

l'institut
du thorax

Pression Artérielle et Hypertension

Recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques

Cours M1 – Année 2021/2022

Anne-Clémence Vion anne-clemence.vion@univ-nantes.fr

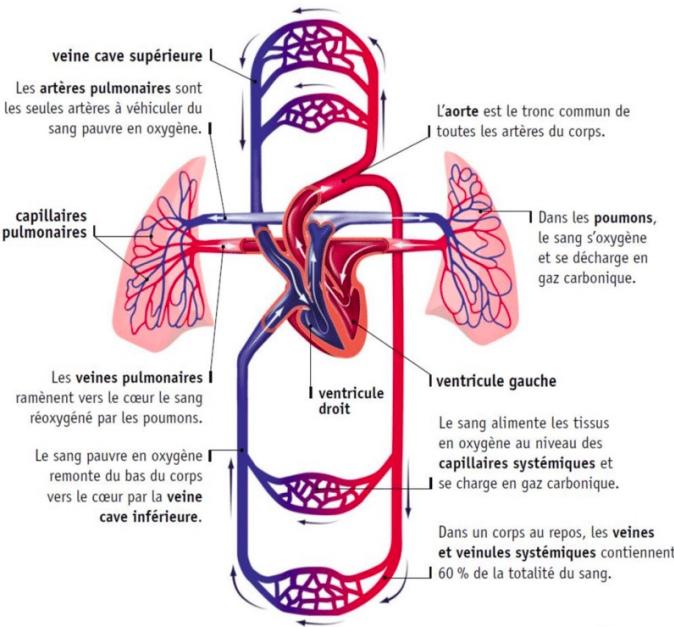
I. La Pression Artérielle

Le Tonus Vasculaire

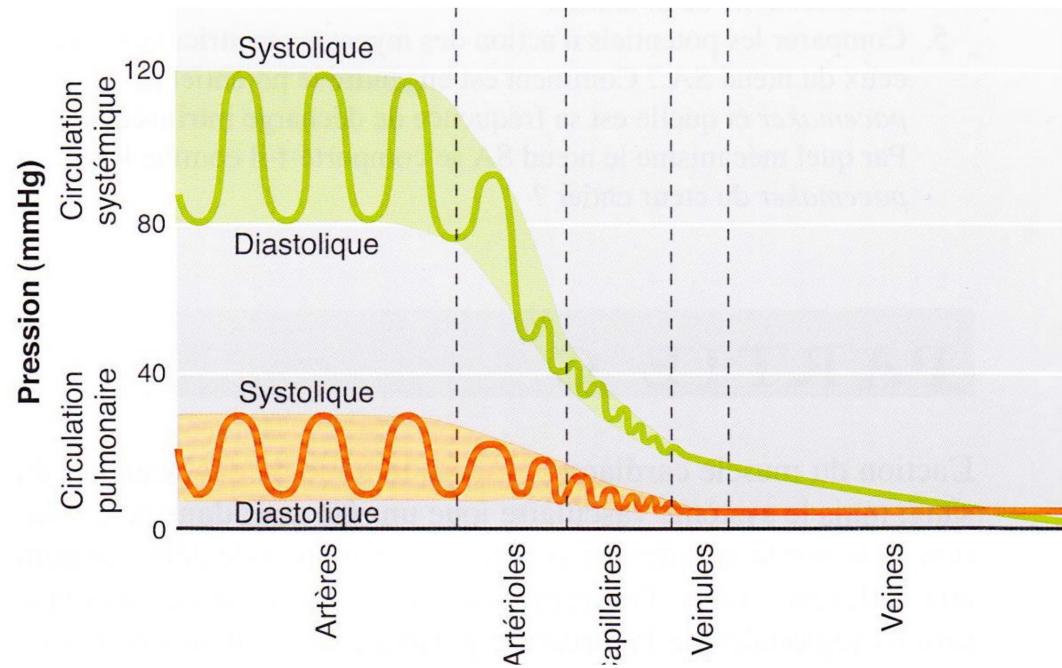
Attention pour les autres années :

Etudiants ayant déjà eu un cours d'hemodynamique et sur le system renine angiotensine.
se concentré sur la recherche sur l'hypertension artérielle dans les modèle animaux type Arhgef1

Le système circulatoire



Valeurs moyennes normales de pression systémique chez l'homme = 80 mm Hg (PAD) – 120 mm Hg (PAS)



Pression pulsatile
PAP = 10-30 mmHg

Le système circulatoire - Hémodynamique

- La loi de Poiseuille

Dans un système **d'écoulement laminaire**, le débit obéit à la loi de Poiseuille = le rapport entre la pression (P) et la résistance périphérique (R), qui s'oppose à l'écoulement du sang :

$$Q \text{ (débit)} = P / R$$

$$P = Q \cdot R$$

$$R = P / Q$$

Quels sont les 3 principaux facteurs responsables de la résistance périphérique ?

Les trois principaux facteurs responsables de la résistance au débit sont :

- viscosité du sang : variation faible,
influencé par : l'hématocrite,
la température
la déformabilité des hématies
- longueur des vx : stable pour un individu
- diamètre des vx : peut subir des variation très importante =
= facteur majeur (vasomotricité des artéries)

Ces facteurs interviennent dans la formule qui définit R :

$$P = Q \cdot R$$

avec $R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{p \cdot r^4}$

η : coefficient de viscosité

L : longueur du conduit

r : le rayon

Le système circulatoire - Hémodynamique

- La loi de Poiseuille

$$P = Q \cdot R$$

avec $R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4}$

η : coefficient de viscosité

L : longueur du conduit

r : le rayon

Conséquences fonctionnelles : une petite variation du calibre d'une artère entraîne une variation majeure de la résistance périphérique

Ex : \downarrow de 16% du rayon = \uparrow X2 de la résistance

(NB: $1/R$ = la conductance)

Vasomotricité

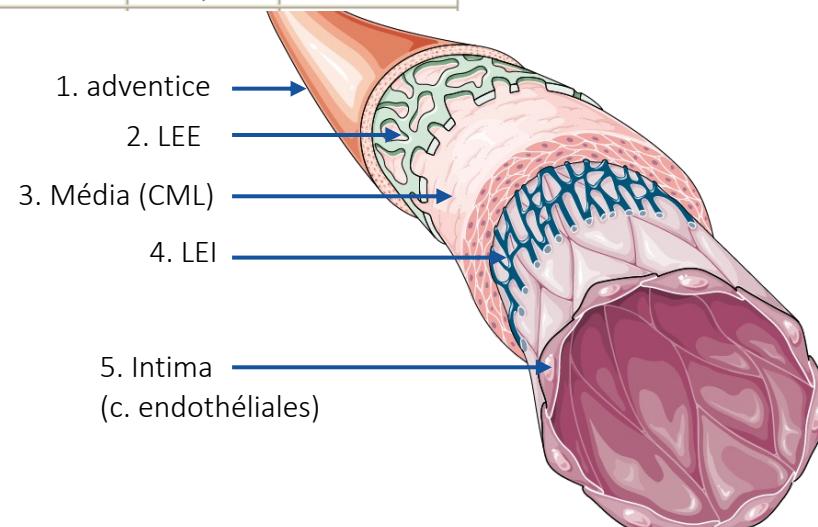
- Pourquoi les vaisseaux sont-ils capables de se contracter ?

Grâce à la présence de Cellules Musculaires Lisses (CML) vasculaires dans la paroi des vaisseaux

	Diamètre de la lumière	Epaisseur de la paroi	CML	Composition de la média		Innervation
				Elastine	Collagène	
Artères élastiques	1 à 2 cm	2 mm	+++	+++	I, III	+
Artères musculaires	1 mm à 1 cm	1 mm	+++	+	I, III	++
Artérioles	30 µm	20 µm	+	+/-	I, III	+++
Capillaires	5 à 8 µm	1 µm	0	0	IV, V	+/-

Artères de conductance

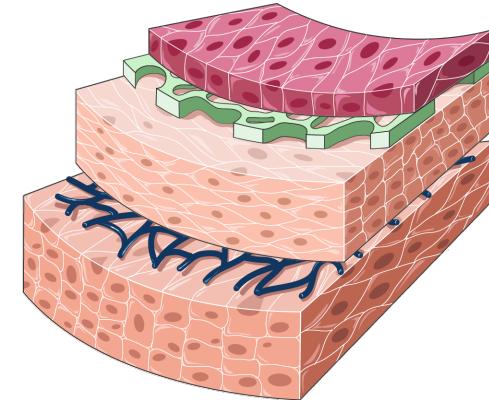
Artères de résistance



Vasomotricité

- Caractéristiques des CMLs

Propriétés	Muscle squelettique	Muscle cardiaque	Muscle lisse
Caractéristiques cellulaires	Cellules très allongées et cylindriques avec de nombreux noyaux	Cellules irrégulières en forme de bâtonnet habituellement avec un seul noyau	Cellules fusiformes avec un seul noyau
Taille maximale des cellules (lg x d)	30 cm x 100 µm	100 µm x 15 mm	500 µm x 5 mm
Striations visibles	Oui	Oui	Non
Activité myogénique	Non	Oui	Oui
Innervation	Somatique	Autonome (sympathique et parasympathique)	Autonome (sympathique et parasympathique)
Contractilité	Phasique	Rythmique	Tonique ou phasique
Tonus musculaire basique	Activité nerveuse	Aucune	Facteurs intrinsèques et extrinsèques
Couplage électrique des cellules	Non	Oui	Oui
Système tubulaire	Oui	Seulement dans le ventricule	Non
Mécanisme de couplage	Potentiel d'action Système T	Potentiel d'action Système T	Potentiel d'action Canaux calciques Seconds messagers
Force de contraction régulée par les hormones	Non	Oui	Oui



- protéines contractiles : Actine et Myosine
- Pas de myofibrilles organisées

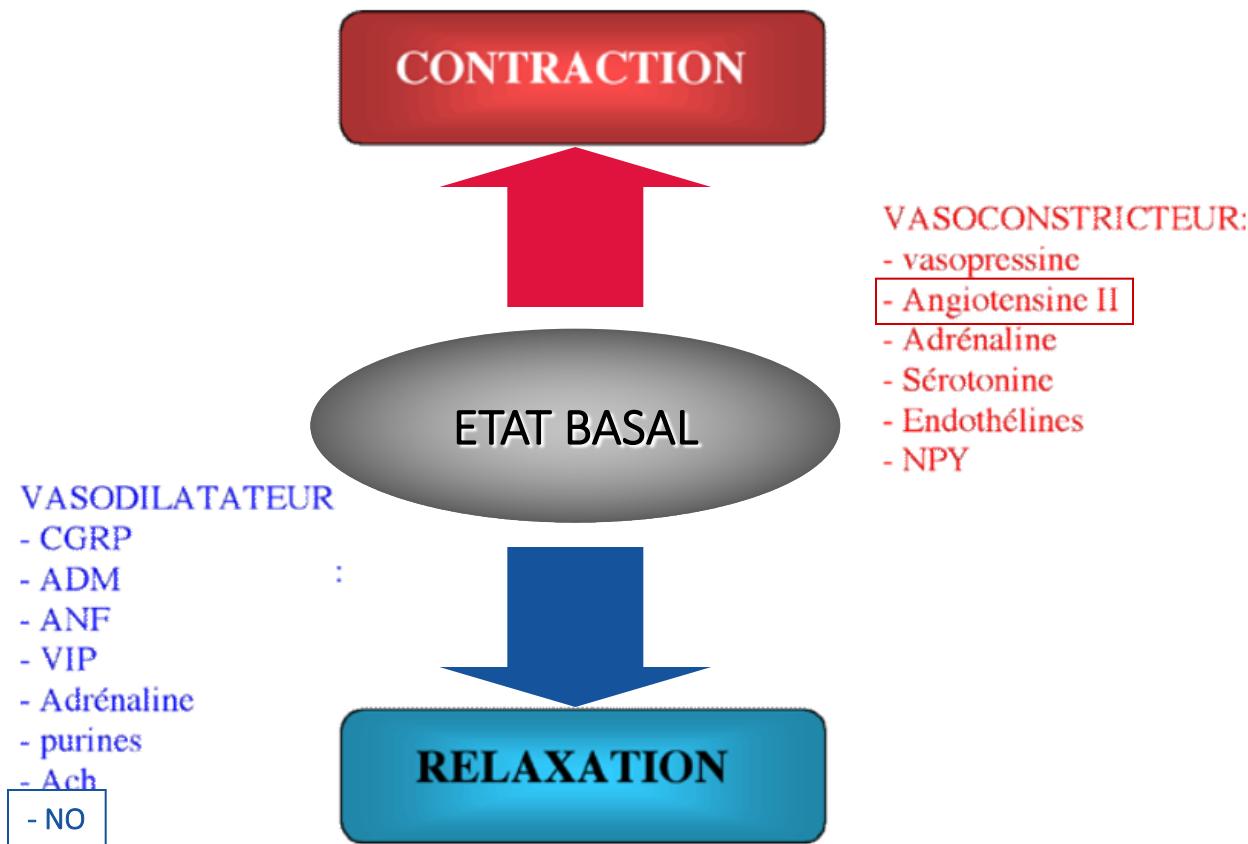
Tonus vasculaire

Rôle majeur de l'entrée de Ca par les canaux calciques voltage-dépendants

Vasomotricité

- Etat contractile des CMLs :

= résultat de l'équilibre entre l'influence de facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs.



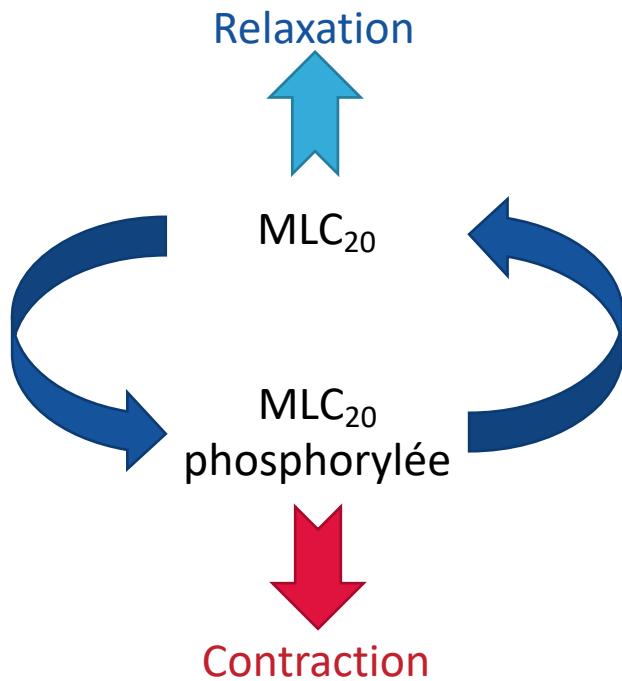
Vasomotricité

- Quelle est la base moléculaire de la contraction des CMLs ? :

Vasomotricité

- Quelle est la base moléculaire de la contraction des CMLs ? :

C'est le niveau de phosphorylation des chaînes régulatrices de 20Kd de la myosine qui détermine l'état contractile des CMLs.

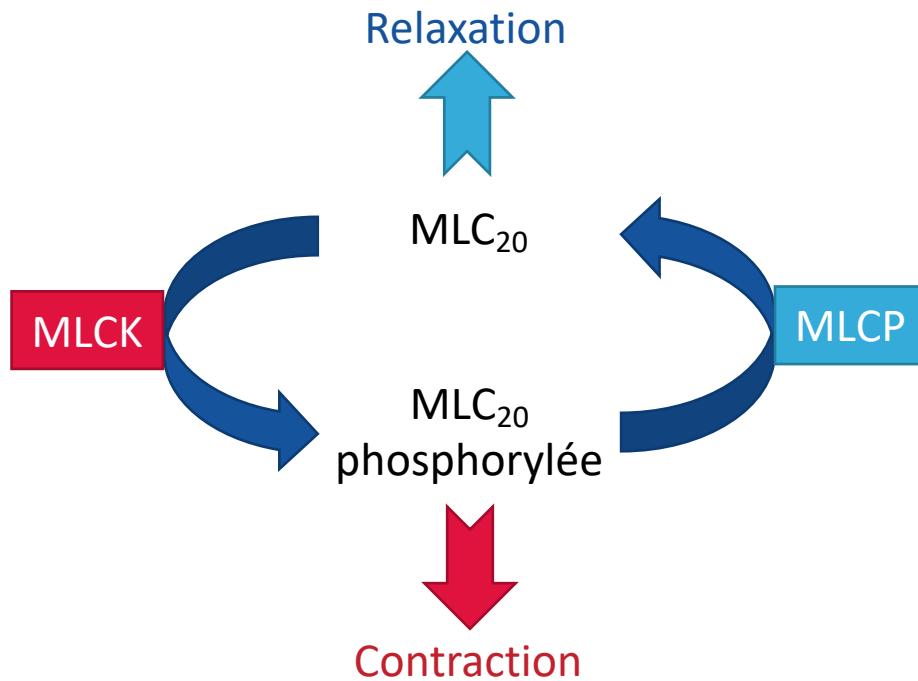


Quelles sont les deux enzymes qui contrôlent la phosphorylation de la MLC20 ?

Vasomotricité

- Quelle est la base moléculaire de la contraction des CMLs ? :

C'est le niveau de phosphorylation des chaînes régulatrices de 20Kd de la myosine qui détermine l'état contractile des CMLs.



Quelles sont les deux enzymes qui contrôlent la phosphorylation de la MLC20 ?

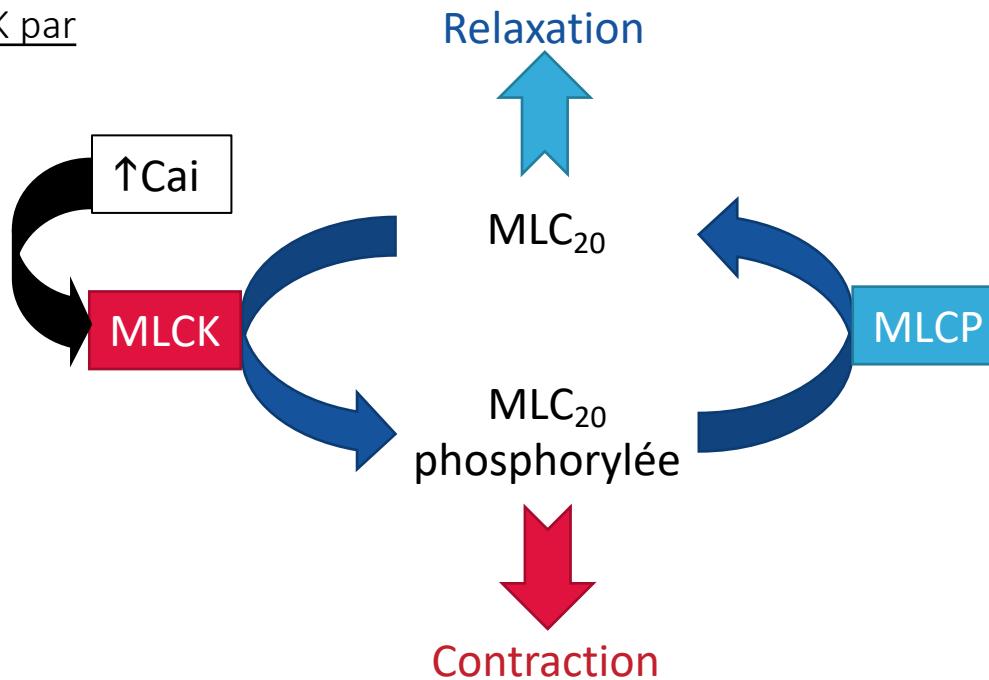
La MLCK et la MLCP

- Par quoi est activé la MLCK ?

Vasomotricité

- Mécanismes moléculaires de la contraction des CMLs :

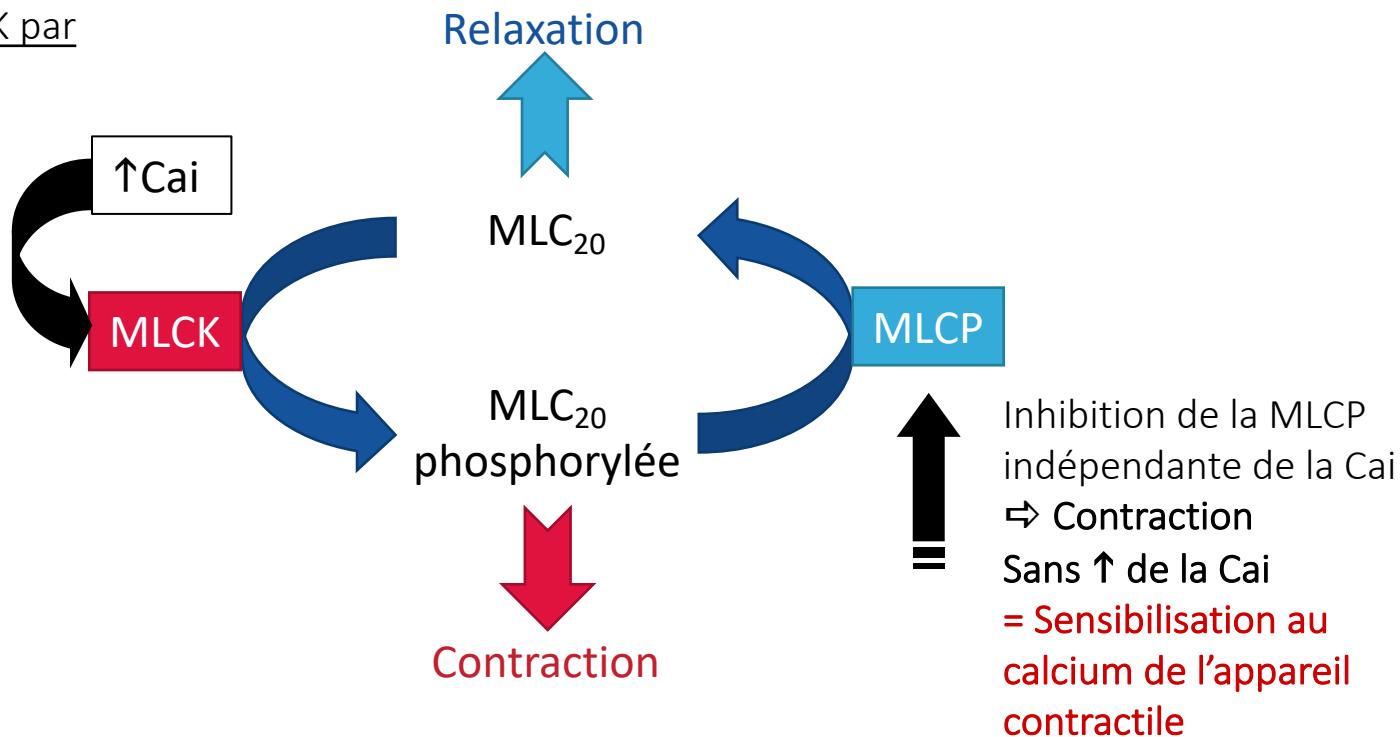
Activation de la MLCK par l'↑ de la Cai :
⇒ ↑ de la Cai
⇒ liaison Ca-CAM
⇒ activation MLCK
⇒ **Contraction Calcium-dépendante**



Vasomotricité

- Mécanismes moléculaires de la contraction des CMLs :

Activation de la MLCK par l'↑ de la Cai :
⇒ ↑ de la Cai
⇒ liaison Ca-CAM
⇒ activation MLCK
⇒ **Contraction Calcium-dépendante**

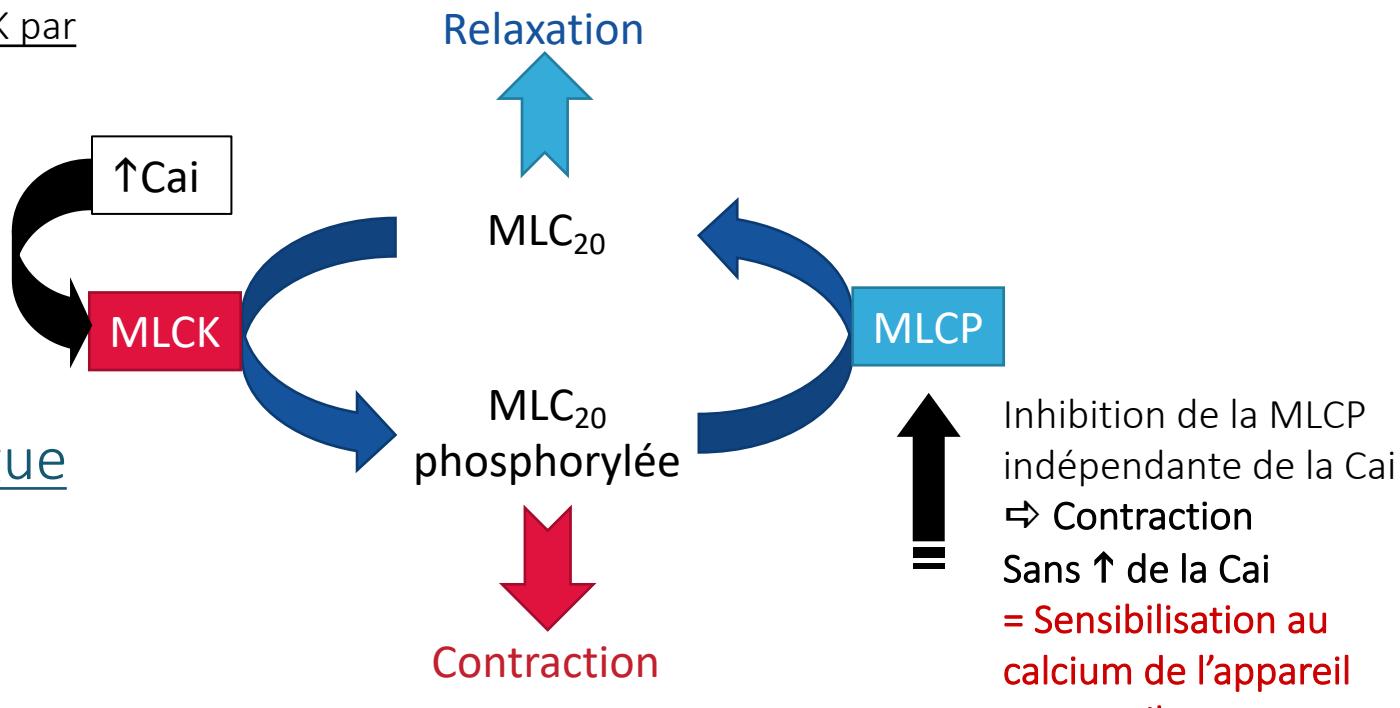


Vasomotricité

- Mécanismes moléculaires de la contraction des CMLs :

Activation de la MLCK par l'↑ de la Cai :
⇒ ↑ de la Cai
⇒ liaison Ca-CAM
⇒ activation MLCK
⇒ **Contraction Calcium-dépendante**

Réponse aigue



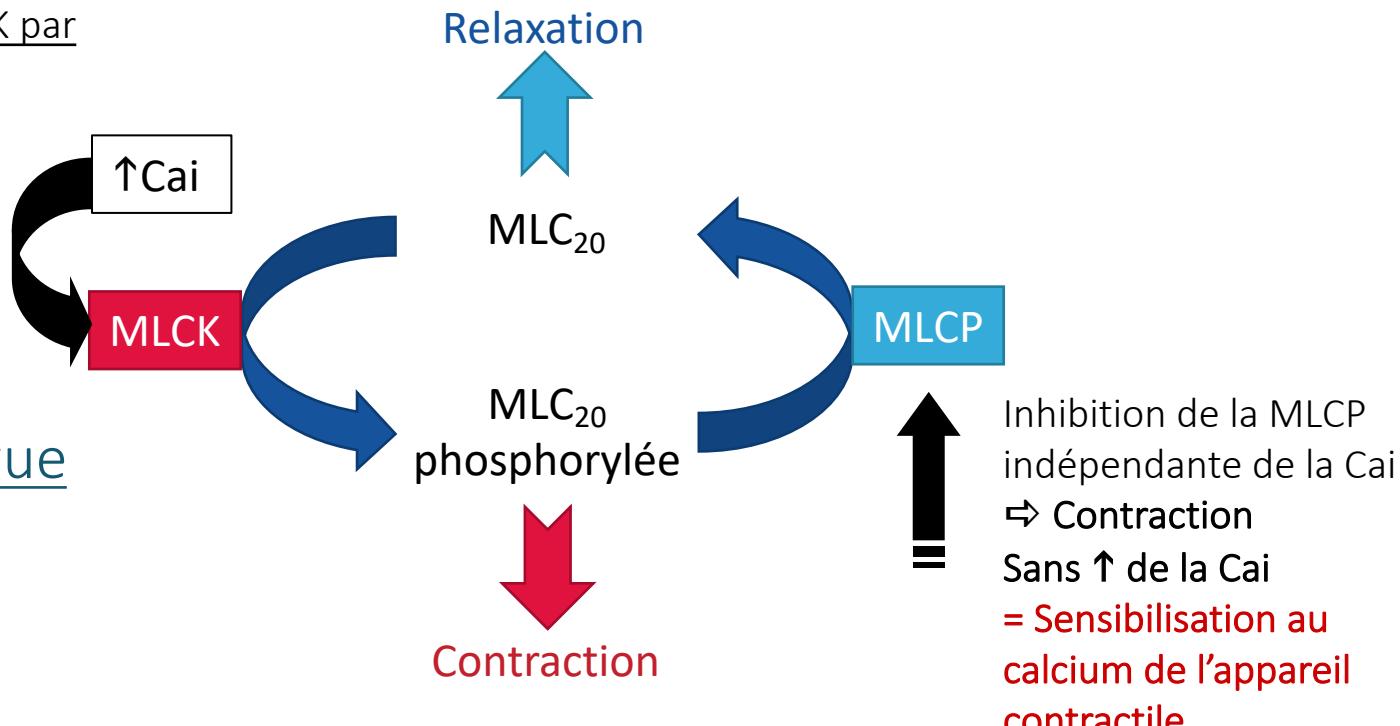
Tonus vasculaire

Vasomotricité

- Mécanismes moléculaires de la contraction des CMLs :

Activation de la MLCK par l'↑ de la Cai :
⇒ ↑ de la Cai
⇒ liaison Ca-CAM
⇒ activation MLCK
⇒ **Contraction Calcium-dépendante**

Réponse aigue



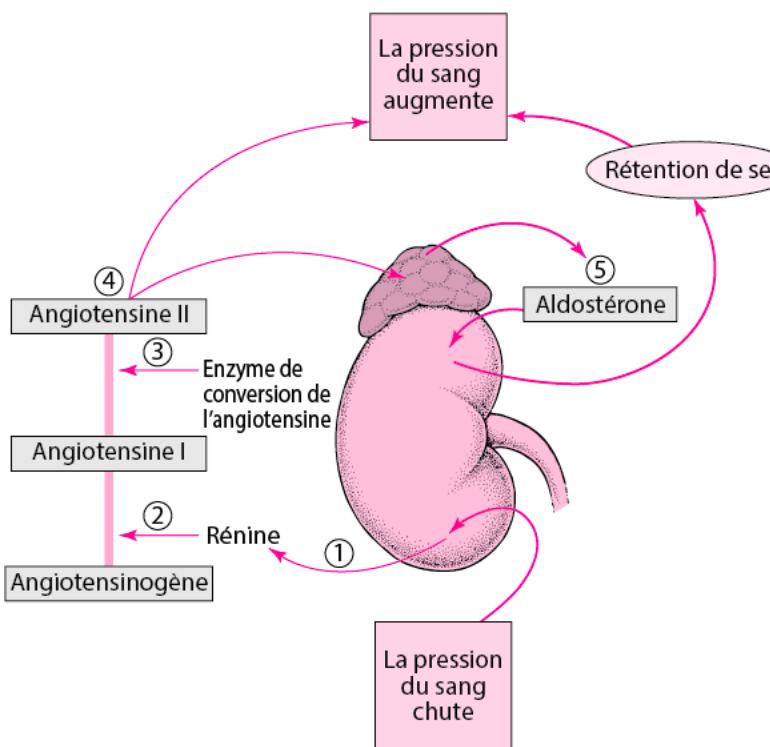
Mécanismes contrôlés par les médiateurs contractants et relaxants : Ex Ang II et NO

Tonus vasculaire

Vasomotricité

-Angiotensine II :

le système rénine-angiotensine est un des principaux mécanismes de régulation de la PA



- Où est synthétisée la Rénine ? Production et sécrétion de rénine par les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente du glomérule rénal (partie juxtaglomérulaire du néphron) (en réponse à une ↓ PA) (plasma, peut aussi se fixer dans les tissus : foie, cœur, vaisseaux)

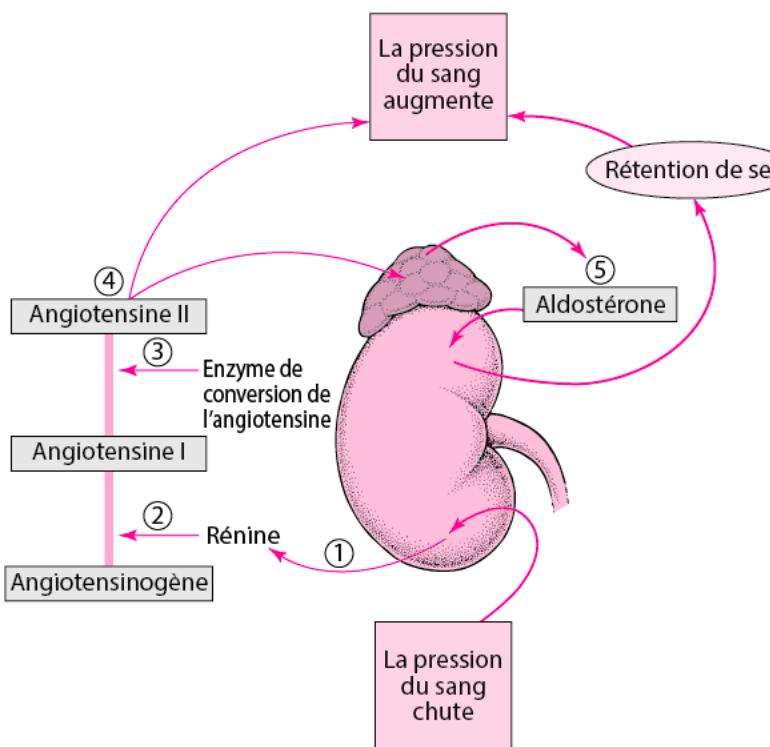
- Où est synthétisé l'angiotensinogène ? Dans le foie et plasma (glycoprotéine - MW = 50-100KDa) [aussi par rein (tubule), vaisseaux (adventice)]

- Quel est le rôle de la Rénine ?

Vasomotricité

-Angiotensine II :

le système rénine-angiotensine est un des principaux mécanismes de régulation de la PA



- Où est synthétisée la Rénine ? Production et sécrétion de rénine par les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente du glomérule rénal (partie juxtaglomérulaire du néphron) (en réponse à une ↓ PA) (plasma, peut aussi se fixer dans les tissus : foie, cœur, vaisseaux)

- Où est synthétisé l'angiotensinogène ? Dans le foie a plasma (glycoprotéine - MW = 50-100KDa)
[aussi par rein (tubule), vaisseaux (adventice)]

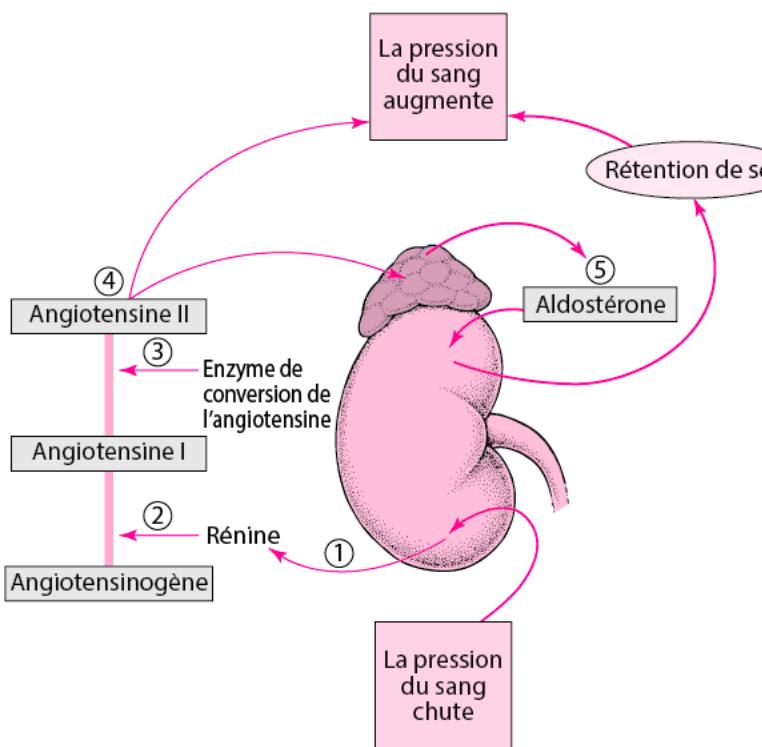
- Quel est le rôle de la Rénine ? = protéase acide qui clive l'angiotensinogène pour former l'angiotensine I (coupure Leucine-Valine) [AI, 10 AA, inactive]

- Comment est formée l'AI ?

Vasomotricité

-Angiotensine II :

le système rénine-angiotensine est un des principaux mécanismes de régulation de la PA



- **Où est synthétisée la Rénine ?** Production et sécrétion de rénine par les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente du glomérule rénal (partie juxtaglomérulaire du néphron) (en réponse à une ↓ PA) (plasma, peut aussi se fixer dans les tissus : foie, cœur, vaisseaux)

- **Où est synthétisé l'angiotensinogène ?** Dans le foie et plasma (glycoprotéine - MW = 50-100KDa) [aussi par rein (tubule), vaisseaux (adventice)]

- **Quel est le rôle de la Rénine ?** = protéase acide qui clive l'angiotensinogène pour former l'angiotensine I (coupure Leucine-Valine) [AI, 10 AA, inactive]

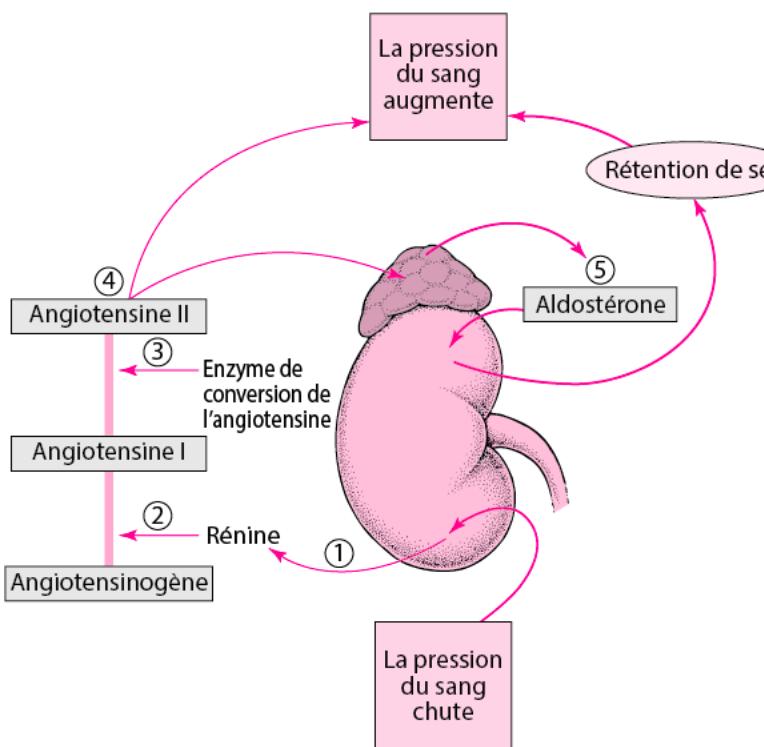
- **Comment est formée l'AI ?** Par clivage de l'AI par l'enzyme de conversion de l'AI (ACE) = enz à Zn, ds l'endothélium et le plasma. (la chymase, exprimées dans ≠ tissus dont le cœur est aussi capable de cliver l'AI)

- **Quels sont les effets de l'AI ?**

Vasomotricité

-Angiotensine II :

le système rénine-angiotensine est un des principaux mécanismes de régulation de la PA



- **Où est synthétisée la Rénine ?** Production et sécrétion de rénine par les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule rénal (partie juxtaglomérulaire du néphron) (en réponse à une ↓ PA) (plasma, peut aussi se fixer dans les tissus : foie, cœur, vaisseaux)

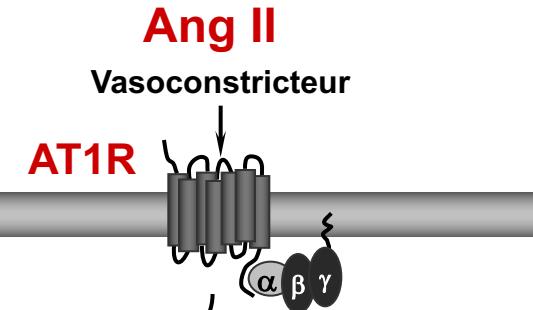
- **Où est synthétisé l'angiotensinogène ?** Dans le foie a plasma (glycoprotéine - MW = 50-100KDa) [aussi par rein (tubule), vaisseaux (adventice)]

- **Quel est le rôle de la Rénine ?** = protéase acide qui clive l'angiotensinogène pour former l'angiotensine I (coupure Leucine-Valine) [AI, 10 AA, inactive]

- **Comment est formée l'AI ?** Par clivage de l'AI par l'enzyme de conversion de l'AI (ACE) = enz à Zn, ds l'endothélium et le plasma. (la chymase, exprimées dans ≠ tissus dont le cœur est aussi capable de cliver l'AI)

- **Quels sont les effets de l'AI ?** Vasoconstriction ($\Rightarrow \uparrow$ Résistance Periph) + synthèse et sécrétion d'aldostérone (\Rightarrow rétention sodée \Rightarrow Volémie) = \uparrow Pression artérielle (l'AI induit aussi une hypertrophie de la paroi artérielle)

Vasomotricité

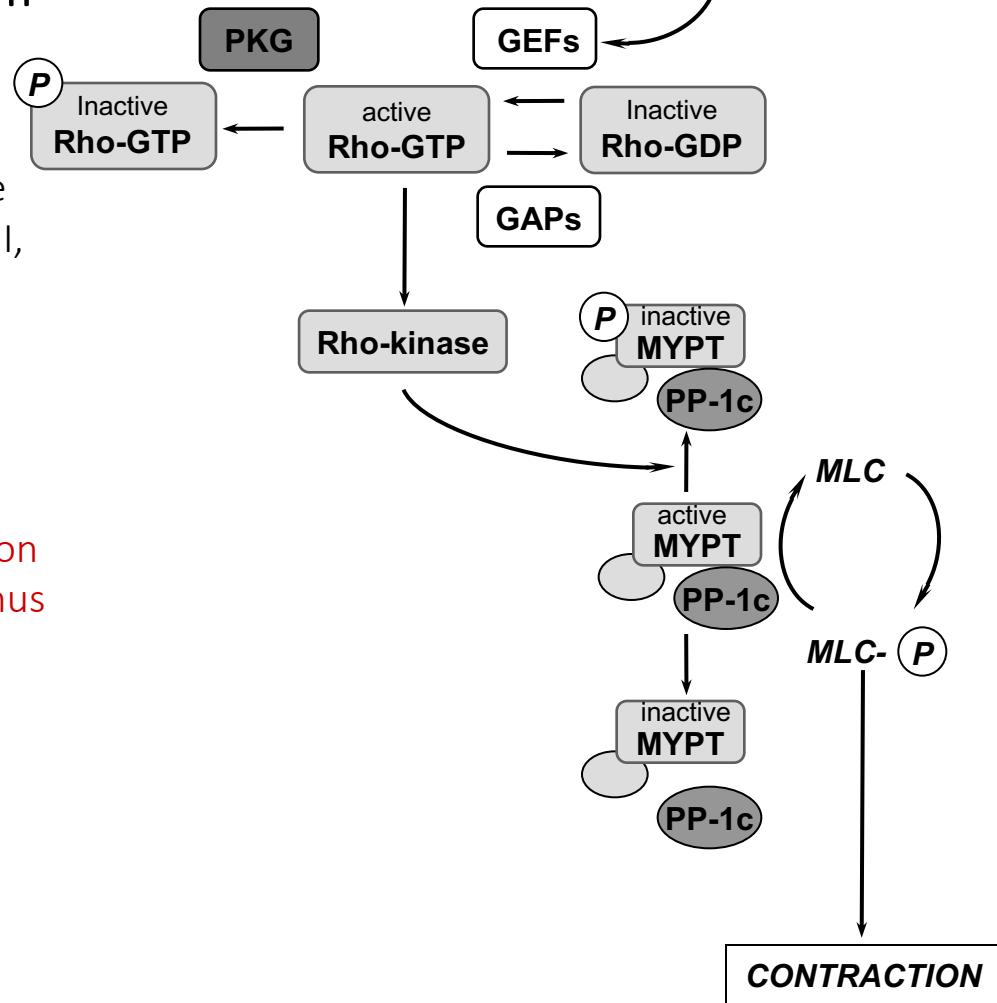


-Mécanisme de sensibilisation Calcium

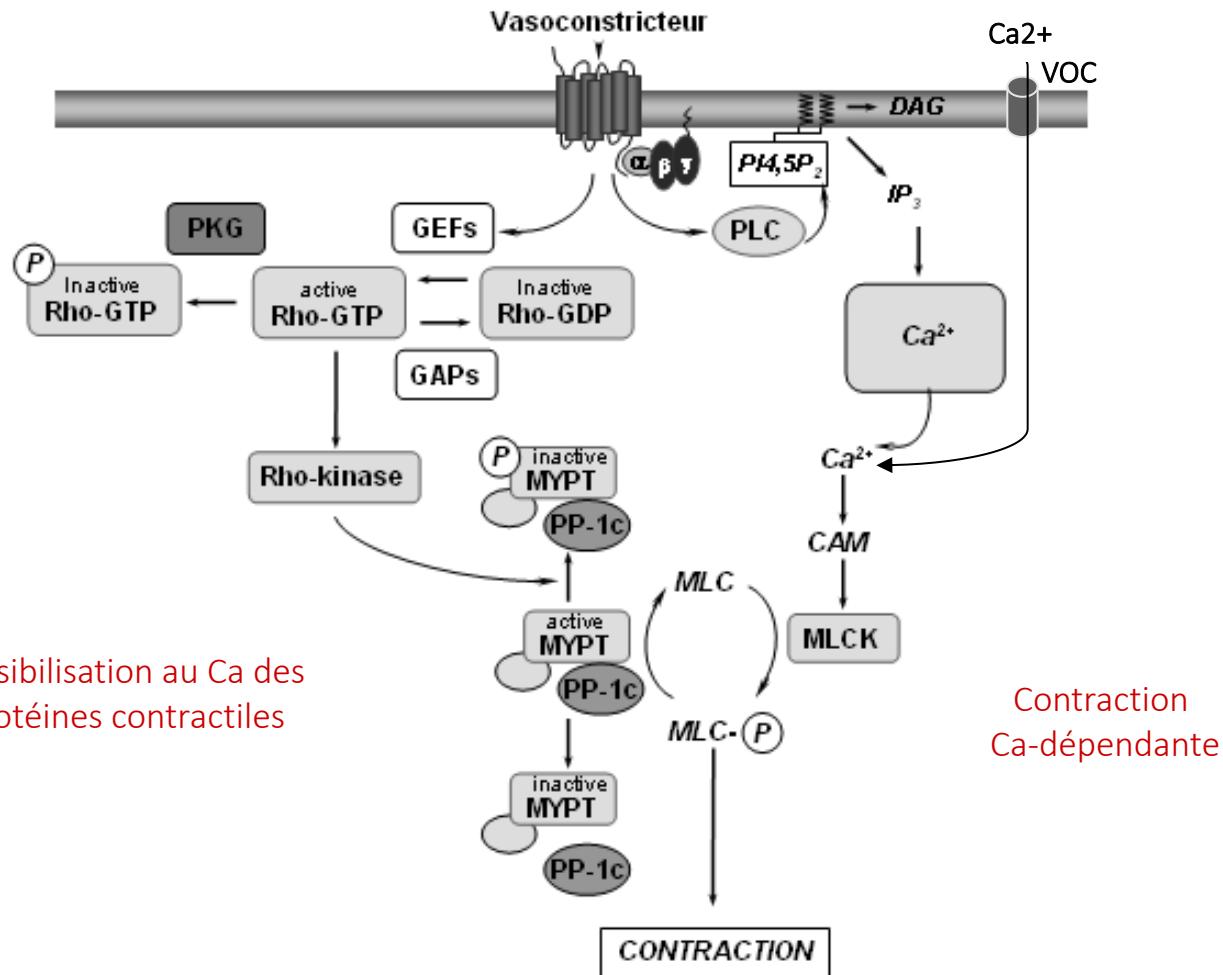
- MAJEUR : L'activation de la protéine monomérique RhoA et son effecteur Rho kinase (ROK), en réponse aux vasoconstricteurs (NA, AII, TxA2, ET1...)

(Rho est une protéine prénylée, qui s'ancre à la membrane par ce prenyl quand elle est activée)- ROK phosphoryle la MLCP et l'inactive.

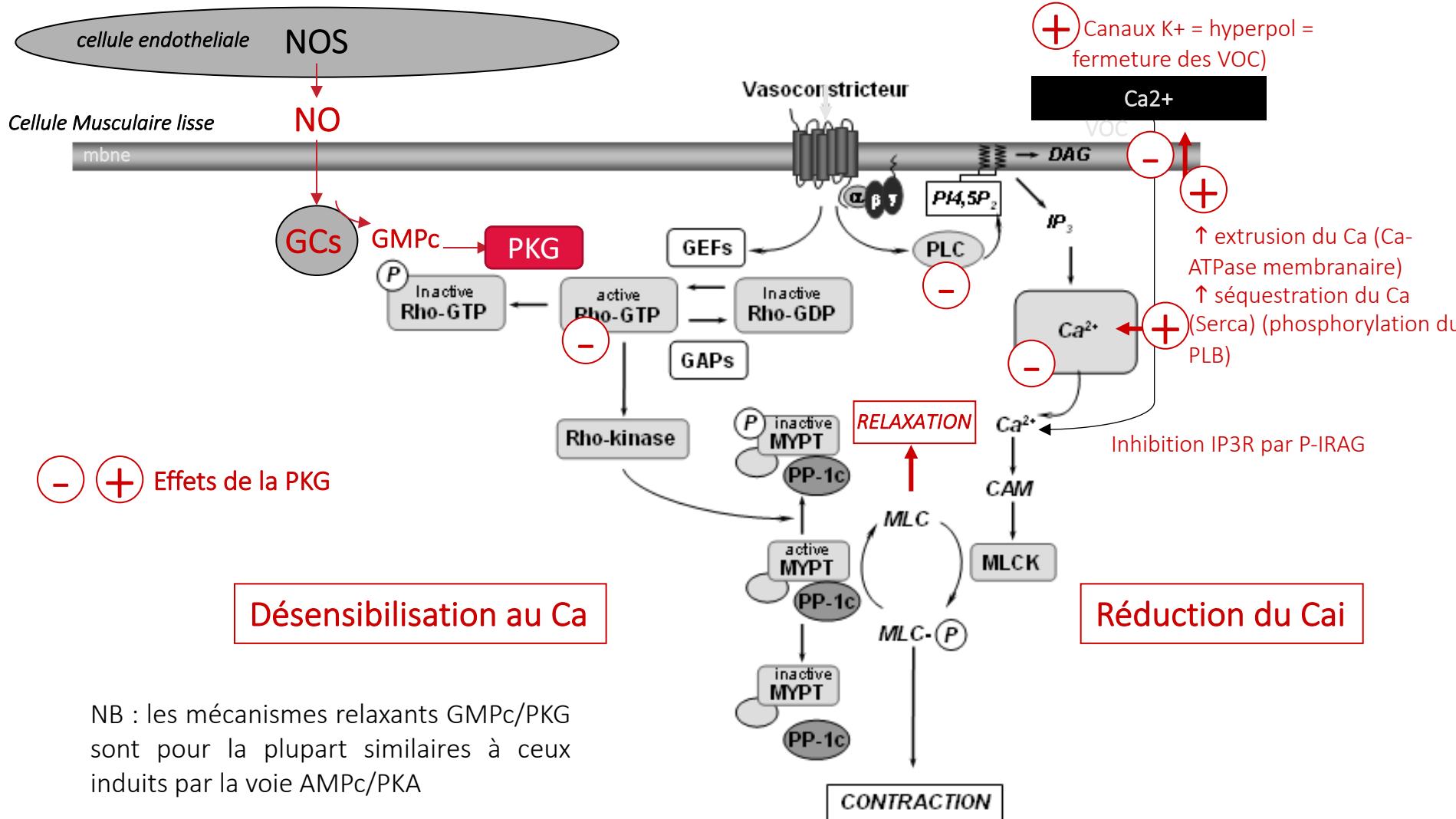
Ce mécanisme Rho/ROK-dépendant est responsable de la phase tonique de la contraction (contraction maintenue; rôle majeur dans le tonus vasculaire)



Vasomotricité



= chaque intermédiaire : cible thérapeutique potentielle

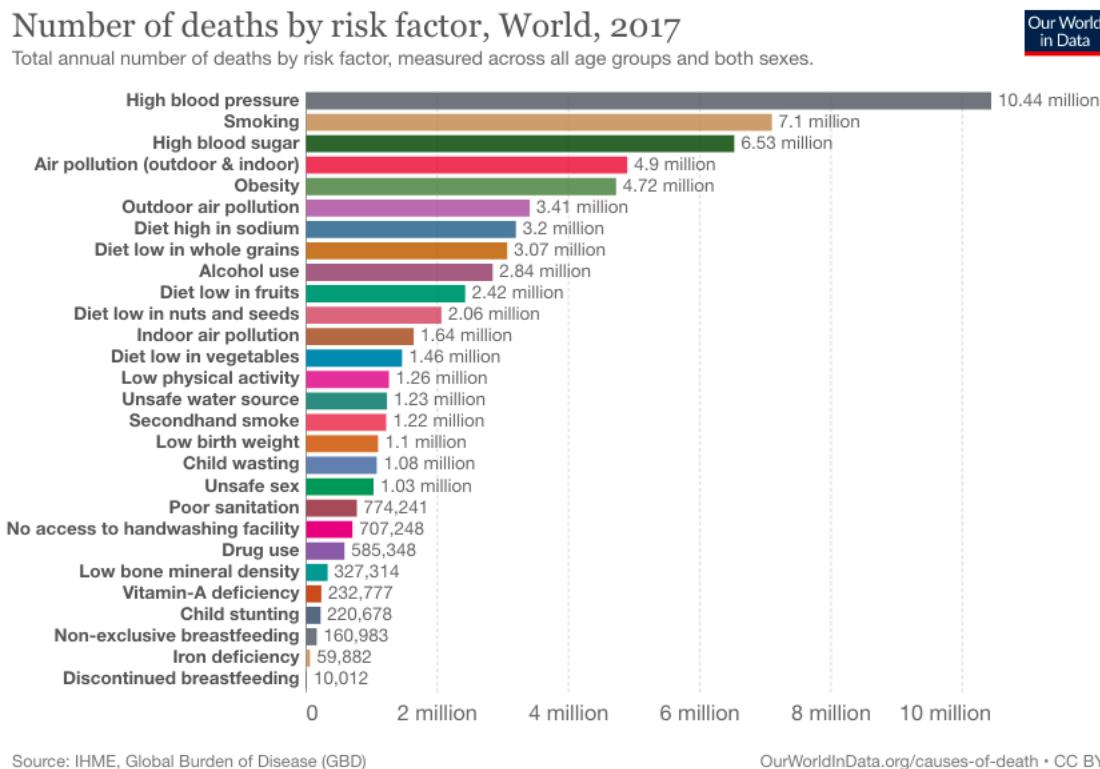


= chaque intermédiaire : cible thérapeutique potentielle

II. Hypertension artérielle et traitement

Hypertension artérielle et traitements

HTA : Facteur de risque cardiovasculaire majeur



- High Blood Pressure is a common vascular disorder affecting nearly 30 % of the adult population
- Its origin is unknown in 90% of cases

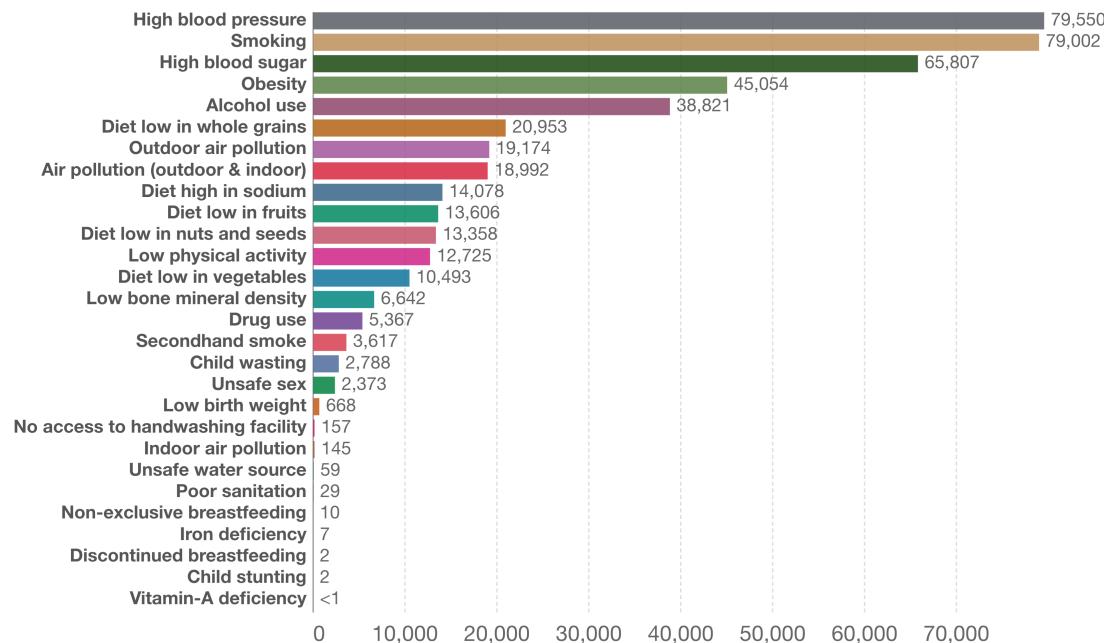
- HBP = the risk factor that is associated with the highest mortality

Hypertension artérielle et traitements

HTA : Facteur de risque cardiovasculaire majeur

Number of deaths by risk factor, France, 2017
Total annual number of deaths by risk factor, measured across all age groups and both sexes.

Our World
in Data



Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD)

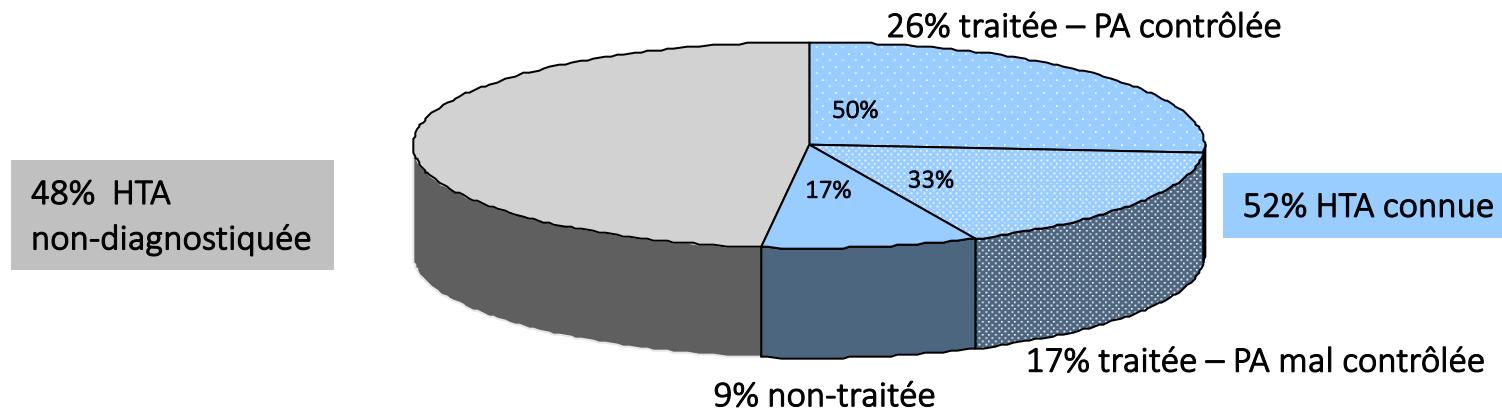
OurWorldInData.org/causes-of-death • CC BY

- High Blood Pressure is a common vascular disorder affecting nearly 30 % of the adult population
- Its origin is unknown in 90% of cases

- HBP = the risk factor that is associated with the highest mortality

HTA : Facteur de risque cardiovasculaire majeur

- Hypertension artérielle systémique: Pression artérielle élevée de façon chronique
 - PA systolique ≥ 140 mm Hg
 - PA diastolique ≥ 90 mmHg
- $\sim 31\%$ de la population française (18-64 ans)



Hypertension artérielle et traitements

Table 3 Classification of office blood pressure^a and definitions of hypertension grade^b

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^b	≥140	and	<90

©ESC/ESH 2018

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

^aBP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

^bIsolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.

The same classification is used for all ages from 16 years.

Fréquence de l'HTA :

- rare avant 25 ans (1-2 %)
- ~30 % population adulte générale
- augmente avec l'âge
- 60% + de 80 ans

Hypertension artérielle et traitements

- 10% HTA secondaire

Maladies rénales

Kidney Disorders

- Renal artery stenosis
- Pyelonephritis
- Glomerulonephritis
- Kidney tumors
- Polycystic kidney disease (usually inherited)
- Injury to a kidney
- Radiation therapy affecting the kidneys

hormonales

Hormonal disorders

- Hyperthyroidism
- Hyperaldosteronism
- Cushing's syndrome
- Pheochromocytoma
- Acromegaly

autres

Other disorders

- Coarctation of the aorta
- Arteriosclerosis
- Preeclampsia (a complication of pregnancy)

Hypertension artérielle et traitements

- 10% HTA secondaire
- Forme rares d'hypertension monogéniques (1/1000)

Gènes identifiés

Hypertension artérielle	Mode de transmission	Gène	Mutations et conséquences fonctionnelles	Phénotype
Hyperaldostéronisme de type 1 (glucocorticot remedial aldosteronism)	Autosomique dominante	Fusion de <i>CYP11b1</i> et <i>CYP11b2</i>	Gène chimérique sous contrôle d'ACTH	Hypertension, hypokaliémie, hyperaldostéronisme, PRA ↓, 18-hydroxycortisol ↑
Hyperaldostéronisme de type 2	Autosomique dominante	Locus chromosome 7p22	Surproduction d'aldostérone dans glandes surrénales	Hypertension, hypokaliémie, hyperaldostéronisme, PRA ↓, hyperplasie/adénome glandes surrénales
Syndrome de Liddle	Autosomique dominante	<i>SCNN1B</i> <i>SCNN1G</i>	Activation constitutive d'ENaC (canal sodique épithéliale dans le tube distal/collecteur)	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓
Hyperplasie congénitale surrénaляne	Autosomique récessive	<i>CYP11B1</i>	Déficit de l'enzyme 11 β hydroxylase	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓, déoxycortisone ↑
Déficit d'11 β -OH stéroïd déhydrogénase type 2 (apparent mineralocorticoid excess)	Autosomique récessive	<i>HSD11B1</i>	Déficit de désactivation de cortisol	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓
Pseudohypoaldostéronisme type II (syndrome de Gordon)	Autosomique dominante	<i>WNK1</i> <i>WNK4</i>	Activation constitutive du cotransporteur Na/Cl dans le tube distale	Hypertension, hyperkaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓, acidose métabolique
Mutations de récepteur PPAR- γ	Autosomique dominante	<i>PPARG</i>	Loss-of-function mutation du récepteur	Hypertension, résistance à l'insuline, diabète
Syndrome d'hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hypomagnésémie	Mitochondriale	Non identifié	Transmission maternelle d'une mutation causant une substitution de cytidine dans les ARNt mitochondriaux	Hypertension, hypercholestérolémie, hypomagnésémie

ACTH : adreno corticotrophic hormone ; PRA : activité rénine plasmatique ; ENaC : epithelial sodium channel.

Hypertension artérielle et traitements

- 10% HTA secondaire
- Forme rares d'hypertension monogéniques (1/1000)
- **90%** HTA essentielle ou primaire :

origine inconnue : Combinaison de facteurs multiples génétiques, environnementaux ...



Traiter une pathologie dont on ne connaît pas la cause

Hypertension artérielle et traitements

- 10% HTA secondaire
- Forme rares d'hypertension monogéniques (1/1000)
- **90% HTA essentielle ou primaire :**

origine inconnue : Combinaison de facteurs multiples génétiques, environnementaux ...



Traiter une pathologie dont on ne connaît pas la cause

- Pourquoi l'HTA est-elle un problème de santé publique ?

- C'est **le facteur de risque majeur** des maladies cardiovasculaires (cause majeur de mortalité dans les pays industrialisés et émergents) : **1.3 millions** atteintes aujourd'hui
- en augmentation avec le vieillissement de la population
- Maladie « silencieuse » : ne se manifeste pas par des troubles immédiats mais ses complications à long terme sont d'autant + fréquentes et graves que l'HTA est sévère

Hypertension artérielle et traitements

- Pourquoi faut-il la traiter ?

Objectifs des TTT = faire baisser la PA pour prévenir les conséquences de l'HTA (1)

- Quels organes sont affectés en priorité ?
- Quelle est l'origine des lésions que affectent ces organes ?
- Quels types d'altérations subit la paroi artérielle ?

Hypertension artérielle et traitements

- Pourquoi faut-il la traiter ?
- Quels organes sont affectés en priorité ?
Le cerveau, le cœur, les reins
- Quelle est l'origine des lésions que affectent ces organes ?
- Quels types d'altérations subit la paroi artérielle ?

Hypertension artérielle et traitements

- Pourquoi faut-il la traiter ?
- Quels organes sont affectés en priorité ?
Le cerveau, le cœur, les reins
- Quelle est l'origine des lésions que affectent ces organes ?
l'altération des parois des artères qui irriguent ces organes
- Quels types d'altérations subit la paroi artérielle ?

Hypertension artérielle et traitements

- Pourquoi faut-il la traiter ?

- Quels organes sont affectés en priorité ?

Le cerveau, le cœur, les reins

- Quelle est l'origine des lésions que affectent ces organes ?

l'altération des parois des artères qui irriguent ces organes

- Quels types d'altérations subit la paroi artérielle ?

- remodelage paroi : rigidification, hypertrophie+hyperplasie des CMLs

- augmentation du stress oxydant – inflammation ➔ favorise
oxydation des lipides circulant (LDL) – formation de plaque d'athérome

- dysfonction endothéliale [\downarrow vasodilat. (NO) et \uparrow vasoconst. (ET1)]

Hypertension artérielle et traitements

- Pourquoi faut-il la traiter ?

- Quels organes sont affectés en priorité ?

Le cerveau, le cœur, les reins

- Quelle est l'origine des lésions que affectent ces organes ?

l'altération des parois des artères qui irriguent ces organes

- Quels types d'altérations subit la paroi artérielle ?

- remodelage paroi : rigidification, hypertrophie+hyperplasie des CMLs

- augmentation du stress oxydant – inflammation ➔ favorise
oxydation des lipides circulant (LDL) – formation de plaque d'athérome

- dysfonction endothéliale [\downarrow vasodilat. (NO) et \uparrow vasoconst. (ET1)]

Objectifs des TTT = faire baisser la PA pour
prévenir les conséquences de l'HTA

Hypertension artérielle et traitements

Objectifs des TTT = faire baisser la PA pour prévenir les conséquences de l'HTA

Tableau 2 Complications de l'HTA

	COMPLICATIONS DIRECTEMENT DUES À L'HTA	COMPLICATIONS DE L'ATHÉROSCLÉROSE
(5x)	■ Insuffisance cardiaque	■ Coronaropathie
	■ Éclampsie	■ Infarctus du myocarde
(2-10x)	■ Accident vasculaire cérébral hémorragique	■ Angor
	■ Rétinopathie maligne	■ Accident vasculaire cérébral ischémique
(2-10x)	■ Encéphalopathie hypertensive	■ Artériopathie des membres inférieurs
	■ Insuffisance rénale (néphroangiosclérose)	■ Insuffisance rénale (maladie vasculo-rénale ischémique)

une pers hypertendue a 5 fois + de risque d'infarctus et 2-10 fois + de risque d'AVC

Hypertension artérielle et traitements

Objectifs des TTT = faire baisser la PA pour prévenir les conséquences de l'HTA

Insuffisance cardiaque ou rénale :

- Le cœur doit lutter contre l'augmentation de la PA et la rigidité artérielle pour expulser le sang et doit donc développer un travail musculaire + important = hypertrophie (adaptation) – mais à long terme cette adaptation n'est pas suffisante a insuffisance cardiaque.
- Altération progressive de la fonction rénale due à la forte PA (glomérulosclérose, modification du débit de filtration, protéinurie) a insuffisance rénale (un pers hypertendue a 2-10 fois + de risque d'insuffisance rénale)

Hypertension artérielle et traitements

- Critère de choix du traitement ?

- le niveau de pression
- la présence de facteurs de risques (tabac, diabète, obésité,...)
- l'existence d'une maladie cardiovasculaire déclarée

- L'objectif du traitement ?

- Ramener la PAS < 140 mmHg et la PAD < 90 mmHg
- Empêcher l'apparition des complications

- Stratégie du traitement ? :

Hypertension artérielle et traitements

- Critère de choix du traitement ?

- le niveau de pression
- la présence de facteurs de risques (tabac, diabète, obésité,...)
- l'existence d'une maladie cardiovasculaire déclarée

- L'objectif du traitement ?

- Ramener la PAS < 140 mmHg et la PAD < 90 mmHg
- Empêcher l'apparition des complications

- Stratégie du traitement ? : P = Q . R

- diminuer la résistance périphérique
- et/ou diminuer le débit

- traitement non pas étiologique mais **symptomatique**
- cible : l'équilibre hydrosodé,
la fonction cardiaque
le tonus vasculaire

Hypertension artérielle et traitements

Les différentes Classes d'anti-hypertenseurs :

- 7 (8)

- Les diurétiques
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II
- les antagonistes calciques
- les Bêta-bloquants

- *les NO mimétiques et autres vasodilatateurs*
- *les alpha-bloquants*
- *(les anti-hypertenseurs centraux (clonidine – alpha 2 agonistes))*
Peu prescrits actuellement)

Hypertension artérielle et traitements

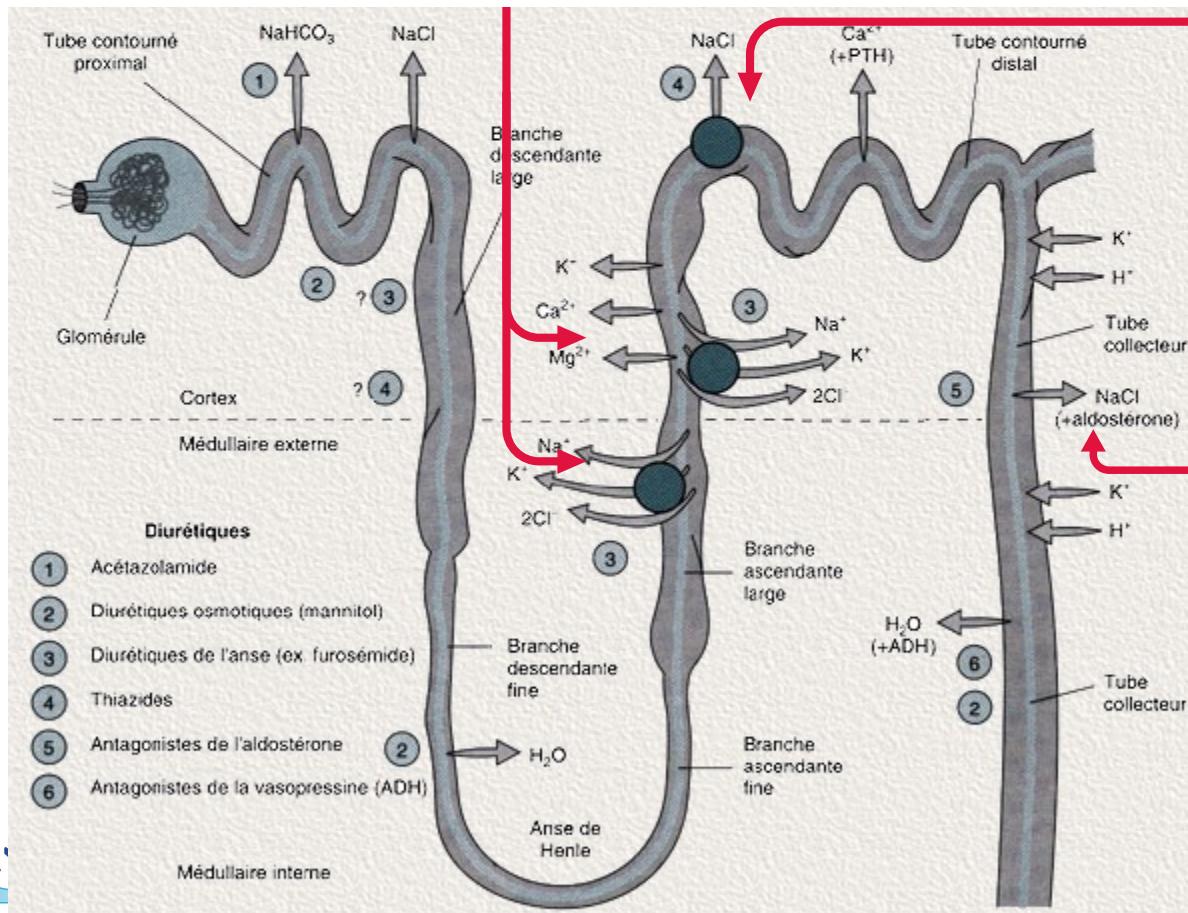
I. Les diurétiques :

- Action : agissent en augmentant l'élimination des électrolytes dont le Na → diminution de la résistance périphérique consécutive à la déplétion sodée + une diminution du volume sanguin et de débit cardiaque).
- Plusieurs types de diurétiques ?
- Diurétiques de l'anse
- Diurétiques thiazidiques
- Diurétiques distaux

Hypertension artérielle et traitements

- Les diurétiques :

Diurétiques de l'anse (inhibent le co-transport Na-K-2Cl)
(Furosémide, bumétanide, pirétabide)



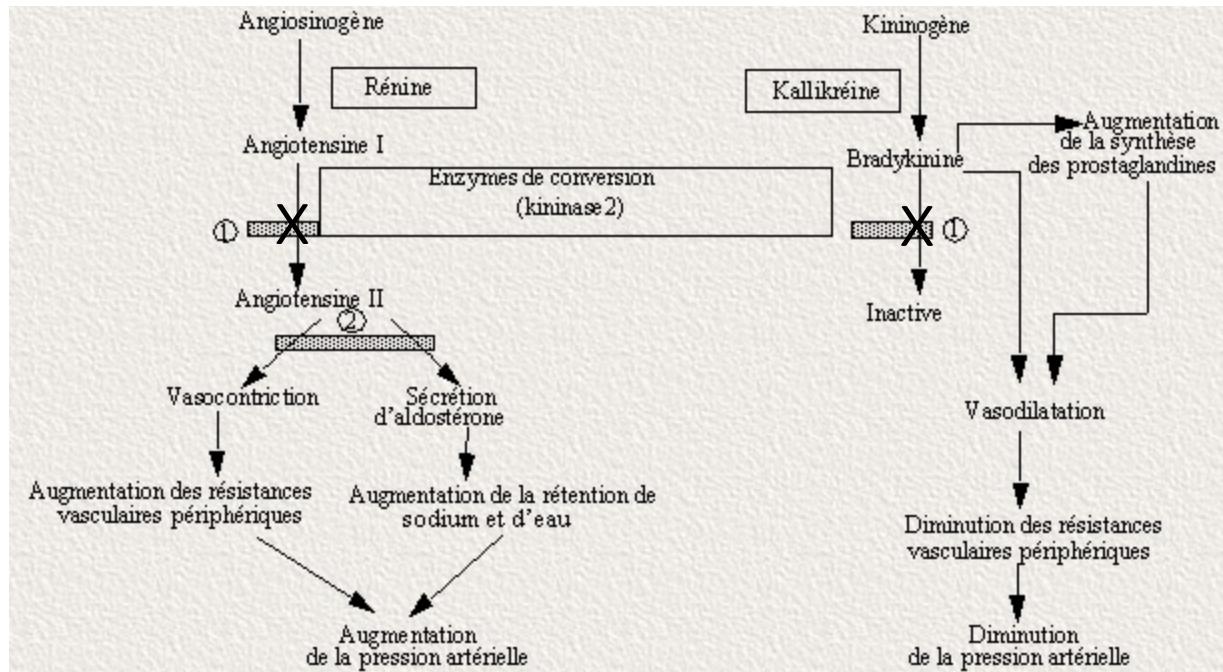
Diurétiques thiazidiques inhibent le symport Cl/Na (hydrochlorothiazide, clopamidine, indapamide)

Diurétiques distaux
-Antialdostéron (spironolactone)

Hypertension artérielle et traitements

II. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

- Inhibition de la synthèse de l'angiotensine II \Rightarrow \downarrow vasoconstriction (et effet hypertrophique) et \downarrow Aldostérone
- Inhibition de la dégradation de la bradykinine \Rightarrow favorise les effets relaxants de la bradykinine



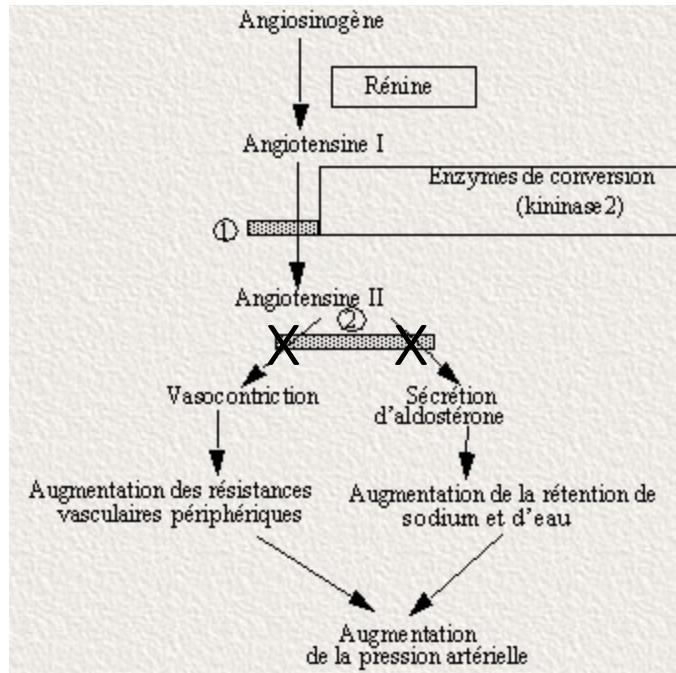
Ils sont très nombreux :
captopril (lopril*),
enalapril (Renitec*),
périndopril (Coversyl*),
quinapril (Acuitel*), lisinopril
(Zestril*) etc...

Font partie des médicaments les + utilisés

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par **réduction des résistances artielles et artériolaires périphériques**

Hypertension artérielle et traitements

III. les antagonistes des récepteurs de l'All:

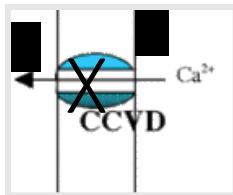


- les « sartans » : antagonistes AT1

- Losartan
- Valsartan
- Irbésartan
- Candésartan
- ...

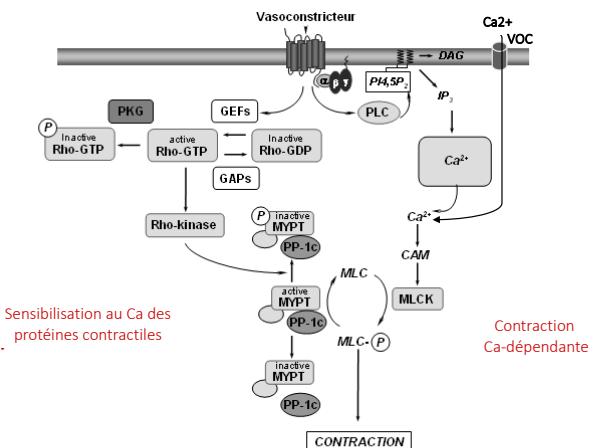
Hypertension artérielle et traitements

IV. les antagonistes calciques



- Inhibent l'entrée de Ca par les canaux calciques voltage-dépendant de type L
- Agissent en réduisant les résistances artérielles périphériques

- Dihydropyridines (CML artérielles)
- Nifédipine, Almodipine, Félodipine, Nicardipine, ...
- A effet coronaire ou sinusal prédominant
- Diltiazem (Vx coronaire)
- Vérapamil (i conduction A/V – aussi antiarythmique)



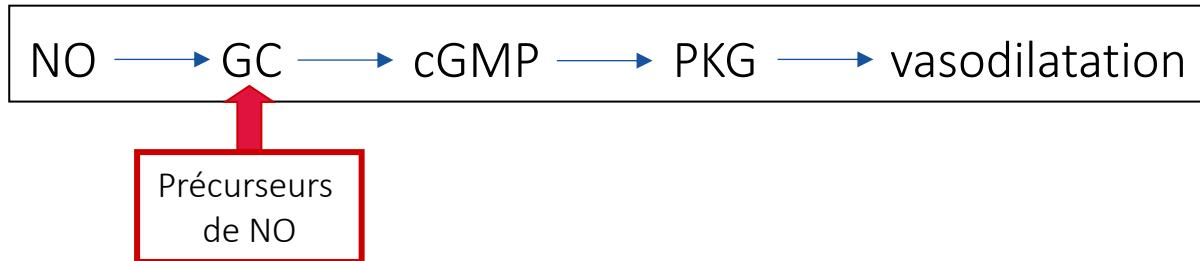
Hypertension artérielle et traitements

V. les Bêta-bloquants

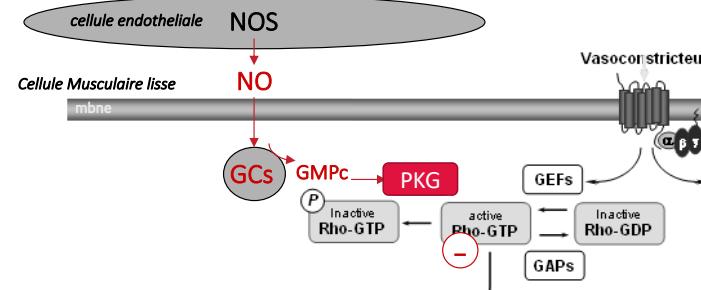
- ils inhibent les récepteurs adrénnergiques de type Bêta-adrénnergique
- ils agissent au niveau cardiaque pour **diminuer le débit cardiaque** (la stimulation bêta-adrénnergique au niveau du cœur étant ionotrope et chronotrope positif)
- ils sont largement utilisés et ont aussi un effet inhibiteur sur la production de rénine
- ...OLOL (atenolol, betaxolol, propranolol...)

Hypertension artérielle et traitements

VI. les NO mimétiques et autres vasodilatateurs



- Précurseurs de NO : Nitroprussiate de sodium (effet immédiat- courte durée)
Molsidomine (Corvasal) et linsidomine (intracoronaire)
Dérivés nitrés : trinitrine (nitroglycérine) et autres



Hypertension artérielle et traitements

VII. les alpha-bloquants

- ils inhibent les récepteurs adrénergiques de type alpha 1
- Inhibent les effets vasoconstricteurs adrénergiques = **Diminue les résistances artérielles périphériques**
- Mol. Référence : Prazosine
- aussi : Urapidil

Hypertension artérielle et traitements

-Inhibiteur de la rénine : Aliskirene, autorisé en 2007
finalement retiré en 2017 pour faute de bénéfice significatif

- En cours d'essai clinique :

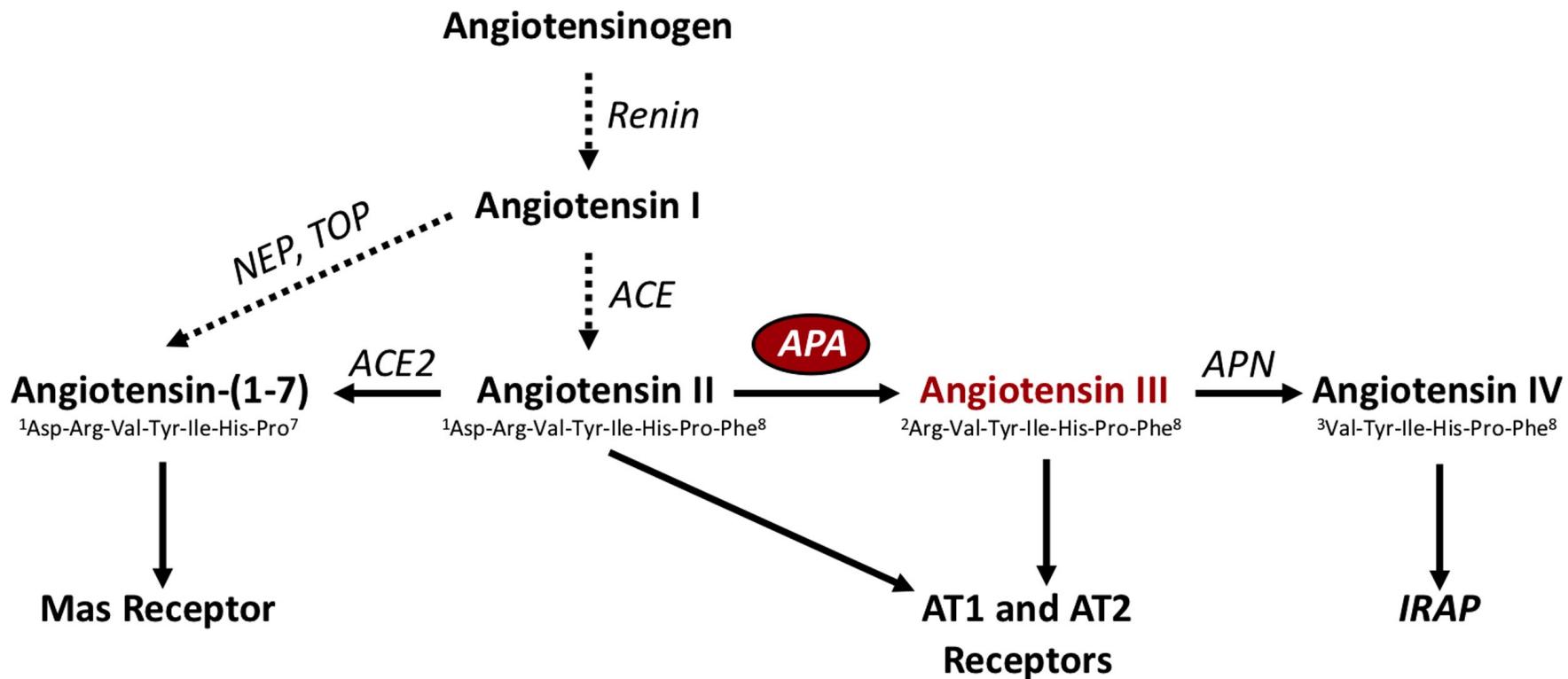
Inhibiteur sélectif et spécifique de l'Aminopeptidase A, et ainsi d'empêcher la production d'Angiotensine III au niveau du cerveau

ORIGINAL PAPERS: TREATMENT

A pilot double-blind randomized placebo-controlled crossover pharmacodynamic study of the centrally active aminopeptidase A inhibitor, firibastat, in hypertension

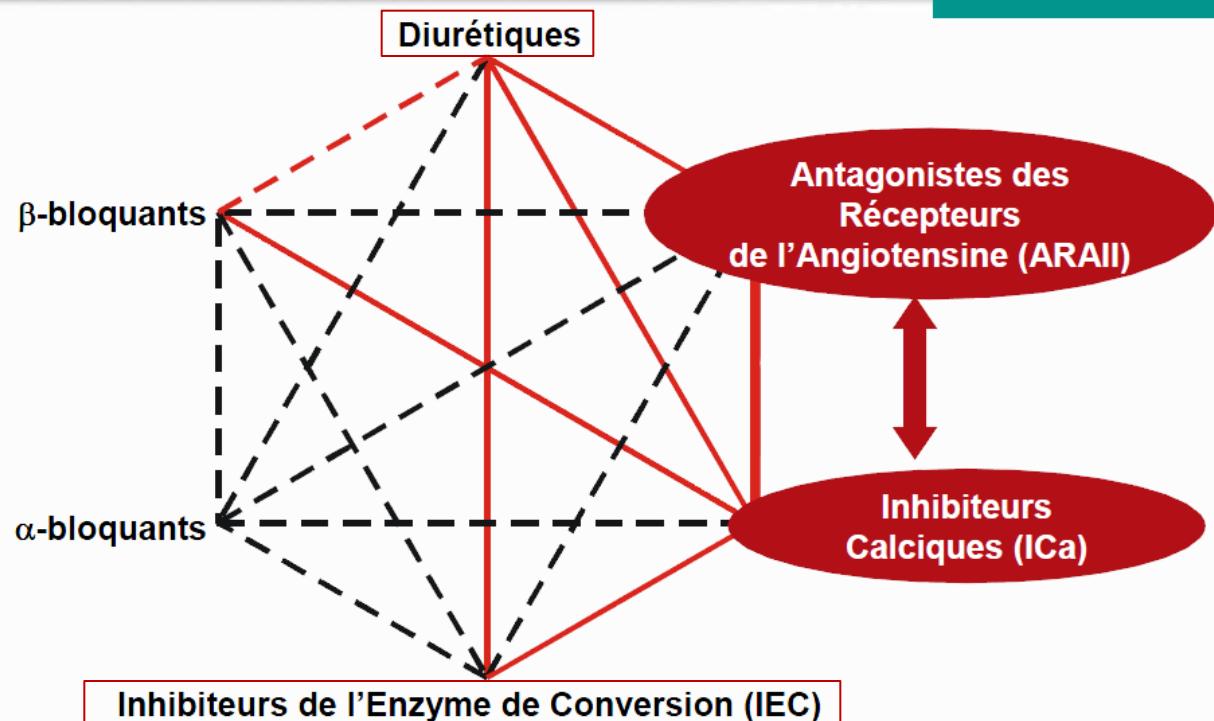
Azizi, Michel^{a,b,c}; Courand, Pierre-Yves^{d,e,f}; Denolle, Thierry^g; Delsart, Pascal^h; Zhygalina, Valentina^{a,b,c};
Amar, Laurence^{a,b,c}; Lantelme, Pierre^{d,e,f}; Mounier-Vehier, Claireⁱ; De Mota, Nadia^j; Balavoine, Fabrice^k;
Llorens-Cortes, Catherine^j

études du RB150/firibastat, le premier promédicament de l'EC33, inhibiteur spécifique et sélectif de l'APA, capable de traverser la barrière hémato-encéphalique après administration par voie orale.



Hypertension artérielle et traitements

Associations recommandées par les lignes directrices de l'ESH-ESC



— Available as a single-pill combination

-- Less frequently used/combination used as necessary

Task Force for ESH-ESC. J Hypertens 2007;25:1105–87

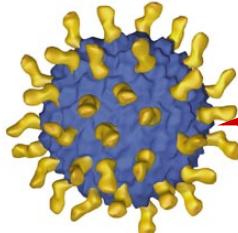
Hypertension artérielle et traitements

Médicaments de demain: La vaccination ? ex: anti-Ang II ??

Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study

Alain CTissot, Patrik Maurer, Juerg Nussberger, Robert Sabat, Thomas Pfister, Stanislav Ignatenko, Hans-Dieter Volk, Hans Stocker, Philipp Müller, Gary Tjennings, Frank Wagner, Martin F Bachmann

The Lancet, 2008



Le vaccin est constitué d'une construction moléculaire ressemblant à un virus (en bleu) portant une partie (octapeptide) de l'angiotensine II.

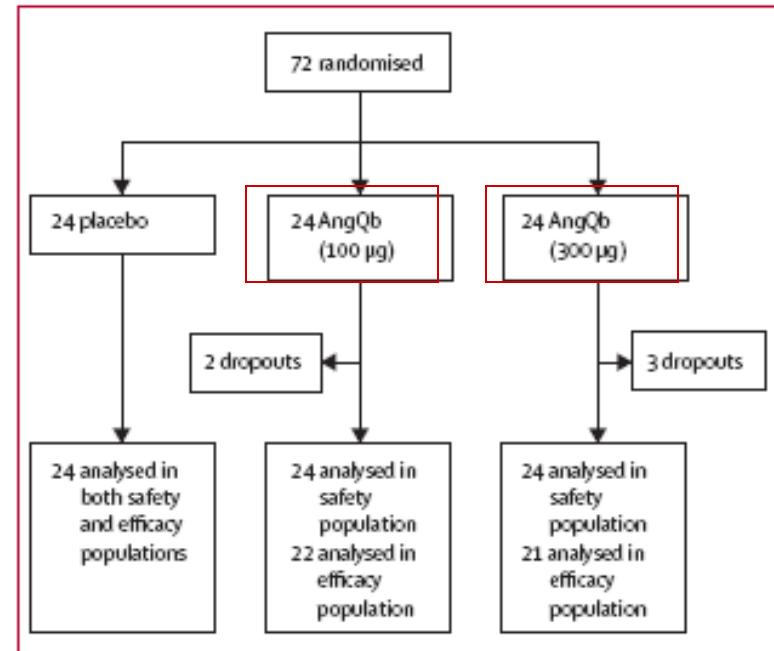


Figure 1: Trial profile

Hypertension artérielle et traitements

	100 µg		300 µg	
	Placebo (n=12)	AngQb (n=22)	Placebo (n=12)	AngQb (n=21)
Systolic blood pressure day	-3.4 (2.3)	-1.5 (1.7)	3.4 (2.8)	-5.5 (2.1)*
Diastolic blood pressure day	-1.6 (1.8)	0.0 (1.3)	1.1 (1.7)	-2.9 (1.2)†
Systolic blood pressure night	-2.6 (3.2)	1.1 (2.3)	-2.5 (4.0)	-1.2 (3.0)
Diastolic blood pressure night	1.7 (2.0)	1.3 (1.5)	-1.8 (2.3)	-0.8 (1.7)

Data are mean (SE). *p=0.012 compared with baseline. †p=0.024 compared with baseline.

Table 5: Change from baseline in ambulatory blood pressure for treatment groups

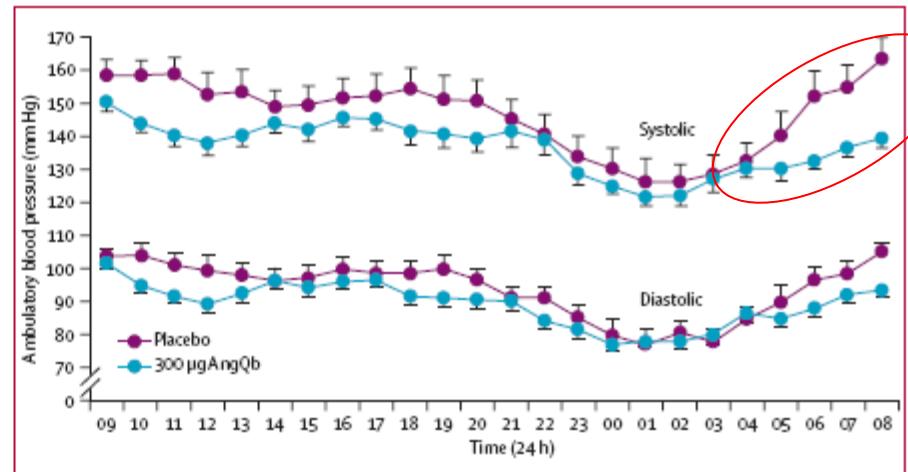


Figure 3: Profiles of mean hourly ABP measurements of the 300 µg (n=21) and corresponding placebo group (n=12) at week 14
 Blood pressure surge between 0500 h and 0800 h was reduced compared with placebo after baseline correction (p=0.012 and p=0.036, respectively).

Findings Two patients in the 100 µg group, three in the 300 µg group, and none in the placebo group discontinued study treatment. All patients were included in safety analyses; efficacy analyses did not include the five dropouts, for whom no data were available at week 14. Five serious adverse events were reported (two in the 100 µg group, two in the 300 µg group, and one in the placebo group); none were deemed to be treatment related. Most side-effects were mild, transient reactions at the injection site. Mild, transient influenza-like symptoms were seen in three patients in the 100 µg group, seven in the 300 µg group, and none in the placebo group. In the 300 µg group, there was a reduction from baseline in mean ambulatory daytime blood pressure at week 14 by $-9.0/-4.0$ mm Hg compared with placebo (p=0.015 for systolic and 0.064 for diastolic). The 300 µg dose reduced the early morning blood-pressure surge compared with placebo (change at 0800 h $-25/-13$ mm Hg; p<0.0001 for systolic, p=0.0035 for diastolic).

Interpretation Immunisation with CYT006-AngQb was associated with no serious adverse events; most observed adverse events were consistent with local or systemic responses similar to those seen with other vaccines. The 300 µg dose reduced blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension during the daytime, especially in the early morning.

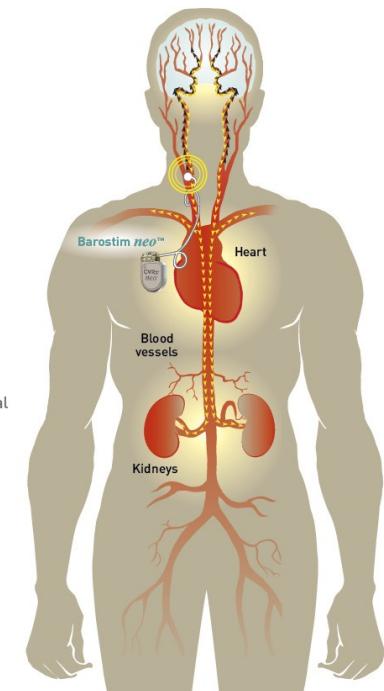
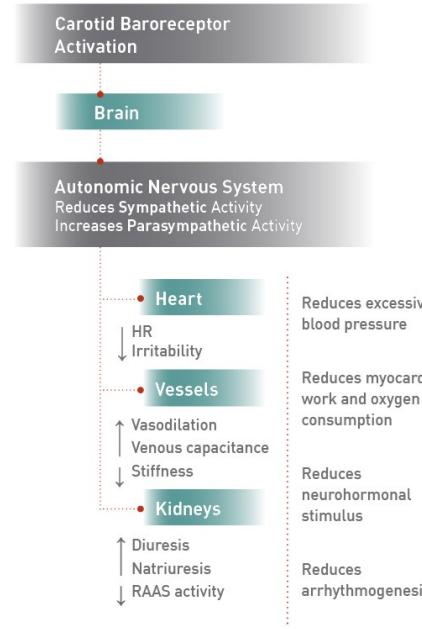
Hypertension artérielle et traitements

Ttt non pharmacologiques des HTA résistantes

Dénervation rénale

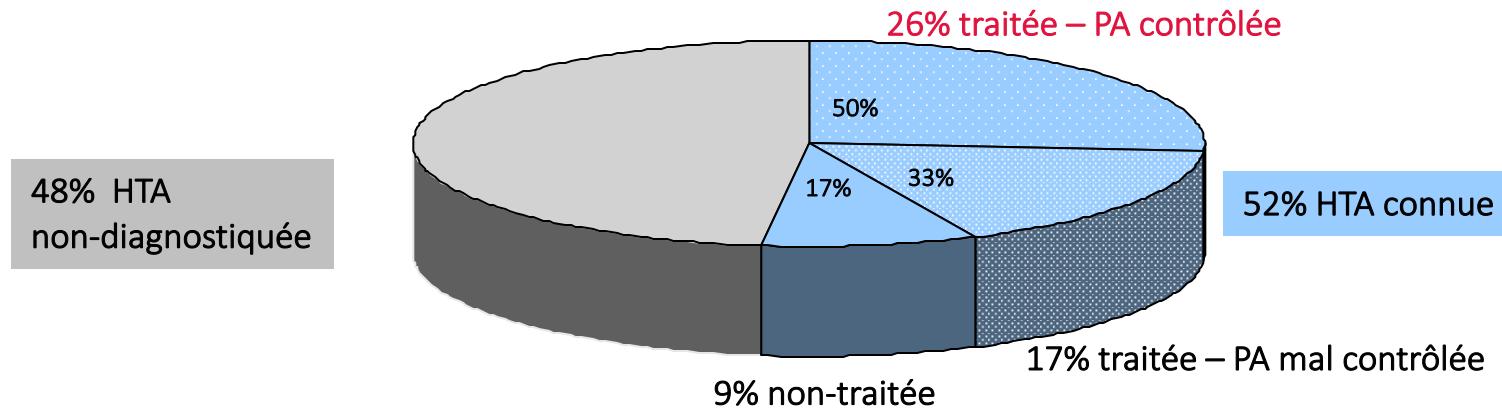


Stimulation des barorécepteurs



Hypertension artérielle et traitements

- Malgré ces nombreuses options thérapeutiques :



- Comment faire mieux ?

- ➔ Comprendre la pathogénèse de l'hypertension
- ➔ Mécanismes moléculaires du contrôle de la pression artérielle

➔ La Recherche biomédicale :

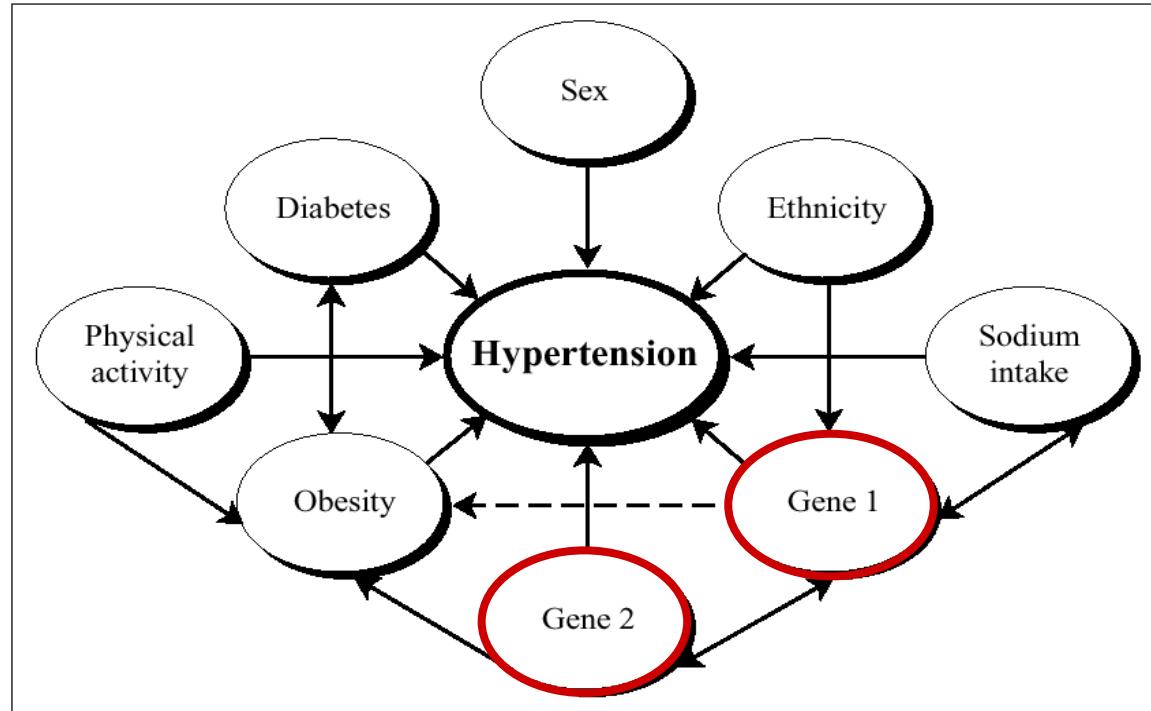
- ➔ Clinique : Chez l'homme
- ➔ Pré-Clinique : Modèles expérimentaux

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ Clinique : Chez l'homme = essentiellement GENETIQUE

L'HTA = maladie multifactorielle, polygénique et complexe

Roles de nombreux facteurs et systèmes hormonaux



- Chaque variant n'a qu'un effet minime sur la pression
(“Le” gène de l'HTA essentiel n'existe pas)

→ GWAs

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ Clinique : Chez l'homme = essentiellement GENETIQUE

Stratégie : Genome-Wide Association Studies (GWAS)

Vol 447 | 7 June 2007 | doi:10.1038/nature05911

nature

ARTICLES

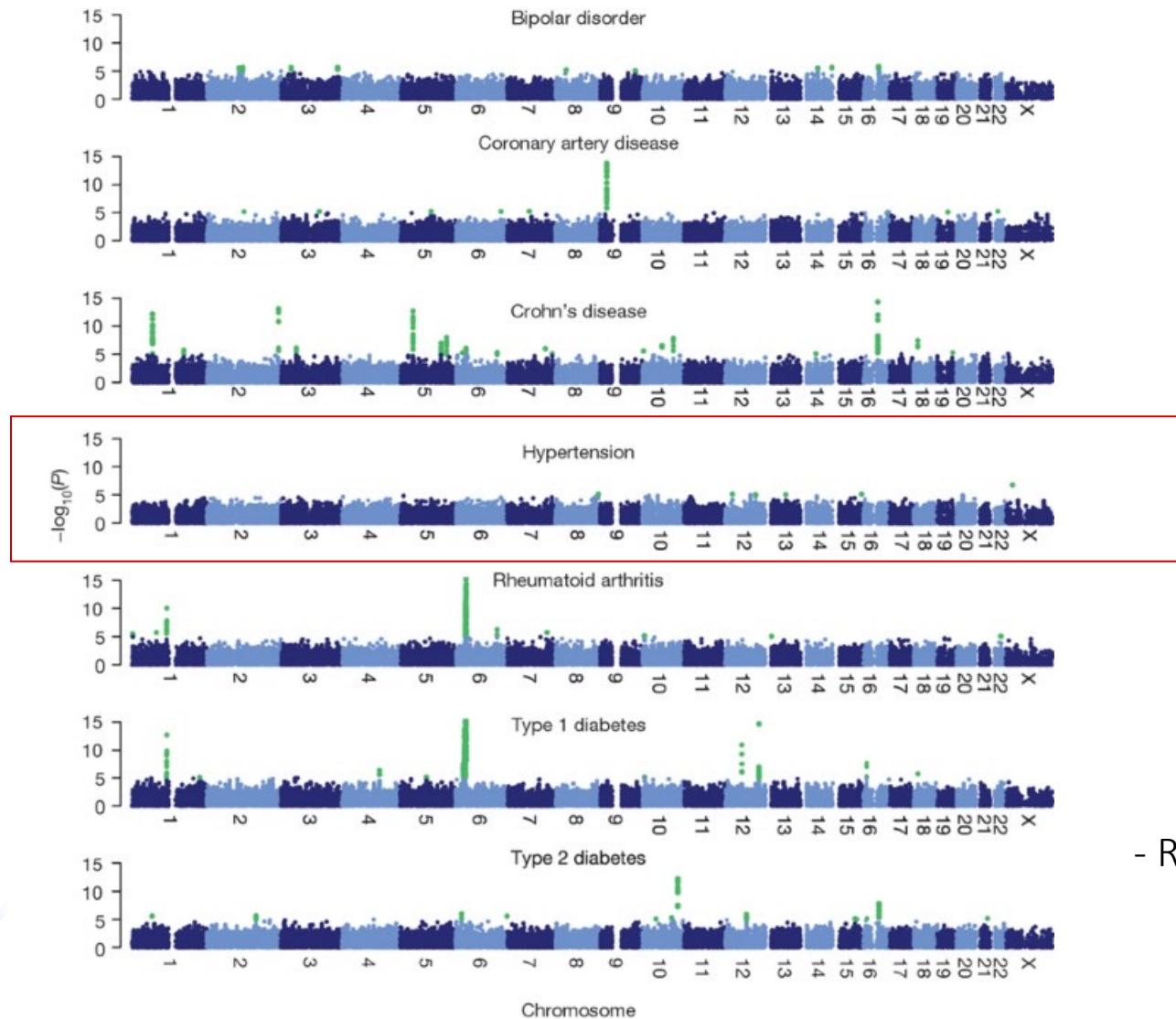
Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls

The Wellcome Trust Case Control Consortium*

There is increasing evidence that genome-wide association (GWA) studies represent a powerful approach to the identification of genes involved in common human diseases. We describe a joint GWA study (using the Affymetrix GeneChip 500K Mapping Array Set) undertaken in the British population, which has examined ~2,000 individuals for each of 7 major diseases and a shared set of ~3,000 controls. Case-control comparisons identified 24 independent association signals at $P < 5 \times 10^{-7}$: 1 in bipolar disorder, 1 in coronary artery disease, 9 in Crohn's disease, 3 in rheumatoid arthritis, 7 in type 1 diabetes and 3 in type 2 diabetes. On the basis of prior findings and replication studies thus-far completed, almost all of these signals reflect genuine susceptibility effects. We observed association at many previously identified loci, and found compelling evidence that some loci confer risk for more than one of the diseases studied. Across all diseases, we identified a large number of further signals (including 58 loci with single-point P values between 10^{-5} and 5×10^{-7}) likely to yield additional susceptibility loci. The importance of appropriately large samples was confirmed by the modest effect sizes observed at most loci identified. This study thus represents a thorough validation of the GWA approach. It has also demonstrated that careful use of a shared control group represents a safe and effective approach to GWA analyses of multiple disease phenotypes; has generated a genome-wide genotype database for future studies of common diseases in the British population; and shown that, provided individuals with non-European ancestry are excluded, the extent of population stratification in the British population is generally modest. Our findings offer new avenues for exploring the pathophysiology of these important disorders. We anticipate that our data, results and software, which will be widely available to other investigators, will provide a powerful resource for human genetics research.

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ Clinique : Chez l'homme = essentiellement GENETIQUE



- Résultats "décevants"

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ Clinique : Chez l'homme = essentiellement GENETIQUE

- Néanmoins, identification de locus porteur de gènes candidats :

Tableau 3. Gènes candidats potentiels récemment identifiés par analyse d'association sur l'ensemble du génome
NPPA : natriuretic peptide precursor A.

Symbole du gène	Localisation	Nom du gène	Mécanisme possible
ATP2B1	12q21.3	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, plasma membrane 1	Code pour une ATPase dépendante du calcium et de la calmoduline exprimée dans les cellules endothéliales
CACNB2	10p12	Calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit	Transport du calcium ?
CSK	15q23-q25	c-src tyrosine kinase	Impliqué dans la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires dépendante de l'angiotensine II
CYP1A2	15q24.1	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	Métabolisme de la caféine et de certains médicaments ?
CYP17A1	10q24.3	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1	Synthèse de minéralo- et glucocorticoïdes, HTA monogénique
c10orf107	10q21.2	Chromosome 10 open reading frame 107	Inconnu
FGF5	4q21	Fibroblast growth factor 5	Angiogenèse ?
MTHFR	1p36.3	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	Association à l'homocystéine, prééclampsie et hypertension artérielle
PLCD3	17q21.31	Phospholipase C, delta 3	Activation par angiotensine II et endothéline. Rôle dans la fonction endothéliale ?
PLEKHA7	11p15.1	Pleckstrin homology domain containing, family A member 7	Inconnu
SH2B3	12q24	SH2B adaptor protein 3	Inflammation dans les cellules endothéliales ?
TBX3	12q24.1	T-box 3	Inconnu
TBX4	17q21-q22	T-box 4	Inconnu
TBX5	12q24.1	T-box 5	Associé à des malformations cardiaques et à des changements de l'expression de NPPA
ULK4	3p22.1	Unc-51-like kinase 4	Inconnu
ZNF652	17q21.32	Zinc finger protein 652	Inconnu

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ Clinique : Chez l'homme = essentiellement GENETIQUE

- Néanmoins, identification de locus porteur de gènes candidats :

Tableau 3. Gènes candidats potentiels récemment identifiés par analyse d'association sur l'ensemble du génome
NPPA : natriuretic peptide precursor A.

Symbol du gène	Localisation	Nom du gène	Mécanisme possible
ATP2B1	12q21.3	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, plasma membrane 1	Code pour une ATPase dépendante du calcium et de la calmoduline exprimée dans les cellules endothéliales

Ce qu'il faut retenir :

- Les GWAs ont permis d'identifier des loci dont l'implication dans l'hypertension artérielle (HTA) n'avait pas été suspectée auparavant, ouvrant la porte à l'identification de nouvelles voies impliquées dans la pathogenèse de l'HTA.
- Chaque variant génétique n'explique qu'un très petit effet (< 1 mmHg) au niveau de la pression artérielle. Le développement d'un test génétique diagnostique ou pronostique n'est donc pas encore d'actualité

PLEKHA7	11p15.1	Pleckstrin homology domain containing, family A member 7	Inconnu
SH2B3	12q24	SH2B adaptor protein 3	Inflammation dans les cellules endothéliales ?
TBX3	12q24.1	T-box 3	Inconnu
TBX4	17q21-q22	T-box 4	Inconnu
TBX5	12q24.1	T-box 5	Associé à des malformations cardiaques et à des changements de l'expression de NPPA
ULK4	3p22.1	Unc-51-like kinase 4	Inconnu
ZNF652	17q21.32	Zinc finger protein 652	Inconnu

La recherche sur l'Hypertension artérielle

➔ PréClinique : Les modèles expérimentaux

-Intérêt des modèles animaux pour identifier de nouvelles cibles:

- Modèles d'hypertension
- Animaux transgéniques

Un exemple : Article

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ PréClinique : Les modèles expérimentaux

**nature
medicine**

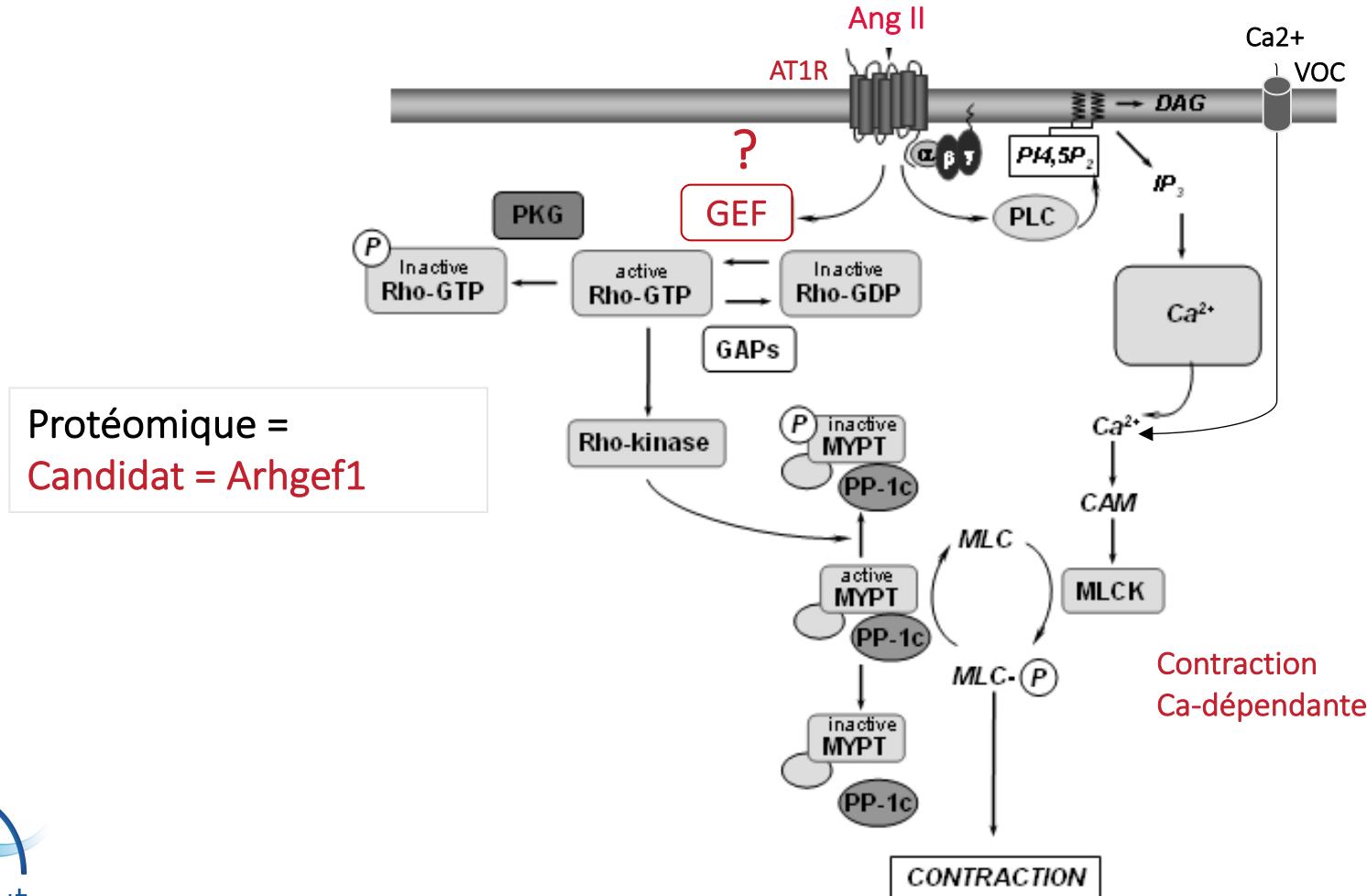
The Rho exchange factor Arhgef1 mediates the effects of angiotensin II on vascular tone and blood pressure

Christophe Guilluy^{1,2,8}, Jérémy Brégeon^{1,2,8}, Gilles Toumaniantz^{1,2}, Malvyne Rolli-Derkinderen^{1,2}, Kevin Retailleau³, Laurent Loufrani³, Daniel Henrion³, Elizabeth Scalbert⁴, Antoine Bril⁴, Raul M Torres⁵, Stephan Offermanns⁶, Pierre Pacaud^{1,2} & Gervaise Loirand^{1,2,7}

Hypertension is one of the most frequent pathologies in the industrialized world. Although recognized to be dependent on a combination of genetic and environmental factors, its molecular basis remains elusive. Increased activity of the monomeric G protein RhoA in arteries is a common feature of hypertension. However, how RhoA is activated and whether it has a causative role in hypertension remains unclear. Here we provide evidence that Arhgef1 is the RhoA guanine exchange factor specifically responsible for angiotensin II-induced activation of RhoA signaling in arterial smooth muscle cells. We found that angiotensin II activates Arhgef1 through a previously undescribed mechanism in which Jak2 phosphorylates Tyr738 of Arhgef1. Arhgef1 inactivation in smooth muscle induced resistance to angiotensin II-dependent hypertension in mice, but did not affect normal blood pressure regulation. Our results show that control of RhoA signaling through Arhgef1 is central to the development of angiotensin II-dependent hypertension and identify Arhgef1 as a potential target for the treatment of hypertension.

La recherche sur l'Hypertension artérielle

- PréClinique : Les modèles expérimentaux
 - Médicaments de demain: Nouvelles cibles ?

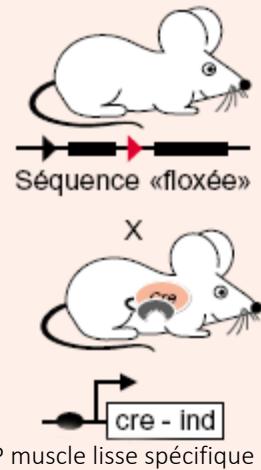


La recherche sur l'Hypertension artérielle

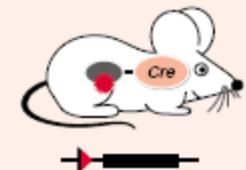
→ PréClinique : Les modèles expérimentaux

→ Souris : Délétion inductible tissu spécifique (Muscle lisse)

Souris $\text{Arhgef1}^{\text{lox/lox}}$



Tamoxifène



Souris SM-Cre-ER(T2)

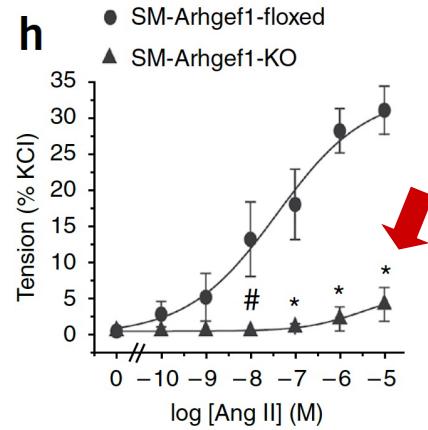
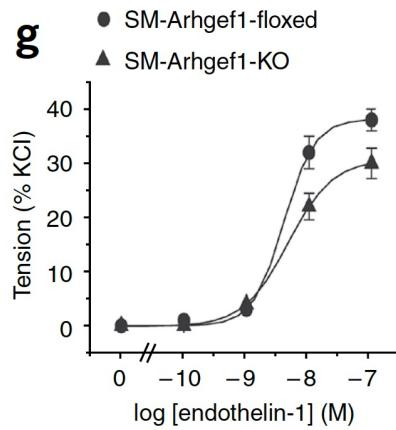
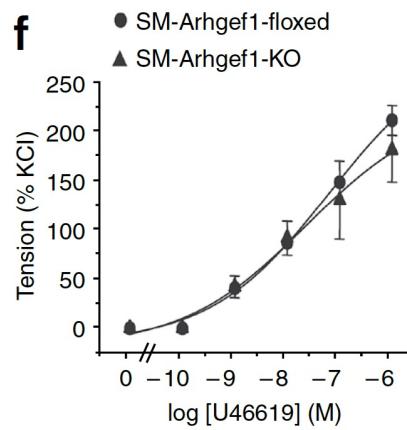
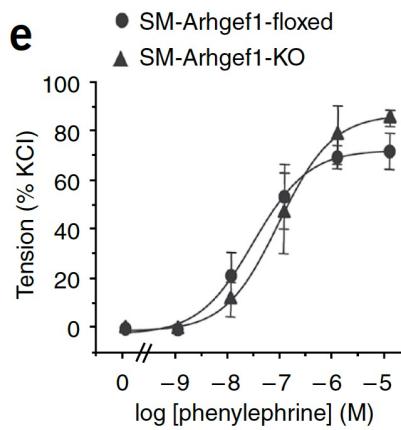
Souris SM-Arhgef1 $^{\text{lox/lox}}$

Souris SM-Arhgef1-KO

La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ PréClinique : Les modèles expérimentaux

Ex vivo

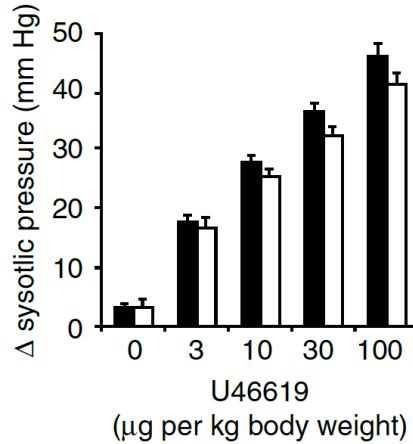


La recherche sur l'Hypertension artérielle

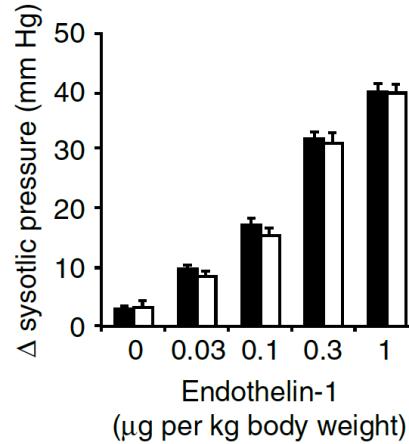
→ PréClinique : Les modèles expérimentaux

In vivo, acute

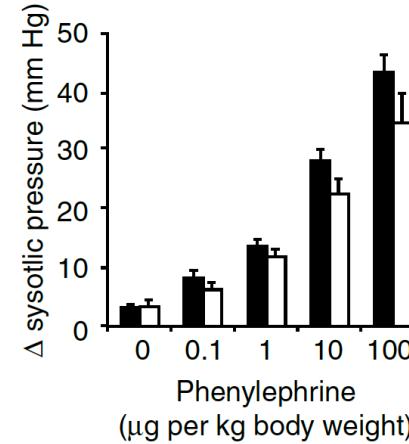
a



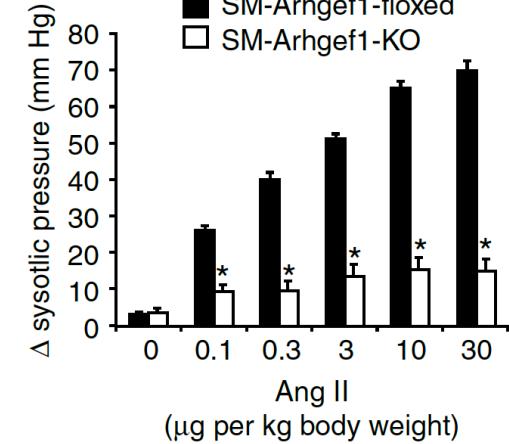
b



c



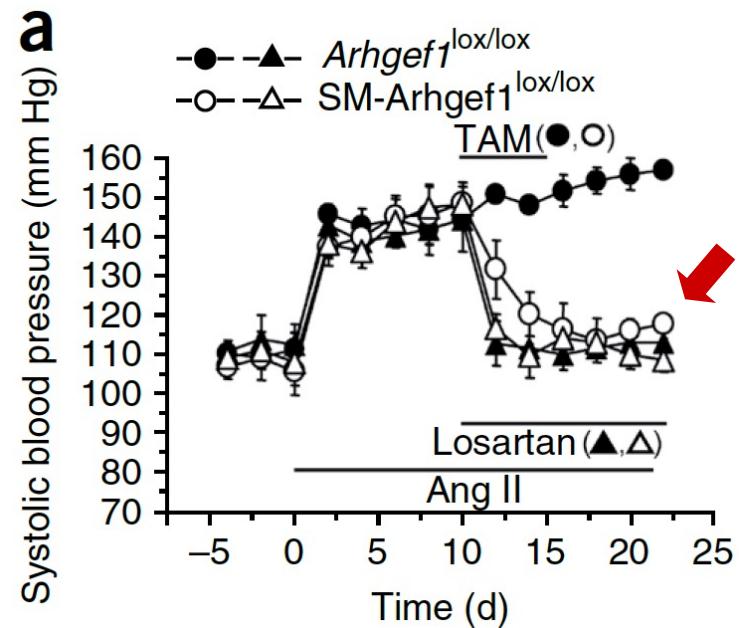
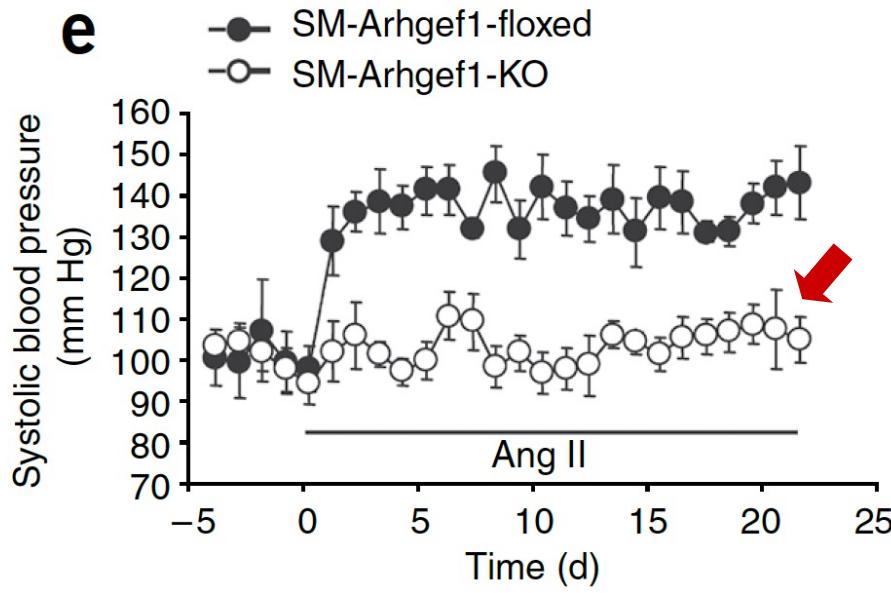
d



La recherche sur l'Hypertension artérielle

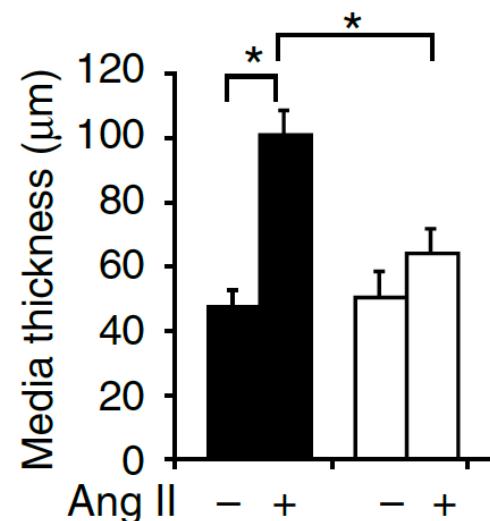
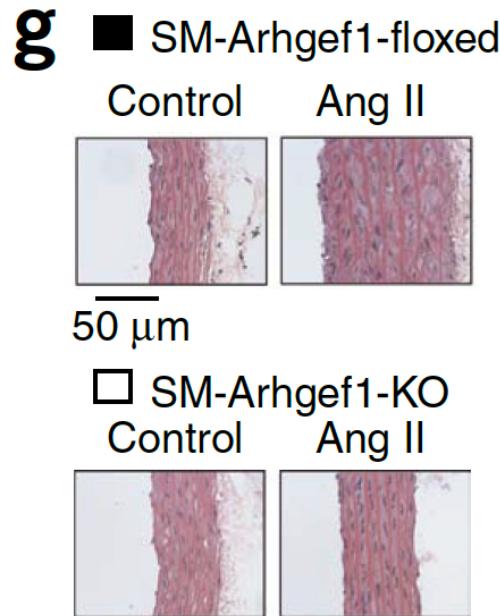
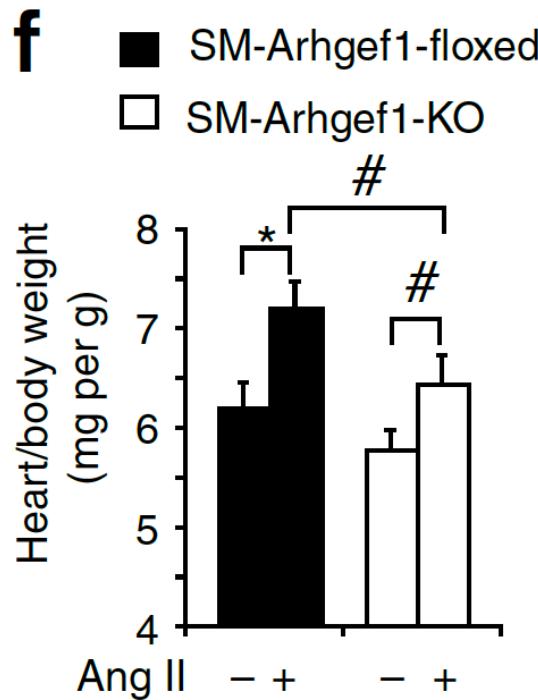
→ PréClinique : Les modèles expérimentaux

In vivo, chronic



La recherche sur l'Hypertension artérielle

→ PréClinique : Les modèles expérimentaux



Ces animaux ne développent pas les complications de l'HTA

anne-clemence.vion@univ-nantes.fr

L'unité de recherche de l'institut du thorax
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291
Nantes, France

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23198-6> OPEN

Zinc drives vasorelaxation by acting in sensory nerves, endothelium and smooth muscle

Ashenafi H. Betrie^{1,2,3}, James A. Brock⁴, Osama F. Harraz^{5,6}, Ashley I. Bush¹, Guo-Wei He¹, Mark T. Nelson^{5,6,7}, James A. Angus², Christine E. Wright¹ & Scott Ayton¹

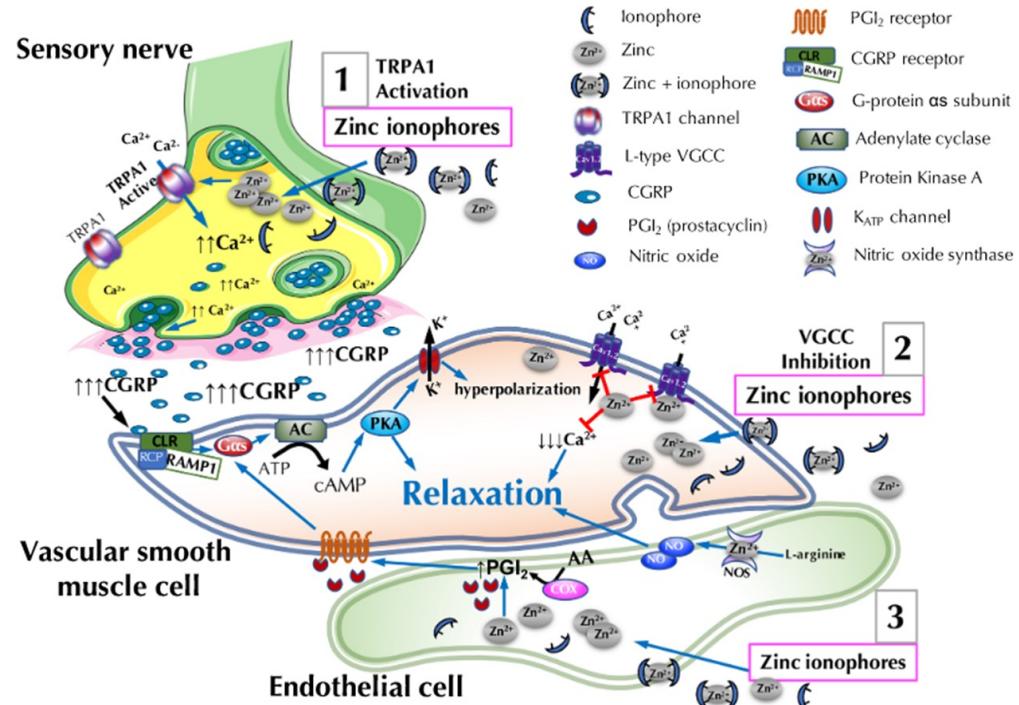


Fig. 7 Mechanism of zinc-mediated vasorelaxation. **1** Zinc in the cytoplasm of perivascular sensory nerves activates transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) that causes calcium influx and, in turn, releases calcitonin gene-related peptide (CGRP). CGRP binds to its G-protein coupled receptor (CLR-RAMP1-RCP) on the smooth muscle to cause cAMP-dependent hyperpolarization and relaxation. **2** Vascular smooth muscle cells are relaxed by cytoplasmic zinc that inhibits voltage-gated calcium channels (VGCC). **3** In the endothelium, increased cytoplasmic zinc using pyrithione and clioquinol causes relaxation of the smooth muscle by increasing dilatory prostaglandin signaling. Nitric oxide synthase (NOS) function requires zinc, but its activity is not stimulated by excess zinc, rather it is inhibited by zinc deprivation. Image partly created with BioRender.com.

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>

**nature
genetics**

 Check for updates

Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals

Genetic studies of blood pressure (BP) to date have mainly analyzed common variants (minor allele frequency > 0.05). In a meta-analysis of up to ~1.3 million participants, we discovered 106 new BP-associated genomic regions and 87 rare (minor allele frequency ≤ 0.01) variant BP associations ($P < 5 \times 10^{-8}$), of which 32 were in new BP-associated loci and 55 were independent BP-associated single-nucleotide variants within known BP-associated regions. Average effects of rare variants (44% coding) were ~8 times larger than common variant effects and indicate potential candidate causal genes at new and known loci (for example, *GATA5* and *PLCB3*). BP-associated variants (including rare and common) were enriched in regions of active chromatin in fetal tissues, potentially linking fetal development with BP regulation in later life. Multivariable Mendelian randomization suggested possible inverse effects of elevated systolic and diastolic BP on large artery stroke. Our study demonstrates the utility of rare-variant analyses for identifying candidate genes and the results highlight potential therapeutic targets.

Ex : ARHGAP31, PLCB3, ...

Blood pressure-associated polymorphism controls ARHGAP42 expression via serum response factor DNA binding

Xue Bai,¹ Kevin D. Mangum,¹ Rachel A. Dee,¹ George A. Stouffer,^{2,3} Craig R. Lee,^{3,4} Akinyemi Oni-Orisan,⁴ Cam Patterson,⁵ Jonathan C. Schisler,^{3,6} Anthony J. Viera,⁷ Joan M. Taylor,^{1,3} and Christopher P. Mack^{1,3}

¹Department of Pathology, ²Department of Medicine, ³McAllister Heart Institute, and ⁴Department of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill, Durham, North Carolina, USA.

⁵New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, New York, New York, USA. ⁶Department of Pharmacology, and ⁷Department of Family Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Durham, North Carolina, USA.

We recently demonstrated that selective expression of the Rho GTPase-activating protein ARHGAP42 in smooth muscle cells (SMCs) controls blood pressure by inhibiting RhoA-dependent contractility, providing a mechanism for the blood pressure-associated locus within the *ARHGAP42* gene. The goals of the current study were to identify polymorphisms that affect *ARHGAP42* expression and to better assess *ARHGAP42*'s role in the development of hypertension. Using DNase I hypersensitivity methods and ENCODE data, we have identified a regulatory element encompassing the *ARHGAP42* SNP rs604723 that exhibits strong SMC-selective, allele-specific activity. Importantly, CRISPR/Cas9-mediated deletion of this element in cultured human SMCs markedly reduced endogenous *ARHGAP42* expression. DNA binding and transcription assays demonstrated that the minor T allele variation at rs604723 increased the activity of this fragment by promoting serum response transcription factor binding to a cryptic *cis*-element. *ARHGAP42* expression was increased by cell stretch and sphingosine 1-phosphate in a RhoA-dependent manner, and deletion of *ARHGAP42* enhanced the progression of hypertension in mice treated with DOCA-salt. Our analysis of a well-characterized cohort of untreated borderline hypertensive patients suggested that *ARHGAP42* genotype has important implications in regard to hypertension risk. Taken together, our data add insight into the genetic mechanisms that control blood pressure and provide a potential target for individualized antihypertensive therapies.