

Néphrologie

JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ DE NEPHROLOGIE

VOL. 19 N° 7 1998

NUMERO SPECIAL

Journées Gabriel Richet

Physiopathologie du système rénine-angiotensine dans le rein

AVEC LE SOUTIEN DES LABORATOIRES HOECHST

EDITORIAL

- Physiopathologie du système rénine-angiotensine dans le rein : un thème d'actualité 375
L. Baud

ARTICLES

- Polymorphismes du système rénine-angiotensine-aldostérone: aspects moléculaires et épidémiogénétiques 377
F. Soubrier
- Modifications génétiques expérimentales dans les systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-kinine : intérêt pour la compréhension des régulations cardio-vasculaires et l'étude du déterminisme génétique des maladies humaines 385
P. Meneton et F. Alhenc-Gelas
- Analyse du système rénine-angiotensine 100 ans après sa découverte 391
K.E. Bernstein
- Vers une thérapie génique pour les maladies rénales 397
E. Imai, Y. Akagi et Y. Isaka
- Structure et fonctions moléculaires des récepteurs de l'angiotensine II 403
E. Clauser
- Mise en évidence d'un récepteur de la rénine sur les cellules mésangiales humaines: effets sur le PAI1 et sur le GMPc 411
G. Nguyen, L. Bouzahir, F. Delarue, E. Rondeau et J.-D. Sraer
- Identification d'un nouveau récepteur commun à l'angiotensine II et la vasopressine 417
N. Ruiz-Opazo
- Effet de l'angiotensine II sur les échangeurs Na⁺/H⁺ du tubule rénal 421
J. Poggioli, Z. Karim et M. Paillard
- Les métabolites actifs dérivés de l'angiotensine II 427
D. Chansel et R. Ardaillou
- Rôle de l'angiotensine II dans le développement du rein et du tractus urinaire 433
J.C. Pope IV, H. Nishimura et I. Ichikawa
- Interactions entre le système rénine-angiotensine, le monoxyde d'azote et l'endothéline 437
J.C. Dussaule, P.-L. Tharaux, J.-J. Boffa, R. Ardaillou et C. Chatziantoniou
- Effets de l'angiotensine II sur le remodelage vasculaire 443
M. Pueyo et J.-B. Michel
- L'angiotensine II est impliquée dans la progression des maladies rénales: importance des phénomènes non hémodynamiques 451
G. Wolf
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion contre la progression des maladies rénales et vasculaires: oui mais encore? 457
D. Vasmant

Polymorphismes du système rénine-angiotensine-aldostérone : aspects moléculaires et épidémiogénétiques

F. Soubrier

INSERM U358, Hôpital Saint-Louis, Paris et Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital Tenon, Paris

Résumé :

L'implication de variations polymorphes dans la structure des gènes du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la prédisposition aux maladies cardio-vasculaires et rénales est un champ majeur d'investigation. De nombreux travaux y ont été consacrés, dont les résultats divergent souvent entre les études. Il est donc particulièrement important d'identifier les variants fonctionnels modifiant le niveau d'expression de ces gènes ou la structure des protéines qu'ils codent. Ceci permettra de tester de façon précise, par des études *in vivo*, l'effet de ces polymorphismes sur des caractères quantitatifs, et de tester *in vitro* leurs effets biologiques. Il est également important d'aborder l'étude de nouveaux phénotypes, notamment dynamiques, potentiellement influencés par ces génotypes, et de les utiliser pour une nouvelle pharmacogénétique cardio-vasculaire.

Mots clés : Liaison génétique - Déséquilibre de liaison - Génotypes - Hypertension - Néphropathie.

Modifications génétiques expérimentales dans les systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-kinine : intérêt pour la compréhension des régulations cardio-vasculaires et l'étude du déterminisme génétique des maladies humaines

P. Meneton et F. Alhenc-Gelas

INSERM U367, Paris

Résumé :

Le rôle exact des protéines composant les systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-kinine dans le contrôle de la pression artérielle et dans le développement de certaines maladies cardiaque et rénale reste mal défini. Les manipulations génétiques chez l'animal représentent une approche très puissante pour explorer le rôle de chacune de ces protéines *in vivo*. Il est en effet possible chez le rat et la souris de manipuler un gène spécifique en conservant tous les autres paramètres génétiques et environnementaux constants. Une relation de cause à effet peut ainsi être établie entre le gène et une altération physiologique ou pathologique. Les possibilités sont soit la surexpression du gène de manière ubiquitaire ou dans un tissu spécifique (transgénèse), soit la modification (souvent l'inactivation) du gène natif par recombinaison homologue. La seconde technique a l'avantage de la spécificité mais elle n'est réalisable actuellement que chez la souris; elle consiste à transfecter des cellules souches embryonnaires totipotentes avec un vecteur comportant des séquences identiques à celles du gène que l'on veut muter. Les cellules souches embryonnaires mutées sont ensuite réinjectées dans des embryons où elles participent à la formation des différents organes dont les gonades. Les animaux chimeres qui en résultent peuvent donc transmettre la mutation à leur descendance et établir une lignée de souris génétiquement modifiées. Plusieurs souches de souris mutées dans les différents composants des systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-kinine ont ainsi été générées. Ces modèles animaux devraient permettre de tester plusieurs hypothèses physiopathologiques faites à la suite des résultats obtenus en génétique humaine et en expérimentation clinique, et d'en générer aussi de nouvelles.

Mots clés : Systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-kinine - Transgénèse - Recombinaison homologue.

Examining the renin-angiotensin system one hundred years after its discovery

K.E. Bernstein

Department of pathology Emory University, Atlanta, Georgia

Résumé :

Cet article fait le point sur la biologie de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Il existe deux isoformes de l'ECA, une enzyme somatique synthétisée par les tissus tels que le poumon et le rein et une enzyme testiculaire produite uniquement par les cellules germinales mâles. Par les techniques de recombinaison homologue des cellules embryonnaires, nous avons réalisé une invalidation totale de l'ECA chez la souris. Le phénotype de ces animaux comprend une hypotension sévère, une hypofertilité chez les mâles et des anomalies du développement de la médullaire et de la papille rénales. Une seconde lignée de souris n'exprimant pas l'ECA tissulaire a été établie. Le phénotype obtenu est très proche du précédent à l'exception des lésions rénales qui sont moins importantes. Cette seconde lignée de souris suggère que le fonctionnement normal du système rénine angiotensine est déterminé par la présence de l'ECA tissulaire,

Mots Clés : Enzyme de conversion de l'angiotensine - Souris invalidée - ECA testiculaire - Pression artérielle.

Towards gene therapy for renal diseases

E. Imai, Y. Akagi and Y. Isaka

Division of nephrology, Osaka University school of medicine

Résumé :

Le principe de la thérapie génique est d'utiliser le matériel génétique comme un médicament. Le transfert de gène idéal serait de pouvoir remplacer une séquence génomique incorrecte par la séquence normale. Cependant, les progrès actuels de la technologie ne nous permettent pas encore d'atteindre cet objectif *in vivo*. La thérapie génique permet actuellement: 1) la restauration d'une fonction cellulaire normale par le transfert et l'expression d'un gène inactivé; 2) le transfert d'un gène exogène conférant un gain de fonction à la cellule ciblée; 3) l'inhibition d'une fonction cellulaire par le transfert d'un gène inhibiteur. En néphrologie, les techniques de transfert génique sont encore au stade expérimental. Les vecteurs viraux, adénovirus et liposomes-HVJ permettent le transfert de gènes dans les cellules rénales *in vivo*. Les vecteurs cellulaires, macrophages et cellules mésangiales, génétiquement modifiés *ex vivo* constituent une stratégie alternative. Le greffon rénal est une excellente cible pour les manipulations génétiques. Les applications potentielles de la thérapie génique en néphrologie sont nombreuses alors que les approches thérapeutiques commencent à être envisagées. Nous nous sommes consacrés à la méthode de transfert génique par les liposomes-HVJ et avons démontré dans un modèle de glomérulonéphrite expérimentale que l'inhibition de l'action du TGF- β par le transfert d'oligonucléotides anti-sens ou d'un récepteur chimérique soluble de cette cytokine diminue l'accumulation glomérulaire de matrice extracellulaire. La même technique a été appliquée pour contrôler la fibrose interstitielle dans le modèle d'obstruction urétérale unilatérale. La modification de la composition lipidique des liposomes permet le transfert de gène dans les fibroblastes interstitiels par un abord urétéral rétrograde. Ainsi, le transfert d'oligonucléotides anti-sens du TGF- β supprime l'expression de l'ARN messager du TGF- β avec une amélioration parallèle de la fibrose interstitielle. Nous pensons que les techniques de transfert génique vont représenter des stratégies d'étude classiques de la physiopathologie moléculaire des maladies rénales avec l'espoir d'être applicables en thérapie néphrologique.

Mots clés: Adénovirus - Rétrovirus - Liposome - HVJ - Anti-sens - Thérapie génique - Rein.

Structure et fonctions moléculaires des récepteurs de l'angiotensine II

E. Clauser

INSERM U36, Collège de France et Hôpital St-Antoine, Paris

Résumé :

Les récepteurs de l'angiotensine II (Ang II) sont des récepteurs hepta-transmembranaires dont on distingue 2 types pharmacologiques et moléculaires: les récepteurs AT1 et AT2, dont les structures primaires ont été établies par clonage et séquençage. La plupart sinon toutes les actions physiologiques de l'Ang II sont transmises par le récepteur AT, couplé à une protéine Gq et une phospholipase C (PLC), qui active des protéine kinases C et mobilise le calcium intracellulaire.

De nombreux travaux de mutagenèse dirigée ont permis d'identifier les courtes séquences extracellulaires responsables de la liaison de l'Ang II, alors que les antagonistes non peptidiques AT, spécifiques se lient à un site différent et transmembranaire.

Des modifications structurales assurent le passage du récepteur AT1 d'un état actif à un état inactif. A l'état basal l'essentiel du récepteur est sous forme inactive; l'agoniste ayant une meilleure affinité pour l'état actif déplacera l'équilibre vers cet état, alors que les agonistes inverses ont l'affinité et l'action opposées. Les antagonistes ont une affinité équivalente pour les deux états du récepteur. Plusieurs mutations des acides aminés polaires transmembranaires bloquent le récepteur AT, soit dans un état inactif (D⁷⁴N, S¹¹⁵A et Y²⁹²F) soit dans un état constitutivement activé (N¹¹¹A et N²⁹⁵A).

Une fois activé, le récepteur est couplé à un certain nombre de protéines intracellulaires dont les principales sont les protéines G de la famille Gq/11. Les séquences impliquées dans ce couplage sont localisées dans les segments proximaux et distaux des 2^e et 3^e boucles intracellulaires et la partie proximale du segment carboxyterminal. D'autres séquences interagissent avec des protéines intracellulaires, comme par exemple la séquence ³¹⁹YIPP³²² du segment carboxyterminal, qui interagit avec la tyrosine kinase Jak2. Après liaison du ligand, le complexe récepteur-ligand est internalisé de façon indépendante de son couplage à la protéine G, mais dépendante de la liaison d'un ligand peptidique. Là encore, les expériences de mutagenèse dirigée permettent de localiser une séquence interne du segment carboxyterminal (³²⁹SLSTKMSTLS³³⁸) impliquée dans cette internalisation. Cette même séquence riche en sérines et thréonines joue un rôle dans la désensibilisation du récepteur AT₁, très probablement en raison de sa phosphorylation.

Le fonctionnement du récepteur AT₂, qui n'a que 34% d'identité avec le récepteur AT₁, est beaucoup moins bien connu, d'autant que ses fonctions physiologiques (apoptose, effet antiprolifératif) et ses voies de signalisation (activation de G_i, tyrosine phosphatase) restent débattues.

Mots clés: Récepteur membranaire - Protéine G - Mutagenèse - Angiotensine II - Signalisation.

Mise en évidence d'un récepteur de la rénine sur les cellules mésangiales humaines: effets sur le PAI1 et sur le GMPc

G. Nguyen, L. Bouzahir, F. Delarue, E. Rondeau et J.-D. Sraer
INSERM U 489 et Association Claude Bernard, Hôpital Tenon, Paris

Résumé :

Certaines protéases possèdent un récepteur ou tout du moins un site de fixation cellulaire, qui peut concentrer l'activité protéolytique à la surface cellulaire et être responsable d'effets propres. Nous avons recherché si tel était le cas pour la rénine, une aspartyl-protéase. La fixation de rénine humaine recombinante marquée a été étudiée sur des cellules mésangiales humaines en culture primaire et immortalisées. Les résultats montrent que la rénine se fixe de façon spécifique, saturable, et que la liaison est de haute affinité (Kd de 0,4 nM et 8000 sites/cellule pour les cellules sauvages, et Kd de 1 nM et 2000 sites/cellule pour les cellules immortalisées). La fixation de la rénine ne dépend pas de son site actif et n'est pas suivie d'internalisation ni de dégradation, ni de mobilisation du Ca²⁺, et s'accompagne d'une augmentation de l'incorporation d³H thymidine sans effet prolifératif. La fixation de rénine modifie le profil fibrinolytique des cellules puisque l'incubation des cellules mésangiales sauvages avec 100 nM de rénine pendant 24 h provoque une augmentation du tPA et du PAI1 antigène dans le milieu conditionné. Ces augmentations ne sont pas modifiées en présence de captopril, ni en présence des antagonistes des récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II. L'analyse de l'activité du tPA par zymographie en gel de fibrine confirme l'augmentation du tPA, reflétée par une augmentation des complexes tPA/PAI1. En revanche, la zymographie inverse montre une nette diminution de l'activité du PAI1 due au clivage du PAI1 en une forme inactive. Le clivage du PAI1 par la rénine nécessite la présence de cellules et ne résulte pas d'un effet direct comme le confirme l'incubation de PAI1 et de rénine recombinantes. Lorsque les cellules sont cultivées en présence de R0 42-5982, un inhibiteur synthétique spécifique de la rénine, la quantité de PAI1 sécrétée par les cellules est diminuée de 50 à 60%, ce qui suggère que la rénine endogène joue un rôle sur la synthèse et/ou la sécrétion du PAI1. La fixation de rénine ne modifie ni l'AMPc ni le GMPc. En revanche, la présence de rénine (100 nM et 1 µM) est capable de réduire de 50% l'augmentation de GMPc provoquée par le CNP (10 et 100 nM) sur les cellules mésangiales primaires. Des résultats préliminaires de purification du récepteur par chromatographie d'affinité ont permis d'isoler une protéine de poids moléculaire 57 kDa.

Mots clés: Récepteur de la rénine - Cellule mésangiale humaine - PAI1 - GMPc.

Identification of a novel dual angiotensin II/ vasopressin receptor

N. Ruiz-Opazo

Section of molecular genetics, Whitaker cardiovascular Institute Boston University school of medicine, Boston, Massachusetts, USA

Résumé :

L'isolement et la caractérisation moléculaire du récepteur commun Ang II/AVP ont permis d'élucider la structure d'un nouveau récepteur mixte couple à l'adénylate-cyclase et répondant avec une égale sensibilité à l'Ang II et l'AVP. La stratégie de clonage associée à la mutagenèse dirigée ont permis de définir les domaines de liaison respectifs de l'Ang II et de l'AVP dans le polypeptide récepteur. La caractérisation pharmacologique du récepteur Ang II/AVP a conduit à le définir comme un nouveau récepteur de type AT1/V2. Sa distribution immunocytochimique limitée dans le rein à l'anse ascendante large dans la médullaire externe et le canal collecteur dans la médullaire interne a suggéré qu'il joue un rôle important dans la réabsorption tubulaire de sodium et d'eau.

Mots clés: Système rénine-angiotensine - Vasopressine - Récepteurs membranaires - Balance hydro-électrolytique.

Effet de l'angiotensine II sur les échangeurs Na⁺/H⁺ du tubule rénal

J. Poggioli, Z. Karim et M. Paillard
INSERM U356, Paris

Résumé :

L'angiotensine II (Ang II) joue un rôle majeur dans la régulation du volume du liquide extracellulaire, indirect par la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, mais aussi direct par ses effets sur les échangeurs Na⁺/H⁺ apicaux du tubule rénal (NHE3, et peut-être NHE2), via les récepteurs membranaires AT, à la fois basolatéraux et apicaux. Le principal site d'action de l'Ang II est le tubule proximal, essentiellement le segment initial SI très riche en récepteurs AT₁. Les concentrations circulantes physiologiques d'Ang II, de 10⁻¹² à 10⁻¹⁰ M, stimulent la réabsorption de NaCl, H₂O et NaHCO₃ via NHE3 dans le tubule proximal. Il existe également une synthèse intrarénale d'Ang II par les cellules du tubule proximal, qui est sécrétée dans la lumière où la concentration physiologique est stable et d'environ 10⁻⁸ M, c'est-à-dire 100 à 1000 fois plus que les concentrations circulantes. L'Ang II luminale d'origine intrarénale joue un rôle physiologique autocrine dans la réabsorption du NaCl, d'eau et probablement de NaHCO₃, puisque l'inhibition de la production d'Ang II par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de ses effets par les inhibiteurs des AT, réduit la réabsorption tubulaire proximale. Ces effets stimulants physiologiques de l'Ang II circulante et intrarénale semblent expliqués par la stimulation de la protéine kinase C, et possiblement par la diminution de la production d'AMP cyclique et la stimulation de la tyrosine kinase. L'application de doses pharmacologiques supérieures à 10⁻⁸ M aussi bien dans le milieu périlitubulaire qu'intraluminal dans des perfusions de tubule proximal isolé *in vitro* a un effet paradoxal d'inhibition de NHE3. Ces effets semblent impliquer principalement les métabolites de l'acide arachidonique dépendant du cytochrome P450 et possiblement l'augmentation du calcium cytosolique. La signification potentielle de ces effets supra-physiologiques n'est pas connue.

Mots clés: Angiotensine II - Echangeur Na⁺/H⁺ - Tubule proximal.

Les métabolites actifs dérivés de l'angiotensine II

D. Chansel et R. Ardaillou

INSERM 4889, Hôpital Tenon, Paris

Résumé :

Il a été montré récemment que l'angiotensine II (Ang II) n'était pas le seul peptide actif du système rénine-angiotensine. Plusieurs de ses métabolites, incluant l'Ang III obtenue par délétion de l'acide aminé N-terminal, l'Ang IV obtenue par délétion des deux premiers acides aminés N-terminaux et l'Ang II (1-7) obtenue par délétion de l'acide aminé C-terminal, possèdent également des fonctions biologiques. Ces peptides proviennent des différentes voies de dégradation de l'Ang I et de l'Ang II, mettant en jeu de nombreuses enzymes dont les principales sont l'enzyme de conversion, les aminopeptidases A et N, l'endopeptidase neutre et la prolylendopeptidase. L'Ang III possède la plupart des propriétés de l'Ang II et partage les mêmes récepteurs AT₁ et AT₂. Cependant, elle joue un rôle spécifique dans le cerveau où elle intervient dans la stimulation de la sécrétion de vasopressine. L'Ang IV a ses propres récepteurs, distincts des AT₁ et AT₂. Certains de ses effets étaient auparavant attribués à l'Ang II, par exemple la stimulation de la synthèse du PAI₁ dans les cellules endothéliales. D'autres effets, au contraire, comme la vasodilatation cérébrale et rénale contrebalancent ceux de l'Ang II. Son rôle physiologique dans le rein reste encore à préciser. L'Ang II (1-7) a des effets directs et indirects, ces derniers résultant de la synthèse de NO et de prostaglandines. Son action vasodilatatrice s'oppose aux effets de l'Ang II et renforce les effets de la bradykinine. Elle joue également un rôle essentiel dans le contrôle de l'excrétion de l'eau et du sodium. L'Ang II (1-7) possède son propre récepteur AT₁₋₇, reconnu par un antagoniste spécifique la (sar¹-thr⁸) Ang II ou Sarthran. A son tour, l'Ang II (1-7) est transformée en Ang II (1-5) par l'enzyme de conversion. Ce peptide est inactif. Ces enzymes, peptides et récepteurs sont tous présents dans le rein. Le système rénine-angiotensine est donc d'une grande complexité posant la question d'éventuelles nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension et de la glomérulosclérose.

Mots clés : Angiotensine II (Ang II) - Système rénine-angiotensine - Enzymes - Récepteurs - Peptides

Role of angiotensin in the development of the kidney and urinary tract

J.C. Pope IV, H. Nishimura and I. Ichikawa

Departements of urologic surgery, pediatrics and medicine, Vanderbilt

Résumé :

Lorsque la pression de perfusion du rein chute, par exemple à la suite d'une déshydratation ou d'une limitation mécanique du flux sanguin rénal, la libération de rénine et donc d'angiotensine (Ang) survient brusquement. Cette régulation permet de préserver l'hémodynamique rénale en élevant la pression artérielle systémique. On sait qu'une libération de rénine-angiotensine survient aussi brusquement lorsqu'apparaît un obstacle mécanique s'opposant à l'écoulement de l'urine. Ce phénomène d'activation du système rénine-angiotensine en réponse à une élévation de la pression urétérale a été considéré jusqu'ici comme une erreur de la nature. Nous avons obtenu des résultats qui contredisent cette vue traditionnelle lorsque nous avons examiné des souches de souris mutantes *Agtr-1* et *Agtr-2* n'exprimant pas respectivement le gène du récepteur de l'angiotensine de type 1 (AT₁) et le gène du récepteur de l'angiotensine de type 2 (AT₂). Ces souches de souris manifestent des degrés variés d'obstruction de l'arbre urinaire. Chez les souris *Agtr2-*, les obstructions se développent précocement pendant l'ontogenèse rénale *in utero* alors que chez les souris *Agtr1-* elles surviennent tardivement pendant l'ontogenèse *ex utero*.

On se rappelle qu'au cours de son ontogenèse normale, le rein est exposé deux fois au risque d'une entrave à l'écoulement de l'urine. Ainsi, *in utero*, l'uretère est oblitéré transitoirement. Cette oblitération transitoire est considérée comme protégeant le rein contre la pression élevée du cloaque lorsque l'urine n'est pas encore formée. Pendant cette période, l'uretère est entouré par les couches denses de cellules mésenchymateuses indifférenciées. La croissance ultérieure de l'uretère doit survenir en même temps que disparaissent les cellules mésenchymateuses qui l'entourent. L'étude des embryons de souris *Agtr2-* ont montré que l'Ang, via le récepteur AT₂, provoque la disparition des cellules mésenchymateuses, et que l'inactivation de ce récepteur conduit à une néphropathie obstructive congénitale. Nos études de tissus humains indiquent que beaucoup d'enfants présentant des malformations congénitales du rein et de l'arbre urinaire ont une mutation effective dans le gène AT₂.

Lorsque les animaux sont nés, les reins deviennent importants dans l'homéostasie des liquides de l'organisme et le débit urinaire augmente fortement. Ce grand volume d'urine prédispose le rein à une néphropathie obstructive en raison de la résistance élevée appliquée à l'urine dans la partie inférieure de l'uretère.

Normalement, un dispositif particulier se met en place à temps dans l'arbre urinaire permettant au rein de retenir un volume d'urine qui est ensuite expulsé périodiquement en aval sans imposer une pression positive sur le parenchyme rénal. Ce dispositif particulier est constitué par le bassinnet. Les études des souris mutantes *Agtr1*- nous ont montré que l'Ang, via le récepteur AT₁, induit le développement du bassinnet rapidement après la naissance, de sorte que l'inactivation de ce récepteur chez les souris *Agtr1*- conduit à une absence de développement du bassinnet et ainsi à une néphropathie obstructive.

En résumé, les souris mutantes *Agtr1* - et *Agtr2*- souffrent d'obstruction de l'arbre urinaire. Puisque l'obstruction de l'arbre urinaire par elle-même est un stimulus puissant de la génération d'Ang, l'Ang est essentielle pour que le rein évite des lésions obstructives.

Mots clés : Angiotensine - Ciblage de gène - Développement

Interactions entre le système rénine-angiotensine, le monoxyde d'azote et l'endothéline

J.-C. Dussaule, P.-L. Tharaux, J.-J. Boffa, R. Ardaillou et C. Chatziantoniou
Unité INSERM U489, CHU Saint Antoine, Paris

Résumé :

Le système rénine-angiotensine joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle et du bilan du sodium. Le monoxyde d'azote et l'endothéline interviennent dans la régulation de la sécrétion de rénine et modulent l'action vasoconstrictrice et profibrosante de l'angiotensine II. Lorsque le système rénine-angiotensine est activé, la présence de monoxyde d'azote est nécessaire à la sécrétion de rénine par les vaisseaux préglomérulaires. En son absence, l'endothéline inhibe la sécrétion de rénine. L'angiotensine II stimule la production endothéliale de monoxyde d'azote et d'endothéline. Tandis que le monoxyde d'azote limite les effets vasculaires de l'angiotensine II, l'endothéline a une action synergique à celle de l'angiotensine II et pourrait même être indispensable à ses effets à long terme sur le remodelage vasculaire.

Mots clés: Rénine - Angiotensine II - Monoxyde d'azote - Endothéline.

Effets de l'angiotensine II sur le remodelage vasculaire

M. Pueyo et J.-B. Michel

INSERM, Unité 460, CHU Xavier Bichat, Paris

Résumé :

Si classiquement les récepteurs à l'angiotensine II sont présents sur la cellule musculaire lisse artérielle où ils régulent le niveau diffus de résistance périphérique, ils sont également présents sur de nombreux autres types cellulaires: fibroblastes et myofibroblastes, monocytes et macrophages, cellules endothéliales où ils participent à des modifications phénotypiques de ces cellules impliquées dans leur activation et dans le remodelage tissulaire qui en découle. Si la voie de signalisation intracellulaire d'activation de la phospholipase C membranaire et de la mobilisation du calcium est essentiellement impliquée dans la réponse fonctionnelle vasomotrice à l'angiotensine II; la voie de la production de formes réactives de l'oxygène et d'activation du système NF-k-B est probablement impliquée dans la modulation phénotypique des cellules cibles et leurs conséquences sur le remodelage du tissu vasculaire.

Mots clés : Cellule musculaire lisse - Cellule endothéliale - Monocytes - Fibroblastes - Phospholipases - NF-kappa-B - Remodelage vasculaire.

Angiotensin II is involved in the progression of renal disease : importance of non-hemodynamic mechanisms

G. Wolf

Department of medicine, division of nephrology and osteology, University of Hamburg, Germany

Résumé :

Plusieurs études récentes ont démontré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ralentissent la progression des maladies rénales. Ces effets sont pour l'essentiel indépendants d'une réduction de la pression artérielle systémique. Ainsi, l'angiotensine II (Ang II) exerce sur le rein d'autres effets qui sont impliqués dans la perte de la fonction rénale. L'Ang II induit la prolifération de cellules glomérulaires mésangiales et endothéliales. Notre groupe a été le premier à démontrer que l'Ang II stimule l'hypertrophie des cellules épithéliales du tubule proximal en culture. L'Ang II stimule à la fois l'expression et l'activation du transforming growth factor- β (TGF- β) dans les cellules du MCT. Cette expression du TGF- β induite par l'Ang II est due à une augmentation de l'activité transcriptionnelle. Un anticorps neutralisant anti-TGF- β limite l'augmentation de synthèse protéique induite par l'Ang II dans les cellules du MCT suggérant que l'hypertrophie résulte de la synthèse et de l'activation du TGF- β endogène. Les cellules du tubule proximal subissant une hypertrophie induite par l'Ang II sont arrêtées à la phase G1 du cycle cellulaire et expriment les gènes associés à la phase G1. L'induction de tels gènes associés à la phase G1 a aussi été décrite in vivo après perfusion d'Ang II dans l'artère rénale. Cet arrêt en phase G1 résulte de l'induction de l'inhibiteur p27^{Kip1} des kinases cyclinodépendantes (Cdk). p27^{Kip1}, dont l'expression est stimulée après incubation des cellules LLC-PK1 avec l'Ang II ou le TGF- β , se lie aux complexes cycline D1-Cdk4, inhibe leur activité kinase, et gêne la sortie de la phase G1. L'Ang II stimule la transcription du gène du collagène de type IV dans les cellules du MCT. En plus de la chaîne $\alpha 1$ (IV), la chaîne $\alpha 3$ (IV) du collagène, qui a normalement une distribution restreinte dans le rein, est aussi induite. Cette stimulation est assurée par la synthèse endogène et l'action autocrine du TGF- β puisqu'un anticorps neutralisant anti-TGF- β ainsi que des oligonucléotides anti-sens du TGF- β limitent la transcription du gène et la synthèse du collagène de type IV induites par l'Ang II. De plus, l'Ang II exerce des effets immunomodulateurs sur le rein en induisant des chimiokines telles que MCP-1 et RANTES. En conclusion, l'Ang II apparaît comme un facteur multifonctionnel agissant comme un facteur de croissance et une cytokine profibrogène et ayant même des propriétés inflammatoire.

Mots clés : Angiotensine II - Cycle cellulaire - Hypertrophie - Glomérulosclérose.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion contre la progression des maladies rénales et vasculaires : oui mais encore

D. Vasmant

Service de néphrologie pédiatrique et de transplantation rénale, Hôpital d'enfant Armand Trousseau, Paris

Résumé :

Depuis la découverte des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans les années 70, de nombreuses données cliniques se sont accumulées d'abord chez l'hypertendu sévère, puis chez l'hypertendu léger à modéré, puis chez l'insuffisant cardiaque, maladies pour lesquelles ces molécules avaient été initialement imaginées en pariant sur le rôle du système rénine angiotensine (SRA) dans la genèse ou la gravité de ces pathologies. Cette avancée des connaissances s'est parallèlement accompagnée d'une augmentation des exigences en matière de "niveau de preuve" passant de la démonstration d'un effet sur un critère intermédiaire (pression artérielle, neutralité lipidique, capacité d'effort,...) à celui d'un effet sur des critères cliniques "durs" tels que la mortalité, la morbidité documentées dans des essais randomisés en double aveugle contre placebo. De nouvelles données sont de plus apparues. Stimulées à la fois par les avancées en matière de physiopathologie et par le développement de nouvelles molécules venant enrichir cette classe. Trois exemples sont à cet égard démonstratifs : l'infarctus du myocarde, le ralentissement de l'évolution de la néphropathie diabétique et de la progression de l'insuffisance rénale, trois nouvelles indications qui ont bénéficié d'essais cliniques de morbi-mortalité qui sont décrits dans cet article. Enfin des essais cliniques sont en cours avec les IEC visant à évaluer l'éventuel effet de prévention primaire ou secondaire sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, dont les résultats sont attendus pour le début du prochain millénaire.

Mots Clés: Essais thérapeutiques - Insuffisance cardiaque - Infarctus du myocarde - Néphropathie diabétique - Insuffisance rénale - Inhibiteur de l'enzyme de conversion.