

# Implications physiopathologiques et cliniques des récepteurs AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub> de l'angiotensine II dans les pathologies métaboliques

## Hypercholestérolémie et diabète

William B. Strawn

Centre d'Etudes de l'Hypertension et des Maladies Cardiovasculaires, Ecole de Médecine de l'Université de Wake Forest, Winston-Salem, Caroline du Nord, Etats-Unis

### Abstract

### **Pathophysiological and Clinical Implications of AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> Angiotensin II Receptors in Metabolic Disorders: Hypercholesterolaemia and Diabetes**

The coexistence of hypercholesterolaemia and diabetes dramatically and synergistically increases the risk of microvascular and macrovascular complications in patients. A single unifying mechanism of increased production of reactive oxygen species (ROS) by angiotensin II (Ang II) may serve as a causal link between hyperglycaemia and hypercholesterolaemia and many of the major pathways responsible for atherogenic and diabetic disorders. Several lines of evidence suggest a crucial role for Ang II-mediated oxidative stress in the pathogenesis of hyperglycaemia- and hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction in these scenarios may be due to impaired nitric oxide (NO) synthesis and/or inactivation of endothelium-derived NO by ROS. That Ang II plays an important role in the development of atherosclerosis and glomerulosclerosis is supported by numerous studies indicating that angiotensin receptor blockers (ARBs) retard the progression of these diseases in both experimental animal models and humans. Evidence indicates that Ang II contributes to atherogenesis at both transcriptional and translational levels by upregulating adhesion molecule mRNA and protein synthesis. The recent demonstration of Ang II AT<sub>2</sub> receptors in the adult kidney and their potential to oppose the vasoconstrictive, antinatriuretic, and profibrotic properties of AT<sub>1</sub> receptors suggests that the balance of intrarenal AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors may be important in determining the cellular responses to Ang II in diabetic nephropathy. Results of these studies suggest that hypercholesterolaemia and hyperglycaemia can induce a pro-inflammatory response within coronary arteries and the kidney glomerulus. This response involves production of well described macrophage chemotactic and adhesion molecules, which results in macrophage recruitment and the development of acute and chronic injury. Glomerular macrophage recruitment in experimental diabetes occurs via Ang II-stimulated monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 expression, suggesting that the renin-angiotensin system is an important

regulator of local MCP-1 expression, and strongly implicating macrophage recruitment and activation in the pathogenesis of early diabetic glomerular injury. Diabetes-associated vascular complications may also involve an activation of the nuclear factor (NF- $\kappa$ B by hyperglycaemia. NF- $\kappa$ B activation is related to AT<sub>1</sub> receptor-mediated pathways, and is believed to be dependent on activation of the Rho proteins belonging to the superfamily of low molecular weight guanosine triphosphatases (GTPases) that regulate intracellular signalling. Preincubation of vascular smooth muscle cells with insulin doubled NF- $\kappa$ B transactivation stimulated by Ang II and hyperglycaemia, suggesting a potential mechanism for cross-talk between the renin-angiotensin system and hyperglycaemia. Taken together, these data suggest that activation of the renin-angiotensin system is a mechanism for the initiation and progression of inflammatory cell infiltration found in early changes common to both hypercholesterolaemia and hyperglycaemia. While the base of information regarding ARBs in high-risk patients with diabetes and hypercholesterolemia is lacking, preclinical and pilot trial data suggest that the ARBs are reno- and vasculoprotective in these patients. Therapeutic blockade of Ang II AT<sub>1</sub> receptors in diabetic and hypercholesterolaemic humans by ARBs, with concomitant elevation in plasma and tissue Ang II levels, may provide vascular and renal protection not only by reducing AT<sub>1</sub> receptor-mediated pro-oxidative effects, but also by unopposed AT<sub>2</sub> receptor stimulation.

## Résumé

Le processus physiopathologique qui débute vraisemblablement par une lésion et une dysfonction endothéliales et qui aboutit au développement d'une plaque fibronécrotique, d'une maladie ischémique coronaire ou d'une néphropathie diabétique est soumis à l'action potentielle de l'association hyperglycémie, hypercholestérolémie et activation du système rénine-angiotensine. Il est aujourd'hui admis que les réponses prolifératives et évolutives au niveau de la paroi artérielle résultant de l'athérosclérose et de la sclérose glomérulaire sont la conséquence des effets d'un ensemble de molécules mitogènes et inhibitrices exerçant leurs actions à des étapes qui sont parfois éloignées, dans le temps et dans l'espace, de l'événement pathologique initial. Ces mêmes processus interviennent probablement également dans la néphropathie diabétique mais les recherches dans ce domaine sont encore insuffisantes. Quel que soit le mécanisme initial, l'endothélium vasculaire ainsi que l'infiltration des cellules inflammatoires et la réponse tissulaire qui s'en suit, sont aujourd'hui au cœur des recherches sur la pathogénèse de l'athérosclérose et de la néphropathie diabétique. De nombreux effets de l'angiotensine II (Ang II), probablement médiés par les récepteurs de l'angiotensine de type 1 et de type 2, ont été décrits dans la littérature. Les données actuelles montrent que le rôle de l'Ang II dans le remodelage vasculaire et les lésions rénales pourrait trouver sa source dans le tissu local plutôt que dans la circulation générale. Quelle qu'en soit l'origine, les peptides de l'angiotensine et les récepteurs de l'angiotensine pourraient jouer un rôle marqué dans les processus athérogènes et glomérulosclérotiques. Alors que les différents stades de l'athérosclérose et de la néphropathie diabétique, tant chez l'homme que chez l'animal, sont bien définis sur le plan morphologique, les mécanismes au sein des tissus vasculaires et rénaux qui contribuent à ces pathologies sont eux particulièrement nombreux et variés et surviennent dans différents microenvironnements sur des périodes très prolongées. Cet article présente brièvement, aussi

bien les aspects largement établis que les découvertes les plus récentes des actions médiées par l'Ang II et leur lien avec l'athérogénèse et la néphropathie diabétique induites par l'hypercholestérolémie. Ainsi, la découverte de certains mécanismes d'action dans lesquels l'Ang II pourrait jouer un rôle prépondérant par le biais des récepteurs AT<sub>1</sub>, permet d'envisager une inhibition potentielle de ces effets par les antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub>.

Le diabète et l'hypercholestérolémie, affections fréquemment observées en pratique clinique, sont des facteurs de risque majeur pour les maladies coronaires et les atteintes vasculaires et fonctionnelles rénales. La présence concomitante d'une dyslipidémie et d'une hyperglycémie augmente de façon considérable l'incidence de la morbidité cardiovasculaire secondaire à l'athérosclérose et aggrave certainement l'altération de la fonction rénale chez le diabétique. Le diabète de type 2 et l'hypercholestérolémie représentent un poids considérable, en augmentation constante, pour les systèmes de santé publique. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Ang II) de type 1 (AT<sub>1</sub>) ont une action très marquée non seulement sur la réduction de la protéinurie dans la néphropathie diabétique, aussi bien sur le modèle expérimental que chez l'homme, mais également sur la survie des patients coronariens suggérant ainsi que l'activation du système rénine-angiotensine (SRA) est responsable d'un grand nombre de ces effets délétères.<sup>[1]</sup> L'essentiel des actions physiopathologiques de l'Ang II<sup>[2]</sup> pourrait se faire au travers du remodelage du tissu rénovasculaire et des artères coronaires en induisant des réponses pro-oxydatives et pro-inflammatoires. L'athérosclérose diabétique ou induite par l'hypercholestérolémie aussi bien que la sclérose glomérulaire et la fibrose interstitielle entraînent des modifications caractéristiques en rapport avec les effets inflammatoires de l'Ang II. De nouvelles données ont permis d'avancer l'hypothèse selon laquelle le SRA intrarénal ou intravasculaire pourrait être activé en présence d'une hypercholestérolémie et d'une hyperglycémie, entraînant à son tour la production d'Ang II dans le tissu local. Une fois sécrétée, l'Ang II exerce l'essentiel de ses effets caractéristiques par sa liaison aux récepteurs AT<sub>1</sub> présents en grandes

quantités dans les cellules des artères coronaires, des glomérules, des tubules, de même que dans le parenchyme et les vaisseaux rénaux. Les artères coronaires adultes et le rein expriment également des récepteurs de l'Ang II (AT<sub>2</sub>) dont le rapport avec les récepteurs AT<sub>1</sub> pourrait réguler les conséquences de l'augmentation de la production d'Ang II. En effet, la stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub>, entraînant une augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO), ainsi qu'une inhibition de la prolifération cellulaire et de la synthèse matricielle, a tendance à s'opposer aux effets déclenchés par les récepteurs AT<sub>1</sub>.

L'augmentation du nombre de récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub>, dans les artères coronaires athérosclérotiques et la diminution de l'expression des récepteurs AT<sub>1</sub> rénaux dans la néphropathie diabétique suggèrent que le rapport entre les signaux de stimulation cellulaire médiés par les récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub> pourrait être un facteur déterminant de la vitesse de progression de ces processus. Cet article étudie brièvement le rôle du SRA dans l'augmentation du risque de maladie coronaire et de néphropathie chez les patients diabétiques, et l'incidence potentielle d'une inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> sur la survenue des événements cliniques chez ces patients.

### **1. L'athérosclérose et la glomérulosclérose seraient médiées par les récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II**

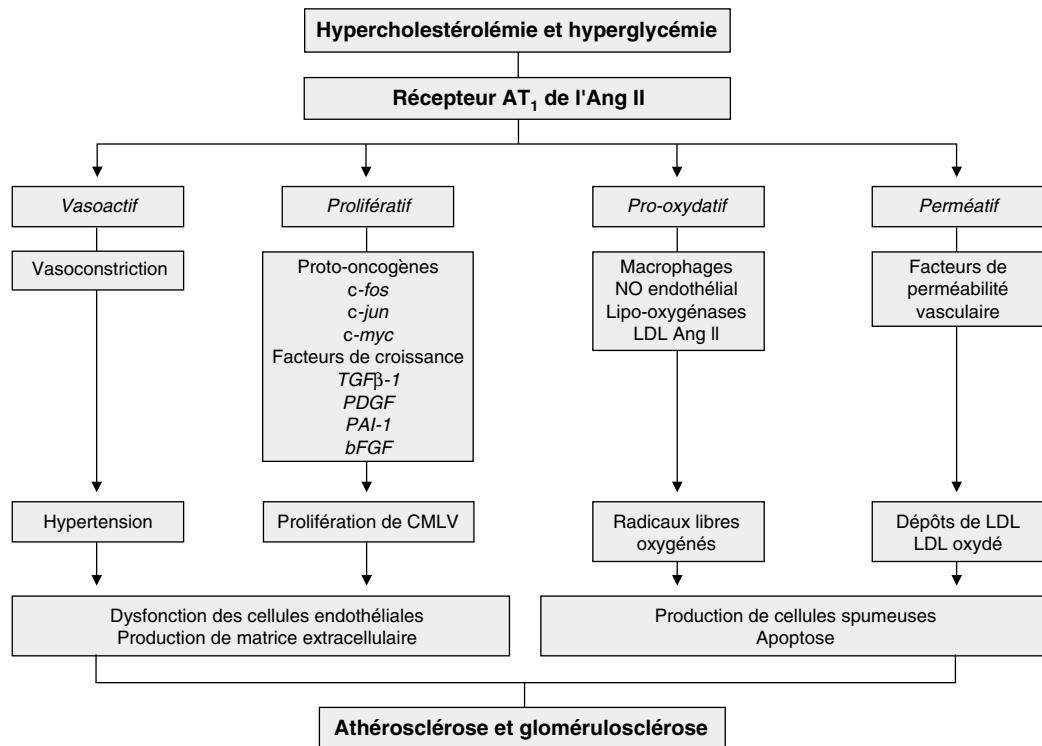
Des données expérimentales, issues essentiellement d'études *in vitro* et sur le modèle animal, ont montré le lien existant entre l'Ang II et les dépôts lipidiques au niveau des artères, la production de radicaux libres oxygénés [reactive oxygen species (ROS)], l'activation des monocytes, une augmentation de l'adhésion des monocytes aux cellules

endothéliales, la modification directe des molécules de LDL-cholestérol et l'augmentation de la recapture dans les monocytes du LDL-cholestérol modifié (oxydé). La figure 1 montre les effets vasoactifs et vasoprolifératifs désormais largement admis de l'activité de l'Ang II. D'autres effets prooxydatifs et perméatifs récemment découverts et qui sont associés aux réponses inflammatoires aux stades précoce de la maladie coronaire et de la néphropathie diabétique sont également considérés comme des voies de développement potentielles dans ces maladies. La production de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'expression des récepteurs AT<sub>1</sub> au niveau de la paroi vasculaire sont augmentées dans les lésions athérosclérotiques, pouvant être à l'origine respectivement d'une augmentation de l'action locale d'Ang II et du nombre de sites d'action.<sup>[3]</sup> De plus, l'inhibition provoquée par les antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> sur la progression de l'athérosclérose chez le lapin et le singe sous régime riche en cholestérol et chez la souris déficiente en apolipoprotéine E, appuient l'hypothèse du rôle clé joué par l'Ang II dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose.<sup>[4]</sup>

La présence de tous les éléments du SRA, y compris l'Ang II et ses récepteurs, dans les artères athérosclérotiques et dans le rein diabétique, renforce la probabilité d'un rôle important joué par l'Ang II à ce stade de l'athérosclérose et de la glomérulosclérose.<sup>[5-9]</sup> Chez l'homme, les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) répondent à la stimulation des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'Ang II en sécrétant du collagène de types I et III, ce qui pourrait augmenter la formation de la matrice extracellulaire (MEC) au niveau de la plaque. A l'inverse, les métalloprotéases de la matrice (MMP) qui sont libérées par les macrophages dans le tissu local, sont capables d'altérer la MEC augmentant ainsi le risque de rupture de la plaque. La capacité des antagonistes des récepteurs de l'Ang II à inhiber l'activité des MMP-1 et MMP-2 laisse penser que l'Ang II augmente le risque de rupture de la plaque par le biais d'une libération des MMP par les macrophages, laquelle serait médiée par les récepteurs AT<sub>1</sub>. Ces données montrent que l'athé-

rome constitue un microenvironnement où se retrouvent des macrophages libérant l'Ang II, des macrophages sensibles à l'Ang II, des CMLV et la MEC, proches d'un réseau de microcirculation capable de synthétiser et de libérer l'Ang II. Il n'a pas encore été clairement établi chez l'homme que le fait de réduire l'action de l'Ang II au niveau de la plaque vascularisée à un stade avancé par une inhibition de l'enzyme de conversion de l'Ang II ou par une inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> permettait de faire régresser les lésions.

L'adhésion, induite par l'Ang II, des monocytes aux cellules endothéliales de l'aorte chez l'homme, est une réaction dose-dépendante, saturable et sensible aux antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub>. Chez le rat, la migration des monocytes vers l'artère mésentérique, est augmentée par la perfusion d'Ang II, indépendamment de ses effets sur la vasomotricité. Les concentrations plasmatiques élevées de LDL-cholestérol sont corrélées, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, avec l'augmentation de la production d'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'Ang II, ainsi qu'avec l'expression des gènes des récepteurs AT<sub>1</sub> et avec la densité de distribution des récepteurs, tous responsables d'une augmentation des effets biologiques de l'Ang II. L'Ang II stimule le dépôt des LDL oxydées ce qui contribue à augmenter l'expression des molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) et des molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1). De plus, la captation par les macrophages des LDL modifiées par l'Ang II est augmentée par le biais du récepteur phagocytaire. L'expression de la VCAM-1 par les cellules endothéliales précède l'accumulation sous-endothéliale de monocytes et est augmentée par l'Ang II à travers le récepteur AT<sub>1</sub> ce qui permet d'envisager que l'Ang II joue un rôle dans les étapes précoce de l'activation vasculaire. La production d'un facteur chimiotactique, la MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) exprimée par les monocytes, les cellules endothéliales et les CMLV, est stimulée par l'activation, médiée par les récepteurs AT<sub>1</sub>, du facteur nucléaire (NF)-κB. Les taux d'ARN-messager de la E-sélectine et de protéines augmentent dans les cellules endothé-



**Fig. 1.** L'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie stimulent de façon indépendante le système rénine-angiotensine du tissu local, entraînant ainsi une augmentation de la stimulation des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (Ang II) de même que les effets vasoactifs, prolifératifs, pro-oxydatifs et perméatifs en aval qui mènent à l'athérosclérose et la glomérulosclérose. La régulation positive des récepteurs AT<sub>1</sub> dans le lit vasculaire augmente la vasoconstriction médie par le Ca<sup>2+</sup>, augmentant ainsi à la fois la résistance vasculaire périphérique et la pression artérielle, entraînant de ce fait des lésions tissulaires dues aux forces hémodynamiques. Le remodelage tissulaire médié par les forces hémodynamiques et la stimulation des récepteurs AT<sub>1</sub> provoque une prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) et des cellules mésangiales ce qui contribue à un épaississement glomérulaire et médullaire. Ces événements sont activés par l'intermédiaire des facteurs nucléaires (NF- $\kappa$ B, les proto-oncogènes c-fos, c-jun et c-myc, par les voies des MAP (mitogen-activated protein) kinases, des ERK (extracellular signal-regulated kinases) et de Jak-Stat, et enfin, en produisant des facteurs tels que les facteurs de croissance transformant (TGF $\beta$ -1), les facteurs de croissance dérivé des plaquettes sanguines (PDGF), PAI-1 (plasminogen activating inhibitor), et bFGF (basic fibroblast growth factor). Des données récentes suggèrent que l'ensemble des effets pro-oxydatifs de l'Ang II sur la capacité oxydative des macrophages, monoxyde d'azote (NO) synthétase endothéiale, les lipo-oxygénases 12 et 15, et la voie de l'acide arachidonique passent par la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase avec production de ROS (reactive oxygen species) qui joue un rôle dans la dysfonction endothéiale et la production de LDL à la fois modifié et proathérogène. Les dépôts de LDL-cholestérol dans l'espace sous-endothéial sont particulièrement manifestes dans la néphropathie diabétique associée à l'hypercholestérolémie, et la survenue de l'athérosclérose serait la démonstration de la rétention initiale du LDL-cholestérol dans l'intima. Ces actions perméatives pourraient être médiées par la régulation, induite par les récepteurs AT<sub>1</sub>, des facteurs de perméabilité vasculaires. L'ensemble de ces mécanismes divers est à l'origine de l'athérosclérose et de la glomérulosclérose par le biais de modifications globalement identifiables telles qu'une augmentation de la production de la matrice extracellulaire, de la formation de cellules spumeuses et de l'apoptose. L'intérêt thérapeutique de l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> dans l'athérosclérose et la néphropathie diabétique serait lié aussi bien à l'intrication au niveau de ces voies qu'à l'influence d'autres voies pathologiques encore inconnues.

liales coronaires chez l'homme en réponse à la stimulation par l'Ang II des récepteurs AT<sub>1</sub>. Ces données laissent penser que l'Ang II pourrait être un puissant stimulus à la fois de la mobilisation et l'infiltration sous-endothéliale des monocytes et de leur transformation en cellules spumeuses macrophagiennes aux stades précoce de l'athérosclérose et de la glomérulosclérose.

Dans les lésions précoce de l'athérogénèse, les premiers éléments lipidiques sont constitués essentiellement de cellules spumeuses macrophagiennes à teneur très élevée en lipides. L'efficacité antiathérogène des antagonistes des récepteurs de l'Ang II, dans le modèle animal d'hypercholestérolémie alimentaire ou d'hypercholestérolémie génétique, est désormais clairement établie. Plusieurs études ont récemment montré que le SRA joue un rôle dans le développement de stries lipidiques chez le singe cynomolgus. La formation de stries lipidiques due à l'hypercholestérolémie est en rapport avec une augmentation aussi bien de l'activité de l'enzyme de conversion de l'Ang II, que de la concentration d'Ang II et de l'expression des récepteurs AT<sub>1</sub>. Nous avons pu montrer un effet direct du blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> sur l'inhibition de la formation des stries lipidiques, effet qui ne pouvait être expliqué par des modifications au niveau de la pression artérielle ou par le potentiel athérogène des lipoprotéines plasmatiques.<sup>[4]</sup> Notre étude a été la première à montrer que le blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> permettait d'inhiber l'athérogénèse d'origine alimentaire chez le singe au niveau de sites vasculaires correspondant à des sites sensibles à l'athérosclérose chez l'homme. La capacité des antagonistes des récepteurs de l'Ang II à inhiber le processus athérosclérotique chez l'homme n'a pas encore été démontrée.

Les anomalies lipidiques médiées par les récepteurs AT<sub>1</sub> de l'Ang II pourraient constituer des facteurs importants dans la pathogénèse de l'athérosclérose aussi bien que dans celle de la glomérulosclérose.<sup>[10]</sup> Parmi les mécanismes potentiellement impliqués figurent les interactions lipidiques avec les macrophages glomérulaires, des modifications au niveau des fonctions vas-

culaires et mésangiales, des modifications dans la production de substances médiatrices ou enfin des changements dans la perméabilité membranaire. S'il existe de nombreux facteurs de risque impliqués dans le développement d'une néphropathie diabétique due à l'hypercholestérolémie, un intérêt tout particulier s'est porté sur l'éventuelle implication de la modification oxydative du LDL-cholestérol ; en effet, de nombreuses données ont mis en évidence une relation entre le diabète et l'augmentation du stress oxydatif. Les résultats de plusieurs études ont montré une augmentation des taux de LDL oxydé circulant dans le plasma de patients diabétiques. En outre, il a également été démontré que le LDL-cholestérol isolé chez des patients souffrant de diabète mal contrôlé présentait une susceptibilité accrue d'oxydation. Des taux élevés de lipides circulants induisent une néphrotoxicité qui est observée aussi bien sur le modèle expérimental qu'en pratique clinique. Des données expérimentales établissant une relation entre l'hyperlipidémie et la néphropathie avec augmentation de la fibrogénèse rénale, montrent que l'accumulation rénale d'acides gras et d'esters de cholestérol évolue parallèlement à la fibrogenèse tubulointerstitielle et la glomérulosclérose. La survenue d'une néphrotoxicité consécutive à une hypercholestérolémie d'origine alimentaire, dont le mécanisme reste mal connu, pourrait être en partie médiaée par le LDL-cholestérol oxydé.

L'hypothèse selon laquelle il existerait une interaction entre l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et le SRA à l'origine de la survenue de la néphropathie diabétique, est fondée en partie sur leurs interactions observées, dans le modèle expérimental au niveau de la paroi vasculaire au cours de l'athérogénèse. De plus, il existe des données cliniques confirmant l'intérêt de l'inhibition du SRA dans la maladie coronaire. Dans le micro-environnement vasculaire, l'augmentation de la production d'oxydants donne naissance à des particules lipidiques oxydées qui joueraient un rôle dans le développement précoce de stries graisseuses dans les artères coronaires. L'altération de la fonction endothéliale par le LDL-cholestérol oxydé

serait à l'origine aussi bien de l'activation du SRA vasculaire local que de la diminution de l'expression de la NO synthétase endothéliale. L'augmentation de l'expression vasculaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des récepteurs AT<sub>1</sub> et de la production d'Ang II observée sur le modèle animal d'hyperlipoprotéinémie accroît efficacement la biodisponibilité et l'effet biologique de l'Ang II plasmatique et tissulaire.

L'Ang II exerce des effets pro-inflammatoires et pro-oxydatifs, indépendants de la pression ; ces effets sont responsables d'une accélération de la dysfonction endothéliale, de la liaison des monocytes aux cellules endothéliales, de la prolifération de la MEC et des modifications oxydatives qui peuvent aggraver l'effet des lipides aussi bien dans l'athérogenèse précoce que dans les néphropathies. L'accumulation, médiee par l'Ang II, de cellules dans les artères athérosclérotiques, est liée à la présence de diverses molécules d'adhésion ou dont l'activité est en rapport avec l'adhésion, telles que les sélectines,<sup>[11]</sup> les intégrines et les chimiokines, qui sont également stimulées par l'hyperlipidémie.<sup>[12-14]</sup> L'Ang II pourrait être un stimulus important à la fois pour le recrutement et pour l'infiltration sous-endothéliale des monocytes et de leur transformation en cellules spumeuses macrophagiennes dans l'athérosclérose précoce. Des données mettant en évidence une interaction entre le LDL-cholestérol et l'Ang II dans les artères coronaires semblent soutenir l'hypothèse d'un lien direct entre l'activation du SRA dans le rein diabétique et les mécanismes de recrutement des monocytes induits par l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie. Stimulée par l'Ang II, la pénétration des particules de LDL-cholestérol oxydé dans l'espace sous-endothélial serait à l'origine du développement des stries lipidiques.<sup>[15,16]</sup> Le LDL-cholestérol modifié par l'Ang II est capté par les récepteurs phagocytaires au niveau des macrophages de façon plus importante que le LDL natif. L'Ang II augmente l'activité des lipo-oxygénases macrophagiennes par le biais de mécanismes médiés par les récepteurs AT<sub>1</sub> ce qui augmente à son tour la capacité de ces cellules à produire du

LDL oxydé.<sup>[17]</sup> Chez l'homme, l'accroissement de l'expression du gène des récepteurs endothéliaux au LDL-cholestérol oxydé (LOX-1) et l'augmentation de la recapture du LDL-cholestérol oxydé, les deux étant dus à l'activation des récepteurs AT<sub>1</sub> dans les cellules endothéliales des artères coronaires humaines, sont vraisemblablement des voies à l'origine aussi bien de la diminution de la production du NO que de l'augmentation de la peroxydation lipidique médiées par l'Ang II et par le LDL oxydé, dans ces cellules endothéliales.<sup>[18-20]</sup> Ces observations montrent l'interaction entre les lipoprotéines pro-athérogènes et les voies pro-inflammatoires médiées par les récepteurs AT<sub>1</sub> de l'Ang II au sein de la paroi vasculaire. Elles suggèrent que des analogies avec la néphropathie diabétique pourraient dépendre des mêmes mécanismes ou de mécanismes similaires.

## 2. L'angiotensine II dans le rein diabétique

De plus en plus de données suggèrent que des composants du SRA intra-rénal sont sélectivement activés dans le rein diabétique tout comme dans la circulation coronaire.<sup>[21]</sup> Une augmentation de l'expression de l'angiotensinogène intra-rénal et une redistribution de la protéine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont pu être mises en évidence aussi bien chez le rat que chez l'homme. L'activation d'un SRA local dans le rein diabétique pourrait provoquer une augmentation des concentrations d'Ang II dans la région du glomérule et/ou du tubule proximal. L'activation des récepteurs AT<sub>1</sub> des cellules mésangiales induit une réponse contractile et une augmentation de l'expression de la MCP-1 glomérulaire. La synthèse des protéines des cellules mésangiales est également stimulée par les récepteurs AT<sub>1</sub> avec une augmentation de la production de la MEC et du facteur de croissance transformant (TGF $\beta$ -1). De plus, la production par les cellules mésangiales de facteurs de croissance tels que l'endothéline, l'interleukine-6 et le facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines (PDGF) est stimulée par l'Ang II, effet qui pourrait contribuer à une réponse proliférative. Dans les

cellules mésangiales de l'homme, un lien a été établi entre les récepteurs AT<sub>1</sub> et la production du facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGF), suggérant ainsi un mécanisme par lequel l'Ang II pourrait contribuer à augmenter aussi bien la perméabilité capillaire que la protéinurie dans les maladies glomérulaires. L'activation des récepteurs AT<sub>1</sub> des cellules mésangiales est également associée à une réduction de la dégradation de la matrice par le biais d'une inhibition des métallo-protéases tissulaires et d'une augmentation de la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. Des récepteurs AT<sub>1</sub> ont également été décelés sur les cellules de la macula densa de même que dans le tube collecteur cortical et médullaire interne. Ainsi, ces effets pourraient être impliqués dans la survenue progressive de la fibrose dans la néphropathie diabétique.

L'activation du SRA intra-rénal, induite par le glucose, peut en partie expliquer l'impact de l'hyperglycémie sur le développement et la progression de la néphropathie diabétique. Chez le rat diabétique, alors que la densité des récepteurs AT<sub>1</sub> dans le rein est considérablement réduite, la réponse intra-rénale à l'Ang II est quant à elle, augmentée. Cette augmentation de la réponse est en rapport avec l'accumulation, médiaée par l'Ang II, de MEC dans le rein diabétique. Cette apparente contradiction pourrait s'expliquer par la nature du SRA rénal et les modifications morphologiques qui surviennent au cours de la phase précoce du diabète non traité. Tout d'abord, les récepteurs AT<sub>1</sub> sont présents à des densités variées, aussi bien dans le néphron que dans les cellules mésangiales glomérulaires. Il est donc fort possible qu'une régulation différentielle survienne au niveau des reins, même si l'ensemble des modifications montre plutôt une diminution de sensibilité lors des essais par radiorécepteurs sur les membranes de rein entier. Le SRA intra-rénal et la production d'Ang II semblent être stimulés chez le rat diabétique entraînant une augmentation de l'activité malgré une plus faible densité de récepteurs. Il est admis aujourd'hui que le rein présente la plus forte sensibilité aux effets vasculaires de l'Ang II et que la perfusion de faibles

doses d'Ang II, n'affectant en rien la pression artérielle systémique, peut induire une vasoconstriction très importante des vaisseaux rénaux, provoquant ainsi une diminution du flux sanguin rénal et un effet antinatriurétique. L'hyperglycémie tend à réduire ces réponses entraînant des modifications moindres, quoique significatives, par rapport aux valeurs basales. Ceci est concordant avec l'augmentation, médiaée par le glucose, de l'activité intra-rénale du SRA dans la mesure où des taux d'Ang II plus élevés sont susceptibles de provoquer une réaction réfractaire à l'Ang II exogène en diminuant la sensibilité des récepteurs à l'angiotensine. Le mécanisme par lequel une augmentation des concentrations de glucose permet d'activer le SRA n'est pas encore élucidé bien que certaines études récentes aient suggéré que l'hyperglycémie a la capacité de moduler l'expression du gène de l'angiotensinogène du rein *in vivo*. Il est donc possible que l'hyperglycémie puisse activer le SRA rénal par le biais de mécanismes moléculaires plutôt que physiologiques ou hémodynamiques.

Dans la mesure où il existe désormais des preuves bien établies de l'expression des récepteurs AT<sub>2</sub> dans le rein adulte, et que ces récepteurs seraient liés à une augmentation de la production intra-rénale de NO, il est permis d'envisager que certains des effets bénéfiques induits par l'inhibition des récepteurs AT<sub>2</sub> dans la néphropathie diabétique soient attribuables à l'activation sans contre-régulation des récepteurs AT<sub>2</sub> intra-rénaux.<sup>[22]</sup> Malgré la possibilité d'une augmentation locale de la production d'Ang II, plusieurs études ont montré qu'il existait une suppression de l'expression des protéines ou de l'ARNm des récepteurs AT<sub>1</sub> dans le rein diabétique. Certaines études ont mis en évidence une moindre stimulation des récepteurs AT<sub>1</sub> tubulaires et glomérulaires à la phase précoce du diabète. Toutefois, le rôle important de l'activation des récepteurs AT<sub>1</sub> dans la survenue progressive de la glomérulosclérose diabétique a été suggéré par des études sur un modèle expérimental de diabète dans lequel l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> a permis de réduire la protéinurie de manière significative et d'empêcher

le développement de la glomérulosclérose. Dans les cellules endothéliales glomérulaires, les récepteurs AT<sub>2</sub> stimulent l'expression de la chimiokine RANTES (regulated on activation of normal T cells expressed and secreted) laquelle pourrait contribuer au recrutement de monocytes et de macrophages lors de l'inflammation glomérulaire. Les effets du glucose et de l'Ang II sur le métabolisme de la matrice mésangiale pourraient être médiés par le TGF $\beta$ -1 dans la mesure où la présence de glucose ou d'Ang II dans les cellules mésangiales entraîne une augmentation de l'expression et de la sécrétion du TGF $\beta$ -1. Ces effets sur le métabolisme de la matrice ont été inhibés par des anticorps anti-TGF $\beta$ -1 ou par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, qui ont également la capacité de prévenir l'augmentation de la sécrétion du TGF $\beta$ -1 induite par le glucose. L'ensemble de ces observations vient étayer l'hypothèse selon laquelle un milieu riche en glucose, comme dans le diabète, entraîne une augmentation de la production d'Ang II par les cellules rénales et notamment mésangiales ce qui à son tour entraîne une stimulation de la sécrétion du TGF $\beta$ -1, avec pour conséquence une augmentation de la synthèse et une diminution de la dégradation des protéines matricielles et donc, une accumulation dans la matrice. Cette cascade d'événements pourrait constituer un mécanisme important permettant d'établir un lien entre l'hyperglycémie et l'Ang II dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique.

### **3. Intérêt clinique des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans la néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est à l'origine de plus de 40% des greffes de rein aux Etats-Unis et la deuxième cause d'insuffisance rénale en Europe, té des données cliniques mettant en évidence la capacité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine à offrir une protection contre la néphropathie diabétique. En effet, le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) de patients diabétiques de

type 1 présentant une néphropathie avancée a permis de réduire de 50% le risque d'insuffisance rénale complète ou de décès sur une période de 3 ans. Cette action serait due à un effet rénoprotecteur spécifique aux IEC qui semble, du moins en partie, être indépendant du contrôle de la pression artérielle. Les IEC ont également réduit le risque de passage d'une microalbuminurie à une néphropathie avérée chez des patients diabétiques de type 1 et cet effet a également été en partie indépendant d'une réduction de la pression artérielle. Une étude récente chez des patients hypertendus diabétiques de type 1 présentant une néphropathie diabétique a montré que l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> a été associée à une diminution de la protéinurie qui pourrait être en rapport avec une réduction de la pression de filtration des capillaires glomérulaires.<sup>[1]</sup> Les mêmes investigateurs ont également montré que les taux sériques de VCAM-1 et de E-sélectine ont été diminués par rapport aux patients témoins sous placebo, suggérant ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pourraient offrir une protection supplémentaire contre la réponse inflammatoire due à la production d'Ang II dans le rein diabétique.<sup>[23]</sup> Les résultats de l'étude RENAAL [Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (Réduction des critères d'évaluation avec le losartan dans le diabète de type 2)] récemment achevée ont été présentés à la 16<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de la Société Américaine d'Hypertension ; il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée en triple-aveugle contre placebo. Les investigateurs ont rapporté une amélioration significative de la néphropathie diabétique chez des patients diabétiques de type 2 après traitement par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'étude IDNT/IRMA-2 [Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial/Irbesartan Microalbuminuria Study (Irbesartan dans la néphropathie diabétique/Etude irbesartan et microalbuminurie)], a comparé le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine à celui par inhibiteurs calciques. Les résultats de cette étude ont mis en évidence la capacité des an-

tagonistes des récepteurs de l'angiotensine à diminuer la progression de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie avérée et une hypertension artérielle. Ainsi, les résultats des études RENAAL et IDNT montrent de façon concordante que l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs AT<sub>2</sub>, chez les hypertendus diabétiques et insuffisants rénaux, est efficace pour ralentir la progression de la maladie rénale.<sup>[24-26]</sup>

Il est concevable que dans la néphropathie diabétique, le rapport d'équilibre entre les voies de transmission des signaux médiés par les récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub> permette de déterminer la vitesse de progression de la maladie. Bien que la plupart des études aient montré une diminution des récepteurs AT<sub>1</sub> intra-rénaux, une réduction simultanée de l'expression des récepteurs AT<sub>2</sub> pourrait entraîner une augmentation globale de la transmission du signal médié par les AT<sub>1</sub>. Cette hypothèse demande à être validée non seulement sur des modèles de cellules rénales *in vitro* mais également sur le modèle animal *in vivo* avec des antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub>. De plus, il sera intéressant d'évaluer l'effet de l'activation sélective des récepteurs AT<sub>2</sub> par des agonistes spécifiques sur la progression de la néphropathie diabétique.

## Références

1. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-6
2. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52
3. Strawn WB, Dean RH, Ferrario CM. Novel mechanisms linking angiotensin II and early atherogenesis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 11-7
4. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586-93
5. de Las H, Aragoncillo P, Maeso R, et al. AT(1) receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension* 1999; 34: 969-75
6. Ferrario CM, Deitch JS, Dean RH, et al. Hypertension and atherosclerosis: a mechanistic understanding of disease progression. *J Cardiovasc Risk* 1996; 6: 1-12
7. Fukuhara M, Geary RL, Diz DI, et al. Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension* 2000; 35: 353-9
8. Hilgers KF, Mann JFE. Role of angiotensin II in glomerular injury -lessons from experimental and clinical studies. *Kidney Blood Press Res* 1997; 19: 254-62
9. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacological Rev* 2000; 52: 11-34
10. Dominguez JH, Tang N, Xu W, et al. Studies of renal injury III: lipid-induced nephropathy in type II diabetes. *Kidney Int* 2000; 57: 92-104
11. Grafe M, Auch-Schwelk W, Zakrzewicz A, et al. Angiotensin II-induced leukocyte adhesion on human coronary endothelial cells is mediated by E-selectin. *Circ Res* 1997; 81: 804-11
12. Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. *Circulation* 2000; 102 (2): 191-6
13. Frostegard J, Wu R, Haegerstrand A, et al. Mononuclear leukocytes exposed to oxidized low density lipoprotein secrete a factor that stimulates endothelial cells to express adhesion molecules. *Atherosclerosis* 1993; 103: 213-9
14. Fuhrman B, Judith O, Keidar S, et al. Increased uptake of LDL by oxidized macrophages is the result of an initial enhanced LDL receptor activity and of a further progressive oxidation of LDL. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 34-46
15. Keidar S, Attias J, Heinrich R, et al. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E-deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. *Atherosclerosis* 1999; 146: 249-57
16. Keidar S, Attias J, Smith J, et al. The angiotensin-II receptor antagonist, losartan, inhibits LDL lipid peroxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 622-5
17. Wen Y, Scott Y, Liu Y, et al. Evidence that angiotensin II and lipoxygenase products activate c-Jun NH2-terminal kinase. *Circ Res* 1997; 81: 651-5
18. Nickenig G, Sachindis A, Michaelsen F, et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-8
19. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT<sub>1</sub>-receptor expression. *Am J Physiol* 1997; 272: H2701-7
20. Li D, Saldeen T, Romeo F, et al. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF- $\kappa$ B. *Circulation* 2000; 102: 1970-6
21. Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 449-67
22. Wehbi GJ, Zimpelmann J, Carey RM, et al. Early streptozotocin-diabetes mellitus downregulates rat kidney AT2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F254-65
23. Andersen S, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, et al. Angiotensin II blockade is associated with decreased plasma leukocyte adhesion molecule levels in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1031-2

24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9
26. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8

---

Correspondance et offprints: *William B. Strawn*, Hypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA. E-mail: bstrawn@wfubmc.edu