

Implications physiopathologiques et cliniques des récepteurs AT₁/AT₂ de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque, coronaire et rénale

Steffen Sandmann et Thomas Unger

Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Université de Berlin Charite-Humboldt, Berlin, Allemagne

Abstract

Pathophysiological and Clinical Implications of AT₁/AT₂ Angiotensin II Receptors in Heart Failure and Coronary and Renal Failure

The octapeptide angiotensin II (Ang II), the potent effector molecule of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), is involved in the control of blood pressure, cardiac and vascular function as well as sodium and water homeostasis. Because Ang II has also been implicated in the pathophysiology of cardiovascular diseases and renal failure, it has been of increasing interest to inhibit the RAAS at the level of its enzymes such as renin and angiotensin-converting enzyme (ACE) and receptors. At least two subtypes of angiotensin receptors have been identified: AT₁ and AT₂. The AT₁ receptor mediates all of the known actions of Ang II in the cardiovascular system, such as vasoconstriction, increasing cardiac contractility and renal tubular sodium reabsorption, as well as vascular and cardiac hypertrophy. In contrast, less is known regarding the function of the AT₂ receptor. Evidence suggests that the AT₂ receptor inhibits cell proliferation and induces differentiation, apoptosis and regeneration. The AT₂ receptor has been shown to reverse AT₁ receptor-mediated hypertrophy, suggesting that these receptors exert opposing effects in the cardiovascular system.

While renin and ACE inhibitors block the RAAS at the enzymatic level, AT receptor antagonists specifically inhibit the RAAS at the receptor site. AT₁ receptor antagonists induce a dose-dependent blockade of Ang II-induced effects, resulting in a reduction in blood pressure, cardiac and vascular hypertrophy, proteinuria and glomerular sclerosis. It is postulated that AT₁ receptor antagonists may provide end-organ protection by blocking Ang II via the AT₁ receptor, yet leaving the AT₂ receptor unopposed. These substances have been shown to decrease morbidity and mortality of patients with heart failure and renal disease associated with diabetes.

Résumé

L'angiotensine II (Ang II), puissante molécule octapeptidique, effectrice du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), est impliquée dans le contrôle de la pression artérielle, des fonctions cardiaques et vasculaires ainsi que dans

l'homéostasie hydrosodée. La mise en évidence du rôle de l'Ang II dans la physiopathologie des affections cardiovasculaires et rénales a ouvert des voies de recherche prometteuses dans l'inhibition du SRAA au niveau de ses enzymes, telles que la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine et leurs récepteurs. Au moins deux sous-types de récepteurs de l'angiotensine ont été identifiés : les AT₁ et les AT₂. Le récepteur AT₁ stimule toutes les actions connues de l'Ang II dans le système cardiovasculaire. En revanche, les fonctions du récepteur AT₂ sont moins bien connues, les données disponibles laissant envisager une implication de celui-ci dans l'inhibition de la prolifération cellulaire et dans la différentiation, l'apoptose et la régénération. Par ailleurs, le récepteur AT₂ a montré sa capacité à bloquer l'hypertrophie médiée par le récepteur AT₁ suggérant ainsi que ces deux récepteurs exerçaient des effets opposés dans le système cardiovasculaire.

Alors que les inhibiteurs de la rénine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine bloquent le SRAA au niveau enzymatique, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine inhibent celui-ci au site du récepteur. L'hypothèse a été avancée selon laquelle les antagonistes des récepteurs AT₁ offriraient une protection des organes cibles en bloquant l'Ang II par le biais du récepteur AT₁ tout en laissant libre le récepteur AT₂. Ces substances ont déjà fait preuve de leur efficacité dans la réduction de la morbidité et mortalité des patients insuffisants cardiaques et présentant une néphropathie diabétique.

1. Introduction

Du point de vue phylogénétique, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) constitue l'un des systèmes hormonaux les plus anciens. Il est impliqué dans la régulation de plusieurs systèmes physiologiques de contrôle du tonus vasculaire et de la pression artérielle, du tonus du système nerveux sympathique ainsi que des fonctions cardiaque et rénale. Le principal peptide actif du SRA est l'angiotensine II (Ang II). En plus de son action physiologique, le rôle de l'Ang II dans la pathogenèse de certaines pathologies cardiovasculaires telles que l'hypertrophie de l'intima média ou la prolifération néointimale, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et la fibrose cardiaque a déjà été démontré, de même que son implication dans les altérations structurelles du cœur et du rein telles que le remodelage post-infarctus du myocarde (IDM) et la néphrosclérose.

De nombreuses approches pharmacologiques ont été utilisées pour inhiber le SRAA afin de prévenir les effets potentiellement délétères de

l'Ang II dans les troubles cardiovasculaires et rénaux. Le SRAA peut être bloqué à plusieurs sites. D'abord, la production d'angiotensine I (Ang I) par son précurseur angiotensinogène est stimulée par une enzyme rénale, la rénine, qui peut être bloquée par les inhibiteurs de la rénine. Toutefois, quoique très intéressant conceptuellement, il n'existe aujourd'hui aucun inhibiteur de la rénine cliniquement exploitable. Les premiers inhibiteurs de la rénine étaient des peptides à très courte durée d'action qui nécessitaient donc une administration par voie intraveineuse. La plupart des inhibiteurs de la rénine actuellement disponibles sont non peptidiques et nécessitent tout de même une administration intraveineuse.^[1] Leur faible biodisponibilité et leur efficacité liée obligatoirement à une restriction sodée ont jusqu'ici limité leur utilisation à des fins expérimentales.

La deuxième étape de la production de l'Ang II passe par la synthèse de l'Ang I catalysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) se lient comme analogues de l'état de

transition au niveau du centre actif de l'enzyme réduisant ainsi la conversion d'Ang I en Ang II ce qui entraîne à son tour une diminution des taux circulants et tissulaires d'Ang II. Plusieurs IEC sont actuellement disponibles en pratique clinique. Toutefois, d'autres enzymes telles que la chymase,^[2] la cathepsine G,^[3] l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA),^[4] l'élastase^[5] et la tonine^[6] participent à la formation d'Ang II et pourraient ainsi atténuer les effets des IEC. De plus, l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'est autre que la kinase II, enzyme de dégradation de la bradykinine, et d'autres kinines, en métabolites inactifs. Ainsi, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine joue un rôle dans la potentialisation des kinines endogènes. L'enzyme de conversion de l'angiotensine hydrolyse également d'autres peptides biologiques actifs tels que la substance P, les encéphalines et l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH). Ainsi, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut également influer sur l'activité de ces médiateurs dans le système cardiovasculaire.

Les antagonistes des récepteurs Ang II ont été développés dans le but de bloquer le SRAA au niveau des récepteurs notamment AT₁ et AT₂. Les premiers antagonistes des récepteurs de l'Ang II ont été la saralasine (Sar¹-Ala⁸-Ang II), la sarilésine et la sarmésine.^[7,8] Ces molécules ont une structure peptidique avec une courte durée d'action et une haute activité intrinsèque qui exclue l'administration par voie orale. De plus, ces substances inhibent aussi bien les récepteurs AT₁ que les récepteurs AT₂ et ce de manière non sélective. Afin de créer une inhibition de l'Ang II plus spécifique des sites des récepteurs AT₁ et AT₂, des antagonistes hautement spécifiques et sélectifs des récepteurs AT₁^[9] et AT₂, tels que le PD123177 et le PD123319^[10,11] ont été développés. Il s'agit d'agents non peptidiques utilisables par voie orale. Les antagonistes des récepteurs AT₁ se sont déjà révélés particulièrement efficaces dans le traitement des pathologies cardiovasculaires et rénales.

Dans la plupart des cas, le principal objectif thérapeutique des inhibiteurs du SRAA a été

d'abaisser la pression artérielle. Toutefois, les études expérimentales et cliniques avec ces médicaments ont montré que parallèlement à la réduction de la pression artérielle, ces agents tels que les IEC et les antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine exercent d'autres effets bénéfiques indépendamment de toute diminution du niveau de pression artérielle notamment une réduction du remodelage vasculaire^[12] et post-IDM,^[13] et la préservation de la fonction rénale dans la néphropathie (diabétique).^[14,15]

2. Rôle des récepteurs AT₁ et AT₂ dans le système cardiovasculaire

Depuis une dizaine d'années, on a pu établir que les récepteurs de l'angiotensine sont distribués différemment à travers les tissus. Le récepteur AT₁ est exprimé de manière quasi ubiquitaire dans l'organisme de l'adulte, surtout dans les organes impliqués dans le contrôle cardiovasculaire.^[9,16] Les études de clonage moléculaire ont identifié le récepteur AT₁ comme appartenant à la vaste famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à la protéine G et ayant un poids moléculaire de 65kD. Dans le modèle murin mais pas chez l'homme, deux isoformes, AT_{1a} et AT_{1b}, ont été identifiées sur les chromosomes 17 et 2 chez le rat et sur les chromosomes 13 et 3 chez la souris ; ces isoformes diffèrent de par leur distribution et leur régulation tissulaire.^[17-19] A l'inverse, le récepteur AT₂ est essentiellement exprimé dans le tissu foetal et se trouve également, à des taux très faibles dans de nombreux tissus adultes.^[20,21] Le récepteur AT₂ appartient également à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et comporte trois exons dont seul le troisième est codant.^[22,23] Les acides nucléiques des récepteurs AT₁ et AT₂ ne sont homologues que de 24 à 33% selon les espèces^[23] ce qui suggère que les deux récepteurs ont des origines différentes. Alors que les deux sous-types AT₁ et AT₂ sont présents dans les surrénales, l'endothélium vasculaire et le cœur, les récepteurs AT₂ sont prédominants dans l'utérus, les cellules folliculaires ovaries et dans certaines régions spécifiques du cerveau.^[9,16] L'exis-

tence d'autres sous-types de récepteurs de l'angiotensine, tels que des AT₃ et AT₄ reste controversée.

La plupart des effets classiquement attribués à l'Ang II et potentiellement délétères dans le système cardiovasculaire sont médiés par les récepteurs AT₁, par exemple la vasoconstriction, l'hypertrophie et la dysfonction endothéliale. Dans les surrénales, la stimulation des récepteurs AT₁ joue un rôle dans la libération de l'aldostérone. Au niveau du cerveau, la stimulation du récepteur AT₁ entraîne la sécrétion de vasopressine par les organes paraventriculaires. Dans le rein, l'activation du récepteur AT₁ contribue à la libération de rénine et à la réabsorption du sodium. Dans le système nerveux, la stimulation du récepteur AT₁ inhibe le réflexe barocepteur et facilite la libération de noradrénaline dans les synapses. Dans le cœur, la stimulation du récepteur AT₁ induit des effets inotropes et des arythmies, une augmentation de la synthèse des protéines matricielles et du collagène et joue également un rôle dans le développement de l'hypertrophie cardiaque et des processus de remodelage structurel du myocarde.

La découverte d'une importante expression du récepteur AT₂ dans le tissu fœtal vient renforcer l'hypothèse selon laquelle l'Ang II utiliserait ce récepteur dans des processus de développement et de différentiation, activités qui se distinguent totalement des celles qui sont connues de ce peptide dans le contrôle des fonctions cardiovasculaires, du volume ou de la croissance, médiées par le récepteur AT₁. Toutefois, dans des conditions pathologiques telles que l'insuffisance cardiaque congestive^[24] ou l'insuffisance rénale,^[25] ou suite à certains troubles comme des lésions cutanées,^[26] l'infarctus du myocarde^[27] et certaines lésions du système nerveux telles qu'une ischémie cérébrale,^[28] des lésions cérébrales,^[29] une lésion du nerf sciatique^[30] ou du nerf optique,^[31] une augmentation parfois très élevée de l'expression du récepteur AT₂ local a été observée. L'activation du récepteur AT₂ dans ces conditions soulève des interrogations quant au rôle éventuel de ce sous-type de récepteur de l'angiotensine dans les

réponses et les mécanismes d'adaptation aux lésions. De plus, des expériences *in vitro* ont mis en évidence une activité antiproliférative du récepteur AT₂ dans des cellules endothéliales en culture prélevées chez des rats génétiquement hypertendus.^[32] Cet effet a été confirmé par des expériences *in vivo* où la prolifération néointimale provoquée par lésion de l'artère carotide a été atténuée suite à la transfection de récepteurs AT₂.^[33] La stimulation des récepteurs AT₂ induit donc des effets antiprolifératifs aussi bien dans les études *in vitro* qu'*in vivo*. Le récepteur AT₂ a également fait preuve de sa capacité à inhiber la prolifération cellulaire et à stimuler la différenciation cellulaire en potentialisant les effets médiés par les facteurs de croissance épidermique (EGF) et des cellules nerveuses (NGF).^[34] De plus, les résultats d'une étude mettant en évidence la régénération axonale des cellules ganglionnaires de la rétine après écrasement du nerf optique ont fourni une démonstration directe *in vivo* de l'activité neurotrophique de l'Ang II médiée par les récepteurs AT₂.^[31] Le récepteur AT₂ semble jouer un rôle dans la mort cellulaire programmée,^[35] dans l'angiogenèse et peut-être dans la vasodilatation.^[36] Enfin, le récepteur AT₂ a également été impliqué dans la libération prolongée de l'acide arachidonique dans des myocytes cardiaques purs isolés, effet qui est totalement inhibé par le PD123317, antagoniste AT₂ sélectif.

3. Propriétés communes à tous les antagonistes des récepteurs AT₁

Au moins deux des propriétés des "sartans", antagonistes des récepteurs AT₁, permettent de les distinguer par rapport à d'autres agents. D'abord, ils inhibent le sous-type AT₁ du récepteur de l'angiotensine de manière hautement spécifique et sélective et sont indemnes de toute activité intrinsèque.^[16] Deuxièmement, à l'inverse de la saralasin et d'autres antagonistes peptidiques plus anciens, ils sont dotés d'une structure non peptidique ce qui les rend parfaitement adaptés à l'administration par voie orale. Les antagonistes des récepteurs AT₁ sont généralement bien tolérés avec peu

d'effets indésirables, leur taux étant, dans la plupart des études, tout à fait comparable à celui du placebo. Même si tous les sartans semblent présenter de très grandes similitudes, il est important d'étudier en détail leur contexte chimique et leurs propriétés pharmacologiques car des différences minimes peuvent avoir un impact clinique très important. Par exemple, dans la mesure où ces molécules dérivent du même noyau imidazole, la plupart d'entre elles comportent deux structures hétérocycliques sur une structure biphenyl. Cependant, parmi les antagonistes AT₁ plus récents, certains, de par leur structure chimique, se distinguent très nettement de ce concept : le valsartan est un dérivé du tétrazole-biphenyl-valine affichant une seule structure hétérocyclique en position 4, et l'éprosartan est totalement dénué de structure biphenyl.^[16] Alors que certains sartans tels que l'irbésartan, le valsartan, l'éprosartan et le telmisartan peuvent s'employer sous leurs formes actives, d'autres comme le candésartan sont administrés sous forme de prodrogue qui est ensuite converti *in vivo* en forme active. Le losartan, dont la propriété inhibitrice intrinsèque des récepteurs AT₁ est relativement faible, est converti *in vivo* en un métabolite puissant, le EXP3174,^[37] qui semble ainsi être à l'origine de la plupart des effets cliniques. Le mode d'action des différents sartans au site du récepteur varie selon les molécules. Ainsi, le candésartan, le valsartan, l'irbésartan et le EXP3174 inhibent le récepteur AT₁ par un effet antagoniste qui a été qualifié d' "insurmontable" dans la mesure où celui-ci n'est pas aisément déplacé même par de très fortes concentrations d'Ang II.^[38,39] A l'inverse, le losartan et l'éprosartan constituent de puissants inhibiteurs compétitifs de l'Ang II au site du récepteur et peuvent donc être déplacés plus aisément par de fortes concentrations d'Ang II sur leurs sites de liaison.

4. Le système rénine-angiotensine (SRAA) et les pathologies cardiovasculaires

Le blocage des effets de l'Ang II par le biais d'une inhibition des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des récepteurs AT

semblent clairement constituer une méthode efficace pour le contrôle de la pression artérielle ainsi que de la structure et de la fonction cardiaques dans les affections cardiovasculaires. L'efficacité des antagonistes des récepteurs AT₁ dans la réduction de la pression artérielle s'est déjà révélée au moins comparable à celle des autres agents antihypertenseurs mais avec une tolérance nettement supérieure.^[39]

4.1 Hypertrophie ventriculaire gauche

L'HVG constitue un puissant facteur de risque de maladies cardiaques ischémiques et d'insuffisance coronaire. L'hypothèse a été avancée selon laquelle l'Ang II jouerait un rôle capital dans le développement de l'hypertrophie cardiovasculaire telle qu'elle est observée dans la plupart des formes d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires. Les IEC aussi bien que les antagonistes des récepteurs AT₁ agissent efficacement à l'encontre de cette hypertrophie.^[40,41] De plus, les données issues des expériences sur l'animal et des essais chez l'homme semblent confirmer la capacité des antagonistes des récepteurs AT₁ à faire régresser l'hypertrophie de manière comparable voire mieux que les β-bloquants. Plusieurs études ont montré que les IEC augmentaient la densité et la longueur des capillaires dans le myocarde hypertrophié des rats génétiquement hypertendus.^[42-44] Les deux traitements (à fortes doses) ont permis d'abaisser la pression artérielle systolique à des niveaux quasi normaux et de diminuer l'HVG. Les IEC (à faibles et à fortes doses) ont augmenté de manière significative la densité et la longueur des capillaires cardiaques ; de plus, par rapport au placebo, ces agents ont entraîné une amélioration des fonctions et du métabolisme cardiovasculaires. Les antagonistes des récepteurs AT₁ n'ont pas modifié de manière significative la densité et la longueur des capillaires cardiaques,^[12,45] peut-être du fait de l'inhibition par les récepteurs AT₂ de la prolifération capillaire endothéliale. Toutefois, les antagonistes des récepteurs AT₁ ont entraîné une amélioration et une protection cardiodynamiques quasi identique à celle observée avec les IEC. Dans

ce contexte, il est possible d'envisager un rôle pour les antagonistes des récepteurs AT₁ car le récepteur AT₂ reste libre et pourrait être stimulé par l'inhibition du récepteur AT₁ et l'augmentation des taux d'Ang II.

4.2 Insuffisance cardiaque

Les études sur le cœur après ligature permanente de l'artère coronaire ont montré une activation très importante du SRAA associée à une augmentation de l'expression cardiaque des récepteurs AT₁ et AT₂ dans les premières vingt-quatre heures suivant un IDM et la persistance de ces réactions pendant au moins sept jours.^[27,46] Dans les suites d'un IDM ou une insuffisance cardiaque, la production locale d'Ang II contribue à la fibrose et au remodelage cardiaque. L'étude pilote V-HeFT [Vasodilator Heart Failure Trial (Etude de la vasodilatation dans l'insuffisance cardiaque)] a été menée pour évaluer l'effet de l'adjonction du valsartan, antagoniste des récepteurs AT₁, au traitement conventionnel par un IEC chez 83 patients insuffisants cardiaques.^[47] Cette étude a montré un effet dose-dépendant du valsartan sur la réduction de la pression artérielle et de la pression capillaire pulmonaire de même que sur les taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline. Ces observations ont confirmé que l'Ang II maintenait des effets hémodynamiques et hormonaux même chez les patients traités par IEC. L'étude globale de certaines données^[48-51] suggère que, dans l'insuffisance cardiaque, le traitement par association d'antagonistes du SRAA est plus efficace que celui utilisant un antagoniste seul. Ceci s'expliquerait davantage par la réduction combinée des niveaux d'Ang II que par un rôle bénéfique majeur joué par l'augmentation de la stimulation des récepteurs AT₂.

Dans la phase aiguë post-infarctus, le myocarde ischémique se caractérise par une acidose intracellulaire susceptible, on le sait, de diminuer la contractilité cardiaque, de favoriser la survenue d'arythmies et de provoquer des lésions tissulaires. Un excès d'acidité dans les myocytes peut être corrigé à l'aide de protéines de régulation du pH telles que l'échangeur de Na⁺-H⁺- (NHE) et le sym-

porteur Na⁺ – HCO₃⁻ (NBC).^[52,53] L'Ang II a la capacité de moduler de manière sélective ces protéines de régulation du pH et de faciliter la sortie des protons dans les cellules myocardiques ce qui pourrait aider à maintenir l'homéostasie ionique physiologique.^[54,55] Une étude récente a montré que le NHE est dépendant du récepteur AT₁ car sensible au valsartan alors que le NBC serait dépendant du récepteur AT₂ car inhibé par le PD 123319.^[56] Lors de ces expériences, l'activation du NHE cardiaque dans les suites d'un IDM, bien qu'importante pour la restauration d'un pH normal, a entraîné une aggravation paradoxale des lésions tissulaires dans la mesure où l'augmentation du niveau de sodium intracellulaire par le biais du NHE activait l'échangeur Na⁺-Ca²⁺ (ENC) entraînant à son tour une augmentation du niveau de calcium intracellulaire. Cette étude a suggéré que l'inhibition chronique des récepteurs AT₁ dans l'insuffisance cardiaque oriente les processus de récupération après une acidose myocardique secondaire à une ischémie (via le NHE) vers des mécanismes médiés par le récepteur AT₂ telle que l'activation du NBC prévenant ainsi la surcharge médiée par le ENC du Ca²⁺ intramyocardique. Ces observations indiquent que les effets bénéfiques apportés par l'inhibition des récepteurs AT₁ dans l'insuffisance cardiaque sont en partie médiés par le récepteur AT₂.

5. Le SRAA et l'insuffisance rénale

Des récepteurs AT₁ et AT₂ ont également été identifiés dans le rein avec une distribution et une fonction rénales différentes selon le sous-type. Le récepteur AT₁ est exprimé essentiellement dans les muscles lisses du réseau vasculaire rénal, étant le plus abondamment localisé dans la région mésangiale glomérulaire, dans le réseau vasculaire de l'appareil juxta-glomérulaire, dans la partie terminale de l'artériole afférente de même que dans la couche interne des papilles rénales et la région proximale de l'uretère.^[57-59] Des données récentes ont confirmé la plus forte présence des récepteurs AT₁ dans le rein humain adulte^[60] et du rat.^[57] A l'inverse, les récepteurs AT₂ ne représentent que 5

à 10% des récepteurs de l'Ang II et sont localisés quant à eux, au niveau de la capsule rénale, des vaisseaux de grand calibre et à un moins degré, dans la région glomérulaire.^[57-59] Toutefois, les récepteurs AT₂ constituent plus de 80% de l'ensemble des récepteurs de l'Ang II dans le rein du fœtus de rat, disparaissant peu de temps après la naissance^[20,61] ce qui suggère un rôle important au cours du développement rénal. Des études sur le rein adulte ont mis en évidence le rôle des récepteurs AT₂ comme promoteurs de l'excrétion du potassium et du sodium, favorisant la formation d'eau libre et même augmentant le débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'élimination du chlore et des bicarbonates.^[62,63] D'autres études ont montré que, au cours d'une stimulation du SRAA rénal et non pas dans des conditions normales, les récepteurs AT₁ favorisaient la production rénale de prostaglandine E₂ alors qu'en présence de récepteurs AT₂ c'était la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui était favorisée.^[64] Il semblerait donc, au vu de ces données, qu'il existerait une interaction entre les récepteurs AT₁ et AT₂ en ce qui concerne la production et la libération de ces médiateurs.

5.1 Effets rénaux des antagonistes des récepteurs AT₁

Tous les effets connus de l'Ang II au niveau du rein, tels que la vasoconstriction rénale, la rétention hydrosodée et la libération d'aldostérone, de même que ses effets sur le DFG et le débit sanguin rénal sont attribuables aux récepteurs AT₁. L'inhibition des récepteurs de ce sous-type permet de prévenir ces effets médiés par l'Ang II entraînant une réduction de la vasoconstriction et une moindre rétention hydrosodée. Les antagonistes des récepteurs AT₁ permettent de dilater les vaisseaux rénaux et en particulier les artéries glomérulaires efférentes (et afférentes),^[65] engendrant une augmentation du flux plasmatique du cortex rénal^[62,66] et du DFG. Les antagonistes des récepteurs AT₁ exercent des effets bénéfiques, essentiellement comparables à ceux des IEC, sur la protéinurie, la microprotéinurie et les lésions rénales observées dans le

diabète.^[15] On a pu mettre en évidence des effets natriurétiques des antagonistes des récepteurs AT₁ et le losartan a montré sa capacité à augmenter l'élimination de l'acide urique chez l'homme, vraisemblablement du fait de son rôle d'inhibition sur le transport urate/anion dans le tubule rénal proximal.^[65] Cette propriété semble être unique au losartan.

Chez le rat nouveau-né, l'ARNm de l'AT₁ a été décelé dans les glomérules, les vaisseaux et le cortex néphrogène du rein, zones où la prolifération et la différentiation cellulaires surviennent simultanément. Ainsi, l'inhibition des récepteurs AT₁ chez le rat nouveau-né a provoqué l'arrêt de la maturation néphrovasculaire et le développement rénal. Ces effets aboutissent à une altération de la structure rénale caractérisée par des artéries afférentes plus courtes, plus épaisses et moins nombreuses, par des glomérules plus petits en taille et en nombre et par une dilatation tubulaire.^[67] Ces modifications histologiques sont analogues à celles décrites dans le rein hypoplasique-dysplasique congénital chez l'homme et notamment celles associées à l'utilisation d'IEC pendant la grossesse.^[68] Toutefois, l'inhibition des récepteurs AT₁ du rein influe sur le mécanisme de rétrocontrôle de l'Ang II ce qui signifie que l'Ang II agit via le récepteur AT₁ sur la libération de rénine et donc inactive sa propre production. Ainsi, l'inhibition du récepteur AT₁ entraîne une stimulation excessive du récepteur AT₂ qui se retrouve dénué de contre-régulation ce qui diminue à son tour la croissance cellulaire.^[32,34]

5.2 Néphrosclérose

Par le biais du récepteur AT₁, l'Ang II est impliquée dans la pathogenèse rénale qui évolue vers la néphrosclérose. Les études sur le rat âgé de 20 semaines, génétiquement hypertendu et présentant une néphrosclérose ont permis de mettre en évidence les bénéfices potentiels du traitement par les antagonistes des récepteurs AT₁. Le traitement à vie de rats de la même portée a normalisé la structure rénale vasculaire et glomérulaire ainsi que la pression artérielle. De plus, des études cliniques

ont montré que les réductions de la mortalité cardiovasculaire attribuables au traitement ont également permis de prolonger la survie des patients diabétiques.

Le nombre de patients diabétiques en insuffisance rénale terminale est en augmentation constante avec environ 220 cas par million de sujets dans la population mondiale.^[69] La prévention de la néphropathie diabétique, une des causes principales de l'insuffisance rénale terminale, constitue ainsi un défi majeur. Récemment, on a pu apprécier la sensibilité toute particulière à la pression artérielle du rein présentant une affection glomérulaire telle qu'une néphropathie diabétique ou une glomérulonéphrite. En effet, même une pression artérielle se situant dans les parties supérieures de ce qui est considéré comme normal peut avoir un effet délétère sur le rein lésé y compris atteint de néphropathie non diabétique. Un panel d'experts a donc conclu que la prévention de la néphropathie diabétique, surtout chez les patients atteints de microalbuminurie, doit comprendre un traitement par IEC, même chez les patients diabétiques normotendus.^[70]

6. Conclusions

L'intérêt de l'inhibition du SRAA dans la prise en charge de la morbidité cardiovasculaire a clairement été mis en évidence. L'efficacité des IEC dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde et de la néphropathie diabétique vient renforcer l'intérêt de cette stratégie thérapeutique. Tout en inhibant le SRAA plus spécifiquement aux sites des récepteurs, les antagonistes des récepteurs AT₁ sont dépourvus d'effets de potentialisation de la bradykinine, effets connus des IEC. De plus, ces agents n'exercent aucun effet d'inhibition ni sur les récepteurs AT₂ ni sur d'autres sous-types de récepteurs potentiels de l'angiotensine. Au contraire, ils les exposent à une augmentation des concentrations d'Ang II dans la mesure où le rôticontrôle de la production d'Ang II s'en trouve inactivé.

Le traitement par les antagonistes des récepteurs AT₁ permet de stimuler les récepteurs AT₂ ce qui

pourrait entraîner une inhibition de la prolifération et de la croissance cellulaire. En revanche, le traitement par un IEC aboutit à la diminution de la production d'Ang II ce qui entraîne également une inhibition de l'effet anti-mitogène du récepteur AT₂. Par conséquent, la croissance cellulaire en réponse à d'autres facteurs de croissance pourrait être stimulée malgré la prévention des effets mitogènes induits par le récepteur AT₁.

Ainsi, un traitement au long cours par un IEC entraîne une prolifération capillaire myocardique indépendamment de l'action de cet agent sur la pression artérielle et sur l'HVG^[71] alors qu'un traitement prolongé par un antagoniste des récepteurs AT₁ n'exerce aucun effet sur la densité capillaire.^[72] Ce constat vient étayer l'hypothèse selon laquelle la potentialisation de la bradykinine jouerait un rôle dans le traitement par IEC. A l'inverse, pour ce qui concerne la réduction de l'hypertrophie ou l'hyperplasie du muscle lisse vasculaire, les effets des IEC et des antagonistes des récepteurs AT₁ seraient vraisemblablement similaires car en conditions normales, les cellules musculaires lisses n'expriment que les récepteurs AT₁. Ainsi, l'effet anti-mitogène du récepteur AT₂ serait d'une importance moindre. Toutefois, quelles que soient les perspectives en termes d'implications pharmacothérapeutiques, la découverte et la définition des sous-types des récepteurs de l'angiotensine font déjà référence dans la recherche cardiovasculaire et les perspectives pourraient largement dépasser la simple pharmacologie du SRAA.

Références

- Cody RJ. The clinical potential of renin inhibitors and angiotensin antagonists. *Drugs* 1994; 47: 586-98
- Urata H, Kinoshita A, Misono KS, et al. Identification of highly specific chymase as the major angiotensin-II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348-57
- Dzau VJ, Gonzalez D, Kaempfer C, et al. Human neutrophils release serine proteases capable of activating prorenin. *Circ Res* 1987; 60: 595-601
- Wintrob BU, Klickstein LB, Watt KW. A human neutrophil-dependent pathway for generation of AngII. *J Clin Invest* 1981; 68: 484-90
- Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathway and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 Suppl 3: S13-8

6. Boucher R, Asselin JH, Genest J. A new enzyme leading to direct formation of angiotensin II. *Circ Res* 1994; 34 Suppl 1: 1203-9
7. Anderson Jr GH, Streeten DHP, Dalakas TG. Pressor responses to 1-Sar-8-Ala-AngII (saralasin) in hypertensive subjects. *Circ Res* 1997; 40: 243-50
8. Case DB, Wallace JM, Larach JH. Comparison between saralasin and converting enzyme inhibitor in hypertensive disease. *Kidney Int* 1979; 15: S107-14
9. Unger Th, Chung O, Csikos T, et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996; 14 Suppl 5: S95-103
10. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 32: 135-65
11. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 55-61
12. Gohlke P, Linz W, Schölkens BA, et al. Cardiac and vascular effects of long-term Losartan treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1996; 28: 397-402
13. Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and AngII type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1994; 89: 2273-82
14. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, et al. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-71
15. Remuzzi A, Malanchini B, Battaglia C, et al. Comparison of the effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade on the evaluation of spontaneous glomerular injury in male MWF/Ztm rats. *Exp Nephrol* 1996; 4: 19-25
16. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45 (2): 205-51
17. Elton TS, Stephan CC, Taylor GR, et al. Isolation of two distinct type I angiotensin receptor genes. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 1067-73
18. Ye MQ, Healy DP. Characterization of an angiotensin type-1 receptor partial cDNA from rat kidney: evidence for a novel AT1b receptor subtype. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 185: 204-10
19. Yoshida H, Kakuchi J, Guo DF. Analysis of the evaluation of angiotensin II type 1 receptor gene in mammals (mouse, rat, bovine and human). *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 1042-9
20. Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, et al. Expression of AT2 receptors in the developing rat fetus. *J Clin Invest* 1991; 88: 921-33
21. Tsutsumi K, Savedra JM. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. *Am J Physiol* 1991; 261: 667-70
22. Kambayashi Y, Bardhan S, Tahahashi K, et al. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem* 1993; 268: 24543-6
23. Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, et al. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* 1993; 268 (33): 24539-42
24. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96 (11): 3954-62
25. Chung O, Unger Th. Unopposed stimulation of the angiotensin AT2 receptor in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 537-40
26. Kimura B, Summers C, Phillips MI. Changes in skin angiotensin receptors in rats during wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 1083-90
27. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, et al. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95: 46-54
28. Makino I, Shibata K, Ohgami Y, et al. Transient upregulation of the AT2 receptor mRNA levels after global ischemia in the rat brain. *Neuropeptides* 1996; 30: 596-601
29. Viswanathan M, De Oliveira AM, Correa FMA, et al. Expression of a novel non-angiotensin II [125] CGP 42112 binding site in healing wounds of rat brain. *Brain Res* 1994; 658: 265-70
30. Gallinat S, Yu M, Dorst A, et al. Sciatic nerve transection evokes lasting up-regulation of angiotensin AT2 and AT1 receptor mRNA in adult rat dorsal root ganglia and sciatic nerves. *Brain Res* 1998; 57: 111-22
31. Lucius R, Gallinat S, Rosenstiel P, et al. The angiotensin AT2 receptor promotes axonal regeneration in the optic nerve of adult rats. *J Exp Med* 1998; 188: 661-70
32. Stoll M, Steckling UM, Paul M, et al. The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95 (2): 651-7
33. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (23): 10663-7
34. Meffert S, Stoll M, Steckling UM, et al. The AT2 receptor inhibits proliferation and promotes differentiation in PC12W cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 122: 59-67
35. Gallinat S, Unger TH. Trophic actions mediated by angiotensin AT2 receptors. *High Blood Pressure* 1998; 7: S1-7
36. Unger Th. The angiotensin AT2-receptor: variations on an enigma theme. *J Hypertens* 1999; 17: 1775-86
37. Wong PC, Price WA, Chiu AT, et al. Nonpeptide AngII receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174: an active metabolite of DuP753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255 (1): 211-7
38. Wong PC, Price WA, Chiu AT, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. IX. Antihypertensive activity in rats of DuP753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252 (2): 726-32
39. Man in't Veld AJ. Clinical overview of irbesartan: expanding the therapeutic window in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15 (7): S27-33
40. Dahlöf B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J Hum Hypertens* 1995; 9 Suppl 5: 937-44
41. Dahlöf B. The importance of the renin-angiotensin-system in the reversal of left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993; 11 Suppl 3: S26-35
42. Clozel JR, Kuhn H, Hefti F. Effects of chronic ACE inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 267-75
43. Unger TH, Mattfeld T, Lamberty V, et al. Effect of early onset angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial capillaries. *Hypertension* 1992; 20: 478-82
44. Gohlke P, Kuwer I, Schnell A, et al. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin converting enzyme inhibitor treat-

- ment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 478-82
45. Gohlke P, Linz W, Schölkens BA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves cardiac function: role of bradykinin. *Hypertension* 1994; 23: 411-8
 46. Zhu YZ, Zhu YC, Li J, et al. Effects of losartan on haemodynamic parameters and angiotensin receptor mRNA levels in rat heart after myocardial infarction. *JRAAS* 2000; 1 (3): 257-62
 47. Baruch L, Anand I, Cohen IS, et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Valsartan in Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1999; 99 (20): 2658-64
 48. Cohn JN, Tognoni G. Effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [abstract]. *Circulation* 2000; 102 Suppl II: 2672-b
 49. Pitt P, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial -the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1582-7
 50. Menard J, Campbell DJ, Azizi M, et al. Synergistic effects of ACE inhibition and AngII antagonism on blood pressure, cardiac weight, and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997; 96 (9): 3072-8
 51. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100 (10): 1056-64
 52. Lazdunski M, Frelin C, Vigne P. The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 1029-42
 53. Thomas RC. Cell growth factors, bicarbonate and pH response [letter]. *Nature* 1989; 337: 601
 54. Grace AA, Metcalfe JC, Weissberg PL, et al. Angiotensin II stimulates sodium-dependent proton extrusion in perfused ferret heart. *Am J Physiol* 1996; 270: C1687-94
 55. Kohout TA, Rogers TB. Angiotensin II activates the $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ symport through a phosphoinositide-independent mechanism in cardiac cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 20432-8
 56. Sandmann S, Yu M, Kaschina E, et al. Differential effects of angiotensin AT1 and AT2 receptors on the expression, translation and function of the $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger and $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ symporter in the rat heart after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (8): 2154-65
 57. Zhuo J, Song K, Harris PJ, et al. Localization and properties of angiotensin II receptors in rat kidney. *Kidney Int* 1993; 44 Suppl 42: 40-6
 58. De Gasparo M, Levens NR. Pharmacology of angiotensin II receptors in the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 1486-91
 59. Zhuo J, Song K, Harris PJ, et al. In vitro autoradiography reveals predominantly AT1 angiotensin II receptors in rat kidney. *Ren Physiol Biochem* 1992; 15: 231-9
 60. Chansel D, Czekalski S, Pham P, et al. Characterization of angiotensin II receptor subtypes in human glomeruli and mesangial cells. *Am J Physiol* 1992; 262: F432-41
 61. Zhuo J, Alcorn D, Harris PJ, et al. Angiotensin II receptor subtypes in the kidney: distribution and function. *Nephrology* 1995; 1: 511-25
 62. Keiser JA, Bjork FA, Hodges JC, et al. Renal hemodynamic and excretory responses to PD 123319 and losartan, nonpeptide AT1 and AT2 subtype-specific angiotensin II ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 1154-60
 63. Macari D, Bottari S, Whitebread S, et al. Renal actions of the selective angiotensin AT2 receptor ligands CGP 42112b and PD 123319 in the sodium-depleted rat. *Eur J Pharmacol* 1993; 249: 85-93
 64. Siragy HM, Carey RM. The subtype-2 (AT2) angiotensin receptor regulates renal cyclic guanosine 3',5'-monophosphate and AT1 receptor-mediated prostaglandin E2 production in conscious rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 1978-82
 65. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; 49: 1787-90
 66. Lo M, Liu KJ, Lantelme P, et al. Subtype 2 of angiotensin II receptors controls pressure-natriuresis in rats. *J Clin Invest* 1995; 95: 1394-7
 67. Tuftro-McReddie A, Romano LM, Harris JM, et al. Angiotensin II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol* 1995; 269: F110-5
 68. Unger TH, Gohlke P, Gruber MG. Converting enzyme inhibitors. In: Ganter D, Mulrow PJ, editors. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol 93. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990: 379-481
 69. United States Renal Data System. *USRDS 1996 Annual Data Report*. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Service, 1996. Publication No.: NIH N01-DK-3-2202
 70. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346 (8982): 1080-4
 71. Stouffer GA, Owens GK. Angiotensin II-induced mitogenesis of spontaneously hypertensive rat-derived cultured smooth muscle cells is dependent on autocrine production of transforming growth factor $\beta 1$. *Circ Res* 1992; 70: 820-8
 72. Marrero MB, Schieffer B, Paxton WG, et al. Direct stimulation of Jak/Stat pathway by the angiotensin II AT1 receptor. *Nature* 1995; 375: 247-50

Correspondance et offprints: Thomas Unger, Institute of Pharmacology and Toxicology, Charite-Humboldt-University of Berlin, Dorotheenstrasse 94, Berlin, D-10117, Germany.
 E-mail: thomas.unger@charite.de
 s.sandmann@pharmakologie.uni-kiel.de