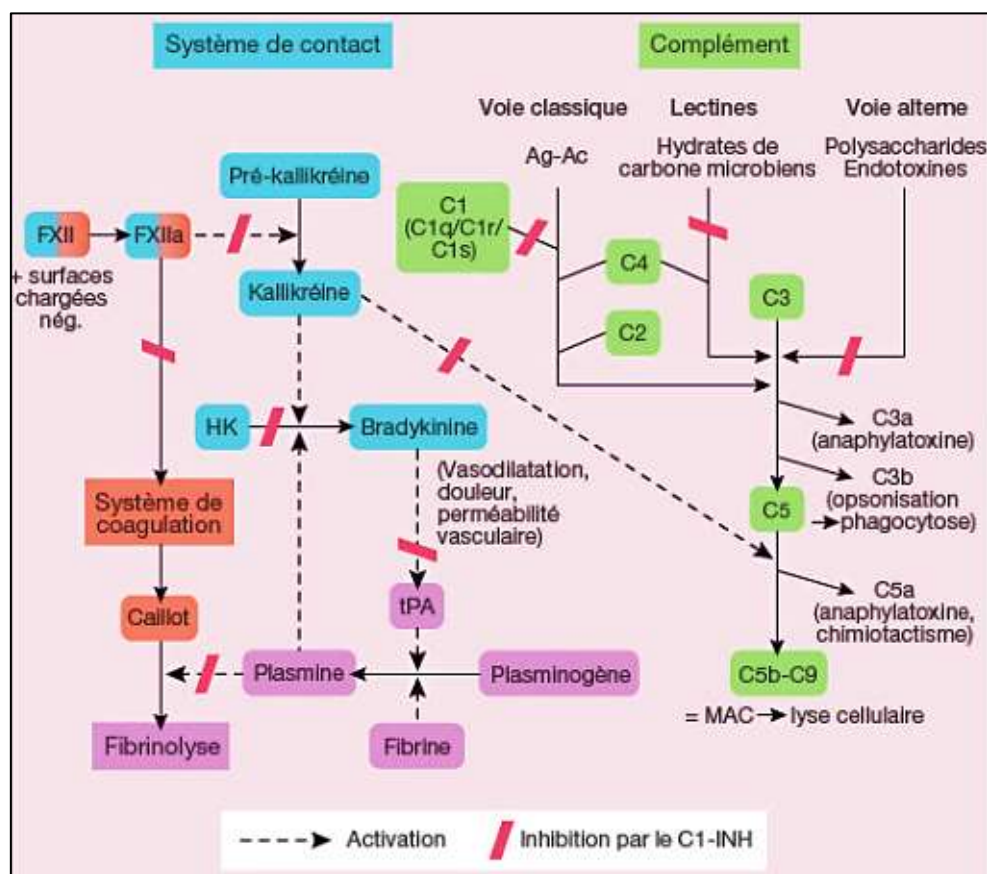


Figure 48 : Schéma général du rôle du C1-inhibiteur dans les différents systèmes (564).

HK : Kininogène de haut poids moléculaire, tPA : activateur du plasmagène tissulaire, FXII : facteur XII, MAC : complexe d'attaque membranaire.

D. Les kinines

Les **kinines** regroupent sous le même terme un ensemble de **peptides aux propriétés vasodilatatrices, vasoperméantes, pro-inflammatoires et cardioprotectrices** : la **Bradykinine**, la **Des-Arg⁹-Bradykinine**, la **Kallidine** et la **Substance P**.

1. La Bradykinine

La **Bradykinine** est un **nonapeptide vasoactif** (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) isolé pour la première fois à partir du venin du *Bothrops jararaca* en 1949. Elle est générée lors de l'activation de la phase de contact de la coagulation lorsque le facteur XIIa, auto-activé par contact avec une surface chargée négativement, initie la transformation de la Prékallitréine en Kallitréine active qui pourra alors cliver la Bradykinine à partir du KHPM.

Les **Kininases** sont les enzymes de dégradation de la Bradykinine (figure 49). Ce terme regroupe :

- **L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine II (ECA-1 ou Kininase II)**, principale voie de dégradation de la Bradykinine réalisant près de 75% de son catabolisme. Elle hydrolyse successivement le dipeptide Phe⁸-Arg⁹ puis le dipeptide Ser⁶-Pro⁷ de la Bradykinine pour la transformer en Bradykinine (1-7) puis en Bradykinine (1-5) inactive.
- **L'Amino-peptidase P (APP)** participe à environ 22% du catabolisme de la Bradykinine en libérant l'arginine N-terminale formant alors la Bradykinine (2-9) inactive. **En cas d'inhibition de l'ECA par un inhibiteur du SRAA, l'APP devient alors la principale voie de dégradation de la Bradykinine et de la Des-Arg⁹-Bradykinine.**
- **La Carboxypeptidase N (CPN ou Kininase I)** hydrolyse l'arginine C-terminale de la Bradykinine pour obtenir la **Des-Arg⁹-Bradykinine**, son métabolite actif. Cette voie métabolique est mineure sauf en cas d'inhibition de l'ECA.
- **La Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV)** hydrolyse les peptides N-terminaux de la Bradykinine (2-9) pour former la Bradykinine (4-9) inactive. **En cas d'inhibition de l'ECA, la voie de dégradation APP/DPP IV devient prépondérante.**
- **L'endopeptidase neutre (Néprilysine)** clive le dipeptide Phe⁸-Arg⁹ puis le tripeptide Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷ pour donner la Bradykinine (1-4) inactive. La NEP est la principale enzyme de dégradation des kinines au niveau rénal et endothélial mais n'a pas de rôle significatif au niveau plasmatique.

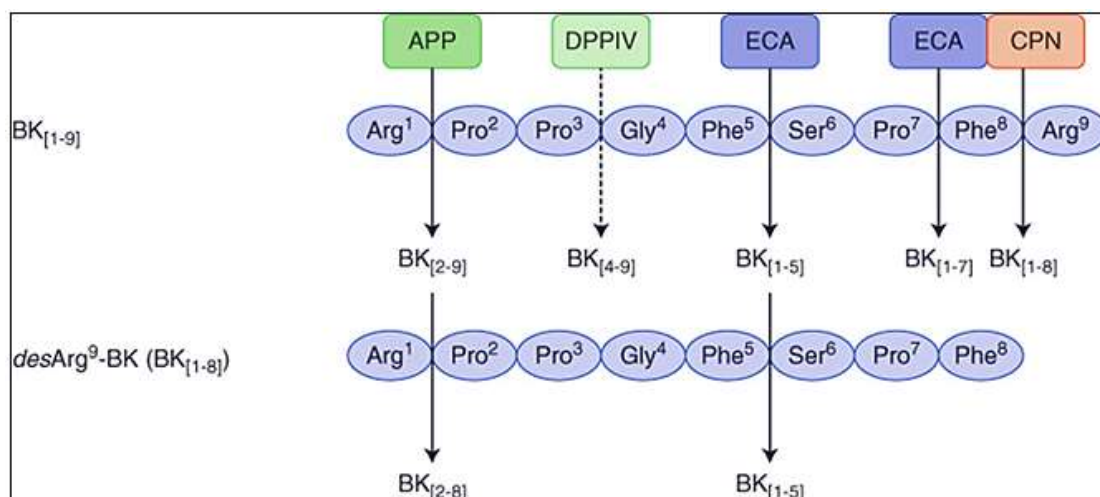


Figure 49 : Catabolisme plasmatique de la Bradykinine et de la Des-Arg⁹-Bradykinine (565). BK : Bradykinine, Des-Arg⁹-BK : Des-Arg⁹-Bradykinine, CPN : carboxypeptidase N, ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I. La flèche pointillée indique que la Bradykinine est d'abord inactivée par l'Amino-peptidase P (APP) avant d'être ultérieurement dégradée par dipeptidyl peptidase IV (DPPIV).

La **demi-vie de la Bradykinine est d'environ 30 secondes**, expliquant ainsi son action locale et non systémique, de même pour la Des-Arg⁹-Bradykinine dont la demi-vie est de quelques minutes (566).

Longtemps considérée comme inactive, la **Bradykinine (1-5)** (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe), également appelée **Thrombostatine**, peut inhiber l'agrégation plaquettaire sans induire de vasodilatation en prévenant le clivage de la thrombine (567).

2. La Des-Arg⁹-Bradykinine

La **Des-Arg⁹-Bradykinine** est un octapeptide actif issu de l'hydrolyse de l'Arginine C-terminale de la Bradykinine par la CPN.

Le catabolisme de la Des-Arg⁹-Bradykinine fait intervenir :

- **L'ECA**, en clivant le tripeptide C-terminal pour donner la Bradykinine (1-5) inactive.
- **L'APP**, représentant la principale voie d'inactivation de la Des-Arg⁹-Bradykinine en formant la Bradykinine (2-8).
- **La NEP**, en clivant le dipeptide Gly⁴-Phe⁵ et générant ainsi la Bradykinine (1-4).

3. La Kallidine

La **Kallidine** est un décapeptide (aussi appelé Lys-Bradykinine) obtenu par **clivage de KBPM par les Kallicréines tissulaires**. La Kallidine est un puissant stimulant des muscles lisses et un agent hypotenseur. Elle est **catabolisée par l'ECA en peptides inactifs** mais également par la **Carboxypeptidase N en Des-Arg¹⁰-Kallidine** qui est vasoactive.

E. Les récepteurs

Les effets biologiques des kinines sont médiés par **deux récepteurs spécifiques : les récepteurs B1 et B2**. Ces récepteurs sont tous deux des **récepteurs couplés aux protéines G** ($G_{\alpha q/11}$ et $G_{\alpha i}$) (tableau X). Ils présentent un degré d'homologie de 36% seulement localisés sur différents types cellulaires dont les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

Tableau X : Résumé des propriétés des récepteurs B1 et B2 des kinines (559).

	Récepteur B ₁	Récepteur B ₂
Famille	Couplé à une protéine G	Couplé à une protéine G
Nombre d'acides aminés	353 (homme)	364 (homme)
Mode d'expression	Inductible	Constitutif
Désensibilisation	Non	Oui
Internalisation	Non	Oui
Transduction des signaux	PLA ₂ , PLC, MAP-kinase	PLA ₂ , PLC, PLD, AMPc, GMPC, canaux ioniques, PTK, MAP-kinase

PLA₂ : phospholipase A₂, PLC : phospholipase C, MAP-kinase : Mitogen-Activated Protein Kinase, PLD : phospholipase D, AMPc : adénosine monophosphate cyclique, GMPC : guanosine monophosphate cyclique, PTK : protéine tyrosine kinase.

1. Les récepteurs B1

Les principaux agonistes du **récepteur B1** sont la **Des-Arg⁹-Bradykinine** et la **Des-Arg¹⁰-Kallidine**, plutôt que la Bradykinine et la Kallidine. Il n'est **exprimé qu'à un très faible niveau en conditions physiologiques** sur les cellules musculaires lisses vasculaires et sur les cellules endothéliales coronaires et carotidiennes. Son **expression est induite dans diverses conditions inflammatoires** (cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α), lipopolysaccharides et endotoxines bactériennes), **traumatiques, hypoxiques** (ischémie-reperfusion), **pathologiques** (diabète) **ou encore par l'Angiotensine II** (366).

Le récepteur B1 est associé à **l'activation de la Phospholipase C** et à **la voie des phosphoinositols** ainsi qu'à l'activation de la **voie des MAP kinases ERK** aboutissant à **l'activation de l'iNOS** et à **une production accrue de NO** (559)(figure 50).

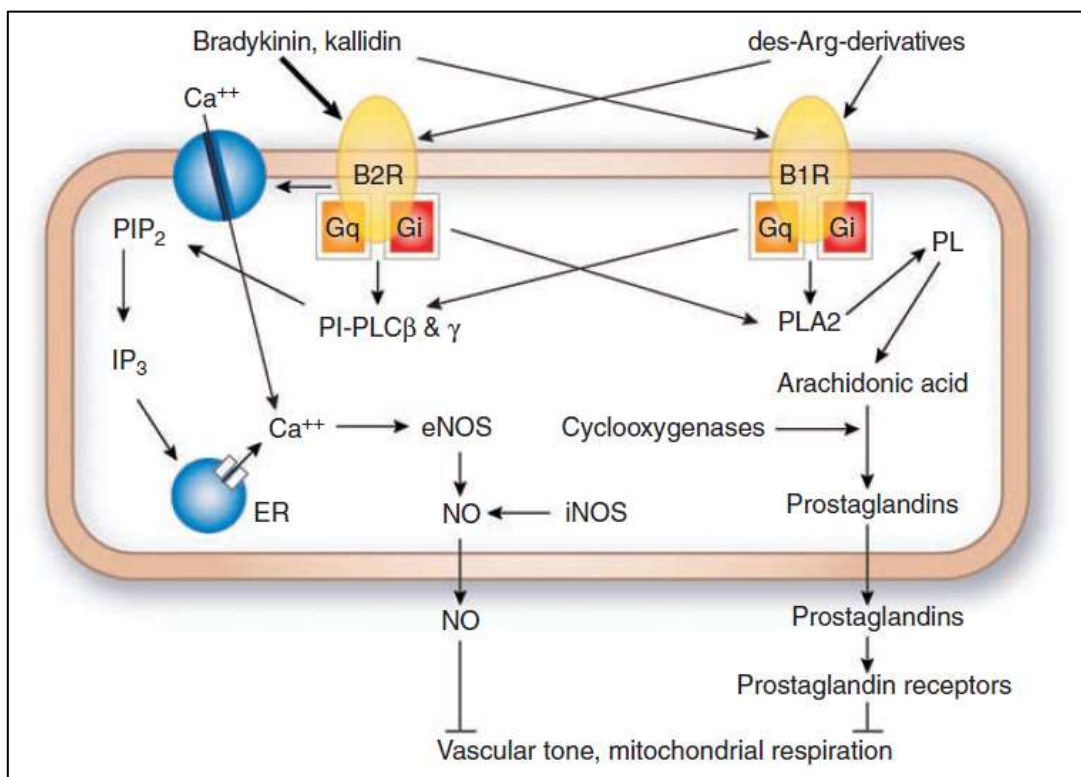


Figure 50 : Signalisation intracellulaire du Système Kinine-Kallicréine (568).

PIP₂ : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PI-PLC : phosphatidylinositol-specific phospholipase C, IP₃ : 1,4,5-inositol triphosphate, ER : réticulum endoplasmique, PL : phospholipides, PLA₂ : phospholipase A₂, NO : monoxyde d'Azote, e/iNOS : NO-synthétase endothéliale/inductible.

2. Les récepteurs B2

Le **récepteur B2**, **exprimé de façon constitutive**, est responsable de la majorité des réponses pharmacologiques des kinines. La **Bradykinine** et la **Kallidine** sont ses principaux agonistes. Il est distribué notamment sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les cellules mésangiales et épithéliales, certains neurones, les astrocytes et les polynucléaires neutrophiles.

La fixation de la Bradykinine au récepteur B2 peut initier plusieurs cascades de signalisation intracellulaire (figure 51) dont :

- **L'activation de l'adénylate cyclase**, conduisant à la formation d'AMPc.
- **L'action de la guanylate cyclase**, conduisant à la formation de GMPc.
- **L'activation de canaux ioniques.**
- **L'activation de la phospholipase A2**, qui conduit à la formation d'acide arachidonique à partir des lipides membranaires, qui sera par la suite converti en différents éicosanoïdes vasodilatateurs (prostacycline et prostaglandine E2).
- **L'activation de la phospholipase C**, qui conduit à la formation d'inositol triphosphate et diacylglycérol impliqués respectivement dans la libération de calcium intracellulaire et dans l'activation de la protéine kinase C, tous deux responsables de l'augmentation du calcium intracellulaire et de l'activation de la NO synthase endothéliale.
- **L'activation de la phospholipase D.**
- **L'activation de tyrosines kinases cytoplasmiques.**
- **L'activation de MAP kinases.**

L'augmentation du taux intracytoplasmique de calcium provoquée par l'activation de la phospholipase C permet d'activer également l'adénylate cyclase, la guanylate cyclase et l'eNOS aboutissant à une synthèse accrue de NO.

Le récepteur B2 est capable de former des hétérodimères avec les récepteurs AT1 à l'Angiotensine II, conduisant à une réponse vasoconstrictrice (569), et avec les récepteurs AT2, conduisant à une réponse vasodilatatrice (570)

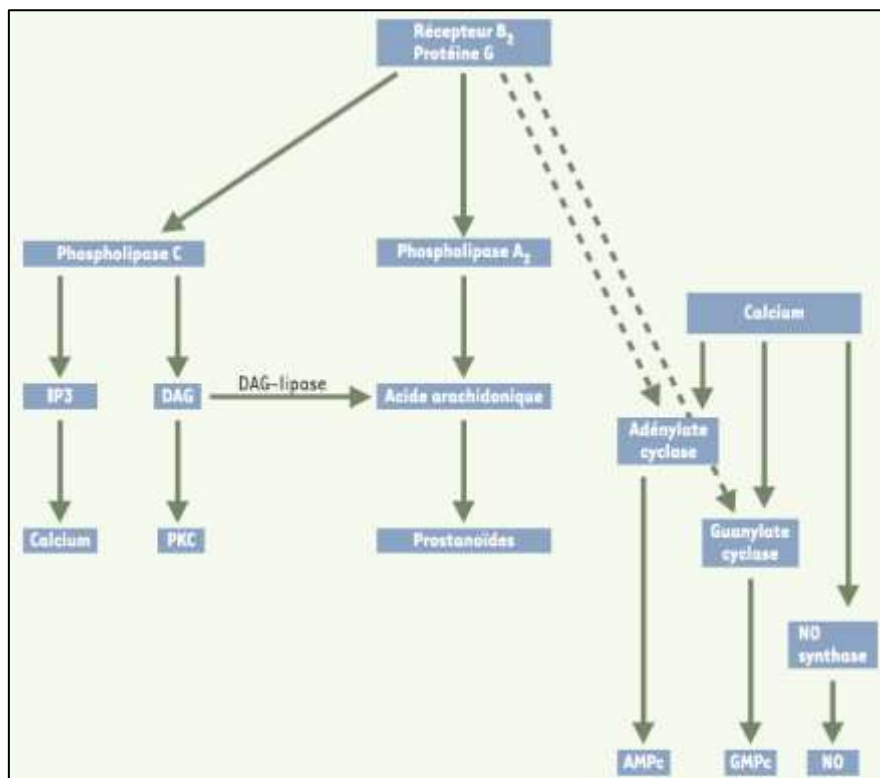


Figure 51 : Transduction des signaux par le récepteur B2 (559).

PKC : protéine kinase C, IP3 : inositol 1,4,5-triphosphate, DAG : diacylglycérol, NO : monoxyde d'azote.

F. Rôles physiopathologiques des kinines

Le Système Kinine-Kallicréine est un système complexe impliqué dans de nombreux processus physiologiques (figure 52) et qui agirait comme un **contre-régulateur du système Rénine-Angiotensine** notamment en ce qui concerne la régulation de la pression artérielle.

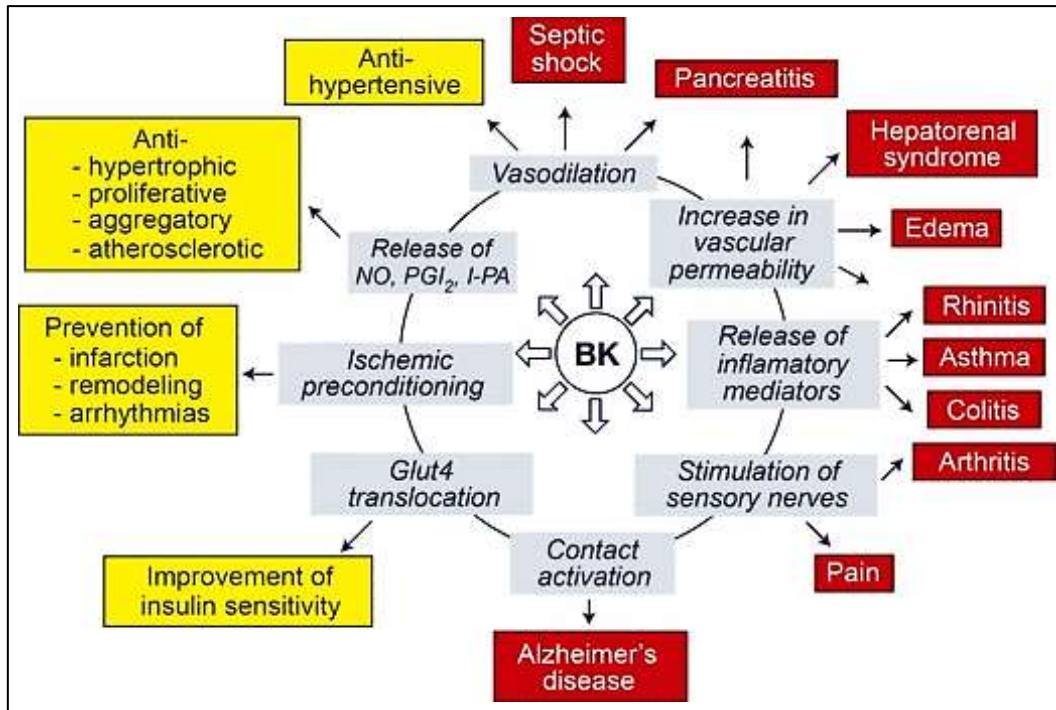


Figure 52 : Effets de la Bradykinine dans différents états physiopathologiques (571).

BK : Bradykinine, NO : monoxyde d'Azote, PGI₂ : prostacycline, t-PA : tissu plasminogen activator.

Au niveau des vaisseaux sanguins, les kinines jouent un rôle majeur dans la régulation de la résistance vasculaire. En effet, la Bradykinine est un puissant vasodilatateur qui agit en augmentant la synthèse de facteurs vasorelaxants par les cellules endothéliales dont le NO, la prostacycline, l'*Endothelium-derived hyperpolarising factor* (EDHF, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium) et l'*Endothelium-derived relaxing factor* (ERDF) qui est un agent vasodilatateur nitreux endogène (572), tous favorisant la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires (figure 52).

Les kinines interviennent également dans la régulation locale du flux sanguin par la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices notamment au niveau des muscles squelettiques, de l'utérus, des coronaires et du cerveau, sans modifier la pression artérielle.

La Bradykinine, via le récepteur B2, augmente la perméabilité de l'endothélium à l'origine d'une fuite plasmatique des capillaires vers les tissus adjacents provoquant alors un œdème local. C'est ce phénomène, associé à la vasodilatation, qui est responsable de l'apparition d'angio-œdèmes lors de la surstimulation du Système Kallicréine-Kinines.

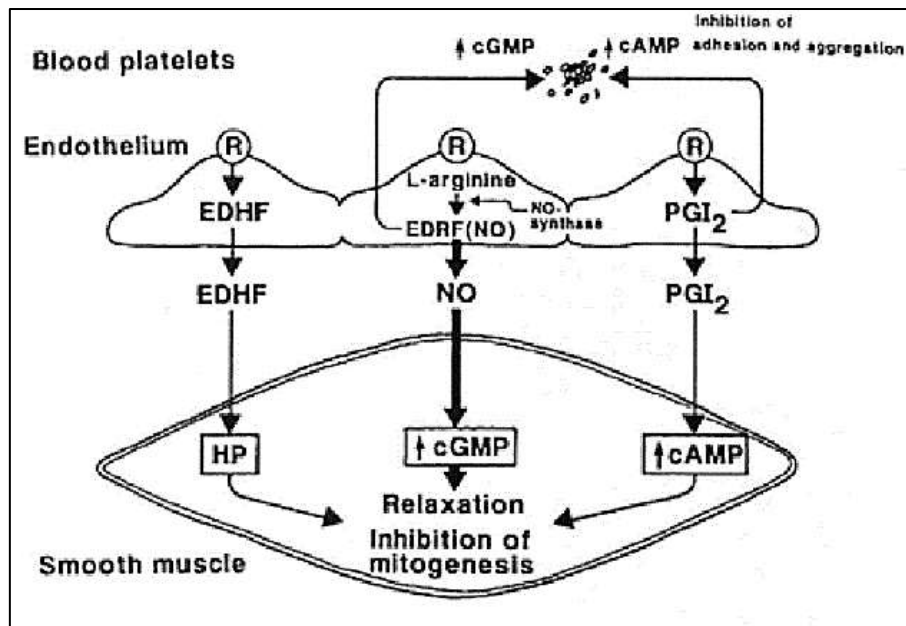


Figure 53 : Effets des facteurs de relaxation de l'endothélium (573).

NO : monoxyde d'Azote, PGI₂ : prostacycline, R : récepteur, cGMP : guanosine monophosphate cyclique, cAMP : adénosine monophosphate cyclique, EDHF : Endothelium-derived hyperpolarising factor, ERDF : Endothelium-derived relaxing factor.

Le SKK participe à la **régulation de la pression artérielle mais pas de façon prédominante en conditions physiologiques** (574). En effet, la Bradykinine induit la synthèse d'agents vasodilatateurs qui provoquent un **relâchement des cellules musculaires lisses vasculaires, une diminution des résistances vasculaires périphériques et une vasodilatation**, permettant ainsi de **diminuer localement la pression artérielle**. La Bradykinine intervient également dans la **régulation de la balance hydrosodée** (diurèse, natriurèse) et dans la **régulation des débits sanguins rénaux et cardiaques**, ces phénomènes participent également à la régulation physiologique de la pression artérielle. Cependant, **en conditions de surcharge hydrosodée, le rôle du SKK dans la diminution de l'hypertension devient plus notable**. Il a été montré que **l'effet des IEC sur la pression artérielle** est en partie médié par l'augmentation des concentrations en Bradykinine qui ont un effet local et périphérique sur la résistance vasculaire et en augmentant la production de NO et de prostaglandines vasodilatatrices. Le récepteur B1 au niveau cérébral peut intervenir dans la **régulation centrale de la pression artérielle** et participer à la pathogénèse de l'hypertension artérielle neurogène (575). L'implication du système Kinine-Kallicréine dans la régulation de la pression artérielle est plus marqué en conditions pathologiques d'hypertension qu'en conditions physiologiques (576,577).

Au niveau du cœur, la Bradykinine participe à la régulation de la fonction cardiaque en exerçant un **effet chronotrope positif** via son récepteur B2, par stimulation des ganglions sympathiques qui libèrent alors de la noradrénaline qui activera par la suite les récepteurs β_1 adrénergiques cardiaques (578). De même, la Bradykinine permet d'**augmenter le débit sanguin cardiaque** (579).

Le SKK exerce des **effets cardioprotecteurs** notamment en situation ischémique. En **augmentant la tolérance des tissus à l'hypoxie**, les kinines permettent de **réduire le syndrome d'ischémie-reperfusion** et d'augmenter la survie de cardiomyocytes et donc de diminuer la nécrose myocardique et de limiter les arythmies ventriculaires post-infarctus (580). Ces effets cardioprotecteurs sont médiés par l'activation des récepteurs B2 et le déclenchement de la **voie de signalisation PI3K/Akt/eNOS** qui aboutit à la formation de NO par l'endothélium (581), permettant à la fois une dilatation des artères coronaires mais également le piégeage des radicaux libres produits par l'ischémie. De plus, les kinines participent à la **prévention de l'insuffisance cardiaque post-infarctus** en améliorant la fonction cardiaque, en prévenant l'hypertrophie ventriculaire gauche (582) et en inhibant le remodelage ventriculaire, notamment l'accumulation de collagène (355). En complément de ces effets sur le muscle cardiaque, le NO et la prostacycline sont des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire qui permettent donc de **diminuer le risque de rethrombose**. De même, les kinines stimulent la **libération de tPA** (583), aboutissant à la synthèse de plasmine et à la fibrinolyse, participant donc à la résolution de l'ischémie.

Les récepteurs B1 interviennent également dans l'amélioration de la condition cardiaque post-infarctus en augmentant la production locale de prostacycline et NO à partir de L-arginine (584). Ils interviennent également dans la **prévention et l'atténuation du remodelage et de la fibrose cardiaque en conditions hypertensives** en inhibant l'expression des MAP kinases et du TGF- β 1 (585).

Ainsi, les kinines, via les récepteurs B1 et B2 et la libération de NO, jouent un **rôle majeur dans l'action cardioprotectrice induite par les IEC et les ARAI** (586).

Au niveau rénal, la Bradykinine intervient dans la **régulation de la diurèse, de la natriurèse et de la kaliurèse**. La Kallitréine est fortement exprimée au niveau du tube connecteur et permet de produire de la Bradykinine à partir du plasma filtré ou par synthèse locale de kininogène. La stimulation du récepteur B2 **augmente l'excrétion rénale de sodium et de potassium** respectivement par **inhibition du cotransporteur Na/Cl (NCC)** et du **transporteur *Inwardly Rectifying K⁺ Channel (Kir4.1)*** au niveau du tube contourné distal (587). La Bradykinine peut **moduler la réabsorption tubulaire de sodium en adaptant la probabilité d'ouverture du canal sodique épithélial (ENaC)** dans la partie distal du néphron (588), en **diminuant l'expression du cotransporteur Na/K/2Cl (NKCC2)** au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (589) ou encore en **inhibant la pompe Na⁺-ATPase** dans le tube proximal (590). De plus, elle permet d'**augmenter la réabsorption tubulaire de calcium** par stabilisation des canaux *Transient Receptor Potential Vanilloid 5 (TRPV5)* (591). Enfin, les kinines exercent un **effet inverse à la vasopressine en altérant le trafic cellulaire des aquaporines 2, diminuant ainsi la réabsorption tubulaire d'eau** (592).

Les kinines jouent un rôle important dans la **régulation du flux sanguin rénal** ainsi que dans la **l'autorégulation du débit de filtration glomérulaire**. La synthèse de NO et de prostaglandine E2 par la Bradykinine permet de maintenir le flux sanguin rénal et médullaire (593). De plus, il a été montré que la Bradykinine stimulait au niveau de l'artériole efférente la synthèse d'acide époxyeicosatriénoïque (EET) vasodilatateur et faisait sécréter au glomérule de l'acide 20-hydroxyeicosatétraénoïque (20-HETE) vasoconstricteur, permettant de **réguler le flux sanguin glomérulaire et donc le débit de filtration glomérulaire** (594).

Le SKK a un **rôle néphroprotecteur**, néanmoins les mécanismes exacts ne sont pas encore complètement élucidés. En augmentant la synthèse locale de NO et de prostaglandines vasodilatatrices, la Bradykinine améliore la filtration glomérulaire. Elle permet de **retarder le développement de la glomérulosclérose** en inhibant la prolifération des cellules mésangiales et la sécrétion de matrice extracellulaire (collagène et fibronectine) par inhibition de l'activation du *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) et de sa voie de signalisation intracellulaire faisant intervenir les kinases ERK1/2 (595). La Bradykinine **prévient l'inflammation rénale, l'apoptose** (notamment des podocytes (596)) **et la fibrose** en inhibant le stress oxydative et les MAP kinases (ERK1/2) responsables de l'expression du TGF- β , du CTGF et de l'endothéline-1 impliqués dans la néphropathie diabétique (366,597). Cet effet néphroprotecteur du SKK se manifeste particulièrement dans le cadre de **néphropathies diabétiques** en permettant de préserver les structures glomérulaires (598).

A l'inverse du récepteur B2 qui exerce un effet néphroprotecteur, le **récepteur B1 est impliqué dans les phénomènes d'inflammation tissulaire et dans la fibrose rénale**, participant alors à l'établissement de la glomérulosclérose et de l'insuffisance rénale (599).

De nombreuses études tendent à montrer que le SKK est impliqué dans **l'inflammation aigue et chronique** et qu'il interviendrait dans la **pathogénèse de nombreuses pathologies inflammatoires comme l'arthrite, l'asthme ou les réactions allergiques** mais également dans les maladies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'insuffisance organique, l'athérosclérose et le post-infarctus du myocarde.

Au niveau immunitaire, le système Kinines-Kallicréine joue également un rôle important. Les kinines participent à **l'activation de l'immunité innée et adaptative** dans des situations inflammatoires aiguës et chroniques diverses. L'activation du **récepteur B1 induit les trois phases du processus de recrutement des leucocytes** (roulement, adhérence et migration des cellules) en induisant indirectement, via la Substance P et le *Calcitonine-gene related peptide* (CGRP), l'expression endothéliale de molécules d'adhérence (Sélectine E et P, ICAM-1) (559). Lors d'une blessure tissulaire ou d'une infection, la Bradykinine générée localement lors d'une infection induit via le récepteur B2 une **vasodilatation et une augmentation locale de la perméabilité vasculaire facilitant l'extravasation de polynucléaires neutrophiles**. De plus, la Bradykinine induit la **maturation des cellules dendritiques immatures**, leur migration vers le site inflammatoire et la libération de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-12 qui induit la différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th1 et des lymphocytes CD8+ en lymphocytes cytotoxiques produisant de l'IFN- γ et d'autres cytokines pro-inflammatoires. **L'inflammation aigue provoquée par les kinines est principalement médiée par les récepteurs B2** tandis que les **effets chroniques seront également médiés par les récepteurs B1** induits par l'inflammation elle-même. En effet, si l'inflammation persiste, la Carboxypeptidase N clive l'arginine C-terminale de la Bradykinine pour former la Des-Arg⁹-Bradykinine qui pourra à son tour activer les récepteurs B1 (600).

Le récepteur B1 aurait un **rôle protecteur dans la sclérose en plaques** en diminuant l'infiltration des cellules immunitaires dans le cerveau par réduction de la sécrétion d'IL-8 par les cellules endothéliales et par un effet anti-migratoire direct sur les lymphocytes T. Or, ce sont ces cellules qui jouent un rôle important dans le déclenchement du processus inflammatoire de démyélinisation observé dans la sclérose en plaques (559).

Les kinines vont **provoquer la plupart des symptômes de l'inflammation** dont la **vasodilatation artériolaire**, **l'augmentation de la perméabilité vasculaire**, **l'œdème** et la **douleur**. L'activation du récepteur B2 provoque une vasodilatation par stimulation de la NO synthase et de la phospholipase A2 qui conduit à la production de NO et de prostacycline par les cellules endothéliales des vaisseaux précapillaires (figure 54). A l'inverse, sur les vaisseaux postcapillaires la Bradykinine provoque une vasoconstriction des veinules favorisant ainsi **l'augmentation de la pression hydrostatique** dans les capillaires et cause **l'extravasation plasmatique** (figure 55). De plus, la Bradykinine augmente la perméabilité vasculaire par contraction des cellules endothéliales vasculaires conduisant ainsi à la **fenestration des parois des microvaisseaux** favorisant également l'extravasation plasmatique (559).

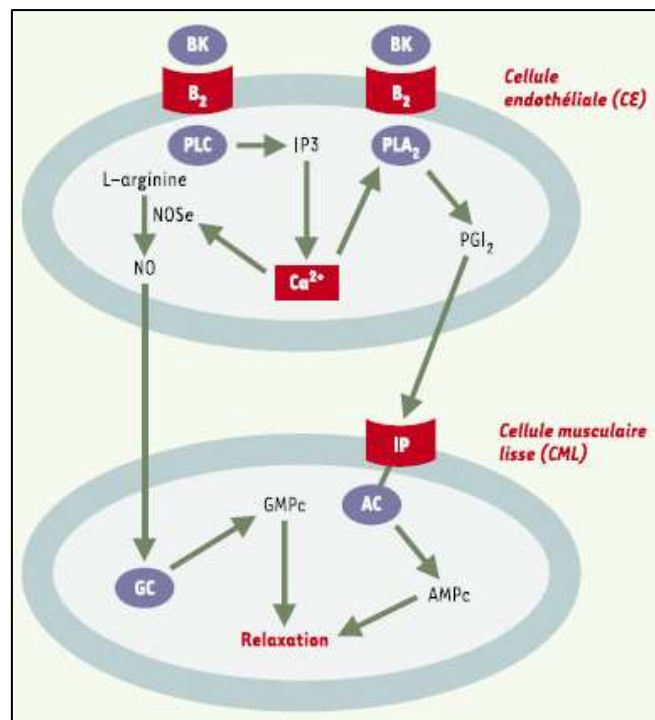


Figure 54 : Action de la Bradykinine sur les vaisseaux pré-capillaires (559).

BK : Bradykinine, CE : cellules endothéliales, PLC : phospholipase C, IP3 : inositol triphosphate, NOSe : NO-synthase endothéliale, NO : monoxyde d'azote, GC : guanylate cyclase, CML : cellules musculaires lisses, PGI2 : prostacycline, AC : adénylate cyclase, IP : récepteur à la prostacycline.

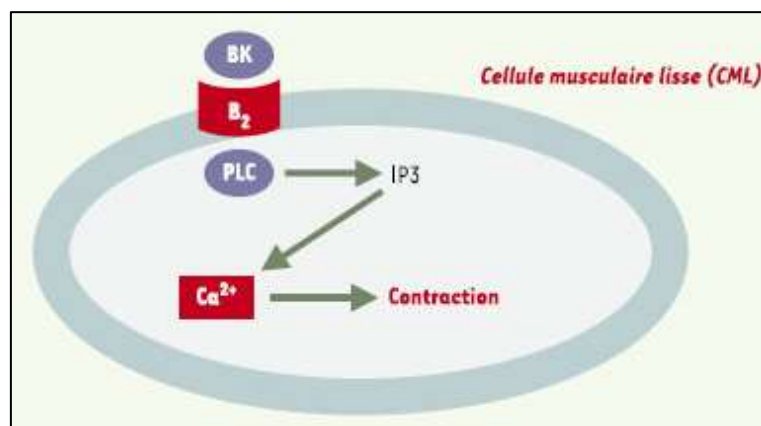


Figure 55 : Action de la Bradykinine sur les vaisseaux post-capillaires (559).

BK : Bradykinine, CE : cellules endothéliales, PLC : phospholipase C, IP3 : inositol triphosphate.

De même, les kinines vont être responsables de la **douleur inflammatoire** par augmentation du taux de calcium intracellulaire qui provoque la fermeture des canaux potassiques de type M et l'ouverture de canaux chloriques (*Ca²⁺-activated Cl channels*, CaCC) générant ainsi un **signal nociceptif** directement sur les neurones. La Bradykinine favorise également la libération de neuropeptides pro-inflammatoires dont la Substance P et le *Calcitonine-gene related peptide* (CGRP) qui vont eux-mêmes causer une réaction inflammatoire et diminuer la dégradation de la Bradykinine, entretenant ainsi l'inflammation neurogénique (559).

On notera une contradiction entre les effets pro-inflammatoires du SKK et son implication dans de nombreuses pathologies chroniques alors que l'effet protecteur des IEC et des ARAll est en partie attribuée à l'augmentation des taux de Bradykinine. Cela pourrait s'expliquer par le taux de Bradykinine en question. En effet, quand les kinines agissent de manière autocrine ou paracrine à faible concentration, elles exercent alors un effet protecteur par la production de NO et de prostaglandines améliorant le flux sanguin local tandis que si elles sont produites en trop grande quantité, elles activent le système immunitaire. Ce serait alors la concentration en kinines qui conditionne l'effet protecteur cardiovasculaire ou pro-inflammatoire du SKK.

Chez le patient diabétique, le système Kinine-Kallicréine peut avoir des effets bénéfiques ou délétères en fonction de la localisation et du récepteur impliqué.

D'une part, la Bradykinine **diminue l'insulino-résistance des tissus périphériques** en potentialisant, via le récepteur B2, l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'*Insulin-Like Growth Factor* (IGF-1) puis la **translocation membranaire des récepteurs GLUT1 et GLUT4** au niveau des adipocytes et des muscles squelettiques permettant ainsi une meilleure absorption du glucose induite par l'insuline et donc d'améliorer la sensibilité à l'insuline des cellules cibles (579,613). De plus, la Bradykinine **augmenterait la sécrétion d'insuline** (361) et **inhibe la néoglucogénèse hépatique** (602). Nous avons également déjà montré les effets bénéfiques du système Kinine-Kallicréine sur le rein et son **rôle néphroprotecteur dans la néphropathie diabétique** (figure 56).

D'autre part, les taux élevés de Bradykinine lors du diabète participent aux **anomalies vasculaires et métaboliques** observées lors de cette pathologie (603). La surexpression du récepteur B1 conduit à l'activation de l'iNOS aboutissant ainsi à une production accrue de NO. Cependant, l'exacerbation de la synthèse de NO va interférer avec l'eNOS induite par le récepteur B2 et la signalisation Akt induite par le récepteur à l'insuline **diminuant l'absorption de glucose par les cellules musculaires et augmentant ainsi l'insulinorésistance et la synthèse d'espèces réactives de l'oxygène** (604). La Bradykinine et le récepteur B1 participent au développement des **neuropathies diabétiques et toxiques** (605,606). Au niveau de la rétine, le stress oxydant induit l'expression des récepteurs B1 rétinien qui contribuent à l'**augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne** observée dans la **rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire** (607).

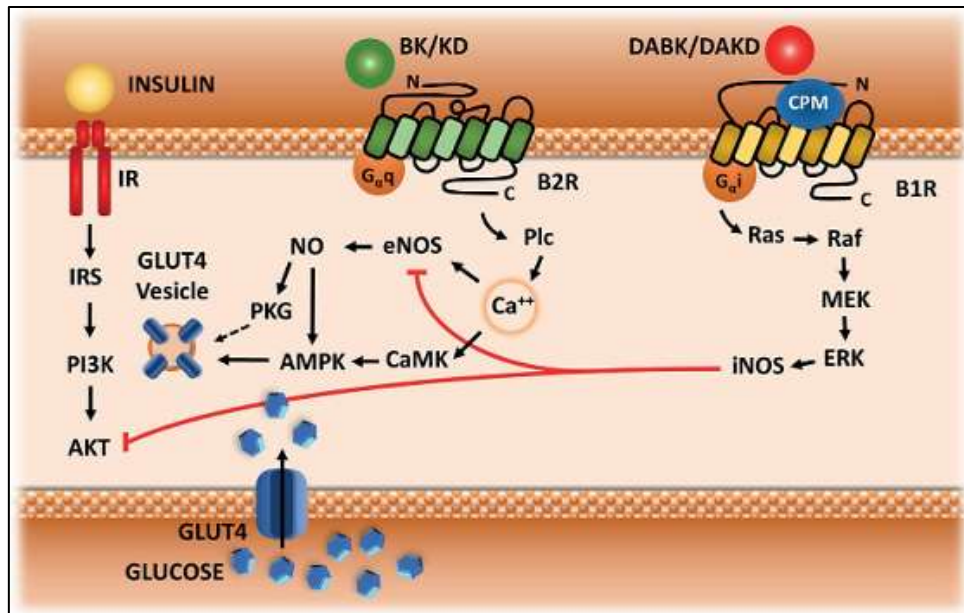


Figure 56 : Rôle du Système Kallikréine-Kinine dans l'absorption du glucose (604).

BK : Bradykinine, KD : Kallidine, DABK : Des-Arg9-Bradykinine, DAKD : Des-Arg9-Kallidine, CPM : Carboxypeptidase M, MEK : mitogen-activated protein-kinase kinase, ERK : extracellular signal-regulated kinase, GLUT 4 : glucose transporter type 4, B1/2R : récepteur B1/2, iNOS : NO synthétase inducible, PLC : phospholipase C, eNOS : NO synthétase endothéliale, CaMK : calcium-calmodulin-dependent protein kinase, AMPK : AMP-activated protein kinase, NO : monoxyde d'Azote, PKG : protéine kinase G, IR : récepteur à l'insuline, IRS : insulin receptor substrate, PI3K : phosphoinositide 3- kinase, AKT : protéine kinase B.

Au niveau du système nerveux, la Bradykinine joue un rôle important dans la **régulation de la douleur** après une lésion tissulaire ou lors d'une inflammation par **activation directe et par sensibilisation des nerfs sensitifs aux stimuli nociceptifs (hyperalgie) et non nociceptifs (allodynie)** (figure 57). Le récepteur B2, présent de manière constitutive, interviendrait dans la phase aiguë de la douleur et de l'inflammation tandis que le récepteur B1, inducible, n'interviendrait qu'en conditions d'inflammation et de douleur chroniques.

Le récepteur B2 intervient dans la **sensibilisation thermique et la douleur aiguë** (figure 57). Pour la sensibilisation à la chaleur, la Bradykinine diminue le seuil de sensibilité du canal ionique sensible à la chaleur *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) (il s'activera alors à température ambiante et non plus à 42°C). Pour la génération de la douleur aiguë, le récepteur B2 active une voie de signalisation intracellulaire qui conduit à la fermeture de canaux potassiques de type M et à l'ouverture de canaux chlore conduisant à la dépolarisation du neurone et à la génération d'un message nociceptif (608).

En conditions inflammatoires chroniques, le récepteur B1 est surexprimé au niveau des neurones sensitifs de type C, des astrocytes et de la microglie de la moelle épinière (609). L'activation au long terme du récepteur B1 interviendrait dans les **neuropathies périphériques ou diabétiques** (610).

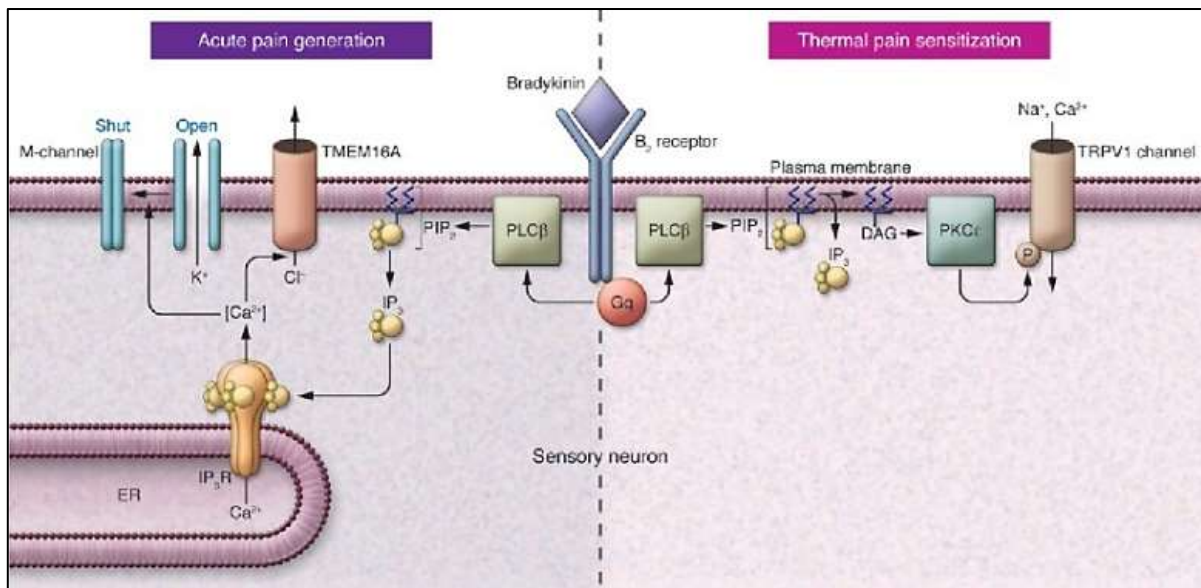


Figure 57 : Génération de douleur aiguë et sensibilisation thermique (608).

PLC : phospholipase C, PIP₂ : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, IP₃ : inositol triphosphate, IP₃R : récepteur à l'inositol triphosphate, TMEM16A : protéine transmembranaire 16, ER : réticulum endoplasmique, DAG : diacylglycérol, PKC ϵ : protéine kinase C, TRPV1 : transient receptor potential Vanilloid 1.

Les kinines jouent un rôle dans la **neurogénèse embryonnaire** en participant à la **différenciation neuronale** et à la **prolifération des cellules souches indifférenciées** via le récepteur B2 et la voie de signalisation des MAP kinases ERK1/2 (611).

Au niveau du cerveau, les kinines sont capables d'**augmenter le flux sanguin et la fuite plasmatique vers les tissus adjacents**, ce qui est responsable notamment de l'**œdème cérébral post-AVC**. Les kinines stimulent les cellules neuronales et gliales pour leur faire synthétiser et libérer des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines, cytokines, radicaux libres, NO, ...). Cette inflammation neurale peut à terme causer des dommages tissulaires ainsi que le **dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique**. De plus, le SKK serait impliqué dans la **pathogénèse de la maladie d'Alzheimer** mais les mécanismes ne sont toujours pas totalement élucidés. Cependant, il apparaît que l'activation du récepteur B2 jouerait un rôle dans la neuro-inflammation induite par le peptide β -amyloïde (612) et qu'il conduit à la phosphorylation de la protéine Tau dans les fibroblastes (613).

Dans un même temps, le système Kallikréine-Kinine exerce un **rôle protecteur contre les accidents ischémiques cérébraux**. En effet, il a été montré qu'après un AVC, le SKK permettait de **réduire la dysfonction neurologique, la taille de la zone ischémisée, l'apoptose neuronale et gliale et l'infiltration des cellules immunitaires dans le tissu cérébral** tout en **activant l'angiogénèse et la neurogénèse** au sein du cerveau ischémié. Ces effets neuroprotecteurs s'accompagnent d'une réduction du stress oxydatif (576).

Au niveau gastro-intestinal, le SKK intervient dans la **pathogénèse et l'aggravation des maladies inflammatoires de l'intestin** comme la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, le syndrome de l'intestin irritable ou la rectocolite hémorragique. La Bradykinine étant un puissant médiateur de la **perméabilité vasculaire**, de la **vasodilatation**, avec un **rôle spasmogène sur les cellules musculaires lisses intestinales** et avec une **action nociceptive**,

elle participe à l'inflammation chronique des intestins et aux désagréments ressentis par les patients. Via le récepteurs B1 principalement (614), la Bradykinine favorise la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1, ainsi que divers facteurs pro-inflammatoires (NO, prostaglandines, leucotriènes, facteur activateur des plaquettes, neuropeptides, ...), tout cela entraînant une **fragilisation de la barrière intestinale, la rendant plus vulnérable aux agressions extérieures** (615). Il a été également montré que le récepteur B2 médie l'action excitatrice de la Bradykinine sur les neurones du plexus sous-muqueux et qu'il en résulte une action sécrétrice sur la muqueuse intestinale, résultant ainsi en une **diarrhée sécrétrice** associée aux états inflammatoires intestinaux (616).

Au niveau des voies respiratoires, le SKK est impliqué dans la **pathogénèse de maladies inflammatoires comme l'asthme, la BPCO et les rhinites** (allergiques ou virales).

Au niveau des voies aériennes supérieures, en stimulant les sécrétions glandulaires, en augmentant la perméabilité vasculaire et en stimulant les nerfs sensitifs, les kinines participent à **l'apparition des symptômes de la rhinite dont l'obstruction nasale, la rhinorrhée et l'irritation de l'oropharynx** (617).

Au niveau des voies aériennes inférieures, la Bradykinine et le récepteur B2 sont impliqués dans **l'hyperréactivité des bronches en conditions inflammatoires aiguës** et donc dans la pathogénèse de la crise d'asthme. En effet, l'œdème inflammatoire, la production accrue de mucus, la toux, la contraction des cellules musculaires lisses bronchiques et la libération de médiateurs pro-inflammatoires provoqués par la Bradykinine vont être responsables d'une **bronchoconstriction aiguë puis de l'obstruction des voies aériennes**. Inversement, en situation non inflammatoire, la Bradykinine permet la synthèse de facteurs bronchoprotecteurs comme le NO ou la prostaglandine E2 qui participent à la diminution de l'hyperréactivité bronchique et de la bronchoconstriction.

De manière plus chronique, le SKK intervient dans le **remodelage des voies aériennes** en induisant à la fois la prolifération et la différenciation des fibroblastes bronchiques normaux en myofibroblastes tout en favorisant leur activité contractile, aboutissant alors en la **réduction progressive du diamètre luminal des bronches et à l'affaiblissement des capacités respiratoires** du patient. On notera par ailleurs que le récepteur B2 est surexprimé au niveau des cellules bronchiques chez le patient asthmatique chronique et que ce rétrocontrôle positif conduit à l'aggravation de l'état inflammatoire (618). Les kinines sont également impliquées dans le **remodelage vasculaire bronchique** via l'activation des fibroblastes et la synthèse de facteurs de croissance vasculaire (VEGF, FGF et angiogénine). Cette angiogénèse accrue participe au remodelage des voies aériennes, qui à terme provoque leur obstruction irréversible (619).

II. L'angio-œdème bradykinique

A. Définition

L'**angio-œdème bradykinique**, aussi appelé **œdème angioneurotique**, est un œdème localisé, soudain et transitoire affectant les tissus sous-cutanés ou sous muqueux, peu ou pas prurigineux, non inflammatoire, asymétrique, récidivant plus ou moins fréquemment et disparaissant sans séquelle (620). Contrairement à l'œdème de Quincke, l'angio-œdème bradykinique n'est pas lié à la libération d'histamine par les mastocytes mais à une accumulation locale excessive de Bradykinine. Il peut mettre en jeu le pronostic vital en cas d'atteinte laryngée (le risque de décès est de 25% en l'absence de traitement spécifique urgent (621)).

L'angio-œdème peut être **héréditaire (maladie génétique rare), acquis ou iatrogène**, associé ou non à un déficit en C1-inhibiteur (figure 58). On en distingue alors plusieurs types :

- Angio-œdème héréditaire avec déficit en C1 inhibiteur (type I et II)
- Angio-œdème héréditaire à C1 inhibiteur normal (type III)
- Angio-œdème acquis par déficit acquis en C1 inhibiteur
- Angio-œdème médicamenteux

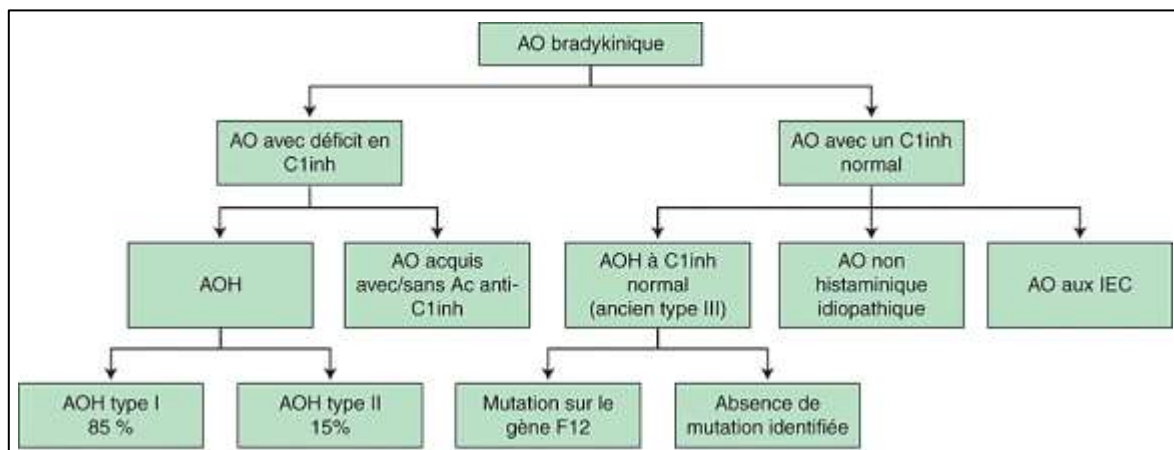


Figure 58 : Classification des angio-œdèmes bradykiniques (550).

AO : angio-œdèmes, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, AOH : angio-œdème héréditaire, C1inh : C1-inhibiteur, Ac : anticorps.

B. Diagnostic

Le diagnostic d'angio-œdème bradykinique repose essentiellement sur des **arguments cliniques en urgence** (+/- antécédents familiaux et/ou traitement par IEC ou Sartans dans les six derniers mois) puis sur des dosages biologiques de certitudes par la suite.

L'œdème bradykinique est **transitoire et disparaît sans laisser de séquelles** mais peut être **récidivant**. Il n'est **pas ou très peu prurigineux**. Les patients peuvent rapporter une sensation de tiraillement, de douleur, de tension ou de chaleur mais il n'est **pas inflammatoire**. Il n'est pas accompagné de plaques d'urticaire comme les œdèmes histaminiques mais des **rashs réticulés** (aussi appelé érythèmes marginés) peuvent précéder

l'œdème, principalement dans les formes héréditaires (622). Les crises d'angio-œdème présentent une **évolution typique avec un gonflement qui arrive progressivement et continuellement pendant 24h pour ensuite disparaître en 48h à 72h.**

L'œdème implique **le plus souvent le visage, les lèvres et/ou la langue.** Des gonflements peuvent se produire sur les **extrémités (dos de la main ou du pied) et sur les organes génitaux** (figure 59). La localisation au niveau des **muqueuses digestives** se traduit par des douleurs abdominales intenses (coliques, inconfort, ...) parfois associées à des nausées et des vomissements liés à l'obstruction du tractus digestif. Des crises abdominales graves peuvent se compliquer **d'ascite avec hypovolémie, hypotension et malaise.**

La **localisation laryngée conditionne le pronostic vital** de la maladie. Elle se traduit initialement par une **gêne, une douleur au fond de la gorge puis par une dysphonie et une dysphagie.** Lorsque la dyspnée respiratoire apparaît, le risque d'asphyxie devient important sans traitement adapté.

D'autres symptômes sont possibles comme des **céphalées, des douleurs urinaires (cystalgies, rétention aiguë d'urine), des douleurs thoraciques ou des arthralgies.**

Pour les formes héréditaires, les patients décrivent des **prodromes à titre de picotements** des membres qui enfleront par la suite, de céphalées, d'asthénie intense ou d'anxiété.

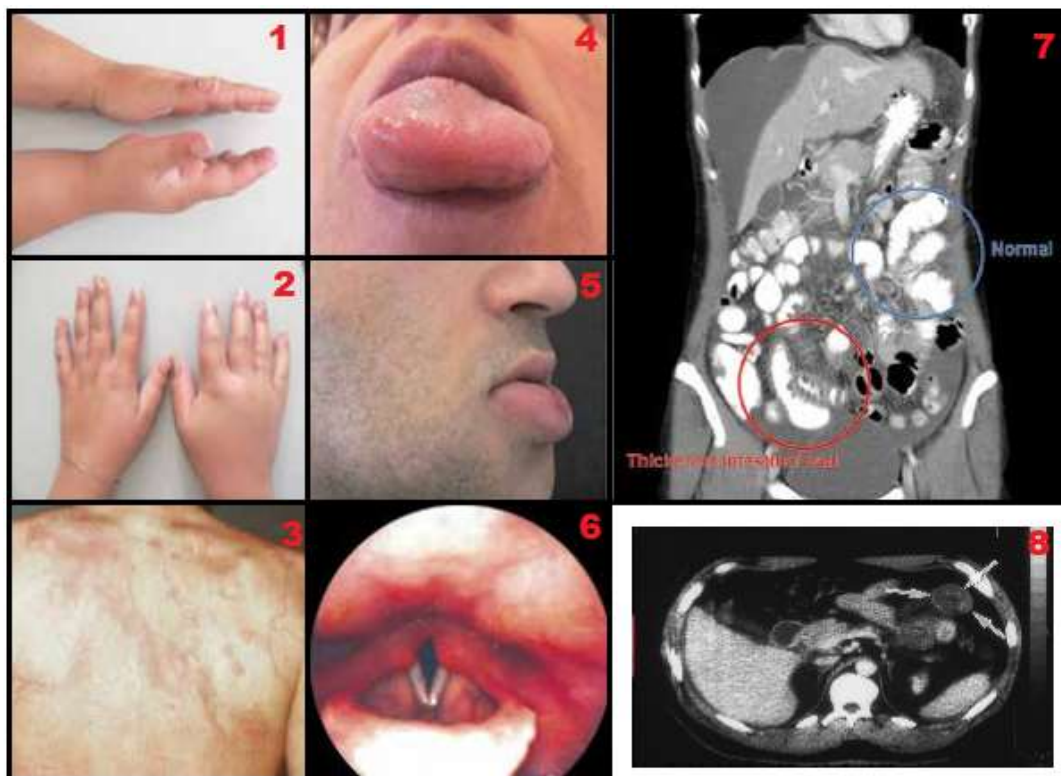


Figure 59 : Illustrations des manifestations cliniques de l'angio-œdème (622).
1 : œdème des mains, 2 : œdème de la main droite, 3 : rash réticulé, 4 : œdème de la langue (macroglossie), 5 : œdème déformant du visage, 6 : œdème laryngé, 7 et 8 : œdème intestinal.

Aucun examen biologique en urgence ne permet d'affirmer le diagnostic. Le dosage de la Bradykinine n'est pas réalisable en pratique courante. L'exploration du complément

(dosage pondéral et fonctionnel du C1 inhibiteur, dosage du C4, dosage du C1q, recherche d'anticorps anti-C1 inhibiteur) peut être réalisé mais les résultats reviendront à distance et permettront de déterminer l'origine de l'angio-œdème (tableau XI). On recommande que ces diagnostics soient validés au sein du Centre national de référence des angioœdèmes à kinines (CREAK).

Tableau XI : Bilan biologique des différents composants du complément et du C1-INH dans les angio-œdèmes héréditaires et acquis (564).

Syndrome	Dosage			
	CI-INH (concentration sérique)	CI-INH (fonction)	C4	C1q
Angioœdème héréditaire type I	Diminuée	Diminuée	Diminué	Normal
Angioœdème héréditaire type II	Normale ou augmentée	Diminuée	Diminué	Normal
Angioœdème héréditaire type III	Normale	Normale	Normal	Normal
Angioœdème sur déficit acquis en CI-INH	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminué	Diminué ou rarement normal

C. Physiopathologie

L'angio-œdème bradykinique est la conséquence clinique d'un **relargage brutal et localisé d'un peptide vasodilatateur, la Bradykinine, provoquant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire**. On peut distinguer les angio-œdèmes associés à une forte activité kininoformatrice (augmentation de l'activité des kallikréines, déficit du contrôle par le C1 inhibiteur) des angio-œdèmes par insuffisance de catabolisme des kinines (d'origine iatrogène ou héréditaire) (565).

1. Formes héréditaires d'angio-œdèmes

a. Angio-œdème héréditaire de type I et de type II

Les **angio-œdèmes héréditaires de type I et II** sont des maladies génétiques rares et orphelines liées à un **déficit constitutionnel en C1 inhibiteur** liée à des **mutations du gène *SERPING1*** codant pour le C1 inhibiteur. On distingue les angio-œdèmes héréditaires de type I (85% des formes héréditaires), entraînant la **diminution de la synthèse de C1 inhibiteur (déficit quantitatif)**, des angio-œdèmes héréditaires de type II (15 à 20% des cas) entraînant **l'expression d'une protéine dysfonctionnelle (déficit qualitatif)**. Les types I et II ne diffèrent pas sur le plan clinique, la seule distinction est biologique (622).

b. Angio-œdème héréditaire de type III

L'**angio-œdème héréditaire de type III** ou **angio-œdème héréditaire à C1 inhibiteur normal** est une forme d'angio-œdème liée à une **plus forte susceptibilité d'activation des kininogénases** (facteur de Hageman, plasmine) ou à une mutation de l'angiopoiétine-1 qui régule la perméabilité vasculaire (protection contre l'extravasation causée par la Bradykinine) (623). Chez 15% des patients, on recense une **mutation faux sens du gène du facteur XII** causant un gain de fonction. L'activation du facteur XII est alors exacerbée, causant ainsi une **augmentation de la production de Bradykinine**.

Cette forme prédomine chez les femmes. En effet, il existe une nette dépendance aux œstrogènes expliquant pourquoi les crises sont favorisées par la grossesse, la contraception oestroprogestative, le traitement hormonal substitutif et les inhibiteurs du métabolisme de la testostérone. L'effet des œstrogènes causerait l'induction des gènes codant le facteur XII et une baisse d'activité du C1 inhibiteur.

2. Formes acquises d'angio-œdèmes

Les **angio-œdèmes par déficit acquis en C1 inhibiteur** sont des formes rares d'angio-œdèmes bradykiniques. Leur survenue clinique intervient souvent **dans le cadre d'hémopathies sous-jacentes**. Ils sont généralement associés à une **hyperconsommation de C1 inhibiteur** (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, maladie de Waldenström, cryoglobulinémie essentielle, lupus érythémateux disséminé, carcinome), à **l'apparition d'anticorps anti-C1 inhibiteur** (gammopathie monoclonale, hémopathie lymphoïde maligne) ou à **l'altération de l'activité du C1 inhibiteur** (angio-œdèmes œstrogénosensibles) (441,624).

3. Formes iatrogènes d'angio-œdèmes

a. Liées à la baisse d'activité de l'ECA-1

Cette forme d'angio-œdème est associée aux classes médicamenteuses responsables de l'inhibition de l'ECA-1 : **les Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les inhibiteurs mixtes de l'ECA et de l'endopeptidase neutre (inhibiteurs des vaso-peptidases)**.

Etant donné que l'ECA-1 participe à la formation de l'Angiotensine II mais également au catabolisme de la Bradykinine, son inhibition par les IEC ou les inhibiteurs des vaso-peptidases entraîne une **augmentation de la concentration plasmatique en Bradykinine** et par conséquent potentialise ses effets biologiques (vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire). L'angio-œdème survient dans un contexte d'accumulation excessive de Bradykinine où les **autres enzymes de dégradation des kinines, qui n'ont qu'une activité modeste, ne suffisent pas à compenser la perte de l'ECA**. On notera également l'implication de la **Substance P**, un neuropeptide aux propriétés vasodilatatrices similaires à celles de la Bradykinine et qui est également dégradé par l'ECA-1, la DPP IV et la Néprilysine.

b. Liées à la baisse d'activité de l'APP

La diminution de l'activité de l'APP constitue un facteur de risque d'angio-œdème bradykinique chez les patients sous traitement par IEC ou Sartans. Les patients les plus susceptibles seraient ceux présentant des polymorphismes génétiques du gène de l'APP associés à une faible activité enzymatique. Par exemple, le polymorphisme du gène *X-Prolyl Aminopeptidase 2 (XPNPEP2)* est associé à une diminution de l'activité de l'APP (565).

c. Liées à la baisse d'activité de la CPN

Les angio-œdèmes associés à la baisse d'activité de la CPN sont rares et familiaux. Compte-tenu du rôle de la CPN dans la dégradation des anaphylatoxines, les cas de déficit d'activité de la CPN pourraient être corrélés aux situations d'urticaire chronique et aux angio-œdèmes à caractère mixte, associant l'intervention des kinines et des mastocytes (565).

d. Liées à la baisse d'activité de la DPP IV

La baisse d'activité de la DPP IV peut être liée à une anomalie de son gène *DPP4* ou être d'origine iatrogène. Les hypoglycémisants oraux de la famille des inhibiteurs de DPP IV ou gliptines inhibent la dégradation de la Bradykinine et de la Substance P (565).

III. Principes actifs pourvoyeurs d'angio-œdèmes

A. Les Inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine

Les IEC inhibent l'ECA, principale enzyme de dégradation de la Bradykinine. Si les autres enzymes de dégradation ne peuvent pas compenser la perte de cette inhibition, les concentrations en Bradykinine vont augmenter et favoriser le développement d'angio-œdèmes. L'incidence des angio-œdèmes sous IEC est évaluée à **0,68% (0,1% à 0,7% selon les études)** chez les individus Caucasiens et atteint **1,68% chez les Afro-américains**.

L'incidence des angio-œdèmes sous inhibiteurs mixtes de l'ECA et de la NEP (Omapatrilat, Sampatrilat, Gemopatrilat) est de 2,17% chez les caucasiens et 5,54% chez les Afro-américains. Ce risque accru d'angio-œdème ainsi qu'un bénéfice thérapeutique incertain ont conduit à l'arrêt des études concernant cette nouvelle classe médicamenteuse (inhibiteurs de vasopeptidases) (625). Cependant l'action hypotensive procurée par l'inhibition de la NEP conduira au développement de l'association Sacubitril/Valsartan, aussi efficace pour diminuer la tension artérielle tout en ayant un profil de sécurité bien plus favorable (626).

➤ Le cas des Sartans :

Les Sartans sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l'Angiotensine II, ils n'agissent pas par inhibition de l'ECA-1. **En théorie, ils ne devraient pas provoquer d'angio-œdèmes**, or les données de pharmacovigilance montrent qu'ils en sont tout de même pourvoyeurs mais à une incidence plus faible que les IEC, **entre 0,2 et 0,4%** selon les données épidémiologiques. Les patients ayant fait un angio-œdème sous IEC ont **10 % de risque de faire un angio-œdème sous ARAII** (564).

Le mécanisme physiopathologique par lequel surviennent les angio-œdèmes sous Sartans reste encore méconnu même si quelques hypothèses ont été émises. Des résultats suggèrent une modification des activités des autres enzymes métabolisant la Bradykinine, notamment la NEP. D'autres études suggèrent qu'en bloquant les récepteurs AT1, les taux d'Angiotensine II augmenteraient et stimuleraient les récepteurs AT2 qui activeraient par la suite la cascade Bradykinine-Prostaglandines-NO (441).

B. Les inhibiteurs de la DPP IV

Les **Gliptines** (Sitagliptine (JANUVIA[®], XELEVIA[®], JANUMET[®], VELMETIA[®]), Vildagliptine (EUCREAS[®], GALVUS[®]) et Saxagliptine (ONGLYZA[®], KOMBOGLYZE[®])) sont des **inhibiteurs de la DPP IV** indiqués dans le traitement du diabète de type 2.

La Dipeptidylpeptidase IV est impliquée dans la dégradation de la Bradykinine et de la Substance P, mais elle ne joue qu'un rôle mineur dans leur catabolisme en conditions physiologiques contrairement à l'ECA qui en est l'enzyme de dégradation principale. Ainsi, lors de l'inhibition de l'ECA, la voie de dégradation APP/DPP IV devient la voie principale de dégradation de ces peptides.

Lorsque la DPP-IV et l'ECA sont inhibées simultanément par les inhibiteurs de DPP IV et les IEC, seules l'Amino-peptidase P, la Néprilysine et Carboxypeptidase N persistent pour permettre la dégradation de la Bradykinine et de la Substance. Ces dernières s'avèrent souvent insuffisantes pour compenser la dégradation (627) provoquant ainsi une augmentation des concentrations en Bradykinine et Substance P et exposant à un risque accru d'angio-œdème (628). Le risque d'apparition d'angio-œdème est alors significativement augmenté, passant de 0,09% pour les patients traités par IEC seul à 0,51% pour ceux traités par une association IEC/inhibiteur de DPP IV dans l'article de Brown et al. (629), c'est pourquoi **l'association des Gliptines aux IEC est déconseillée.**

C. Sacubitril/Valsartan ENTRESTO[®]

ENTRESTO[®], indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, associe un **inhibiteur de la Néprilysine** (le Sacubitril) à un **antagoniste des récepteurs AT1 à l'Angiotensine II** (le Valsartan).

Le Sacubitril diminue la dégradation de la Bradykinine qui voit donc sa concentration augmentée, de même que le risque d'apparition d'angio-œdèmes qui lui est inhérent. Comme vu précédemment, le Valsartan entraîne également l'apparition d'angio-œdèmes mais à une fréquence plus faible que les IEC. Le risque d'apparition d'angio-œdème pour chacune des molécules pris séparément est faible mais l'association augmente l'incidence de cet effet indésirable pour obtenir une fréquence d'apparition similaire à celle des IEC (630).

L'association entre les IEC et l'ENTRESTO[®] est contre-indiquée compte-tenu du risque accru d'angio-œdème. Il est également nécessaire de respecter un délai de 36h entre la dernière prise d'un IEC et l'initiation d'ENTRESTO[®] et vice-versa (631).

D. Les inhibiteurs de mTOR

Les **inhibiteurs de mTOR** (Evérolimus (AFINITOR[®], CERTICAN[®], VOTUBIA[®]), Sirolimus (RAPAMUNE[®]) et Temsirolimus (TORISEL[®])) sont des **agents immunosuppresseurs et antinéoplasiques inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase mTOR** indiqués notamment dans la prévention du rejet de greffe et dans certains cancers (rein, sein, pancréas, lymphome, ...).

Les inhibiteurs de mTOR ont une **action inhibitrice de la DPP IV**, c'est pourquoi leur co-administration avec les IEC augmente fortement le risque d'angio-œdèmes bradykiniques.

6,6% des patients traités par une association IEC/inhibiteurs de mTOR déclenchent un angio-œdème contre seulement 1,2% des patients traités par inhibiteurs de mTOR seuls et 1,2% des patients traités par inhibiteurs de mTOR et ARAII (632).

Le CREAK recommande une évaluation de la **balance bénéfices/risques avant tout co-prescription d'un IEC et d'un inhibiteur de mTOR**. Il est également possible d'instaurer d'emblée un Sartan à la place d'un IEC car le risque d'angio-œdème est moindre.

En cas d'apparition d'un angio-œdème bradykinique, l'IEC doit être stoppé et sa réintroduction contre-indiquée, en revanche l'inhibiteur de mTOR peut être poursuivi (553).

E. Le Racécadotril

Le **Racécadotril** (TIORFAN[®], TIORFANOR[®], TIORFAST[®], DIARFIX[®]) est un **anti-sécrétoire intestinal pur** indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte et de l'enfant. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes provoquée par l'inflammation ou la toxine cholérique en **inhibant le catabolisme des enképhalines**.

Le Racécadotril (prodrogue) est hydrolysé en Thiorphan qui est, en tant qu'inhibiteur des enképhalines, un **inhibiteur de la Néprilysine**. Par conséquent, l'inhibition de la Néprilysine par le Racécadotril (au même titre que celle provoquée par le Sacubitril) augmente la perméabilité vasculaire et donc le risque d'angio-œdème (634). La fréquence de survenue de cet effet indésirable reste cependant inconnue.

La mise en lumière de cette interaction n'a été que très récente et les résumés des caractéristiques des produits ne la mentionnent que depuis 2015. L'association d'un IEC et du Racécadotril est déconseillée voire contre-indiquée en cas d'antécédent d'angio-œdème sous IEC (635), on privilégiera donc les mesures hygiéno-diététiques et la réhydratation orale pour le traitement de la diarrhée aiguë passagère chez un patient traité par IEC.

F. Alteplase

L'**Alteplase** (ACTILYSE[®]) est un **activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) humain recombinant** indiqué dans le traitement de la phase aiguë des thromboses vasculaires (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, AVC). Après administration intraveineuse, l'Alteplase s'active par liaison à la fibrine ce qui provoque la conversion du plasminogène en plasmine entraînant la dissolution du caillot (fibrinolyse).

L'angio-œdème est un effet indésirable rare (1,2 à 5,1%) de l'Alteplase mais potentiellement fatale surtout en combinaison de la pathologie pour laquelle le t-PA est utilisé. De nombreux cas d'angio-œdèmes bradykiniques ont été rapportés lors de l'administration d'Alteplase chez des patients déjà traités par des IEC (636). De récents rapports de cas suggèrent que les angio-œdèmes liés à l'administration d'Alteplase pourraient également se produire en cas d'association avec les ARAII (637) mais avec une prévalence bien plus faible qu'avec les IEC. Le mécanisme d'action supposé résiderait en **l'activation par le t-PA du plasminogène en plasmine qui activerait ensuite le complément et la voie des kinines aboutissant ainsi à une production accrue de Bradykinine** (638) ou pourrait résulter d'une augmentation des récepteurs B2 liée aux dommages tissulaires induits par l'ischémie (639).

Les différentes études menées ont montré que l'angio-œdème se produit entre 15 min et 2h après l'administration d'Alteplase (640). Une surveillance du patient est recommandée dans les 24h suivant l'administration de ce traitement.

Ainsi, cette association médicamenteuse est déconseillée à cause du risque accru d'angio-œdème bradykinique. Une thrombolyse mécanique, plutôt que médicamenteuse, pourrait être proposée aux patients sous traitement par IEC/ARAII.

G. Estramustine

L'**Estramustine** (ESTRACYT®) est un **agent antinéoplasique alkylant** apparenté aux moutardes azotées indiqué dans le traitement de certains cancers de la prostate.

Contrairement aux autres molécules de cette liste, le **mécanisme favorisant les angio-œdèmes par l'Estramustine reste encore à ce jour inconnu**. Quelques rapports de cas ont été publiés concernant des apparitions répétées d'angio-œdèmes chez des patients traités concomitamment par un IEC et pour lesquels toutes les autres causes d'angio-œdèmes ont été écartées (641). L'association entre un IEC et l'Estramustine est déconseillée.

H. Œstrogènes et anti-androgènes

Des cas d'angio-œdèmes bradykiniques ont été décrits chez des femmes dont le taux d'œstrogènes est supérieur à la normale (grossesse, contraception oestro-progestative, procréation médicalement assistée, traitement hormonal substitutif de la ménopause, ...). Ces événements iatrogènes s'expliquent par une **production accrue de kinines induite par les œstrogènes** dont les gènes de susceptibilité possèdent des récepteurs aux œstrogènes. A terme, les œstrogènes augmentent la production et l'activité du facteur XII, du KHPM et de la Prékallitréine, tous deux impliqués dans la transformation du Kininogène en Bradykinine. De plus, les œstrogènes diminuent les taux de C1 inhibiteur tandis que les androgènes en augmentent les concentrations plasmatiques. Ainsi, les **hyperœstrogénies endogènes ou exogènes** peuvent favoriser l'apparition d'angio-œdèmes iatrogènes, y compris lors de l'association à des IEC ou des ARAII (642).

On retrouve également un risque d'angio-œdèmes avec les traitements antagonistes des récepteurs aux androgènes comme l'acétate de Cyprotérone (DIANE 35®, ANDROCUR®) dont l'action anti-androgène diminue la synthèse du C1-inhibiteur. Des cas d'angio-œdèmes

ont également été décrits chez des hommes après traitements par des **inhibiteurs de la 5 α -réductase** (Dutastéride AVODART®, Finastéride CHIBRO-PROSCAR®), cependant la fréquence de ces événements reste indéterminée. En diminuant les taux d'androgènes, ces molécules agiraient selon les mêmes mécanismes que les œstrogènes cités précédemment (643).

I. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Des cas d'angio-œdème chez des patients sous IEC ont été attribués à la prise concomitante d'AINS (Aspirine, Ibuprofène, Naproxène, ...). Cependant le mécanisme augmentant le risque d'angio-œdèmes demeure inconnu à ce jour et pourrait résulter d'une mauvaise interprétation de ces événements (644).

J. Dextrans

Le Dextran 70 RESCUEFLOW® est un substitut plasmatique utilisé en association à une solution hypertonique de chlorure de sodium dans la prise en charge d'hypovolémies permettant de restaurer un volume efficace et de normaliser les paramètres hémodynamiques et cardiaques. Le Dextran permet également d'activer le facteur XII de la coagulation et donc d'initier la synthèse de Kallicréine (645). Aujourd'hui en France, il n'existe plus de spécialités à base de Dextran, mais ce n'est pas le cas à l'étranger.

Pour résumer, de nombreux principes actifs issus de classes thérapeutiques variées et ayant des indications très différentes peuvent provoquer des angio-œdèmes bradykiniques (tableau XII). Il est donc primordial d'être attentif lors de la prescription et la délivrance de ces traitements. La vigilance doit être accrue lorsque l'on associe ces principes actifs les uns aux autres. Néanmoins, en pratique, peu d'associations sont contre-indiquées, la plupart sont seulement déconseillées.

Tableau XII : Interactions pourvoyeuses d'angio-œdèmes (631).

	altéplase	estramustine	gliptines (i-DPP4)	IEC	inhibiteurs de mTOR	racécadotril	sacubitril/valsartan	sartans (ARAI)
altéplase								
estramustine								
gliptines (i-DPP4)								
IEC								
inhibiteurs de mTOR								
racécadotril								
sacubitril/valsartan								
sartans (ARAI)								

i-DPP4 : inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mTOR : mammalian Target of Rapamycine.

IV. Prise en charge des angio-œdèmes bradykiniques

La prise en charge des angio-œdèmes repose sur des traitements symptomatiques et des traitements spécifiques.

A. Présentations des traitements spécifiques disponibles

1. L'Acide Tranexamique

L'Acide Tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) (figure 60) est un **agent anti-fibrinolytique** qui agit par complexation avec le plasminogène diminuant ainsi la production de plasmine et l'amplification de la cascade Kallicréine-Kinine.

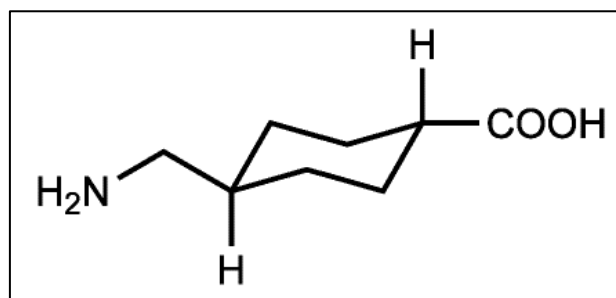


Figure 60 : Molécule d'Acide Tranexamique (646).

L'Acide Tranexamique est utilisé dans le traitement des **formes modérées d'angio-œdème (aux membres, aux extrémités, au scrotum)**. En cas d'échec ou de formes graves, le traitement se tournera d'emblée vers l'icatibant ou le concentré de C1 inhibiteur. L'utilisation de l'Acide Tranexamique dans le traitement des angio-œdèmes, qu'ils soient héréditaires ou acquis, est **hors des conditions prévues par les Autorisations de Mise sur le Marché** des produits.

Il est utilisé dans le traitement des crises sans signe de gravité à la posologie de **1 à 2 g par voie intraveineuse lente puis en relais per os toutes les 4 à 6h pendant 48h** (549,647). L'administration doit être précoce, si l'œdème est déjà installé son efficacité peut être diminuée (622). L'utilisation de l'Acide Tranexamique est généralement réservée à la **prophylaxie à long terme des récives à raison de 1 g trois fois par jour** (648).

L'Acide Tranexamique est **plutôt bien toléré** et on ne recense que **peu d'effets indésirables** (vertiges, nausées, vomissements, diarrhée, malaise, convulsions, réaction allergique cutanée). Son utilisation est contre-indiquée en cas d'accident thromboembolique et de coagulation intravasculaire disséminée en raison de son action antifibrinolytique. La prise au cours de la grossesse est possible mais l'Acide Tranexamique passe dans le lait maternel et est donc déconseillé au cours de l'allaitement.

L'Acide Tranexamique est disponible dans les officines de ville et ne nécessite pas de modalités de prescription particulières. Ces traitements ont un faible coût (2,79€ pour 20 comprimés ou 2,13€ pour 5 ampoules buvables ou 7,43€ pour 5 ampoules injectables) permettant ainsi une utilisation large.

2. L'Icatibant

L'Icatibant FIRAZYR® (figures 61 et 62) est un **antagoniste compétitif sélectif des récepteurs B2 à la Bradykinine**. Il s'agit d'un décapeptide de synthèse de structure similaire à la Bradykinine mais dont 5 acides aminés ont été remplacés par des acides aminés non protéinogènes.

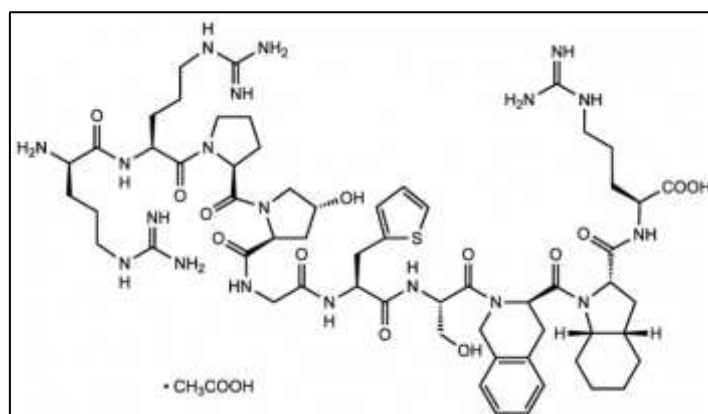


Figure 61 : Molécule d'acétate d'Icatibant (649).

L'Icatibant est indiqué dans le **traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire** chez l'individu de plus de deux ans et demi présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

La posologie recommandée est une dose unique de **30 mg par voie sous-cutanée lente à renouveler 6h plus tard si la première dose a été insuffisante** (maximum 3 injections/24h). Le délai d'action est de 30 à 60 min. Le patient doit rester sous surveillance au moins 12h car il existe un risque d'effet rebond de l'œdème. Tout patient à risque de développer un angio-œdème, principalement héréditaire, doit pouvoir disposer du traitement à domicile et doit recevoir une éducation thérapeutique sur l'auto-administration du produit (622).



Figure 62 : Présentation du FIRAZYR® (650).

L'Icatibant est **contre-indiqué chez la femme enceinte**. En conditions ischémiques (cardiopathie ischémique et AVC), l'antagonisme du récepteur B2 à la Bradykinine peut provoquer une détérioration de la fonction cardiaque, une diminution du débit sanguin coronaire et une atténuation des effets neuroprotecteurs de la phase tardive de la Bradykinine. Ainsi, il faut être prudent lors de l'utilisation de l'Icatibant chez des patients présentant une cardiopathie ischémique aiguë, de l'angor instable ou dans les semaines suivants un AVC.

Les **principaux effets indésirables** recensés sont des vertiges, céphalées, nausées, fièvre, rash, érythème, prurit et quasi systématiquement des réactions au point d'injection (irritation, œdème et douleur) légères à modérées et transitoires.

FIRAZYR® n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière (PUI) et le coût d'une injection s'élève à 1 398,60€.

3. Les concentrés de C1 inhibiteur

Il existe deux types de **concentrés de C1 inhibiteur** :

- Les **dérivés plasmatiques** (BERINERT® et CINRYZE®) (figure 63)
- Le **dérivé recombinant** Conestat α (RUCONEST®)



Figure 63 : Présentation du CINRYZE® (651) et du BERINERT® (647).

Ces traitements sont des **thérapies de substitution dans le but de corriger un déficit en C1 inhibiteur**. Ils sont efficaces dans le traitement des crises aiguës sévères d'angio-œdèmes (œdèmes laryngés, crises abdominales sévères) et en prophylaxie des angio-œdèmes dans certaines circonstances (préparation à une opération chirurgicale). Comme pour l'icatibant, des dérivés sont indiqués chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de deux ans et demi. Leur utilisation au cours de la grossesse et l'allaitement est contre-indiquée sauf nécessité absolue, bien que les études chez l'animal soient rassurantes et n'aient pas remonté de risque pour le fœtus ou le nouveau-né. Aux Etats-Unis, il existe un dérivé humain du C1 inhibiteur HAEGARDA® indiqué dans le traitement de fond des angio-œdèmes héréditaires de type I et II chez l'adulte s'administrant par voie sous-cutanée.

La posologie recommandée est de **20 UI/kg de BERINERT®, 1000 UI de Cinryse ou 50 UI/Kg de RUCONEST® en intraveineuse lente sur 5 à 10 min**. L'injection est réalisée dans la tubulure de la perfusion après reconstitution de la solution avec le solvant fourni (pas de flash car risque d'anaphylaxie). L'efficacité du traitement se manifeste entre 2 et 4h après la fin de l'injection (stabilisation de l'œdème et début de régression).

Les **principaux effets indésirables** recensés sont des céphalées, des vertiges, des nausées et vomissements, des spasmes musculaires, une dysgueusie, des éruptions cutanées, un érythème et un prurit ainsi que des réactions au point d'injection du produit.

Ces traitements ne sont disponibles qu'en pharmacie hospitalière et le coût d'un flacon de CINRYZE® s'élève à 600€ et 1512€ pour le BERINERT®.

B. Stratégies thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des angio-œdèmes iatrogènes **reste aujourd'hui encore assez empirique** en raison du manque d'études contrôlées du fait de la rareté de la pathologie. Toutefois, il existe des recommandations établies par des centres d'experts (CREAK notamment) et c'est au médecin spécialiste ou au centre d'expertise de choisir le traitement le plus approprié pour chaque patient en fonction de la sévérité de l'affection.

1. Traitements symptomatiques

Une fois le diagnostic d'angio-œdème reconnu, la **gravité de l'évènement s'évalue avec l'atteinte laryngée (dysphagie, voix faible), la détresse respiratoire (dyspnée) ou l'hypoxie**. La prise en charge en service de réanimation ou de soins intensifs s'avère alors nécessaire.

Contrairement aux œdèmes histaminiques, **l'utilisation d'anti-histaminiques, de corticoïdes et d'adrénaline n'est pas, ou peu, efficace** dans cette situation et s'avère donc inutile.

Le traitement symptomatique des angio-œdèmes repose alors sur la **prise en charge** :

- **De la dyspnée (ventilation assistée, oxygénothérapie)**. L'intubation d'un patient en cours d'angio-œdème est une pratique difficile et qui peut aggraver l'œdème des voies respiratoires. Un **kit de cricothyroïdectomie ou de trachéotomie** ainsi qu'un praticien habilité à pratiquer ces procédures doivent être disponibles.
- **De l'hypovolémie (remplissage vasculaire par des solutions cristalloïdes et/ou colloïdes)**.
- **De la douleur (traitements antalgiques** selon les protocoles et l'évaluation de la douleur par l'Echelle Visuelle Analogique).
- **Des vomissements (traitements anti-émétiques)**
- **De l'anxiété (anxiolytiques)**
- On recommande également la pose d'une voie d'abord au cas où une injection s'avérerait nécessaire ultérieurement.

2. Traitement des angio-œdèmes médicamenteux

Dans ce contexte, la première chose à faire est **l'arrêt immédiat et définitif du traitement mis en cause et de contre-indiquer la réintroduction ultérieure de toute la classe thérapeutique**. Pour les IEC, si le traitement est poursuivi, les crises se feront de plus en plus fréquentes avec une prédominance pour le secteur ORL. Le risque de récurrence dans les six mois suivant la première crise est de 50%, quel que soit le traitement mis en place pour remplacer celui qui est contre-indiqué (426).

Toute crise sévère, c'est-à-dire touchant la face et/ou les voies aériennes supérieures et/ou en cas de crise abdominale douloureuse (Echelle Visuelle Analogique > 5), doit être traitée. Le traitement devra être instauré le plus précocement possible car plus il est précoce, plus la crise sera de courte durée, quelles qu'en soient l'intensité ou la gravité (652).

Aucun traitement spécifique à la crise d'angio-œdèmes iatrogènes n'existe. On utilise alors les traitements indiqués dans les angio-œdèmes héréditaires qui sont efficaces pour prendre en charge ces événements mais dont l'utilisation est hors de l'AMM.

Pour les **crises graves** (gonflement du visage, dyspnée, dysphagie, douleurs abdominales sévères), il est recommandé **en première intention** d'administrer **30 mg d'Icatibant en sous-cutané** qui permet de bloquer l'action de la Bradykinine qui s'est accumulée en excès. L'utilisation d'Icatibant permet d'améliorer rapidement les symptômes, de diminuer le recours à l'intubation et de diminuer le temps d'intubation lorsque celle-ci a été nécessaire (653–655). Toutefois, certaines études (Icatibant versus placebo (656,657)) et méta-analyses (658) peinent à montrer une réelle efficacité de ce traitement dans les angio-œdèmes médicamenteux.

En deuxième intention, on recommande l'utilisation de 20 UI/Kg de concentré de C1 inhibiteur en voie intraveineuse lente (sur 5 minutes) qui permettent d'inhiber la synthèse de Bradykinine mais qui n'agissent pas sur celle déjà accumulée. Ces traitements sont efficaces et permettent une amélioration rapide des symptômes (659,660). Ces traitements sont **souvent indisponibles** dans les centres hospitaliers en raison de leurs particularités pharmaceutiques dont une **prescription initiale hospitalière, une durée de conservation courte et un coût très élevé** (661).

Ces traitements étant très onéreux, ils ne sont pas recommandés pour les crises non sévères en France, même si les consensus internationaux préconisent le contraire (550). **Pour les crises légères à modérées, qui disparaissent généralement spontanément sous 2 à 5 jours**, on recommande alors soit **l'abstention thérapeutique** soit **la prise d'Acide Tranexamique** à raison de 1 à 2g par voie orale toutes les 6h pendant 24h **même si son efficacité reste débattue** (662). L'Acide Tranexamique étant un traitement peu onéreux et facilement accessible, son utilisation dans les crises modérées est envisageable mais ne doit pas retarder une prise en charge spécifique si celle-ci s'avère nécessaire. Il peut également être **utilisé dans l'attente de l'administration des traitements spécifiques** (Icatibant ou concentré de C1 inhibiteur), souvent indisponibles dans les services d'urgences (663).

Aucun traitement préventif n'existe à ce jour, c'est pour cela qu'une bonne information du patient et de son entourage sur cet effet indésirable est nécessaire.

De nombreuses études ont été menées et sont en cours afin de déterminer l'intérêt de ces thérapeutiques dans le traitement des formes iatrogènes d'angio-œdème. Bien que certaines montrent des résultats prometteurs, d'autres au contraire tendent à montrer une inefficacité de ces traitements. De plus amples recherches et surtout à une plus grande échelle devraient être menées car les études disponibles manquent souvent de puissance (faible nombre de patients, simples rapports de cas) (653,662,664).

3. Présentation d'un cas clinique

Nous rapportons ici un cas d'angio-œdème médicamenteux ayant été pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand.

Monsieur Y, 68 ans, est admis aux Service d'Accueil des Urgences le 18 Septembre 2020 vers 15h suite à un **œdème de la langue**.

Le patient est retraité. Il vit actuellement chez sa fille mais il réside habituellement à Casablanca au Maroc. Il ne boit pas d'alcool et ne fume pas non plus.

Le patient présente des **antécédents médicaux lourds** avec notamment une cardiopathie ischémique en mars 2018 suivie de la pose de 3 stents actifs dans les artères coronaires droites moyennes et proximales. Le patient présente également un surpoids (IMC : 29,5) et une hypertension artérielle associée à une dyslipidémie.

Ses traitements habituels se composent **d'Acide Acétylsalicylique KARDEGIC®**, **d'Atorvastatine TAHOR®** et de **Périndopril/Amlodipine COVERAM®**.

Monsieur Y a expliqué aux urgentistes que sa langue et sa lèvre inférieure ont commencé à gonfler vers 13h le jour même juste après sa consultation chez le cardiologue. Il n'a pas eu de prise alimentaire anormale et ne s'est pas fait piquer par un insecte non plus.

Hormis l'œdème de la langue très volumineux empêchant de visualiser la luette, l'examen clinique d'entrée n'est pas anormal (fréquence cardiaque à 90 battements/min, tension artérielle à 127/61 mmHg, saturation en oxygène : 93%, fréquence respiratoire : 20/min). Monsieur Y ne souffre pas, il est eupnéique, sans gêne à la parole, sans dyspnée, sans toux ni expectoration. Son abdomen est souple, dépressible et indolore, il n'a pas de nausée, de vomissement ni de trouble du transit.

Son examen cardiaque ne révèle aucune anomalie (électrocardiogramme normal, bruits du cœur réguliers, pas de souffle, pas d'insuffisance cardiaque, pas de douleur thoracique, de palpitations, mollets souples et indolores).

Son examen neurologique est également normal (score de Glasgow à 15 (conscience normale), orienté et calme, pas de déficit moteur ou sensitif, pas de céphalées).

Devant cet œdème isolé des muqueuses oto-rhino-laryngées, les urgentistes ont pensé à un angio-œdème bradykinique. Ils ont alors contacté le **CREAK de Grenoble** afin d'obtenir un avis spécialisé.

Le CREAK a alors émis deux recommandations :

- 1) Possible réaction allergique isolée sans facteur déclenchant identifié : administrer au patient 5 mg de Dexchlorphéniramine POLARAMINE® et 80 mg de Prednisolone SOLUPRED®. Si la situation du patient s'améliore rapidement, le renvoyer chez lui avec une prescription d'anti-histaminiques pour 5 jours et prévoir une consultation avec un oto-rhino-laryngologiste.
- 2) Possible angio-œdème bradykinique chez un patient sous IEC : dans ce cas-là, il ne doit pas y avoir d'amélioration avec les anti-histaminiques ou les corticoïdes. Après 4h sans

amélioration, injecter au patient 30 mg d'Icatibant FICAZYR® à renouveler une heure plus tard si absence d'évolution et lui administrer de l'Acide Tranexamique EXACYL®.

Le traitement par POLARAMINE® + SOLUPRED® n'ayant pas amélioré l'état du patient, celui-ci a reçu les injections de FICAZYR® puis a été transféré au service de soins intensifs pour que son état soit surveillé devant la possible mauvaise évolution de l'œdème laryngé. Le patient a ensuite pu rejoindre son domicile le lendemain après-midi devant l'évolution favorable de son angio-œdème.

Les IEC lui seront désormais contre-indiqués.

CONCLUSION

Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle ainsi que dans l'homéostasie tissulaire. Ainsi, il est aujourd'hui bien établi que l'Angiotensine II est impliquée dans la physiopathologie de nombreuses maladies cardiovasculaires dont l'HTA, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'IDM ou encore l'AVC. Toutefois, la découverte récente de nouveaux éléments du SRAA, participant aux effets de l'Angiotensine II ou en les contrebalançant, rend bien plus complexe la physiologie de ce système.

Les inhibiteurs du SRAA, tels les IEC ou les Sartans, représentent aujourd'hui des traitements incontournables qui ont modifié profondément la prise en charge et le pronostic de nombreuses pathologies cardiovasculaires : l'hypertension dans un premier temps puis d'autres pathologies cardiaques, rénales et vasculaires. Ces effets sont non seulement la conséquence de l'abaissement de la pression artérielle mais aussi d'un impact positif sur l'inflammation, le remodelage et la fibrose tissulaire. IEC et Sartans sont des médicaments très efficaces dans la prise en charge des effets délétères de l'Angiotensine II. Toutefois, quelques différences les séparent. En effet, les IEC ont permis de diminuer la mortalité cardiovasculaire tandis que les Sartans, malgré de nombreuses études, peinent à montrer un tel effet significatif sur le plan statistique.

En plus d'être des classes pharmacologiques efficaces, IEC et Sartans sont reconnus pour présenter une sécurité d'utilisation et un profil de tolérance très favorable à condition de les utiliser dans le respect de leurs restrictions d'emploi respectives. Ainsi, ils provoquent relativement peu d'effets indésirables dont les principaux sont l'hypotension, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, la toux sèche et l'angio-œdème. Les Sartans surpassent même les IEC et présentent un des meilleurs profils de tolérance de toutes les thérapies à visée cardiovasculaire.

Malgré le faible taux d'effets indésirables engendrés par les inhibiteurs du SRAA, il en reste un qui est à la fois rare, impressionnant, souvent bénin mais parfois potentiellement très grave : il s'agit de l'angio-œdème. Le mécanisme de survenue d'un angio-œdème sous IEC est sous-tendu par une élévation des taux d'un métabolite de la Bradykinine. Lors de la dispensation d'un IEC, le pharmacien se doit de porter une attention toute particulière aux possibles interactions médicamenteuses risquant de potentialiser l'apparition de cet effet indésirable. La prise en charge de cet effet indésirable, bien qu'assez empirique mais codifiée internationalement, repose à la fois sur des mesures symptomatiques d'urgence et sur la mise en place de traitements spécifiques.

Malgré tous les progrès qui ont été accomplis ces dernières années dans la physiopathologie de ce système, le SRAA très exploré et les avancées dans la compréhension de son fonctionnement permettront à de nouvelles approches thérapeutiques de voir le jour comme cela a été le cas ces dernières décennies.

**Le Doyen de la Faculté,
Brigitte VENNAT**

**Le Président du Jury,
Catherine COUDERT**

Références bibliographiques

1. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral [Internet]. Santé Publique France. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>
2. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Vaisse B, Mourad J-J. Évolution dans l'usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012 : enquêtes FLAHS. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 juin 2013;62(3):210-4.
3. Corvol P. Histoire de la découverte du système rénine angiotensine. *Rev Prat*. 2018;68:10.
4. Cherne PN, Young P. History of the renin-angiotensin system: great men, a great finding. *Rev Médica Chile*. sept 2014;142(9):1210-6.
5. Chappell MC. The Non-Classical Renin-Angiotensin System and Renal Function. *Compr Physiol*. oct 2012;2(4):2733-52.
6. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. juill 2006;86(3):747-803.
7. Bitker L, M. Burrell L. Classic and Nonclassic Renin-Angiotensin Systems in the Critically ill. *Crit Care Clin*. avr 2019;35:213-27.
8. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsoy M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. *Compr Physiol*. juill 2014;4(3):1201-28.
9. Lu H, Cassis LA, Kooi CWV, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. *Hypertens Res*. juill 2016;39(7):492-500.
10. Wu C, Lu H, Cassis LA, Daugherty A. Molecular and Pathophysiological Features of Angiotensinogen: A Mini Review. *North Am J Med Sci*. 1 oct 2011;4(4):183-90.
11. Rahgozar S, Amirian T, Qi M, Shahshahan Z, Entezar-E-Ghaem M, Ghasemi Tehrani H, et al. Improved Assay for Quantifying a Redox Form of Angiotensinogen as a Biomarker for Pre-Eclampsia: A Case-Control Study. *PloS One*. 2015;10(8):e0135905.
12. Pandey VG, Jain S, Rana A, Puri N, Arudra SKC, Mopidevi B, et al. Dexamethasone promotes hypertension by allele-specific regulation of the human angiotensinogen gene. *J Biol Chem*. 27 févr 2015;290(9):5749-58.
13. Lai H-S, Lin W-H, Lai S-L, Lin H-Y, Hsu W-M, Chou C-H, et al. Interleukin-6 mediates angiotensinogen gene expression during liver regeneration. *PloS One*. 2013;8(7):e67868.
14. Amar L, Baron S. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. [Internet]. 9 févr 2016 [cité 12 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1028971/resultatrecherche/7>
15. Carey RM, Padia SH. Chapter 1 - Physiology and Regulation of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 23 mai 2019]. p. 1-25. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128032473000015>

16. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 1 oct 2017;94:317-25.
17. Boughazi DK, Benarab YB, Nedjar F. P-164: Action mode of renin angiotensin system. [Internet]. 12 févr 2016 [cité 14 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1032502/resultatrecherche/55>
18. Neubauer B, Schrankl J, Steppan D, Neubauer K, Sequeira-Lopez ML, Pan L, et al. Angiotensin II Short-Loop Feedback: Is There a Role of Ang II for the Regulation of the Renin System In Vivo? *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(6):1075-82.
19. Kurtz A. Control of Renin Synthesis and Secretion. *Am J Hypertens.* 1 août 2012;25(8):839-47.
20. Atchison DK, Beierwaltes WH. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin. *Pflugers Arch.* janv 2013;465(1):59-69.
21. Corvol P, Lamandé N, Cruz A, Celerier J, Gasc J-M. Inhibition of angiogenesis: a new function for angiotensinogen and des(angiotensin I)angiotensinogen. *Curr Hypertens Rep.* avr 2003;5(2):149-54.
22. Bernier S, Guillemette G. L'angiotensine IV : une nouvelle hormone du système rénine-angiotensine. *médecine/sciences.* 1996;12(5):609.
23. Lepoutre-Lussey C, Gimenez-Roqueplo A-P, Leviel F, Plouin P-F. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. [Internet]. 7 nov 2008 [cité 3 mars 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/188167/resultatrecherche/2>
24. Yates CJ, Masuyer G, Schwager SLU, Akif M, Sturrock ED, Acharya KR. Molecular and Thermodynamic Mechanisms of the Chloride-dependent Human Angiotensin-I-converting Enzyme (ACE). *J Biol Chem.* 17 janv 2014;289(3):1798-814.
25. Bricca G, Bennis Y, Andréjak M. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine. [Internet]. 21 sept 2016 [cité 13 août 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1081165/resultatrecherche/3>
26. Muro Y, Okabe M. Mechanisms of fertilization--a view from the study of gene-manipulated mice. *J Androl.* juin 2011;32(3):218-25.
27. Coates D. The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int J Biochem Cell Biol.* 1 juin 2003;35(6):769-73.
28. Mohite S, de Campos-Carli SM, Rocha NP, Sharma S, Miranda AS, Barbosa IG, et al. Lower circulating levels of angiotensin-converting enzyme (ACE) in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 déc 2018;202:50-4.

29. Ko B, Bakris G. Chapter 2 - The Renin–Angiotensin–Aldosterone System and the Kidney. In: Singh AK, Williams GH, éditeurs. *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 23 mai 2019]. p. 27-41. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128032473000027>
30. Uehara Y, Miura S, Yahiro E, Saku K. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm Des.* 2013;19(17):3054-9.
31. Wakefield BJ, Busse LW, Khanna AK. Angiotensin II in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin.* avr 2019;35(2):229-45.
32. Renal physiology introduction. [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/shaikhani/renal-physiology-introduction>
33. du Cheyron D, Chalumeau C, Defontaine N, Klein C, Kellermann O, Paillard M, et al. Angiotensin II stimulates NHE3 activity by exocytic insertion of the transporter: role of PI 3-kinase. *Kidney Int.* sept 2003;64(3):939-49.
34. Li XC, Hopfer U, Zhuo JL. Novel signaling mechanisms of intracellular angiotensin II-induced NHE3 expression and activation in mouse proximal tubule cells. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 15 déc 2012;303(12):F1617-28.
35. Gonzalez-Vicente A, Garvin JL. Angiotensin II-induced hypertension increases plasma membrane Na pump activity by enhancing Na entry in rat thick ascending limbs. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 nov 2013;305(9):F1306-1314.
36. Riquier-Brison ADM, Leong PKK, Pihakaski-Maunsbach K, McDonough AA. Angiotensin II stimulates trafficking of NHE3, NaPi2, and associated proteins into the proximal tubule microvilli. *Am J Physiol Renal Physiol.* janv 2010;298(1):F177-186.
37. Wall SM, Pech V. The interaction of pendrin and the epithelial sodium channel in blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* janv 2008;17(1):18-24.
38. Li C, Wang W, Rivard CJ, Lanaspá MA, Summer S, Schrier RW. Molecular mechanisms of angiotensin II stimulation on aquaporin-2 expression and trafficking. *Am J Physiol Renal Physiol.* mai 2011;300(5):F1255-1261.
39. Hall JE. *FARSI-Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Volume 2: Arabic Edition.* Elsevier Health Sciences; 2010. 1113 p.
40. Romero DG, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Angiotensin II-regulated transcription regulatory genes in adrenal steroidogenesis. *Physiol Genomics.* 29 nov 2010;42A(4):259-66.
41. Otis M, Campbell S, Payet MD, Gallo-Payet N. The growth-promoting effects of angiotensin II in adrenal glomerulosa cells: an interactive tale. *Mol Cell Endocrinol.* 15 juill 2007;273(1-2):1-5.

42. Lee VHY, Lee LTO, Chu JYS, Lam IPY, Siu FKY, Vaudry H, et al. An indispensable role of secretin in mediating the osmoregulatory functions of angiotensin II. *FASEB J.* déc 2010;24(12):5024-32.
43. Mecawi A de S, Lepletier A, Araujo IG de, Olivares EL, Reis LC. Assessment of brain AT1-receptor on the nocturnal basal and angiotensin-induced thirst and sodium appetite in ovariectomised rats. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* déc 2007;8(4):169-75.
44. Shigemura N, Iwata S, Yasumatsu K, Ohkuri T, Horio N, Sanematsu K, et al. Angiotensin II modulates salty and sweet taste sensitivities. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 10 avr 2013;33(15):6267-77.
45. Wang Y, Seto S-W, Golledge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* mars 2014;19(2):187-98.
46. Spinedi E, Negro-Vilar A. Angiotensin II increases ACTH release in the absence of endogenous arginine-vasopressin. *Life Sci.* 20 févr 1984;34(8):721-9.
47. *Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - L'effet presseur de l'angiotensine II s'opère par de nombreuses voies [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain3_1_3.html*
48. Klett C, Bader M, Ganten D, Hackenthal E. Mechanism by which angiotensin II stabilizes messenger RNA for angiotensinogen. *Hypertens Dallas Tex* 1979. janv 1994;23(1 Suppl):1120-125.
49. de Lima RS, Silva JC de S, Lima CT, de Souza LE, da Silva MB, Baladi MG, et al. Proinflammatory Role of Angiotensin II in the Aorta of Normotensive Mice. *BioMed Res Int.* 2019;2019:9326896.
50. Krölller-Schön S, Jansen T, Tran TLP, Kvandová M, Kalinovic S, Oelze M, et al. Endothelial α 1AMPK modulates angiotensin II-mediated vascular inflammation and dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 14 2019;114(2):8.
51. Li R, Mi X, Yang S, Yang Y, Zhang S, Hui R, et al. Long-term stimulation of angiotensin II induced endothelial senescence and dysfunction. *Exp Gerontol.* 1 mai 2019;119:212-20.
52. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 1 janv 2007;292(1):C82-97.
53. de Gasparo M. Angiotensin II and nitric oxide interaction. *Heart Fail Rev.* oct 2002;7(4):347-58.
54. Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, Tan C, Takeshita A, Egashira K. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertens Dallas Tex* 1979. sept 2004;44(3):264-70.
55. Savoia C, L Schiffrin E. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives. Vol. 3. 2007. 975 p.

56. Emmerich J, Bruneval P, Mallat Z. Athérosclérose. [Internet]. 10 oct 2018 [cité 20 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1249031/resultatrecherche/4>
57. Bonnefont-Rousselot D, Peynet J, Beaudeau J-L, Théron P, Legrand A, Delattre J. Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. [Internet]. [cité 20 juin 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/15033/resultatrecherche/46>
58. Sato R, Hiraishi C, Yoshida H. Effect of Angiotensin II on Matrix Metalloproteinase-2 Secretion in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;71(4):233-9.
59. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(5):971-81.
60. Chinnakkannu P, Reese C, Gaspar JA, Panneerselvam S, Pleasant-Jenkins D, Mukherjee R, et al. Suppression of angiotensin II-induced pathological changes in heart and kidney by the caveolin-1 scaffolding domain peptide. *PloS One.* 2018;13(12):e0207844.
61. De Mello WC. Intracrine action of angiotensin II in the intact ventricle of the failing heart: angiotensin II changes cardiac excitability from within. *Mol Cell Biochem.* déc 2011;358(1-2):309-15.
62. Domenighetti AA, Boixel C, Cefai D, Abriel H, Pedrazzini T. Chronic angiotensin II stimulation in the heart produces an acquired long QT syndrome associated with IK1 potassium current downregulation. *J Mol Cell Cardiol.* janv 2007;42(1):63-70.
63. Palao T, Medzikovic L, Rippe C, Wanga S, Al-Mardini C, van Weert A, et al. Thrombospondin-4 mediates cardiovascular remodelling in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* août 2018;35:12-9.
64. Hsu F-Y, Lin F-J, Ou H-T, Huang S-H, Wang C-C. Renoprotective Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Diabetic Patients with Proteinuria. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(2):358-68.
65. Angiotensin II and Renal Fibrosis | Hypertension [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hy09t1.094234>
66. Clauser E. Synthèse et actions locales et à distance des peptides vasoactifs. [Internet]. 16 févr 2008 [cité 7 mars 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/75038/resultatrecherche/8>
67. Michel J-B. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *médecine/sciences.* 1 avr 2004;20(4):409-13.
68. Chassagne C, Servant MJ, Meloche S. Récepteurs de l'angiotensine II : rôles dans le contrôle de la croissance cellulaire et mécanismes de transmission du signal. 12:10.

69. González-Núñez D, Claria J, Rivera F, Poch E. Increased levels of 12(S)-HETE in patients with essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2001;37(2):334-8.
70. Masi S, Uliana M, Viridis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol*. 1 avr 2019;115:13-7.
71. Faria-Costa G, Leite-Moreira A, Henriques-Coelho T. Efeitos cardiovasculares do receptor tipo 2da angiotensina. *Rev Port Cardiol*. 1 juill 2014;33(7):439-49.
72. Benitez S, Seltzer A, Acosta C. Nociceptor-like rat dorsal root ganglion neurons express the angiotensin-II AT2 receptor throughout development. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. févr 2017;56:10-7.
73. Matavelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications. *J Cardiovasc Pharmacol*. mars 2015;65(3):226-32.
74. Kemp BA, Howell NL, Keller SR, Gildea JJ, Padia SH, Carey RM. AT2 Receptor Activation Prevents Sodium Retention and Reduces Blood Pressure in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Circ Res*. 5 août 2016;119(4):532-43.
75. Carey RM. Blood pressure and the renal actions of AT2 receptors. *Curr Hypertens Rep*. mars 2017;19(3):21.
76. Wu P, Gao Z-X, Duan X-P, Su X-T, Wang M-X, Lin D-H, et al. AT2R (Angiotensin II Type 2 Receptor)-Mediated Regulation of NCC (Na-Cl Cotransporter) and Renal K Excretion Depends on the K Channel, Kir4.1. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(4):622-30.
77. Carey RM. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am J Hypertens*. 1 avr 2017;30(4):339-47.
78. Kemp BA, Howell NL, Gildea JJ, Keller SR, Padia SH, Carey RM. AT₂ receptor activation induces natriuresis and lowers blood pressure. *Circ Res*. 18 juill 2014;115(3):388-99.
79. Carey RM. Update on angiotensin AT2 receptors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(2):91-6.
80. Siragy Helmy M., Xue Chun, Abadir Peter, Carey Robert M. Angiotensin Subtype-2 Receptors Inhibit Renin Biosynthesis and Angiotensin II Formation. *Hypertension*. 1 janv 2005;45(1):133-7.
81. Guo H-L, Liao X-H, Liu Q, Zhang L. Angiotensin II Type 2 Receptor Decreases Transforming Growth Factor- β Type II Receptor Expression and Function in Human Renal Proximal Tubule Cells. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148696.
82. Schießl IM, Castrop H. Angiotensin II AT2 receptor activation attenuates AT1 receptor-induced increases in the glomerular filtration of albumin: a multiphoton microscopy study. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 14 août 2013;305(8):F1189-200.

83. Castoldi G, di Gioia CRT, Bombardi C, Maestroni S, Carletti R, Steckelings UM, et al. Prevention of diabetic nephropathy by compound 21, selective agonist of angiotensin type 2 receptors, in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 3 sept 2014;307(10):F1123-31.
84. Matavelli LC, Zatz R, Siragy HM. A non peptide angiotensin II type 2 receptor agonist prevents renal inflammation in early diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*. avr 2015;65(4):371-6.
85. Koulis Christine, Chow Bryna S.M., McKelvey Maria, Steckelings Ulrike M., Unger Thomas, Thallas-Bonke Vicki, et al. AT2R Agonist, Compound 21, Is Reno-Protective Against Type 1 Diabetic Nephropathy. *Hypertension*. 1 mai 2015;65(5):1073-81.
86. Dhande I, Ali Q, Hussain T. Proximal tubule angiotensin AT2 receptors mediate an anti-inflammatory response via interleukin-10: role in renoprotection in obese rats. *Hypertension*. juin 2013;61(6):1218-26.
87. Kaschina E, Namsolleck P, Unger T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Res*. 1 nov 2017;125:39-47.
88. Carey Robert M., Park Jennifer. Role of Angiotensin Type 2 Receptors in Vasodilation of Resistance and Capacitance Vessels. *Hypertension*. 1 nov 2006;48(5):824-5.
89. Zhang R, Ran H, Peng L, Zhang Y, Shen W, Sun T, et al. Farnesoid X receptor regulates vasoreactivity via Angiotensin II type 2 receptor and the kallikrein-kinin system in vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. mars 2016;43(3):327-34.
90. Yan F, Yuan Z, Wang N, Carey RM, Aylor KW, Chen L, et al. Direct Activation of Angiotensin II Type 2 Receptors Enhances Muscle Microvascular Perfusion, Oxygenation, and Insulin Delivery in Male Rats. *Endocrinology*. 01 2018;159(2):685-95.
91. Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Wang X-L, Nakaoka H, Kan-no H, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation by compound 21 prevents vascular dementia. *J Am Soc Hypertens JASH*. avr 2015;9(4):250-6.
92. Sampson AK, Irvine JC, Shihata WA, Dragoljevic D, Lumsden N, Huet O, et al. Compound 21, a selective agonist of angiotensin AT2 receptors, prevents endothelial inflammation and leukocyte adhesion in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. févr 2016;173(4):729-40.
93. Zhu L, Carretero OA, Xu J, Harding P, Ramadurai N, Gu X, et al. Activation of angiotensin II type 2 receptor suppresses TNF- α -induced ICAM-1 via NF- κ B: possible role of ACE2. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. sept 2015;309(5):H827-34.
94. Rehman A, Leibowitz A, Yamamoto N, Rautureau Y, Paradis P, Schiffrin EL. Angiotensin type 2 receptor agonist compound 21 reduces vascular injury and myocardial fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2012;59(2):291-9.

95. Kukida M, Mogi M, Ohshima K, Nakaoka H, Iwanami J, Kanno H, et al. Angiotensin II Type 2 Receptor Inhibits Vascular Intimal Proliferation With Activation of PPAR γ . *Am J Hypertens*. 1 juin 2016;29(6):727-36.
96. Kaschina Elena, Grzesiak Aleksandra, Li Jun, Foryst-Ludwig Anna, Timm Melanie, Rompe Franziska, et al. Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation. *Circulation*. 9 déc 2008;118(24):2523-32.
97. Porrello ER, D'Amore A, Curl CL, Allen AM, Harrap SB, Thomas WG, et al. Angiotensin II type 2 receptor antagonizes angiotensin II type 1 receptor-mediated cardiomyocyte autophagy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 2009;53(6):1032-40.
98. Munk Veronica C., Sanchez de Miguel Lourdes, Petrimpol Marco, Butz Nicole, Banfi Andrea, Eriksson Urs, et al. Angiotensin II Induces Angiogenesis in the Hypoxic Adult Mouse Heart In Vitro Through an AT $_2$ -B $_2$ Receptor Pathway. *Hypertension*. 1 mai 2007;49(5):1178-85.
99. Caillon A, Grenier C, Grimaud L, Vessieres E, Guihot A-L, Blanchard S, et al. The angiotensin II type 2 receptor activates flow-mediated outward remodelling through T cells-dependent interleukin-17 production. *Cardiovasc Res*. 2016;112(1):515-25.
100. Xu J, Sun Y, Carretero OA, Zhu L, Harding P, Shesely EG, et al. Effects of cardiac overexpression of the angiotensin II type 2 receptor on remodeling and dysfunction in mice post-myocardial infarction. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 2014;63(6):1251-9.
101. Anand U, Facer P, Yiangou Y, Sinisi M, Fox M, McCarthy T, et al. Angiotensin II type 2 receptor (AT $_2$ R) localization and antagonist-mediated inhibition of capsaicin responses and neurite outgrowth in human and rat sensory neurons. *Eur J Pain Lond Engl*. août 2013;17(7):1012-26.
102. Fouda AY, Pillai B, Dhandapani KM, Ergul A, Fagan SC. Role of interleukin-10 in the neuroprotective effect of the Angiotensin Type 2 Receptor agonist, compound 21, after ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*. 15 mars 2017;799:128-34.
103. Hashikawa-Hobara N, Hashikawa N. Angiotensin II AT $_2$ receptors regulate NGF-mediated neurite outgrowth via the NO-cGMP pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 2016;478(2):970-5.
104. Mateos L, Perez-Alvarez MJ, Wandosell F. Angiotensin II type-2 receptor stimulation induces neuronal VEGF synthesis after cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(7):1297-308.
105. Bennion DM, Steckelings UM, Sumners C. Neuroprotection via AT $_2$ receptor agonists in ischemic stroke. *Clin Sci*. 31 mai 2018;132(10):1055-67.
106. de Kloet AD, Steckelings UM, Sumners C. Protective Angiotensin Type 2 Receptors in the Brain and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. juin 2017;19(6):46.

107. Brouwers S, Smolders I, Wainford RD, Dupont AG. Hypotensive and sympathoinhibitory responses to selective central AT₂ receptor stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juill 2015;129(1):81-92.
108. de Kloet AD, Pitra S, Wang L, Hiller H, Pioquinto DJ, Smith JA, et al. Angiotensin Type-2 Receptors Influence the Activity of Vasopressin Neurons in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in Male Mice. *Endocrinology*. 2016;157(8):3167-80.
109. Steckelings UM, Kloet A de, Sumners C. Centrally Mediated Cardiovascular Actions of the Angiotensin II Type 2 Receptor. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2017;28(9):684-93.
110. Smith MT, Wyse BD, Edwards SR. Small molecule angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) antagonists as novel analgesics for neuropathic pain: comparative pharmacokinetics, radioligand binding, and efficacy in rats. *Pain Med Malden Mass*. mai 2013;14(5):692-705.
111. Sadik NA-H, Metwally NS, Shaker OG, Soliman MS, Mohamed AA, Abdelmoaty MM. Local renin-angiotensin system regulates the differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-producing cells through angiotensin type 2 receptor. *Biochimie*. juin 2017;137:132-8.
112. Wang L, Wang Y, Li XY, Leung PS. Angiotensin II Type 2 Receptor Activation With Compound 21 Augments Islet Function and Regeneration in Streptozotocin-Induced Neonatal Rats and Human Pancreatic Progenitor Cells. *Pancreas*. 2017;46(3):395-404.
113. Quiroga DT, Muñoz MC, Gil C, Pfeifer M, Toblli JE, Steckelings UM, et al. Chronic administration of the angiotensin type 2 receptor agonist C21 improves insulin sensitivity in C57BL/6 mice. *Physiol Rep*. 2018;6(16):e13824.
114. Bruce E, Shenoy V, Rathinasabapathy A, Espejo A, Horowitz A, Oswald A, et al. Selective activation of angiotensin AT₂ receptors attenuates progression of pulmonary hypertension and inhibits cardiopulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol*. mai 2015;172(9):2219-31.
115. Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D, Elia A, Marzano F, Gambino G, et al. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor System in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1204598.
116. Hattangady N, Olala L, Bollag WB, Rainey WE. Acute and Chronic Regulation of Aldosterone Production. *Mol Cell Endocrinol*. 24 mars 2012;350(2):151-62.
117. Lumbers ER. Angiotensin and aldosterone. *Regul Pept*. 30 avr 1999;80(3):91-100.
118. Amar L, Roqueplo A-PG, Hernigou A, Rossignol P, Plouin P-F. Hyperaldostéronisme primaire. [Internet]. 3 mai 2007 [cité 18 avr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/60786/resultatrecherche/6>
119. Chhor V, Cholley B. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. [Internet]. 5 mars 2018 [cité 18 avr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1201265/resultatrecherche/98>

120. Petrie MC, Hillier C, Morton JJ, McMurray JJ. Adrenomedullin selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion in humans. *J Hypertens.* janv 2000;18(1):61-4.
121. Wils J, Duparc C, Cailleux AF, Guiheneuf C, Boutelet I, Cherifi S, et al. Le système nerveux autonome stimule la sécrétion d'aldostérone par le biais de la substance P chez l'homme. [Internet]. 25 août 2018 [cité 18 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1239917/resultatrecherche/10>
122. Baudrand R, Pojoga L, Romero JR. Chapter 10 - Aldosterone's Mechanism of Action: Genomic and Nongenomic Signaling. In: Singh AK, Williams GH, éditeurs. *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 23 mai 2019]. p. 173-88. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128032473000106>
123. Ong GSY, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol.* 1 janv 2017;58(1):R33-57.
124. Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Mihailidou AS. Chapter 28 - Aldosterone/Mineralocorticoid Receptors and Their Renal Effects: Molecular Biology and Gene Regulation. In: Singh AK, Williams GH, éditeurs. *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 18 avr 2019]. p. 493-515. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128032473000295>
125. Mansley MK, Korbmacher C, Bertog M. Inhibitors of the proteasome stimulate the epithelial sodium channel (ENaC) through SGK1 and mimic the effect of aldosterone. *Pflugers Arch.* 2018;470(2):295-304.
126. Mills NJ, Sharma K, Haque M, Moore M, Teruyama R. Aldosterone Mediated Regulation of Epithelial Sodium Channel (ENaC) Subunits in the Rat Hypothalamus. *Neuroscience.* 15 2018;390:278-92.
127. Thomas W, McEaney V, Harvey BJ. Aldosterone-induced signalling and cation transport in the distal nephron. *Steroids.* 1 oct 2008;73(9):979-84.
128. Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. Non-genomic actions of aldosterone: From receptors and signals to membrane targets. *Mol Cell Endocrinol.* 24 mars 2012;350(2):223-34.
129. Valinsky WC, Touyz RM, Shrier A. Aldosterone, SGK1, and ion channels in the kidney. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 19 janv 2018;132(2):173-83.
130. de Seigneux S, Nielsen J, Olesen ETB, Dimke H, Kwon T-H, Frøkiaer J, et al. Long-term aldosterone treatment induces decreased apical but increased basolateral expression of AQP2 in CCD of rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* juill 2007;293(1):F87-99.
131. Hasler U, Mordasini D, Bianchi M, Vandewalle A, Féraillé E, Martin P-Y. Dual influence of aldosterone on AQP2 expression in cultured renal collecting duct principal cells. *J Biol Chem.* 13 juin 2003;278(24):21639-48.

132. Dussol B. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. [Internet]. 8 juin 2010 [cité 18 avr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/254106/resultatrecherche/15>
133. Queisser N, Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF- κ B activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases. *Free Radic Biol Med*. 15 juill 2012;53(2):314-27.
134. Sugiyama T, Yoshimoto T, Hirono Y, Suzuki N, Sakurada M, Tsuchiya K, et al. Aldosterone increases osteopontin gene expression in rat endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 14 oct 2005;336(1):163-7.
135. Lalevée N, Rebsamen MC, Barrère-Lemaire S, Perrier E, Nargeot J, Bénitah J-P, et al. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 1 août 2005;67(2):216-24.
136. Rossier MF, Lesouhaitier O, Perrier E, Bockhorn L, Chiappe A, Lalevée N. Aldosterone regulation of T-type calcium channels. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1 juin 2003;85(2):383-8.
137. Sugiyama T, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Gochou N, Hirono Y, Tateno T, et al. Aldosterone induces angiotensin converting enzyme gene expression via a JAK2-dependent pathway in rat endothelial cells. *Endocrinology*. sept 2005;146(9):3900-6.
138. Leopold JA, Dam A, Maron BA, Scribner AW, Liao R, Handy DE, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med*. févr 2007;13(2):189-97.
139. Toda N, Nakanishi S, Tanabe S. Aldosterone affects blood flow and vascular tone regulated by endothelium-derived NO: therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. févr 2013;168(3):519-33.
140. Jaffe IZ, Tintut Y, Newell BG, Demer LL, Mendelsohn ME. Mineralocorticoid receptor activation promotes vascular cell calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. avr 2007;27(4):799-805.
141. Sogawa Y, Nagasu H, Itano S, Kidokoro K, Taniguchi S, Takahashi M, et al. The eNOS-NO pathway attenuates kidney dysfunction via suppression of inflammasome activation in aldosterone-induced renal injury model mice. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203823.
142. Wendler A, Albrecht C, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. *Steroids*. 1 août 2012;77(10):1002-6.
143. Wehling M. Rapid actions of aldosterone revisited: Receptors in the limelight. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1 févr 2018;176:94-8.
144. De Giusti VC, Nolly MB, Yeves AM, Caldiz CI, Villa-Abrille MC, Chiappe de Cingolani GE, et al. Aldosterone stimulates the cardiac Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2011;58(5):912-9.

145. Mihailidou AS. Nongenomic actions of aldosterone: Physiological or pathophysiological role? *Steroids*. 1 avr 2006;71(4):277-80.
146. Kopf PG, Campbell WB. Endothelial Metabolism of Angiotensin II to Angiotensin III, not Angiotensin (1–7), Augments the Vasorelaxation Response in Adrenal Cortical Arteries. *Endocrinology*. déc 2013;154(12):4768-76.
147. Volpe M, Rubattu S. Angiotensinogen and Angiotensins. In: Huhtaniemi I, Martini L, éditeurs. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2019 [cité 4 juill 2019]. p. 483-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383660993>
148. van Esch JHM, Oosterveer CR, Batenburg WW, van Veghel R, Jan Danser AH. Effects of angiotensin II and its metabolites in the rat coronary vascular bed: is angiotensin III the preferred ligand of the angiotensin AT2 receptor? *Eur J Pharmacol*. 7 juill 2008;588(2-3):286-93.
149. Park BM, Oh Y-B, Gao S, Cha SA, Kang KP, Kim SH. Angiotensin III stimulates high stretch-induced ANP secretion via angiotensin type 2 receptor. *Peptides*. avr 2013;42:131-7.
150. Wang HX, Zhang QF, Zeng XJ, Wang W, Tang CS, Zhang LK. Effects of angiotensin III on protein, DNA, and collagen synthesis of neonatal cardiomyocytes and cardiac fibroblasts in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. déc 2010;15(4):393-402.
151. Huang BS, Ahmad M, White RA, Marc Y, Llorens-Cortes C, Leenen FHH. Inhibition of brain angiotensin III attenuates sympathetic hyperactivity and cardiac dysfunction in rats post-myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1 mars 2013;97(3):424-31.
152. Park BM, Gao S, Cha SA, Park BH, Kim SH. Cardioprotective effects of angiotensin III against ischemic injury via the AT2 receptor and KATP channels. *Physiol Rep*. nov 2013;1(6):e00151.
153. Kopf PG, Park S-K, Herrnreiter A, Krause C, Roques BP, Campbell WB. Obligatory Metabolism of Angiotensin II to Angiotensin III for Zona Glomerulosa Cell–Mediated Relaxations of Bovine Adrenal Cortical Arteries. *Endocrinology*. 27 oct 2017;159(1):238-47.
154. Oki K, Kopf PG, Campbell WB, Luis Lam M, Yamazaki T, Gomez-Sanchez CE, et al. Angiotensin II and III Metabolism and Effects on Steroid Production in the HAC15 Human Adrenocortical Cell Line. *Endocrinology*. janv 2013;154(1):214-21.
155. Zhuo JL, Li XC. Angiotensin III/AT2 Receptor/NHE3 Signaling Pathway in the Proximal Tubules of the Kidney: A Novel Natriuretic and Antihypertensive Mechanism in Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 07 2019;8(9):e012644.
156. Kim HW, Kim YO, Yoon SA, Han J-S, Chun H-B, Kim YS. Angiotensin III increases monocyte chemoattractant protein-1 expression in cultured human proximal tubular epithelial cells. *Korean J Intern Med*. janv 2016;31(1):116-24.

157. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III up-regulates genes involved in kidney damage in mesangial cells and renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int Suppl.* déc 1998;68:S41-45.
158. Reaux A, Fournie-Zaluski MC, David C, Zini S, Roques BP, Corvol P, et al. Aminopeptidase A inhibitors as potential central antihypertensive agents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 nov 1999;96(23):13415-20.
159. Kandalam U, Sarmiento N, Haspula D, Clark MA. Angiotensin III induces signal transducer and activator of transcription 3 and interleukin-6 mRNA levels in cultured rat astrocytes. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* déc 2015;16(4):758-67.
160. Kehoe PG, Hibbs E, Palmer LE, Miners JS. Angiotensin-III is Increased in Alzheimer's Disease in Association with Amyloid- β and Tau Pathology. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;58(1):203-14.
161. Nemoto W, Ogata Y, Nakagawasai O, Yaoita F, Tadano T, Tan-No K. Involvement of p38 MAPK activation mediated through AT1 receptors on spinal astrocytes and neurons in angiotensin II- and III-induced nociceptive behavior in mice. *Neuropharmacology.* déc 2015;99:221-31.
162. Chansel D, Czekalski S, Vandermeersch S, Ruffet E, Fournié-Zaluski M-C, Ardaillou R. Characterization of angiotensin IV-degrading enzymes and receptors on rat mesangial cells. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 1 oct 1998;275(4):F535-42.
163. Dupont AG, Yang R, Smolders I, Vanderheyden P. IRAP and AT1 receptor mediated effects of angiotensin IV. *J Intern Med.* 2009;265(3):401-3.
164. Chai SY, Fernando R, Peck G, Ye S-Y, Mendelsohn F a. O, Jenkins TA, et al. The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell Mol Life Sci CMLS.* nov 2004;61(21):2728-37.
165. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The Angiotensin IV System: Functional Implications. *Front Neuroendocrinol.* 1 janv 1995;16(1):23-52.
166. Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D, Sim P, Clune E, Mustafa T, et al. Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J Biol Chem.* 28 déc 2001;276(52):48623-6.
167. Benoist CC, Kawas LH, Zhu M, Tyson KA, Stillmaker L, Appleyard SM, et al. The Procognitive and Synaptogenic Effects of Angiotensin IV-Derived Peptides Are Dependent on Activation of the Hepatocyte Growth Factor/c-Met System. *J Pharmacol Exp Ther.* nov 2014;351(2):390-402.
168. Vanderheyden PML. From angiotensin IV binding site to AT4 receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 29 avr 2009;302(2):159-66.
169. Royea J, Zhang L, Tong X-K, Hamel E. Angiotensin IV Receptors Mediate the Cognitive and Cerebrovascular Benefits of Losartan in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 31 mai 2017;37(22):5562-73.

170. Gard PR. Cognitive-enhancing effects of angiotensin IV. *BMC Neurosci.* 3 déc 2008;9 Suppl 2:S15.
171. Lew RA, Mustafa T, Ye S, McDowall SG, Chai SY, Albiston AL. Angiotensin AT4 ligands are potent, competitive inhibitors of insulin regulated aminopeptidase (IRAP). *J Neurochem.* juill 2003;86(2):344-50.
172. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int J Mol Sci.* 15 mars 2018;19(3).
173. Kramár EA, Krishnan R, Harding JW, Wright JW. Role of nitric oxide in angiotensin IV-induced increases in cerebral blood flow. *Regul Pept.* 30 juin 1998;74(2-3):185-92.
174. Faure S, Chapot R, Tallet D, Javellaud J, Achard JM, Oudart N. Cerebroprotective effect of angiotensin IV in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT(4) receptors. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* sept 2006;57(3):329-42.
175. Wang Q-G, Xue X, Yang Y, Gong P-Y, Jiang T, Zhang Y-D. Angiotensin IV suppresses inflammation in the brains of rats with chronic cerebral hypoperfusion. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* sept 2018;19(3):1470320318799587.
176. Park BM, Cha SA, Lee SH, Kim SH. Angiotensin IV protects cardiac reperfusion injury by inhibiting apoptosis and inflammation via AT4R in rats. *Peptides.* 2016;79:66-74.
177. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Egido J. The Regulation of the Inflammatory Response Through Nuclear Factor- κ B Pathway by Angiotensin IV Extends the Role of the Renin Angiotensin System in Cardiovascular Diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 1 janv 2007;17(1):19-25.
178. Vinh A, Widdop RE, Chai SY, Gaspari TA. Angiotensin IV-evoked vasoprotection is conserved in advanced atheroma. *Atherosclerosis.* 1 sept 2008;200(1):37-44.
179. Chen S, Patel JM, Block ER. Angiotensin IV-mediated pulmonary artery vasorelaxation is due to endothelial intracellular calcium release. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* nov 2000;279(5):L849-856.
180. Patel JM, Martens JR, Li YD, Gelband CH, Raizada MK, Block ER. Angiotensin IV receptor-mediated activation of lung endothelial NOS is associated with vasorelaxation. *Am J Physiol.* 1998;275(6):L1061-1068.
181. Hamilton TA, Handa RK, Harding JW, Wright JW. A role for the angiotensin IV/AT4 system in mediating natriuresis in the rat. *Peptides.* 1 juin 2001;22(6):935-44.
182. Park BM, Cha SA, Han BR, Kim SH. Angiotensin IV stimulates high atrial stretch-induced ANP secretion via insulin regulated aminopeptidase. *Peptides.* janv 2015;63:30-7.
183. Li XC, Campbell DJ, Ohishi M, Yuan S, Zhuo JL. AT1 receptor-activated signaling mediates angiotensin IV-induced renal cortical vasoconstriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* mai 2006;290(5):F1024-1033.

184. Stragier B, De Bundel D, Sarre S, Smolders I, Vauquelin G, Dupont A, et al. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev.* sept 2008;13(3):321-37.
185. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 27 oct 2000;275(43):33238-43.
186. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, Rice G, Hooper NM. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallo-carboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol.* avr 2002;80(4):346-53.
187. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab TEM.* juin 2004;15(4):166-9.
188. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 juill 2003;100(14):8258-63.
189. Sampaio WO, Souza dos Santos RA, Faria-Silva R, da Mata Machado LT, Schifffrin EL, Touyz RM. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertens Dallas Tex* 1979. janv 2007;49(1):185-92.
190. Prasannarong M, Santos FR, Henriksen EJ. ANG-(1-7) reduces ANG II-induced insulin resistance by enhancing Akt phosphorylation via a Mas receptor-dependent mechanism in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 28 sept 2012;426(3):369-73.
191. Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int.* juin 2006;69(12):2212-8.
192. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 20 déc 2017;98(1):505-53.
193. Liang B, Wang X, Zhang N, Yang H, Bai R, Liu M, et al. Angiotensin-(1-7) Attenuates Angiotensin II-Induced ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 Expression via the MAS Receptor Through Suppression of P38 and NF- κ B Pathways in HUVECs. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2015;35(6):2472-82.
194. Bihl JC, Zhang C, Zhao Y, Xiao X, Ma X, Chen Y, et al. Angiotensin-(1-7) counteracts the effects of Ang II on vascular smooth muscle cells, vascular remodeling and hemorrhagic stroke: Role of the NF κ B inflammatory pathway. *Vascul Pharmacol.* oct 2015;73:115-23.
195. Morales MG, Abrigo J, Meneses C, Simon F, Cisternas F, Rivera JC, et al. The Ang-(1-7)/Mas-1 axis attenuates the expression and signalling of TGF- β 1 induced by AngII in mouse skeletal muscle. *Clin Sci Lond Engl* 1979. août 2014;127(4):251-64.

196. Verano-Braga T, Schwämmle V, Sylvester M, Passos-Silva DG, Peluso AAB, Etelvino GM, et al. Time-resolved quantitative phosphoproteomics: new insights into Angiotensin-(1-7) signaling networks in human endothelial cells. *J Proteome Res.* 1 juin 2012;11(6):3370-81.
197. Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, Sanchez-Ferrer CF, Heringer-Walther S, Sexton PM, et al. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation.* 12 avr 2005;111(14):1806-13.
198. Patel S, Hussain T. Dimerization of AT2 and Mas Receptors in Control of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 01 2018;20(5):41.
199. Cerrato BD, Carretero OA, Janic B, Grecco HE, Gironacci MM. Heteromerization Between the Bradykinin B2 Receptor and the Angiotensin-(1-7) Mas Receptor: Functional Consequences. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016;68(4):1039-48.
200. Cruz-Diaz N, Wilson BA, Pirro NT, Brosnihan KB, Marshall AC, Chappell MC. Identification of dipeptidyl peptidase 3 as the Angiotensin-(1-7) degrading peptidase in human HK-2 renal epithelial cells. *Peptides.* 2016;83:29-37.
201. Wilson BA, Marshall AC, Alzayadneh EM, Chappell MC. The ins and outs of angiotensin processing within the kidney. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1 sept 2014;307(5):R487-9.
202. Dilauro M, Burns KD. Angiotensin-(1-7) and its effects in the kidney. *ScientificWorldJournal.* 30 juin 2009;9:522-35.
203. Castelo-Branco RC, Leite-Dellova DCA, Fernandes FB, Malnic G, de Mello-Aires M. The effects of angiotensin-(1-7) on the exchanger NHE3 and on $[Ca^{2+}]_i$ in the proximal tubules of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 août 2017;313(2):F450-60.
204. Handa RK, Ferrario CM, Strandhoy JW. Renal actions of angiotensin-(1-7): in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 1 janv 1996;270(1):F141-7.
205. Bernardi S, Burns WC, Toffoli B, Pickering R, Sakoda M, Tsorotes D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates renal atrial natriuretic peptide through angiotensin-(1-7). *Clin Sci Lond Engl* 1979. juill 2012;123(1):29-37.
206. Magaldi AJ, Cesar KR, de Araújo M, Simões e Silva AC, Santos RAS. Angiotensin-(1-7) stimulates water transport in rat inner medullary collecting duct: evidence for involvement of vasopressin V2 receptors. *Pflugers Arch.* nov 2003;447(2):223-30.
207. Yousif MHM, Benter IF, Diz DI, Chappell MC. Angiotensin-(1-7)-dependent vasorelaxation of the renal artery exhibits unique angiotensin and bradykinin receptor selectivity. *Peptides.* 2017;90:10-6.
208. O'Neill J, Corbett A, Johns EJ. Dietary sodium intake modulates renal excretory responses to intrarenal angiotensin (1-7) administration in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* févr 2013;304(3):R260-266.

209. Dhaunsi GS, Yousif MHM, Akhtar S, Chappell MC, Diz DI, Benter IF. Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced attenuation in PPAR-gamma and catalase activities. *Eur J Pharmacol.* 25 juill 2010;638(1-3):108-14.
210. Giani JF, Muñoz MC, Pons RA, Cao G, Toblli JE, Turyn D, et al. Angiotensin-(1-7) reduces proteinuria and diminishes structural damage in renal tissue of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* janv 2011;300(1):F272-282.
211. Lu W, Kang J, Hu K, Tang S, Zhou X, Yu S, et al. Angiotensin-(1-7) relieved renal injury induced by chronic intermittent hypoxia in rats by reducing inflammation, oxidative stress and fibrosis. *Braz J Med Biol Res.* 9 janv 2017;50(1):e5594.
212. Ren T, He H, Yu X, Fan J, Tan J, Liu J. [Angiotensin-(1-7) inhibits hypoxia-induced renal tubular epithelial-to-mesenchymal transition in rats]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi Chin J Cell Mol Immunol.* juin 2013;29(6):593-6.
213. Gava E, Samad-Zadeh A, Zimpelmann J, Bahramifarid N, Kitten GT, Santos RA, et al. Angiotensin-(1-7) activates a tyrosine phosphatase and inhibits glucose-induced signalling in proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2009;24(6):1766-73.
214. Zhang K, Meng X, Li D, Yang J, Kong J, Hao P, et al. Angiotensin(1-7) attenuates the progression of streptozotocin-induced diabetic renal injury better than angiotensin receptor blockade. *Kidney Int.* févr 2015;87(2):359-69.
215. Benter IF, Yousif MHM, Dhaunsi GS, Kaur J, Chappell MC, Diz DI. Angiotensin-(1-7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol.* 2008;28(1):25-33.
216. Itcho K, Oki K, Kobuke K, Ohno H, Yoneda M, Hattori N. Angiotensin 1-7 suppresses angiotensin II mediated aldosterone production via JAK/STAT signaling inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:137-41.
217. Brosnihan KB, Li P, Tallant EA, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7): a novel vasodilator of the coronary circulation. *Biol Res.* 1998;31(3):227-34.
218. Wang J, He W, Guo L, Zhang Y, Li H, Han S, et al. The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. *Mol Med Rep.* août 2017;16(2):1973-81.
219. McCollum LT, Gallagher PE, Ann Tallant E. Angiotensin-(1-7) attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling associated with upregulation of dual-specificity phosphatase 1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 févr 2012;302(3):H801-810.
220. Pachauri P, Garabadu D, Goyal A, Upadhyay PK. Angiotensin (1-7) facilitates cardioprotection of ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion-challenged rat heart. *Mol Cell Biochem.* juin 2017;430(1-2):99-113.

221. Zhao W, Zhao T, Chen Y, Sun Y. Angiotensin 1-7 promotes cardiac angiogenesis following infarction. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(1):37-42.
222. Zhang X, Cheng H-J, Zhou P, Kitzman DW, Ferrario CM, Li W-M, et al. Cellular basis of angiotensin-(1-7)-induced augmentation of left ventricular functional performance in heart failure. *Int J Cardiol*. 1 juin 2017;236:405-12.
223. De Mello WC, Ferrario CM, Jessup JA. Beneficial versus harmful effects of Angiotensin (1-7) on impulse propagation and cardiac arrhythmias in the failing heart. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. juin 2007;8(2):74-80.
224. Shangguan W, Shi W, Li G, Wang Y, Li J, Wang X. Angiotensin-(1-7) attenuates atrial tachycardia-induced sympathetic nerve remodeling. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. sept 2017;18(3):1470320317729281.
225. Martins Lima A, Xavier CH, Ferreira AJ, Raizada MK, Wallukat G, Velloso EPP, et al. Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 oct 2013;305(7):H1057-1067.
226. Ueda S, Masumori-Maemoto S, Wada A, Ishii M, Brosnihan KB, Umemura S. Angiotensin(1-7) potentiates bradykinin-induced vasodilatation in man. *J Hypertens*. nov 2001;19(11):2001-9.
227. Xiao X, Zhang C, Ma X, Miao H, Wang J, Liu L, et al. Angiotensin-(1-7) counteracts angiotensin II-induced dysfunction in cerebral endothelial cells via modulating Nox2/ROS and PI3K/NO pathways. *Exp Cell Res*. 1 août 2015;336(1):58-65.
228. Sui Y-B, Chang J-R, Chen W-J, Zhao L, Zhang B-H, Yu Y-R, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular calcification in rats. *Peptides*. avr 2013;42:25-34.
229. Nehme A, Marcelo P, Nasser R, Kobeissy F, Bricca G, Zibara K. The kinetics of angiotensin-I metabolism in human carotid atheroma: An emerging role for angiotensin (1-7). *Vascul Pharmacol*. 2016;85:50-6.
230. Fraga-Silva RA, Savergnini SQ, Montecucco F, Nencioni A, Caffa I, Soncini D, et al. Treatment with Angiotensin-(1-7) reduces inflammation in carotid atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost*. 1 avr 2014;111(4):736-47.
231. Zhang Y-H, Zhang Y, Dong X-F, Hao Q-Q, Zhou X-M, Yu Q-T, et al. ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. avr 2015;64(3-4):253-60.
232. Zhang F, Li S, Song J, Liu J, Cui Y, Chen H. Angiotensin-(1-7) regulates angiotensin II-induced matrix metalloproteinase-8 in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1 juin 2017;261:90-8.

233. Yang G, Istas G, Höges S, Yakoub M, Hendgen-Cotta U, Rassaf T, et al. Angiotensin-(1-7)-induced Mas receptor activation attenuates atherosclerosis through a nitric oxide-dependent mechanism in apolipoproteinE-KO mice. *Pflugers Arch.* 2018;470(4):661-7.
234. de Souza-Neto FP, Carvalho Santuchi M, de Moraes e Silva M, Campagnole-Santos MJ, da Silva RF. Angiotensin-(1-7) and Alamandine on Experimental Models of Hypertension and Atherosclerosis. *Curr Hypertens Rep.* 14 mars 2018;20(2):17.
235. Hellner K, Walther T, Schubert M, Albrecht D. Angiotensin-(1-7) enhances LTP in the hippocampus through the G-protein-coupled receptor Mas. *Mol Cell Neurosci.* juill 2005;29(3):427-35.
236. Albrecht D. Angiotensin-(1-7)-induced plasticity changes in the lateral amygdala are mediated by COX-2 and NO. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* mars 2007;14(3):177-84.
237. Almeida-Santos AF, Kangussu LM, Moreira FA, Santos RAS, Aguiar DC, Campagnole-Santos MJ. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of angiotensin-(1-7) in hypertensive transgenic (mRen2)²⁷ rats. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 01 2016;130(14):1247-55.
238. Fontes MAP, Martins Lima A, Santos RAS dos. Brain angiotensin-(1-7)/Mas axis: A new target to reduce the cardiovascular risk to emotional stress. *Neuropeptides.* avr 2016;56:9-17.
239. Magalhães GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, Silva AR, Caliari MV, Prata LO, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol.* mai 2015;172(9):2330-42.
240. Meng Y, Yu C-H, Li W, Li T, Luo W, Huang S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis protects against lung fibrosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol.* avr 2014;50(4):723-36.
241. Gallagher PE, Tallant EA. Inhibition of human lung cancer cell growth by angiotensin-(1-7). *Carcinogenesis.* nov 2004;25(11):2045-52.
242. Ni L, Feng Y, Wan H, Ma Q, Fan L, Qian Y, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits the migration and invasion of A549 human lung adenocarcinoma cells through inactivation of the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways. *Oncol Rep.* mars 2012;27(3):783-90.
243. Cao X, Yang F, Shi T, Yuan M, Xin Z, Xie R, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis activates Akt signaling to ameliorate hepatic steatosis. *Sci Rep.* 17 févr 2016;6:21592.
244. Santos SHS, Andrade JMO, Fernandes LR, Sinisterra RDM, Sousa FB, Feltenberger JD, et al. Oral Angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF- κ B in rats fed with high-fat diet. *Peptides.* août 2013;46:47-52.

245. Li X, Huang M, Huang S, Zhang W, Ning Z, Meng Y. [Angiotensin (1-7) inhibits angiotensin II-stimulated expression of connective tissue growth factor mRNA in hepatic stellate cells]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol.* juin 2012;20(6):458-62.
246. Liu Y, Li B, Wang X, Li G, Shang R, Yang J, et al. Angiotensin-(1-7) Suppresses Hepatocellular Carcinoma Growth and Angiogenesis via Complex Interactions of Angiotensin II Type 1 Receptor, Angiotensin II Type 2 Receptor and Mas Receptor. *Mol Med Camb Mass.* 27 juill 2015;21:626-36.
247. Acuña MJ, Pessina P, Olguin H, Cabrera D, Vio CP, Bader M, et al. Restoration of muscle strength in dystrophic muscle by angiotensin-1-7 through inhibition of TGF- β signalling. *Hum Mol Genet.* 1 mars 2014;23(5):1237-49.
248. Morales MG, Olguín H, Di Capua G, Brandan E, Simon F, Cabello-Verrugio C. Endotoxin-induced skeletal muscle wasting is prevented by angiotensin-(1-7) through a p38 MAPK-dependent mechanism. *Clin Sci Lond Engl* 1979. sept 2015;129(6):461-76.
249. Sahr A, Wolke C, Maczewsky J, Krippeit-Drews P, Tetzner A, Drews G, et al. The Angiotensin-(1-7)/Mas Axis Improves Pancreatic β -Cell Function in Vitro and in Vivo. *Endocrinology.* déc 2016;157(12):4677-90.
250. Wang L, Liang J, Leung PS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas Axis Regulates the Development of Pancreatic Endocrine Cells in Mouse Embryos. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128216.
251. Yuan L, Li Y, Li G, Song Y, Gong X. Ang(1-7) treatment attenuates β -cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* déc 2013;36(11):931-7.
252. Yuan L, Lu C-L, Wang Y, Li Y, Li X-Y. Ang (1-7) protects islet endothelial cells from palmitate-induced apoptosis by AKT, eNOS, p38 MAPK, and JNK pathways. *J Diabetes Res.* 2014;2014:391476.
253. Wang Y, Wang J, Liu R, Qi H, Wen Y, Sun F, et al. Severe acute pancreatitis is associated with upregulation of the ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and promotes increased circulating angiotensin-(1-7). *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* oct 2012;12(5):451-7.
254. Muñoz MC, Giani JF, Burghi V, Mayer MA, Carranza A, Taira CA, et al. The Mas receptor mediates modulation of insulin signaling by angiotensin-(1-7). *Regul Pept.* 20 août 2012;177(1-3):1-11.
255. Graus-Nunes F, Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed Pharmacother.* 1 janv 2019;109:639-45.
256. Echeverría-Rodríguez O, Del Valle-Mondragón L, Hong E. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Peptides.* janv 2014;51:26-30.

257. Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, Erices R, Brosnihan KB, Joyner-Grantham J. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 31 juill 2009;7:79.
258. Neves LAA, Stovall K, Joyner J, Valdés G, Gallagher PE, Ferrario CM, et al. ACE2 and ANG-(1-7) in the rat uterus during early and late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. janv 2008;294(1):R151-161.
259. Khlestova GV, Romanov AY, Nizyaeva NV, Karapetyan AO, Baev OR, Ivanets TY. Dynamics of Renin, Angiotensin II, and Angiotensin (1-7) during Pregnancy and Predisposition to Hypertension-Associated Complications. *Bull Exp Biol Med*. août 2018;165(4):438-9.
260. Reis AB, Araújo FC, Pereira VM, Dos Reis AM, Santos RA, Reis FM. Angiotensin (1-7) and its receptor Mas are expressed in the human testis: implications for male infertility. *J Mol Histol*. févr 2010;41(1):75-80.
261. Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, Savergnini SQ, De Sousa FB, Montecucco F, da Silva D, et al. An oral formulation of angiotensin-(1-7) reverses corpus cavernosum damages induced by hypercholesterolemia. *J Sex Med*. oct 2013;10(10):2430-42.
262. Dominici FP, Burghi V, Muñoz MC, Giani JF. Modulation of the action of insulin by angiotensin-(1-7). *Clin Sci*. 1 mai 2014;126(9):613-30.
263. Danser A.H. Jan, Deinum Jaap. Renin, Prorenin and the Putative (Pro)renin Receptor. *Hypertension*. 1 nov 2005;46(5):1069-76.
264. Wang PH, Do YS, Macaulay L, Shinagawa T, Anderson PW, Baxter JD, et al. Identification of renal cathepsin B as a human prorenin-processing enzyme. *J Biol Chem*. 5 juill 1991;266(19):12633-8.
265. Nguyen G, Danser AHJ. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol*. 2008;93(5):557-63.
266. Jan Danser AH, Batenburg WW, van Esch JHM. Prorenin and the (pro)renin receptor— an update. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mai 2007;22(5):1288-92.
267. Quadri SS, Culver S, Siragy HM. Prorenin receptor mediates inflammation in renal ischemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. févr 2018;45(2):133-9.
268. Satofuka S. [Role of (pro)renin receptor in diabetic retinopathy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. nov 2011;115(11):1015-24.
269. Lazartigues E. A map and new directions for the (pro)renin receptor in the brain: focus on “A role of the (pro)renin receptor in neuronal cell differentiation”. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. août 2009;297(2):R248-9.
270. van den Heuvel M, Batenburg WW, Danser AHJ. Diabetic complications: a role for the prorenin-(pro)renin receptor-TGF-beta1 axis? *Mol Cell Endocrinol*. 29 avr 2009;302(2):213-8.

271. Uraoka M, Ikeda K, Nakagawa Y, Koide M, Akakabe Y, Nakano-Kurimoto R, et al. Prorenin induces ERK activation in endothelial cells to enhance neovascularization independently of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun*. 25 déc 2009;390(4):1202-7.
272. Hennrikus M, Gonzalez AA, Prieto MC. The prorenin receptor in the cardiovascular system and beyond. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 1 févr 2018;314(2):H139-45.
273. Peters J. The (pro)renin receptor and its interaction partners. *Pflugers Arch*. 2017;469(10):1245-56.
274. Danser A.H. Jan. (Pro)renin Receptor and Vacuolar H⁺-ATPase. *Hypertension*. 1 août 2009;54(2):219-21.
275. Yosypiv IV. Prorenin receptor in kidney development. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2017;32(3):383-92.
276. Quadri SS, Culver S, Ramkumar N, Kohan DE, Siragy HM. (Pro)Renin receptor mediates obesity-induced antinatriuresis and elevated blood pressure via upregulation of the renal epithelial sodium channel. *PloS One*. 2018;13(8):e0202419.
277. Narumi K, Sato E, Hirose T, Yamamoto T, Nakamichi T, Miyazaki M, et al. (Pro)renin receptor is involved in mesangial fibrosis and matrix expansion. *Sci Rep*. 08 2018;8(1):16.
278. Huang J, Matavelli LC, Siragy HM. Renal (pro)renin receptor contributes to development of diabetic kidney disease through transforming growth factor- β 1-connective tissue growth factor signalling cascade. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. avr 2011;38(4):215-21.
279. Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, Ichihara A, Nishiyama A. Possible involvement of the (pro)renin receptor-dependent system in the development of insulin resistance. *Front Biosci Sch Ed*. 1 juin 2011;3:1478-85.
280. Hirose T, Mori N, Totsune K, Morimoto R, Maejima T, Kawamura T, et al. Gene expression of (pro)renin receptor is upregulated in hearts and kidneys of rats with congestive heart failure. *Peptides*. déc 2009;30(12):2316-22.
281. Moilanen A-M, Rysä J, Serpi R, Mustonen E, Szabò Z, Aro J, et al. (Pro)renin Receptor Triggers Distinct Angiotensin II-Independent Extracellular Matrix Remodeling and Deterioration of Cardiac Function. *PLOS ONE*. 23 juill 2012;7(7):e41404.
282. Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Koto T, Shinoda H, Noda K, et al. Role of nonproteolytically activated prorenin in pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. janv 2007;48(1):422-9.
283. Satofuka S, Kanda A, Ishida S. Receptor-associated prorenin system in the pathogenesis of retinal diseases. *Front Biosci Sch Ed*. 1 juin 2012;4:1449-60.

284. Habiyakare B, Alsaadon H, Mathai ML, Hayes A, Zulli A. Reduction of angiotensin A and alamandine vasoactivity in the rabbit model of atherogenesis: differential effects of alamandine and Ang(1-7). *Int J Exp Pathol*. août 2014;95(4):290-5.
285. Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 20 juill 2016;17(7).
286. Yang R, Vanderheden P, Smolders I, Lukaszuk A, Tourwe D, Dupont AG. Pressor and renal effects of angiotensin A. *Int J Cardiol*. 1 oct 2009;137:S132.
287. Shen Y-H, Chen X-R, Yang C-X, Liu B-X, Li P. Alamandine injected into the paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic activation in spontaneously hypertensive rats. *Peptides*. 2018;103:98-102.
288. Lautner Roberto Queiroga, Villela Daniel C., Fraga-Silva Rodrigo A., Silva Neiva, Verano-Braga Thiago, Costa-Fraga Fabiana, et al. Discovery and Characterization of Alamandine. *Circ Res*. 12 avr 2013;112(8):1104-11.
289. Qaradakhi T, Apostolopoulos V, Zulli A. Angiotensin (1-7) and Alamandine: Similarities and differences. *Pharmacol Res*. 2016;111:820-6.
290. Jesus ICG de, Scalzo S, Alves F, Marques K, Rocha-Resende C, Bader M, et al. Alamandine acts via MrgD to induce AMPK/NO activation against ANG II hypertrophy in cardiomyocytes. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 14 févr 2018;314(6):C702-11.
291. Park BM, Phuong HTA, Yu L, Kim SH. Alamandine Protects the Heart Against Reperfusion Injury via the MrgD Receptor. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 25 sept 2018;82(10):2584-93.
292. de Souza-Neto FP, Silva M de ME, Santuchi M de C, de Alcântara-Leonídio TC, Motta-Santos D, Oliveira AC, et al. Alamandine attenuates arterial remodelling induced by transverse aortic constriction in mice. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 15 2019;133(5):629-43.
293. Liu C, Yang C-X, Chen X-R, Liu B-X, Li Y, Wang X-Z, et al. Alamandine attenuates hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats. *Amino Acids*. août 2018;50(8):1071-81.
294. Shinohara T, Harada M, Ogi K, Maruyama M, Fujii R, Tanaka H, et al. Identification of a G protein-coupled receptor specifically responsive to beta-alanine. *J Biol Chem*. 28 mai 2004;279(22):23559-64.
295. Tetzner A, Gebolys K, Meinert C, Klein S, Uhlich A, Trebicka J, et al. G-Protein-Coupled Receptor MrgD Is a Receptor for Angiotensin-(1-7) Involving Adenylyl Cyclase, cAMP, and Phosphokinase A. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016;68(1):185-94.
296. Zhang H, Wada J, Hida K, Tsuchiyama Y, Hiragushi K, Shikata K, et al. Collectrin, a Collecting Duct-specific Transmembrane Glycoprotein, Is a Novel Homolog of ACE2 and Is Developmentally Regulated in Embryonic Kidneys. *J Biol Chem*. 18 mai 2001;276(20):17132-9.

297. Malakauskas SM, Quan H, Fields TA, McCall SJ, Yu M-J, Kourany WM, et al. Aminoaciduria and altered renal expression of luminal amino acid transporters in mice lacking novel gene collectrin. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1 févr 2007;292(2):F533-44.
298. Danilczyk U, Sarao R, Remy C, Benabbas C, Stange G, Richter A, et al. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature*. déc 2006;444(7122):1088.
299. Zhang Y, Wada J, Yasuhara A, Iseda I, Eguchi J, Fukui K, et al. The role for HNF-1beta-targeted collectrin in maintenance of primary cilia and cell polarity in collecting duct cells. *PloS One*. 2 mai 2007;2(5):e414.
300. Yasuhara A, Wada J, Malakauskas SM, Zhang Y, Eguchi J, Nakatsuka A, et al. Collectrin is involved in the development of salt-sensitive hypertension by facilitating the membrane trafficking of apical membrane proteins via interaction with soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex. *Circulation*. 18 nov 2008;118(21):2146-55.
301. Fukui K, Yang Q, Cao Y, Takahashi N, Hatakeyama H, Wang H, et al. The HNF-1 target collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation. *Cell Metab*. déc 2005;2(6):373-84.
302. Chu P-L, Le TH. Role of collectrin, an ACE2 homologue, in blood pressure homeostasis. *Curr Hypertens Rep*. nov 2014;16(11):490.
303. Prosser HCG, Forster ME, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac chymase converts rat proAngiotensin-12 (PA12) to angiotensin II: effects of PA12 upon cardiac haemodynamics. *Cardiovasc Res*. 1 avr 2009;82(1):40-50.
304. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. *J Mol Med Berl Ger*. juin 2008;86(6):663-71.
305. Chan KH, Chen YH, Zhang Y, Wong YH, Dun NJ. Angiotensin-[1-12] interacts with angiotensin type I receptors. *Neuropharmacology*. juin 2014;81:267-73.
306. Reyes S, Varagic J, Ahmad S, VonCannon J, Kon ND, Wang H, et al. Novel Cardiac Intracrine Mechanisms Based on Ang-(1-12)/Chymase Axis Require a Revision of Therapeutic Approaches in Human Heart Disease. *Curr Hypertens Rep*. févr 2017;19(2):16.
307. Cummins PM. A new addition to the renin–angiotensin peptide family: proAngiotensin-12 (PA12). *Cardiovasc Res*. 1 avr 2009;82(1):7-8.
308. Chen Z, Tan F, Erdös EG, Deddish PA. Hydrolysis of Angiotensin Peptides by Human Angiotensin I-Converting Enzyme and the Resensitization of B2 Kinin Receptors. *Hypertension*. déc 2005;46(6):1368-73.
309. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2012;59(2):300-7.

310. Ocaranza MP, Moya J, Barrientos V, Alzamora R, Hevia D, Morales C, et al. Angiotensin-(1-9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis. *J Hypertens.* avr 2014;32(4):771-83.
311. Mendoza-Torres E, Riquelme JA, Vielma A, Sagredo AR, Gabrielli L, Bravo-Sagua R, et al. Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by angiotensin-(1-9) through an AT2R and Akt-dependent mechanism. *Pharmacol Res.* 2018;135:112-21.
312. Cha SA, Park BM, Kim SH. Angiotensin-(1-9) ameliorates pulmonary arterial hypertension via angiotensin type II receptor. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol.* juill 2018;22(4):447-56.
313. Gonzalez L, Novoa U, Moya J, Gabrielli L, Jalil JE, García L, et al. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension. *Biochem Pharmacol.* 2018;156:357-70.
314. Cha SA, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sci.* 5 déc 2013;93(24):934-40.
315. Yu L, Yuan K, Phuong HTA, Park BM, Kim SH. Angiotensin-(1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. *Peptides.* 2016;86:33-41.
316. Moraes PL, Kangussu LM, Silva LG da, Castro CH, Santos RAS, Ferreira AJ. Cardiovascular effects of small peptides of the renin angiotensin system. *Physiol Rep.* 2017;5(22):e13505.
317. Brar GS, Barrow BM, Watson M, Griesbach R, Choung E, Welch A, et al. Neprilysin Is Required for Angiotensin-(1-7)'s Ability to Enhance Insulin Secretion via Its Proteolytic Activity to Generate Angiotensin-(1-2). *Diabetes.* 2017;66(8):2201-12.
318. Dias J, Ferrão FM, Axelband F, Carmona AK, Lara LS, Vieyra A. ANG-(3-4) inhibits renal Na⁺-ATPase in hypertensive rats through a mechanism that involves dissociation of ANG II receptors, heterodimers, and PKA. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 12 févr 2014;306(8):F855-63.
319. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell W-LB, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, et al. A Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme. *Pharmacol Rev.* janv 2013;65(1):1-46.
320. Ruzicka M, Coletta E, White R, Davies R, Haddad H, Leenen FHH. Effects of ACE inhibitors on cardiac angiotensin II and aldosterone in humans: « Relevance of lipophilicity and affinity for ACE ». *Am J Hypertens.* nov 2010;23(11):1179-82.
321. Ramos-Nino M, Blumen S. Benefits of ACE Inhibitors in Diabetes. *Clin Med Ther.* 1 janv 2009;1.

322. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 3 avr 2018;71(13):1474-82.
323. Gonzalez-Villalobos RA, Satou R, Seth DM, Semprun-Prieto LC, Katsurada A, Kobori H, et al. Angiotensin-converting enzyme-derived angiotensin II formation during angiotensin II-induced hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2009;53(2):351-5.
324. Boemke W, Seeliger E, Rothermund L, Corea M, Pettker R, Mollenhauer G, et al. ACE inhibition prevents Na and water retention and MABP increase during reduction of renal perfusion pressure. *Am J Physiol.* sept 1995;269(3 Pt 2):R481-489.
325. Rogacz S, Hollenberg NK, Williams GH. Role of angiotensin II in the hormonal, renal, and electrolyte response to sodium restriction. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mars 1987;9(3):289-94.
326. Thavarajah S, Mansoor GA. Are clinical endpoint benefits of angiotensin converting enzyme inhibitors independent of their blood pressure effects? *Curr Hypertens Rep.* août 2002;4(4):290-7.
327. Tang J, Zhou Q, Wu C, Liang Q. Effects of perindopril on vascular wall and left ventricular hypertrophy in rats with experimental hypertension. *J Tongji Med Univ Tong Ji Yi Ke Xue Xue Bao.* 1998;18(2):78-82.
328. Yu M, Zheng Y, Sun H-X, Yu D-J. Inhibitory effects of enalaprilat on rat cardiac fibroblast proliferation via ROS/P38MAPK/TGF- β 1 signaling pathway. *Mol Basel Switz.* 6 mars 2012;17(3):2738-51.
329. Malfitano C, De Angelis K, Fernandes T, Wichi RB, Rosa K, Pazzino M, et al. Low-dose enalapril reduces angiotensin II and attenuates diabetic-induced cardiac and autonomic dysfunctions. *J Cardiovasc Pharmacol.* janv 2012;59(1):58-65.
330. Rugale C, Cordaillat M, Mimran A, Jover B. Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* déc 2005;6(3):154-60.
331. Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc Drugs Ther.* août 2010;24(4):331-9.
332. Gibbons GH. Vasculoprotective and cardioprotective mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibition: the homeostatic balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Cardiol.* nov 1997;20(11 Suppl 2):II-18-25.
333. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Preti P, Mugellini A, Corradi L, et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* oct 1998;32(4):616-20.

334. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Maffioli P, Lazzari P, Derosa G. Role of angiotensin II in plasma PAI-1 changes induced by imidapril or candesartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* déc 2011;34(12):1321-6.
335. Issiakhem M, Liu KL, Benzoni D. Effect of perindopril on renal medullary blood flow: comparison with other antihypertensive treatments. *J Cardiovasc Pharmacol.* mars 2008;51(3):280-5.
336. Zhu S, Liu Y, Wang L, Meng QH. Transforming growth factor-beta1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2008;23(9):2841-6.
337. Zoja C, Donadelli R, Corna D, Testa D, Facchinetti D, Maffi R, et al. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors in a chronic model of membranous nephropathy are solely due to the inhibition of angiotensin II: evidence based on comparative studies with a receptor antagonist. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* févr 1997;29(2):254-64.
338. Miyajima E, Shigemasa T, Yamada Y, Tochikubo O, Ishii M. Angiotensin II blunts, while an angiotensin-converting enzyme inhibitor augments, reflex sympathetic inhibition in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* oct 1999;26(10):797-802.
339. Stella A, Macchi A, Genovesi S, Centonza L, Zanchetti A. Angiotensin converting enzyme inhibition and renin release from the kidney. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens.* sept 1989;7(7):S21-25; discussion S25-26.
340. Becari C, Teixeira FR, Oliveira EB, Salgado MCO. Angiotensin-converting enzyme inhibition augments the expression of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* août 2011;301(2):H565-570.
341. Zhou X, Shang D, Zhang T, Li L, Zhou T, Lu W. Modeling of angiotensin II-angiotensin-(1-7) counterbalance in disease progression in spontaneously hypertensive rats treated with/without perindopril. *Pharmacol Res.* août 2012;66(2):177-84.
342. Heringer-Walther S, Batista EN null, Walther T, Khosla MC, Santos RA, Campagnole-Santos MJ. Baroreflex improvement in shr after ace inhibition involves angiotensin-(1-7). *Hypertens Dallas Tex 1979.* mai 2001;37(5):1309-14.
343. Simões e Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res.* 1 mai 2016;107:154-62.
344. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Pawlak D, Buczek W. Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin-(1-7). *Hypertens Dallas Tex 1979.* nov 2002;40(5):774-9.
345. Oh Y-B, Kim JH, Park BM, Park BH, Kim SH. Captopril intake decreases body weight gain via angiotensin-(1-7). *Peptides.* sept 2012;37(1):79-85.

346. Maia LG, Ramos MC, Fernandes L, de Carvalho MHC, Campagnole-Santos MJ, Souza dos Santos RA. Angiotensin-(1-7) antagonist A-779 attenuates the potentiation of bradykinin by captopril in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* mai 2004;43(5):685-91.
347. Izzo JL, Sica DA, Black HR. *Hypertension Primer.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 644 p.
348. Sivieri DO, Bispo-da-Silva LB, Oliveira EB, Resende AC, Salgado MCO. Potentiation of bradykinin effect by angiotensin-converting enzyme inhibition does not correlate with angiotensin-converting enzyme activity in the rat mesenteric arteries. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juill 2007;50(1):110-5.
349. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* oct 2016;16(5):309-21.
350. Tschöpe C, Gohlke P, Zhu YZ, Linz W, Schölkens B, Unger T. Antihypertensive and cardioprotective effects after angiotensin-converting enzyme inhibition: role of kinins. *J Card Fail.* juin 1997;3(2):133-48.
351. Liu X, Lukasova M, Zubakova R, Lewicka S, Hilgenfeldt U. Kallidin-like peptide mediates the cardioprotective effect of the ACE inhibitor captopril against ischaemic reperfusion injury of rat heart. *Br J Pharmacol.* juill 2006;148(6):825-32.
352. Raffai G, Khang G, Vanhoutte PM. Angiotensin-(1-7) augments endothelium-dependent relaxations of porcine coronary arteries to bradykinin by inhibiting angiotensin-converting enzyme 1. *J Cardiovasc Pharmacol.* mai 2014;63(5):453-60.
353. Sanchez de Miguel L, Neysari S, Jakob S, Petrimpol M, Butz N, Banfi A, et al. B2-kinin receptor plays a key role in B1-, angiotensin converting enzyme inhibitor-, and vascular endothelial growth factor-stimulated in vitro angiogenesis in the hypoxic mouse heart. *Cardiovasc Res.* 1 oct 2008;80(1):106-13.
354. Miura S-I, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* juin 2003;67(6):535-8.
355. Wollert KC, Drexler H. The kallikrein-kinin system in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Am J Cardiol.* 4 août 1997;80(3A):158A-161A.
356. Pretorius M, Rosenbaum D, Vaughan DE, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition increases human vascular tissue-type plasminogen activator release through endogenous bradykinin. *Circulation.* 4 févr 2003;107(4):579-85.
357. Fujii M, Wada A, Ohnishi M, Tsutamoto T, Matsumoto T, Yamamoto T, et al. Endogenous bradykinin suppresses myocardial fibrosis through the cardiac-generated endothelin system under chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* nov 2004;44 Suppl 1:S346-349.

358. Cruden NLM, Witherow FN, Webb DJ, Fox KAA, Newby DE. Bradykinin contributes to the systemic hemodynamic effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2004;24(6):1043-8.
359. Fujii M, Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Isono T, Kinoshita M. Bradykinin improves left ventricular diastolic function under long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 2002;39(5):952-7.
360. Shiuchi T, Cui T-X, Wu L, Nakagami H, Takeda-Matsubara Y, Iwai M, et al. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertens Dallas Tex* 1979. sept 2002;40(3):329-34.
361. Damas J, Garbacki N, Lefèbvre PJ. The kallikrein-kinin system, angiotensin converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Res Rev.* août 2004;20(4):288-97.
362. Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* janv 2012;21(1):92-6.
363. Pawluczyk IZA, Patel SR, Harris KPG. The role of bradykinin in the antifibrotic actions of perindoprilat on human mesangial cells. *Kidney Int.* avr 2004;65(4):1240-51.
364. MacLaughlin M, Monserrat AJ, Muller A, Matoso M, Amorena C. Role of kinins in the renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in experimental chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res.* 1998;21(5):329-34.
365. Mamenko M, Zaika O, Doris PA, Pochynyuk O. Salt-dependent inhibition of epithelial Na⁺ channel-mediated sodium reabsorption in the aldosterone-sensitive distal nephron by bradykinin. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2012;60(5):1234-41.
366. Tomita H, Sanford RB, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* avr 2012;81(8):733-44.
367. Tschöpe C, Seidl U, Reinecke A, Riester U, Graf K, Schultheiss HP, et al. Kinins are involved in the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Int Immunopharmacol.* mars 2003;3(3):335-44.
368. Regoli D, Gobeil F. Kallikrein-kinin system as the dominant mechanism to counteract hyperactive renin-angiotensin system. *Can J Physiol Pharmacol.* oct 2017;95(10):1117-24.
369. Kohno M, Yasunari K, Matsuura T, Kanayama Y, Takaori K, Murakawa K, et al. Effect of chronic treatment with angiotensin I converting enzyme inhibitors on circulating atrial natriuretic polypeptide in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987;9(2-3):693-6.
370. Clauss F, Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, Talha S, Zoll J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents myocardial infarction-induced increase in renal cortical cGMP and cAMP phosphodiesterase activities. *Fundam Clin Pharmacol.* août 2015;29(4):352-61.

371. Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, Liao T-D, Motivala A, Peterson EL, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action. *Circulation*. 18 oct 2005;112(16):2436-45.
372. Chan GCW, Yiu WH, Wu HJ, Wong DWL, Lin M, Huang XR, et al. N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline Alleviates Renal Fibrosis Induced by Unilateral Ureteric Obstruction in BALB/C Mice. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:283123.
373. Hypertension artérielle [Internet]. Santé Publique France. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle
374. Postel-Vinay N, Bobrie G. L'hypertension artérielle: ce qu'il faut savoir pour la surveiller et la traiter. Paris: Odile Jacob; 2012.
375. D'Alché E-P. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2008.
376. Duong R, Brion F, Lelong H, Yannoutsos A, Blacher J. Étude physiopathologique de l'hypertension artérielle essentielle. [Internet]. 10 août 2016 [cité 13 déc 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1073136/resultatrecherche/2>
377. Sato E, Wang AY, Satoh M, Nishikiori Y, Oba-Yabana I, Yoshida M, et al. Urinary Angiotensinogen Excretion Level Is Associated With Elevated Blood Pressure in the Normotensive General Population. *Am J Hypertens*. 07 2018;31(6):742-9.
378. Granger JP, Schnackenberg CG. Renal mechanisms of angiotensin II-induced hypertension. *Semin Nephrol*. sept 2000;20(5):417-25.
379. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 [cité 13 déc 2020];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003823.pub2/abstract>
380. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 [cité 13 déc 2020];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003822.pub2/abstract>
381. Jr JLI, Weir MR. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):667-75.
382. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 1999;353(9153):611-6.

383. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):583-92.
384. Recommandations Insuffisance cardiaque chronique [Internet]. VIDAL. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
385. Schnetzler B. Insuffisance cardiaque : nouvelles stratégies de traitement. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2001 [cité 30 nov 2020];3. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2349/21454>
386. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 23 mars 2002;324(7339):699-702.
387. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. juin 2016;10(3):162-71.
388. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):782-8.
389. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med*. juill 2013;125(4):154-68.
390. Recommandations Syndrome coronarien aigu ST+ (Infarctus du myocarde) [Internet]. VIDAL. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
391. Recommandations Post-infarctus [Internet]. VIDAL. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
392. Cogny J. Efficacité clinique des traitements anti-hypertenseurs : méta-analyse des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion et Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II et réalisation de fiches d'aide à la décision thérapeutique.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/d1237901-7db7-487c-82fd-225173ea7c2e>
393. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet Lond Engl*. 17 oct 1998;352(9136):1252-6.
394. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33 Suppl 1:S16-20; discussion S41-43.

395. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 25 févr 2014;63(7):650-8.
396. Ferrario CM, Mullick AE. Renin Angiotensin Aldosterone Inhibition in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Pharmacol Res*. nov 2017;125(Pt A):57-71.
397. Recommandations Accident ischémique transitoire [Internet]. VIDAL. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
398. Recommandations Infarctus cérébral [Internet]. VIDAL. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
399. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 12 mai 2003;163(9):1069-75.
400. Chalmers J, MacMahon S. Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. juin 2003;21(5):S9-14.
401. Unknown face of known drugs – what else can we expect from angiotensin converting enzyme inhibitors? *Eur J Pharmacol*. 15 févr 2017;797:9-19.
402. Recommandations Artériopathie des membres inférieurs [Internet]. VIDAL. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
403. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). *Ann Dermatol Vénéréologie*. févr 2007;134(2):199-206.
404. Barrons RW, Woods JA. The Roles of ACE Inhibitors in Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Am J Ther*. févr 2016;23(1):e7-15.
405. Khan SZ, Montross B, Rivero M, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML, et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers (ACEI/ARB) are Associated with Improved Limb Salvage after Infrapopliteal Interventions for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. févr 2020;63:275-86.
406. Cordeanu E-M, Stephan D. Bloqueurs du système rénine-angiotensine, quelles sont les preuves ? [Internet]. 10 mars 2019 [cité 13 déc 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1280607/resultatrecherche/4>
407. Kromer EP, Elsner D, Riegger GA. [Side effects of vasodilator therapy in heart failure: risk of hypotension with ACE inhibitors]. *Z Kardiol*. 1991;80 Suppl 2:11-5.
408. Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, Ferreira GC, Garcia WNP, Lacchini R, Garcia LV, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors enhance the hypotensive effects of propofol by increasing nitric oxide production. *Free Radic Biol Med*. 01 2018;115:10-7.

409. Moiseev VS, Tereshchenko SN, Aleksandriia LG, Kobalava ZD. [Hypotension followed the first dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with heart failure (a multicenter clinical trial)]. *Ter Arkh.* 2001;73(9):61-6.
410. Januszko-Giergielewicz B, Gromadziński L, Dudziak M, Dębska-Ślizień A. Orthostatic Hypotension in Asymptomatic Patients with Chronic Kidney Disease. *Med Kaunas Lith.* 20 avr 2019;55(4).
411. L'hypotension, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. *Passeportsante.net.* 2012 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypotension_pm
412. Sica DA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Side Effects—Physiologic and Non-Physiologic Considerations. *J Clin Hypertens.* 1 juill 2004;6(7):410-6.
413. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: « The Triple Whammy ». *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2015;35(2):197-206.
414. Ghazi P, Moffett BS, Cabrera AG. Hypotension as the etiology for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated acute kidney injury in pediatric patients. *Pediatr Cardiol.* juin 2014;35(5):767-70.
415. Scherpbier ND, de Grauw WJC, Wetzels JFM, Vervoort GMM. [Acute renal failure due to RAAS-inhibitors combined with dehydration]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1548.
416. Cruz CS, Cruz LS, Silva GR, Marcílio de Souza CA. Incidence and predictors of development of acute renal failure related to treatment of congestive heart failure with ACE inhibitors. *Nephron Clin Pract.* 2007;105(2):c77-83.
417. Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *QJM Mon J Assoc Physicians.* avr 2013;106(4):323-32.
418. Konopa J, Bullo B, Rutkowski B. [Life threatening drug-induced hyperkalemia--case report]. *Pol Arch Med Wewn.* mars 2006;115(3):238-42.
419. Ahuja TS, Freeman D, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol.* août 2000;20(4):268-72.
420. Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother.* févr 2000;34(2):176-9.
421. Bonnema SJ. [The combination of ACE inhibitor and thiazide may cause severe hyponatremia]. *Ugeskr Laeger.* 15 févr 1993;155(7):487-8.
422. Anaemia due to ACE inhibitors and losartan in patients with renal failure. *Prescrire Int.* déc 1999;8(44):179-80.

423. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. nov 2015;108(11):879-84.
424. Chisi JE, Briscoe CV, Ezan E, Genet R, Riches AC, Wdzieczak-Bakala J. Captopril inhibits in vitro and in vivo the proliferation of primitive haematopoietic cells induced into cell cycle by cytotoxic drug administration or irradiation but has no effect on myeloid leukaemia cell proliferation. *Br J Haematol*. juin 2000;109(3):563-70.
425. Brughts JJ, Arima H, Remme W, Bertrand M, Ferrari R, Fox K, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 20 oct 2014;176(3):718-23.
426. Catala Isabelle. Rare mais potentiellement fatal : l'angio-œdème bradykinique aux IEC [Internet]. Medscape. 2012 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3393777>
427. Mutolo D, Bongiani F, Evangelista S, Cinelli E, Pantaleo T. Effects of zofenopril and ramipril on cough reflex responses in anesthetized and awake rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. déc 2010;15(4):384-92.
428. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. juill 1996;15(1):72-8.
429. El-Hashim AZ, Amine SA. The role of substance P and bradykinin in the cough reflex and bronchoconstriction in guinea-pigs. *Eur J Pharmacol*. 18 avr 2005;513(1-2):125-33.
430. Agrawal N, Akella A, Deshpande SB. Captopril augments acetylcholine-induced bronchial smooth muscle contractions in vitro via kinin-dependent mechanisms. *Indian J Exp Biol*. juin 2016;54(6):365-9.
431. Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, Milani M, Ambrosioni E. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet Lond Engl*. 5 juill 1997;350(9070):15-8.
432. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:459-71.
433. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Xie Q, Liu Z, Zhang Z, et al. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2019;20(3):189-212.
434. Vegter S, de Jong-van den Berg LTW. Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect--angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2010;69(2):200-3.
435. Bhalla P, Singh NP, Ravi K. Attenuation of angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough by iron supplementation: role of nitric oxide. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. déc 2011;12(4):491-7.

436. Mooraki A, Jenabi A, Jabbari M, Zolfaghari MI, Javanmardi SZ, Mahmoudian M, et al. Noscipine suppresses angiotensin converting enzyme inhibitors-induced cough. *Nephrol Carlton Vic.* août 2005;10(4):348-50.
437. Ebrahimi SA, Saghaeian-Shahri T, Shafiei M, Rostami P, Mahmoudian M. Interaction of papaverine with the enalapril-induced cough in guinea pig. *Acta Physiol Hung.* mars 2006;93(1):71-8.
438. Trovato DA, Sousa JE de, Bruetman JE, Finn BC, Young P. [Symmetrical rib fractures associated with chronic cough. Report of one case]. *Rev Med Chil.* mars 2018;146(3):391-3.
439. Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, Nordang L, Islander G, Norling P, et al. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough. *Ann Pharmacother.* avr 2017;51(4):293-300.
440. Reichman ME, Wernecke M, Graham DJ, Liao J, Yap J, Chillarige Y, et al. Antihypertensive drug associated angioedema: effect modification by race/ethnicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2017;26(10):1190-6.
441. Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, Andrejak M, Massy ZA. Angio-oedèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). [Internet]. 5 juin 2007 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/62207/resultatrecherche/8>
442. Muller Y, Harr T. Traitement de l'angioedème à bradykinine non héréditaire d'origine médicamenteuse. *Rev Médicale Suisse.* 2016;12:11-2.
443. Abu-Hamdan DK, Desai H, Sondheimer J, Felicetta J, Mahajan S, McDonald F. Taste acuity and zinc metabolism in captopril-treated hypertensive male patients. *Am J Hypertens.* juill 1988;1(3 Pt 3):303S-308S.
444. Bai Y-J, Wang X-M, Han P, Yang Y-B, Tang Y, Wei Q, et al. [Influence of Renin-angiotensin System Blockage on Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* juill 2018;49(4):635-9.
445. Patel SS, Nakka S. Protective Effect of Perindopril on Tumor Progression and Angiogenesis in Animal Model of Breast Cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017;17(7):955-60.
446. Morris ZS, Saha S, Magnuson WJ, Morris BA, Borkenhagen JF, Ching A, et al. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Cancer.* 15 2016;122(16):2487-95.
447. Li X-Y, Sun J-F, Hu S-Q. The renin-angiotensin system blockers as adjunctive therapy for cancer: a meta-analysis of survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(6):1375-83.

448. Song T, Choi CH, Kim MK, Kim M-L, Yun BS, Seong SJ. The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2017;26(1):78-85.
449. Yoon C, Yang H-S, Jeon I, Chang Y, Park SM. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 4 oct 2011;183(14):E1073-1084.
450. Hicks BM, Fillion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ*. 24 2018;363:k4209.
451. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of Anaphylaxis Beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):73-82; quiz 2p following 83.
452. Beaudouin E, Morisset M, Kanny G, Moneret-Vautrin D-A. Angio-oedèmes iatrogènes : particularités cliniques. [Internet]. [cité 13 déc 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/47271/resultatrecherche/1>
453. Oedèmes angio neurotiques - Urgences-Online [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/oedemes-angio-neurotiques,126.html>
454. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. [Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema]. *Rev Med Interne*. avr 2013;34(4):209-13.
455. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol*. févr 1997;136(2):153-8.
456. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) - Grossesse [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15
457. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz A-K, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors - Treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertens*. juill 2018;13:65-71.
458. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):174-84.
459. Chevalier RL. Mechanisms of fetal and neonatal renal impairment by pharmacologic inhibition of angiotensin. *Curr Med Chem*. 2012;19(27):4572-80.

460. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2012;60(2):444-50.
461. Al Khaja KAJ, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AHH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens*. mars 2014;32(3):454-63.
462. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2017;5(3):610-5.
463. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy*. oct 2015;70(10):1196-200.
464. VIDAL - ENTRESTO 24 mg/26 mg cp pellic - Contre-indications [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/entresto-164457-contre-indications.htm>
465. Khosla S, Ahmed A, Siddiqui M, Trivedi A, Benatar D, Salem Y, et al. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bilateral renal artery stenosis following successful renal artery stent revascularization. *Am J Ther*. août 2006;13(4):306-8.
466. Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov*. 1 nov 2006;1:609-18.
467. Maurin A. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique d'antagonistes non peptidiques des récepteurs de l'angiotensine II. :252.
468. Miura S, Karnik SS, Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. mars 2011;12(1):1-7.
469. Lafont O. Implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'hypertension artérielle : intérêt des nouvelles thérapies, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [Internet]. [Université de Limoges]: Limoges; 2000 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-61832>
470. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. janv 2000;35(1 Pt 2):501-6.
471. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl*. 23 mars 2002;359(9311):1004-10.

472. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl*. 23 mars 2002;359(9311):995-1003.
473. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 19 juin 2004;363(9426):2022-31.
474. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 20 avr 2006;354(16):1685-97.
475. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):993-1004.
476. Dievart F, Villette C. L'étude ON TARGET: évaluation d'un ARA2 et de l'association d'un ARA2 et d'un IEC par rapport à un IEC seul. :11.
477. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 13 nov 2003;349(20):1893-906.
478. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet Lond Engl*. 6 mai 2000;355(9215):1582-7.
479. Netgen. Insuffisance cardiaque chronique : progrès et limites des nouvelles approches médicamenteuses en 2003 [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2439/23086>
480. Netgen. Traitement de l'hypertension et prévention de la néphropathie dans le diabète de type 2 [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2359/21593>
481. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S, et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2009;20(4):893-900.
482. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. juin 2005;36(6):1218-26.

483. Zankl AR, Ivandic B, Andrassy M, Volz HC, Krumsdorf U, Blessing E, et al. Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* déc 2010;99(12):787-94.
484. Salvador GL, Marmentini VM, Cosmo WR, Junior EL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality compared to angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(18):1914-24.
485. Dimou C, Antza C, Akrivos E, Doundoulakis I, Stabouli S, Haidich AB, et al. A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2019;33(3):188-201.
486. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2012;(4):CD003040.
487. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 4 nov 2004;351(19):1952-61.
488. Xu R, Sun S, Huo Y, Yun L, Huang S, Li G, et al. Effects of ACEIs Versus ARBs on Proteinuria or Albuminuria in Primary Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore).* sept 2015;94(39):e1560.
489. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):e156-66.
490. Bobrie G, Chedid A, Rossignol P, Plouin PF. Adaptation du traitement IEC et ARA2 chez l'insuffisant cardiaque en fonction de la créatininémie et de la kaliémie. 2006;6.
491. Strassen U, Bas M, Hoffmann TK, Knopf A, Greve J. Treatment of angiotensin receptor blocker-induced angioedema: A case series. *The Laryngoscope.* juill 2015;125(7):1619-23.
492. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle - Communiqué [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Deremboursement-des-specialites-a-base-d-olmesartan-dans-le-traitement-de-l-hypertension-artérielle-Communiqué>
493. Zhao Y-T, Li P-Y, Zhang J-Q, Wang L, Yi Z. Angiotensin II Receptor Blockers and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* mai 2016;95(18):e3600.
494. Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 août 2014;(8):CD009096.

495. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(10):1921-32.
496. Ménard J, Chatellier G, Azizi M. Do we need angiotensin II antagonists to treat hypertensive patients? *J Hum Hypertens.* sept 1997;11 Suppl 2:S1-7.
497. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 1 août 2012;12(4):263-77.
498. Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, von Buchwald C, Homøe P, Hallas J. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors - a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med.* 2019;285(5):553-61.
499. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz A-K, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* août 2018;107(8):679-87.
500. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* août 2011;31(6):465-72.
501. Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, Lane DA, Lip GYH, Beevers DG. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies. *J Hypertens.* févr 2011;29(2):396-9.
502. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* janv 2006;82(1):23-8.
503. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* févr 2005;73(2):123-30.
504. Sheen SS, Park RW, Yoon D, Shin G-T, Kim H, Park I-W. The Model for End-stage Liver Disease score is potentially a useful predictor of hyperkalemia occurrence among hospitalized angiotensin receptor blocker users. *J Clin Pharm Ther.* févr 2015;40(1):48-54.
505. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Valsartan [Internet]. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0#paragraphe_145967](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0#paragraphe_145967)
506. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan - Point d'Information [Internet]. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-de-lots-de-medicaments-a-base-d-irbesartan-Point-d-Information>

507. angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review_fr.pdf [Internet]. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review_fr.pdf
508. Vaidyanathan S, Jarugula V, Dieterich H, Howard D, Dole W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Aliskiren. *Clin Pharmacokinet*. 1 févr 2008;47:515-31.
509. Arrêt de commercialisation de RASILEZ et RASILEZ HCT [Internet]. VIDAL. [cité 14 févr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22218/hta_arret_de_commercialisation_de_rasilez_et_rasilez_hct/
510. Vaduganathan M, Cheema B, Cleveland E, Sankar K, Subacius H, Fonarow GC, et al. Plasma renin activity, response to aliskiren, and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):677-86.
511. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski JM. L'aliskiren (Rasilez®), inhibiteur direct de la rénine. *Rev Med Liege*. :6.
512. Spécialités d'aliskiren : déremboursement de RASILEZ et RASILEZ HCT à l'automne [Internet]. VIDAL. [cité 14 févr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21185/specialites_d_aliskiren_deremboursement_de_rasilez_et_rasilez_hct_a_l_automne/
513. Ito S, Kagawa T, Saiki T, Shimizu K, Kuroda S, Sano Y, et al. Efficacy and Safety of Imarikiren in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria: A Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 mars 2019;14(3):354-63.
514. Dittrich S, Graf E, Trollmann R, Neudorf U, Schara U, Heilmann A, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β -blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis*. 10 2019;14(1):105.
515. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux J-Y, Vaksman G, Bécane H-M. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 2005;45(6):855-7.
516. Meyers TA, Heitzman JA, Krebsbach AM, Aufdembrink LM, Hughes R, Bartolomucci A, et al. Acute AT1R blockade prevents isoproterenol-induced injury in mdx hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;128:51-61.
517. Ghanizadeh A. Captopril as a novel possible treatment for children with ADHD and elevated lead level, a hypothesis. *Environ Res*. nov 2011;111(8):1330-1.

518. Porter AJ, Pillidge K, Grabowska EM, Stanford SC. The angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, prevents the hyperactivity and impulsivity of neurokinin-1 receptor gene « knockout » mice: sex differences and implications for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2015;25(4):512-21.
519. Perez-Lloret S, Otero-Losada M, Toblli JE, Capani F. Renin-angiotensin system as a potential target for new therapeutic approaches in Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* oct 2017;26(10):1163-73.
520. Zhuang S, Wang H-F, Wang X, Li J, Xing C-M. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* nov 2016;33:32-8.
521. Nade VS, Kawale LA, Valte KD, Shendye NV. Cognitive enhancing effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on learning and memory. *Indian J Pharmacol.* juin 2015;47(3):263-9.
522. Stuhec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2017;46:1-15.
523. Saavedra JM. Evidence to Consider Angiotensin II Receptor Blockers for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* mars 2016;36(2):259-79.
524. Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, Seifan A. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep.* 12 sept 2019;23(11):85.
525. Fehér G, Pusch G. [Role of antihypertensive drugs in the treatment of migraine]. *Orv Hetil.* 1 févr 2015;156(5):179-85.
526. Vian J, Pereira C, Chavarria V, Köhler C, Stubbs B, Quevedo J, et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med.* 01 2017;15(1):144.
527. Brownstein DJ, Salagre E, Köhler C, Stubbs B, Vian J, Pereira C, et al. Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018;52(1):24-38.
528. Khoury NM, Marvar PJ, Gillespie CF, Wingo A, Schwartz A, Bradley B, et al. The renin-angiotensin pathway in posttraumatic stress disorder: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are associated with fewer traumatic stress symptoms. *J Clin Psychiatry.* juin 2012;73(6):849-55.
529. Boal AH, Smith DJ, McCallum L, Muir S, Touyz RM, Dominiczak AF, et al. Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2016;68(5):1132-8.

530. Barone M, Viggiani MT, Losurdo G, Principi M, Leo AD. Systematic review: Renin-angiotensin system inhibitors in chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 28 mai 2019;25(20):2524-38.
531. Asgharzadeh F, Hashemzahi M, Moradi-Marjaneh R, Hassanian SM, Ferns GA, Khazaei M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers as therapeutic options in the treatment of renal cancer: A meta-analysis. *Life Sci*. 1 févr 2020;242:117181.
532. Mao Y, Xu X, Wang X, Zheng X, Xie L. Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer? *Oncotarget*. 9 févr 2016;7(6):6765-73.
533. Miao L, Chen W, Zhou L, Wan H, Gao B, Feng Y. Impact of Angiotensin I-converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type-1 Receptor Blockers on Survival of Patients with NSCLC. *Sci Rep*. 17 févr 2016;6:21359.
534. Ren L, Colafella KMM, Bovée DM, Uijl E, Danser AHJ. Targeting angiotensinogen with RNA-based therapeutics. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. mars 2020;29(2):180-9.
535. Mullick AE, Yeh ST, Graham MJ, Engelhardt JA, Prakash TP, Crooke RM. Blood Pressure Lowering and Safety Improvements With Liver Angiotensinogen Inhibition in Models of Hypertension and Kidney Injury. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2017;70(3):566-76.
536. Keck M, Hmazzou R, Llorens-Cortes C. Orally Active Aminopeptidase A Inhibitor Prodrugs: Current State and Future Directions. *Curr Hypertens Rep*. 21 2019;21(7):50.
537. Marc Y, Boitard SE, Balavoine F, Azizi M, Llorens-Cortes C. Targeting Brain Aminopeptidase A: A New Strategy for the Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Can J Cardiol*. mai 2020;36(5):721-31.
538. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbrandes S, Dittrich HC, et al. Efficacy and Safety of Firibastat, A First-in-Class Brain Aminopeptidase A Inhibitor, in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins. *Circulation*. 09 2019;140(2):138-46.
539. Oparil Suzanne, Schmieder Roland E. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 13 mars 2015;116(6):1074-95.
540. Eldahshan W, Ishrat T, Pillai B, Sayed MA, Alwhaibi A, Fouda AY, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation with compound 21 improves neurological function after stroke in female rats: a pilot study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 01 2019;316(5):H1192-201.
541. Nag S, Patel S, Mani S, Hussain T. Role of angiotensin type 2 receptor in improving lipid metabolism and preventing adiposity. *Mol Cell Biochem*. nov 2019;461(1-2):195-204.
542. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *The Lancet*. 8 mars 2008;371(9615):821-7.

543. Kong J, Han L, Su H, Hu Y, Huang X, Lou Y. Riliguistilide Attenuated Renal Injury by the Blockade of Renin. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;50(2):654-67.
544. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 23 avr 2020;382(17):1653-9.
545. de Fréminville J-B, Azizi M. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine au cours de la COVID-19 : protecteurs ou dangereux ? *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* oct 2020;2020(291):20-4.
546. Patoulias D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Kalogirou M-S, Doumas M. Renin-Angiotensin System Inhibitors and COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence for Significant Geographical Disparities. *Curr Hypertens Rep.* 10 2020;22(11):90.
547. Megaly M, Glogoza M. Renin-angiotensin system antagonists are associated with lower mortality in hypertensive patients with COVID-19. *Scott Med J.* nov 2020;65(4):123-6.
548. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19. 24 mars 2020 [cité 26 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>
549. Mertes P, Floccard B, Javaud N, Goichot B. Prise en charge de l'œdème angioneurotique. :27.
550. Bouillet L. Angioœdèmes bradykiniques héréditaires et acquis. [Internet]. 29 sept 2020 [cité 13 déc 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1392141>
551. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):28-39.
552. Colman RW. Role of the light chain of high molecular weight kininogen in adhesion, cell-associated proteolysis and angiogenesis. *Biol Chem.* janv 2001;382(1):65-70.
553. Guo YL, Wang S, Colman RW. Kininostatin, an angiogenic inhibitor, inhibits proliferation and induces apoptosis of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* sept 2001;21(9):1427-33.
554. Zhang J-C, Donate F, Qi X, Ziats NP, Juarez JC, Mazar AP, et al. The antiangiogenic activity of cleaved high molecular weight kininogen is mediated through binding to endothelial cell tropomyosin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 sept 2002;99(19):12224-9.
555. Dai J, Zhu X, Yoder MC, Wu Y, Colman RW. Cleaved high-molecular-weight kininogen accelerates the onset of endothelial progenitor cell senescence by induction of reactive oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 2011;31(4):883-9.

556. Chavakis T, Boeckel N, Santoso S, Voss R, Isordia-Salas I, Pixley RA, et al. Inhibition of platelet adhesion and aggregation by a defined region (Gly-486-Lys-502) of high molecular weight kininogen. *J Biol Chem*. 28 juin 2002;277(26):23157-64.
557. Kawasaki M, Maeda T, Hanasawa K, Ohkubo I, Tani T. Effect of His-Gly-Lys motif derived from domain 5 of high molecular weight kininogen on suppression of cancer metastasis both in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 5 déc 2003;278(49):49301-7.
558. Rebuck JW. The skin window as a monitor of leukocytic functions in contact activation factor deficiencies in man. *Am J Clin Pathol*. avr 1983;79(4):405-13.
559. Gabra BH, Couture R, Sirois P. Dualité fonctionnelle des récepteurs des kinines en physiopathologie. *médecine/sciences*. nov 2003;19(11):1101-10.
560. Charignon D. Phénotypes biologiques de l'angioedème à kinine [Internet] [phdthesis]. Université de Grenoble; 2014 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01558861>
561. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Factor XII-independent cleavage of high-molecular-weight kininogen by prekallikrein and inhibition by C1 inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2009;124(1):143-9.
562. Björkqvist J, Jämsä A, Renné T. Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme. *Thromb Haemost*. sept 2013;110(3):399-407.
563. Caubet J-C, Hauser C, Vermeulen C. «Vrais» et «faux» angioedèmes. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2003 [cité 13 déc 2020];1. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2433/22930>
564. Petitpierre S, Bart PA, Leimgruber A, Spertini F. Multiples étiologies de l'angioedème. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4:1030-8.
565. Defendi F, Charignon D, Drouet C, Ponard D. Bradykinine et angioedème. [Internet]. 4 déc 2014 [cité 29 févr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/942869/resultatrecherche/7>
566. Cyr M, Lepage Y, Blais C, Gervais N, Cugno M, Rouleau JL, et al. Bradykinin and des-Arg(9)-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. juill 2001;281(1):H275-283.
567. Hasan AAK, Warnock M, Nieman M, Srikanth S, Mahdi F, Krishnan R, et al. Mechanisms of Arg-Pro-Pro-Gly-Phe inhibition of thrombin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. juill 2003;285(1):H183-193.
568. Kakoki M, Smithies O. The kallikrein-kinin system in health and in diseases of the kidney. *Kidney Int*. 2 mai 2009;75(10):1019-30.
569. Anton EL, Fernandes D, Assreuy J, da Silva-Santos JE. Bradykinin increases BP in endotoxemic rat: functional and biochemical evidence of angiotensin II AT1 /bradykinin B2 receptor heterodimerization. *Br J Pharmacol*. 2019;176(14):2608-26.

570. Abadir PM, Periasamy A, Carey RM, Siragy HM. Angiotensin II type 2 receptor-bradykinin B2 receptor functional heterodimerization. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2006;48(2):316-22.
571. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, et al. New topics in bradykinin research. *Allergy*. 2011;66(11):1397-406.
572. de Graeff PA, van Gilst WH. The effect of bradykinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. *Agents Actions Suppl*. 1992;38 (Pt 3):110-8.
573. Arterial and venous adaptations to short-term handgrip exercise training [Internet]. ResearchGate. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/265757584_ARTERIAL_AND_VENOUS_ADAPTATIONS_TO_SHORT-TERM_HANDGRIP_EXERCISE_TRAINING
574. Rhaleb N-E, Yang X-P, Carretero OA. The Kallikrein-Kinin System as a Regulator of Cardiovascular and Renal Function. *Compr Physiol*. avr 2011;1(2):971-93.
575. Sriramula S, Lazartigues E. Kinin B1 Receptor Promotes Neurogenic Hypertension Through Activation of Centrally Mediated Mechanisms. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017;70(6):1122-31.
576. Chao J, Chao L. Kallikrein-kinin in stroke, cardiovascular and renal disease. *Exp Physiol*. 2005;90(3):291-8.
577. Holte HR, Bjørnstad-Ostensen A, Berg T. The role of endogenous bradykinin in blood pressure homeostasis in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. août 1996;118(8):1925.
578. Loro JF, Zhang J, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. Positive chronotropic activity of bradykinin in the pithed normotensive rat. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(1):77-81.
579. Montague D, Rosas R, Bohr DF. Bradykinin : vascular relaxant, cardiac stimulant. *Science*. 6 sept 1963;141(3584):907-8.
580. Messadi-Laribi E, Griol-Charhbil V, Gaies E, Vincent MP, Heudes D, Meneton P, et al. Cardioprotection and kallikrein-kinin system in acute myocardial ischaemia in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. avr 2008;35(4):489-93.
581. Sharma R, Randhawa PK, Singh N, Jaggi AS. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 5 déc 2015;768:58-70.
582. Qu Z, Xu H, Tian Y. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and bradykinin peptides in rats with myocardial infarction. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3410-7.
583. Brown NJ, Gainer JV, Murphey LJ, Vaughan DE. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release from human forearm vasculature through B(2) receptor-dependent, NO synthase-independent, and cyclooxygenase-independent pathway. *Circulation*. 31 oct 2000;102(18):2190-6.

584. McLean PG, Perretti M, Ahluwalia A. Inducible expression of the kinin B1 receptor in the endotoxemic heart: mechanisms of des-Arg9bradykinin-induced coronary vasodilation. *Br J Pharmacol.* sept 1999;128(2):275-82.
585. Moniwa N, Agata J, Hagiwara M, Ura N, Shimamoto K. The role of bradykinin B1 receptor on cardiac remodeling in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR-SP). *Biol Chem.* févr 2006;387(2):203-9.
586. Xu J, Carretero OA, Shesely EG, Rhaleb N-E, Yang JJ, Bader M, et al. The kinin B1 receptor contributes to the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in mice. *Exp Physiol.* mars 2009;94(3):322-9.
587. Zhang D-D, Gao Z-X, Vio CP, Xiao Y, Wu P, Zhang H, et al. Bradykinin Stimulates Renal Na⁺ and K⁺ Excretion by Inhibiting the K⁺ Channel (Kir4.1) in the Distal Convolved Tubule. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2018;72(2):361-9.
588. Mamenko M, Zaika O, Boukelmoune N, Madden E, Pochynyuk O. Control of ENaC-mediated sodium reabsorption in the distal nephron by Bradykinin. *Vitam Horm.* 2015;98:137-54.
589. Itoh K, Izumi Y, Inoue T, Inoue H, Nakayama Y, Uematsu T, et al. Expression of three isoforms of Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2) in the kidney and regulation by dehydration. *Biochem Biophys Res Commun.* 24 oct 2014;453(3):356-61.
590. Líbano-Soares JD, Gomes-Quintana E, Melo HK, Queiroz-Madeira EP, Roubach RG, Lopes AG, et al. B2 receptor-mediated dual effect of bradykinin on proximal tubule Na⁺ -ATPase: sequential activation of the phosphoinositide-specific phospholipase C β /protein kinase C and Ca²⁺ -independent phospholipase A2 pathways. *Biochim Biophys Acta.* mai 2008;1778(5):1316-23.
591. Gkika D, Topala CN, Chang Q, Picard N, Thébault S, Houillier P, et al. Tissue kallikrein stimulates Ca(2+) reabsorption via PKC-dependent plasma membrane accumulation of TRPV5. *EMBO J.* 18 oct 2006;25(20):4707-16.
592. Tamma G, Carosino M, Svelto M, Valenti G. Bradykinin signaling counteracts cAMP-elicited aquaporin 2 translocation in renal cells. *J Am Soc Nephrol JASN.* oct 2005;16(10):2881-9.
593. Gomez SI, Strick DM, Romero JC. Role of nitric oxide and prostaglandin in the maintenance of cortical and renal medullary blood flow. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* févr 2008;41(2):170-5.
594. Ren Y, Garvin JL, Falck JR, Renduchintala KV, Carretero OA. Glomerular autacoids stimulated by bradykinin regulate efferent arteriole tone. *Kidney Int.* mars 2003;63(3):987-93.
595. Liu CY, Zhou LL, Cheng Q, Jiang SN, Sheng J, Sun JD, et al. Effect of bradykinin on renal mesangial cell proliferation and extracellular matrix secretion. *Genet Mol Res GMR.* 21 janv 2014;13(1):490-8.

596. Kwak S-J, Paeng J, Kim DH, Lee SH, Nam B-Y, Kang HY, et al. Local kallikrein-kinin system is involved in podocyte apoptosis under diabetic conditions. *Apoptosis Int J Program Cell Death*. mai 2011;16(5):478-90.
597. Riad A, Zhuo JL, Schultheiss HP, Tschöpe C. The role of the renal kallikrein-kinin system in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. janv 2007;16(1):22-6.
598. Wheelock KM, Cai J, Looker HC, Merchant ML, Nelson RG, Fufaa GD, et al. Plasma bradykinin and early diabetic nephropathy lesions in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180964.
599. Pereira RL, Buscariollo BN, Corrêa-Costa M, Semedo P, Oliveira CD, Reis VO, et al. Bradykinin receptor 1 activation exacerbates experimental focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. juin 2011;79(11):1217-27.
600. Scharfstein J, Ramos PIP, Barral-Netto M. G Protein-Coupled Kinin Receptors and Immunity Against Pathogens. *Adv Immunol*. 2017;136:29-84.
601. Motoshima H, Araki E, Nishiyama T, Taguchi T, Kaneko K, Hirashima Y, et al. Bradykinin enhances insulin receptor tyrosine kinase in 32D cells reconstituted with bradykinin and insulin signaling pathways. *Diabetes Res Clin Pract*. juin 2000;48(3):155-70.
602. Barros CC, Haro A, Russo FJ, Schadock I, Almeida SS, Reis FC, et al. Bradykinin inhibits hepatic gluconeogenesis in obese mice. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. oct 2012;92(10):1419-27.
603. Campbell DJ, Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Cooper ME, Skinner SL. Increased bradykinin and « normal » angiotensin peptide levels in diabetic Sprague-Dawley and transgenic (mRen-2)27 rats. *Kidney Int*. juill 1999;56(1):211-21.
604. Gregnani MF, Hungaro TG, Martins-Silva L, Bader M, Araujo RC. Bradykinin B2 Receptor Signaling Increases Glucose Uptake and Oxidation: Evidence and Open Questions. *Front Pharmacol*. 2020;11:1162.
605. Bujalska M, Makulska-Nowak H. Bradykinin receptors antagonists and nitric oxide synthase inhibitors in vincristine and streptozotocin induced hyperalgesia in chemotherapy and diabetic neuropathy rat model. *Neuro Endocrinol Lett*. mars 2009;30(1):144-52.
606. Gabra BH, Sirois P. Role of bradykinin B(1) receptors in diabetes-induced hyperalgesia in streptozotocin-treated mice. *Eur J Pharmacol*. 20 déc 2002;457(2-3):115-24.
607. Abdouh M, Talbot S, Couture R, Hasséssian HM. Retinal plasma extravasation in streptozotocin-diabetic rats mediated by kinin B(1) and B(2) receptors. *Br J Pharmacol*. mai 2008;154(1):136-43.
608. Brown DA, Passmore GM. Some new insights into the molecular mechanisms of pain perception. *J Clin Invest*. 3 mai 2010;120(5):1380-3.

609. Talbot S, Chahmi E, Dias JP, Couture R. Key role for spinal dorsal horn microglial kinin B1 receptor in early diabetic pain neuropathy. *J Neuroinflammation*. 29 juin 2010;7(1):36.
610. Ferreira J, Beirith A, Mori MAS, Araújo RC, Bader M, Pesquero JB, et al. Reduced nerve injury-induced neuropathic pain in kinin B1 receptor knock-out mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2 mars 2005;25(9):2405-12.
611. Negraes PD, Trujillo CA, Pillat MM, Teng YD, Ulrich H. Roles of Kinins in the Nervous System. *Cell Transplant*. 1 avr 2015;24(4):613-23.
612. Bicca MA, Costa R, Loch-Neckel G, Figueiredo CP, Medeiros R, Calixto JB. B₂ receptor blockage prevents A β -induced cognitive impairment by neuroinflammation inhibition. *Behav Brain Res*. 1 févr 2015;278:482-91.
613. Jong Y-JI, Ford SR, Seehra K, Malave VB, Baenziger NL. Alzheimer's disease skin fibroblasts selectively express a bradykinin signaling pathway mediating tau protein Ser phosphorylation. *FASEB J*. déc 2003;17(15):2319-21.
614. Hara DB, Leite DFP, Fernandes ES, Passos GF, Guimarães AO, Pesquero JB, et al. The relevance of kinin B1 receptor upregulation in a mouse model of colitis. *Br J Pharmacol*. juill 2008;154(6):1276-86.
615. Wang B, Yang A, Zhao Z, He C, Liu Y, Colman RW, et al. The Plasma Kallikrein-Kininogen Pathway Is Critical in the Pathogenesis of Colitis in Mice. *Front Immunol*. 2018;9:21.
616. Hu H-Z, Gao N, Liu S, Ren J, Wang X, Xia Y, et al. Action of bradykinin in the submucosal plexus of guinea pig small intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. avr 2004;309(1):320-7.
617. Proud D. Kinins in the pathogenesis of human airway diseases. *Braz J Med Biol Res*. août 1994;27(8):2021-31.
618. Ricciardolo FLM, Petecchia L, Sorbello V, Di Stefano A, Usai C, Massaglia GM, et al. Bradykinin B2 receptor expression in the bronchial mucosa of allergic asthmatics: the role of NF- κ B. *Clin Exp Allergy*. mars 2016;46(3):428-38.
619. Ricciardolo FLM, Folkerts G, Folino A, Mognetti B. Bradykinin in asthma: Modulation of airway inflammation and remodelling. *Eur J Pharmacol*. mai 2018;827:181-8.
620. *AngioedemesBradykifiques_FR_fr_EMG_ORPHA658.pdf* [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/AngioedemesBradykifiques_FR_fr_EMG_ORPHA658.pdf
621. Orphanet: Angio oedème héréditaire [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=91378
622. Hermans C, Lambert C, Pasquet A, Pierard S, Sluysmans T, Scavée C, et al. L'angio-oedème héréditaire Mécanismes, diagnostic et prise en charge. *Louvain Méd*. avr 2015;134:72.

623. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med*. 2 juill 2019;80(7):391-8.
624. Jacquin-Porretaz C, Castelain F, Daguindau E, Seilles E, Nardin C, Aubin F, et al. Angioedème bradykinique par déficit en C1 Inhibiteur acquis : quatre cas. [Internet]. 19 avr 2018 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1209093/resultatrecherche/47>
625. Philipp S, Dietz R, Willenbrock R. [OCTAVE and OPERA: discordance in hypertension therapy?]. *Herz*. mai 2004;29(3):266-70.
626. Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. avr 2011;57(4):495-504.
627. Hermanrud T, Bygum A, Rasmussen ER. Recurrent angioedema associated with pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase IV. *BMJ Case Rep*. 10 janv 2017;2017.
628. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):327-33.
629. Grouzmann E, Livio F, Buclin T. Angiotensin-Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: An Increased Risk of Angioedema. *Hypertension*. sept 2009;54(3):468-70.
630. Owens RE, Oliphant CS. Angioedema Spotlight: A Closer Examination of Sacubitril/Valsartan Safety Results. *J Am Board Fam Med JABFM*. août 2017;30(4):556-7.
631. Angio-œdèmes Bradykiniques médicamenteux.pdf [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://www.chu-st-etienne.fr/Reseaux/CRPV/PHIL/2020_Janvier.pdf
632. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer H-H, Budde K. Increased Incidence of Angioedema with ACE Inhibitors in Combination with mTOR Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 avr 2010;5(4):703-8.
633. Moreau J, Thierry-Vuillemin A, Laresche C, Pelletier F, Aubin F, Boccon-Gibob I, et al. Angioedème bradykinique associé à la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, révélé par la prise d'un inhibiteur de mTOR. [Internet]. 24 nov 2014 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/940261/resultatrecherche/32>
634. Sulpizio AC, Pullen MA, Edwards RM, Brooks DP. The effect of acute angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11 inhibition on plasma extravasation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. juin 2004;309(3):1141-7.

635. Résumé des caractéristiques du produit - TIORFAN 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62906109&typedoc=R>
636. Analysis of related factors of orolingual angioedema after rt-PA intravenous thrombolytic therapy. :7.
637. Diestro JDB, Sedano LSP, Reyes NGD, San Jose MCZ. Hemilingual Angioedema after Thrombolysis in a Patient on an Angiotensin II Receptor Blocker. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* mai 2019;28(5):e44-5.
638. Brown E, Campana C, Zimmerman J, Brooks S. Icatibant for the treatment of orolingual angioedema following the administration of tissue plasminogen activator. *Am J Emerg Med.* 1 juin 2018;36(6):1125.e1-1125.e2.
639. Dubrall D, Schmid M, Stingl JC, Sachs B. Angioedemas associated with renin-angiotensin system blocking drugs: Comparative analysis of spontaneous adverse drug reaction reports. *PLOS ONE.* 26 mars 2020;15(3):e0230632.
640. Burd M, McPheeters C, Scherrer LA. Orolingual Angioedema After Tissue Plasminogen Activator Administration in Patients Taking Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Adv Emerg Nurs J.* sept 2019;41(3):204-14.
641. Kamata Y, Iwamoto M, Kamimura T, Kanashiki E, Yoshio T, Okazaki H, et al. Repeated massive tongue swelling due to the combined use of estramustine phosphate and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(6):388-90.
642. Drouet C, Ponard D, Bouillet L. Angio-œdèmes iatrogènes par œstrogène : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine, membranes de dialyse. *Rev Médecine Interne.* 27:576-9.
643. Kampitak T, Binkley K. Angioedema associated with dutasteride therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* oct 2011;107(4):376-7.
644. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology and Incidence of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):744-9.
645. Amar E. Les améliorations de la prise en charge des patients atteints d'angio- œdèmes héréditaires. [Université d'Angers]: Angers; 2014.
646. Tranexamique (acide) — acadpharm. In [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Tranexamique_\(acide\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Tranexamique_(acide))
647. Durand G. Angioœdème à bradykinine : état des lieux et nouvelles recommandations. 2017 mai 16.

648. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(4):445-9.
649. Icatibant (acétate de) — acadpharm. In [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Icatibant_\(ac%C3%A9tate_de\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Icatibant_(ac%C3%A9tate_de))
650. FIRAZYR® (icatibant injection) [Internet]. firazyr.com. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <https://ssshare.it/2MWX>
651. Cinryze: hereditary angioedema treatment [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: https://www.mims.co.uk/cinryze-hereditary-angioedema-treatment/cardiovascular-system/article/1114214?utm_source=website&utm_medium=social
652. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):e53773.
653. Fok JS, Katelaris CH, Brown AF, Smith WB. Icatibant in angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema. *Intern Med J*. août 2015;45(8):821-7.
654. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 29 janv 2015;372(5):418-25.
655. Riha HM, Summers BB, Rivera JV, Van Berkel MA. Novel Therapies for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review of Current Evidence. *J Emerg Med*. nov 2017;53(5):662-79.
656. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. [Internet]. 27 sept 2017 [cité 8 août 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1146346/resultatrecherche/7>
657. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2017;5(5):1402-1409.e3.
658. Jeon J, Lee YJ, Lee S-Y. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. oct 2019;44(5):685-92.
659. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, et al. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *The Laryngoscope*. juin 2015;125(6):E198-202.
660. Urnoski E, Grillo A, Rosini JM. Use of C1 Inhibitor for Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor-Induced Angioedema Decreases Mechanical Ventilation Time. *J Emerg Med*. déc 2015;49(6):e173-175.
661. Angioédèmes à bradykinine : les traitements efficaces existent, il faudrait pouvoir en disposer vite ! *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 sept 2014;33:A346-7.

662. Beauchêne C, Martins-Héricher J, Denis D, Martin L, Maillard H. Intérêt de l'acide tranexamique en traitement d'urgence de première intention des crises d'angioedème bradykinique sous IEC. [Internet]. 4 déc 2018 [cité 12 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1261381/resultatrecherche/37>
663. Beauchêne C, Martins-Héricher J, Denis D, Martin L, Maillard H. [Tranexamic acid as first-line emergency treatment for episodes of bradykinin-mediated angioedema induced by ACE inhibitors]. *Rev Med Interne*. oct 2018;39(10):772-6.
664. Bova M, Guilarte M, Sala-Cunill A, Borrelli P, Rizzelli GML, Zanichelli A. Treatment of ACEI-related angioedema with icatibant: a case series. *Intern Emerg Med*. avr 2015;10(3):345-50.

- **Résumé :**

Les maladies cardiovasculaires représentent aujourd'hui la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. L'implication du Système Rénine Angiotensine Aldostérone et particulièrement de l'Angiotensine II dans la physiopathologie cardiovasculaire n'est plus à démontrer.

L'introduction dans les recommandations thérapeutiques des inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine Aldostérone, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion dans un premier temps puis les Antagonistes des récepteur AT1 à l'Angiotensine II par la suite, a permis de modifier profondément le pronostic de nombreuses maladies cardiovasculaires. Efficaces et bien tolérés, ces deux classes médicamenteuses se sont hissées au rang des recommandations de première intention dans la prise en charge de ces maladies. Malgré une tolérance clinique remarquable, ces deux familles de composés entraînent divers effets indésirables de fréquence et de gravité variable, plus ou moins spécifiques au mécanisme d'action de ces médicaments.

L'interconnexion entre Système Kinine Kallicréine et Système Rénine Angiotensine est à l'origine d'un des effets indésirables classiques des inhibiteurs du SRAA, l'angio-œdème, lié à l'augmentation des taux de Bradykinine. Bien que les causes de l'angio-œdème médicamenteux soient connues depuis longtemps, sa prise en charge, souvent urgente, reste assez empirique. L'importance de la prévention des interactions médicamenteuses augmentant le risque d'apparition d'un angio-œdème apparaît donc primordiale.

- **Mots-clés :**

Système Rénine Angiotensine Aldostérone
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
Antagonistes des Récepteurs AT1 à l'Angiotensine II
Système cardiovasculaire
Système Kinine Kallicréine
Angio-œdème