

# SYSTÈME RÉNINE-ANGOTENSINE

## Introduction

**Angiotensinogène sous l'effet de la rénine (enz) → AI → AII sous l'effet de l'enz de conversion.**

Régulation de la réabsorption de sodium et excrétion de potassium.

Récepteur de la pro-rénine +++ dans le dvlpt du cerveau.

Effets locaux pro-inflammatoire et pro-fibrosant.

## I. Acteurs ppaux

**Rénine** : découverte en 1898 par mort avec très hte TA → autopsie : très petits reins. Puis dans les années 30' → blocage de l'a.rénale TA augmente donc il existe une substance mise en jeu lors de l'hypoxie.

Protéase → il suffit d'avoir beaucoup de rénine pour être hypertendu.

Elle est sécrétée sous forme de rénine ou de pro-rénine clivée ensuite pour être activée ou activation non protéolytique en fonction de la température ou du récepteur. Sécrétion locale par cellules myoépithéliales des artérioles afférentes du glomérule rénale.

**Pro-rénine** : effet délétère dans les tissu (tissu rénal ++)

récepteur sous 2 formes : soluble et membranaire → intéressant car permet activation de la rénine de façon réversible.

**Angiotensinogène** : produit au niveau du foie. Concentration régulée par les hormones (oestrogènes ++). Peptide signal de 33 AA clivé sous l'effet de la rénine.

Il existe sous 2 formes : réduite et oxydée (si oxydée plus importante, activation plus importante du SRA).

**AI** : decapeptide considéré comme inactif mais étape clé

**Enzyme de conversion de l'angiotensine** : isopeptidase (ubiquitaire, sur l'endoth) → transforme AI en AII + dégradation des bradykinines (substances VD anti-HTA) (→ si bloquée accumulation de bradykinines entraînant la toux) + dégradation Ac-SDKP (→ si bloquée accumulation anti-inflammatoire et anti-fibrosante)

Mécanismes d'échappement → autres voies de prod de l'AII entraînant compensation (chimases,...)

**AII** : octapeptide à action endocrine, paracrine, autocrine et intracrine. Action à court terme systémique et action à long terme local tissulaire. 2 types de récepteurs AT1 et AT2.

## II. Seconds roles et complexité du syst

Rôles systémiques : fix sur AT1 des surrénales pour synthèse d'aldostérone (réabsorption de Na et excrétion de K) + réabsorption de Na + effet VC périph (+ effets sur la réabsorption d'eau via ADH). Les récepteurs : AT2 rôle surtout dans dvlpt + AT1 récepteur a 7 domaines transmb (complexité de modulation en aval)

## III. Mécanismes de régulation

synthèse de rénine + régulation du bilan de Na (régulation du domaine EC) + variable régulée (volémie plasmatique) → repose sur la clinique +++

Variation du contenu en Na du volume EC → variation de la volémie ressenti par 4 grands types de syst (F locaux + syst sympa + SRAA + PN) → excrétion du surplus

Tout le sodium absorbé dans l'intestin est éliminé dans les urines → 60% tubule prox + 30% BAHL + 7% tubule dist + 1 à 2% CC

## IV. physio du SRA

3 F de synthèse de la **rénine** : diminution de pression dans artérioles afférentes + charge de sodium

dans tubule distal + syst sympa.

**Activation des récepteurs beta adrénergique** : Sympathique par diminution de la volémie et de la pression → sécrétion de catecholamines et de rénine via récepteurs beta adrénergiques.

**diminution de pression de perfusion rénale (barorécepteurs artériolaires)** : augmentation de la synthèse de rénine.

**diminution de débit de NaCl dans TD** : augmente la synthèse de rénine.

**AII inhibe sécrétion de rénine par retrocontrôle**

**Angiotensine II** : fix sur récepteur AT1 dans TP → réabsorption du Na + dans le TD rôle important dans réabsorption de Na.

Rôle sur le débit de filtration glomérulaire → il y a plus de récepteurs sur les artérioles efférentes que sur les afférentes donc si hypovolemie bcp d'AII donc VC artériole efférente+++ → maintien de pression et du débit de filtration (si VC rompue → insuff rénale aigue)

### **V. SRA tissulaires**

syst CV + syst immunitaire + rein

Rôle délétère de l'AII → activation d'une réponse pro-inflammatoire et pro-fibrosante

### **VI. Pathologie**

**HTA** → par rétention sodée et effet VC périph

Angiotensinogène n'est pas un simple substrat du fait de son rôle dans les voies détournées. Risque de pré-éclampsie chez la femme enceinte.

Risque de sténose de l'a rénale +++ (1<sup>ère</sup> étio) → hypoperfusion donc augmentation de la sécrétion de rénine (cholestérol donc athérome ou fibrodisplasie)

Autres étio : HTA maligne ou infarctus rénaux (si risque d'arythmie cardiaque) ou tumeurs à rénine (exceptionnelle).

Polymorphisme de l'enz de conversion → impact majeur sur le dvlpt de lésions tissulaires (diabétiques +++).

**Lésions tissulaires locales** → AII dans remodelage CV pathologique via stress oxydatif, réaction pro-inflammatoire pro-fibrosante.

Sur le rein → nodule du glomérule (sclérose) surtout lors de la néphropathie glomérulaire (comme les diabétiques par ex).

### **VII. Thérapeutique**

effet anti-HTA +++ avec effets bénéfiques sur syst CV et le rein.

risques : toxique pour le fœtus +++ , hyperkaliémie (arrêt cardiaque), si patient en hypovolémie aggravation et insuff rénale.

**Inhibiteurs de la rénine** → Aliskiren : donné en double blocage, mais trop risqué (hyperkaliémie).

**Antagoniste des récepteurs de l'AII** → « sartans » bloquent le AT1 → pas de toux ni d'oedème. Ils sont néphroprotecteurs.

**Inhibiteur de l'enz de conversion** → très utilisé +++ (génériques), on connaît bien effets secondaires, rôle positif de protection sur le cœur et le rein. Mais favorisent la toux par accumulation des bradykinines dans les poumons + risque d'angio-oedème (patients africains +++)

**Anti-aldostérone**

Le double blocage intéressant car augmente protection cardiaque et rénale et empêche syst d'échappement, MAIS risque d'hyperkaliémie.