

La saga de la rénine et de l'angiotensine: découvertes historiques et perspectives

H Valdes-Socin, L Vroonen

En 1898, un physiologiste finnois, Robert Tigerstedt et son assistant suédois, Per Bergman, travaillant dans l'institut *Karolinska*, découvrent que les extraits en solution saline de cortex rénal de lapin induisent une réponse hypertensive lorsqu'ils sont injectés chez l'animal. Ils appellent ce composé actif «rénine». Ils ignorent, ainsi que le reste du monde scientifique, la portée réelle de cette découverte vis-à-vis de la compréhension de l'hypertension artérielle

Entre les années vingt et trente du vingtième siècle, des chercheurs tels que Heinrich Ewald Hering (1866–1948) et le belge Corneille Heymans (1892-1968) contribuent à identifier les mécanismes neurogéniques de l'hypertension, à partir notamment d'expériences incluant la section des nerfs régulateurs des réflexes vasomoteurs chez l'animal. Le prix Nobel de Physiologie ou de Médecine sera décerné à Heymans en 1938 "pour la découverte du rôle joué par le sinus aortique dans la régulation de la respiration".

Aux USA, les chercheurs John Loesch d'abord, puis Harry Goldblatt et ses collaborateurs, mettent au point un modèle expérimental qui bouleversera la recherche dans le domaine de l'hypertension artérielle. Ils démontrent qu'une réduction de la perfusion artérielle rénale s'accompagne d'une hypertension artérielle permanente chez le chien. Cette technique expérimentale bien reproductible, permettra à son tour à d'autres chercheurs des notables avancés sur les mécanismes endocriniens de l'hypertension.

En 1940 deux équipes de recherche démontrent de façon indépendante que l'hypertension induite par ischémie de l'artère rénale dépend d'un facteur humorale. En Argentine, le prix Nobel de Médecine ou Physiologie Bernardo Houssay, décide de réunir toute une équipe de chercheurs pour élucider le modèle de Goldblatt. Cette équipe est intégrée par Eduardo Braun Menéndez, Juan Carlos Fasciolo, Luis Federico Leloir (Prix Nobel de Chimie en 1970), Juan Mauricio Muñoz et Alberto C Taquini. Dans le sang du rein ischémié, ils démontrent l'existence d'une substance vasoactive, différente de la rénine, qu'ils nomment hypertensine. Aux USA, Irving Page et ses collaborateurs arrivent à des conclusions semblables et ils appellent ce peptide « angiotonine ». Ce n'est qu'en 1959 que les deux groupes arriveront à un accord de *gentlemen*. Ils fusionnent les deux appellations pour conserver le nom d'angiotensine.

En 1952, les époux Sylvia et James Tait extraient à partir des surrénales de bœuf un nouveau minéralocorticoïde qu'ils appellent « électrocortine » et que nous connaissons de nos jours du nom d'aldostérone. En 1955, Jerome Conn décrit un nouveau syndrome chez une patiente de 32 ans souffrant d'hypertension, hypokaliémie et paralysies musculaires : c'est le premier cas d'hyperaldostérone primaire associé à une tumeur hypersécrétant l'aldostérone. La patiente est guérie après son exérèse. Les différentes composantes de l'axe rénine-angiotensine et aldostérone prennent ainsi leur place dans un schéma physiopathologique qui permettra d'élucider certains aspects de l'hypertension artérielle.

En 1956 Skeggs et col aux USA (Cleveland) isolent l'angiotensine I et II à partir de plasma de cheval. En 1965, au Brésil, Ferreira et Rocha e Silva démontrent la présence d'inhibiteurs de l'enzyme convertase potentialisant les effets de la bradyquinine dans le venin du serpent *bothrops jararaca* . La piqûre de ce serpent induisait, en effet, une hypotension soutenue chez les travailleurs des plantations de bananes. Dans le laboratoire de Sir John Vane on commence à comprendre que l'enzyme convertase (ACE) inactive la bradykinine et synthétise l'angiotensine. L'exploit de découvrir un inhibiteur synthétique de la ACE reviendra au Dr Miguel Ondetti , travaillant pour le laboratoire Squibb. En 1982, le Captopril®, fruit de ses recherches, est approuvé par la FDA pour le traitement de l'hypertension artérielle.

A l'instar d'une Saga Nordique, les découvertes concernant la rénine et l'angiotensine peuvent être parcourues comme une véritable aventure scientifique. Cette saga scientifique, comme toute légende, est rythmée par le succès mais aussi les échecs de grands chercheurs, que nous remémorons dans cet exposé historique. Dans la deuxième partie de l'exposé, le Dr Laurent Vroonen développera des données plus récentes sur la physiologie et sur la pathologie de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone.

Références

Tigersted and Bergman. *Skand Arch Physiol* 1898 (8) 223-271.

Loesch J. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1933;7:144-69

Glodny B, Glodny DE. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):286-95.

Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RJ, Summerville WW. ischemia. *J Exp Med*. 1934;59:347-7.

Valdes-Socin H. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) sa contribution à la physiologie hypophysaire. *Histoire des Sciences Médicales* 2018, 52 (1) 65-72.

Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. The substance causing renal hypertension. *J Physiol*. 1940 Jul 24;98(3):283-98.

Page I, Helmer O. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med* 1940; 71: 29.

Renal Hypertension. Ed : Braun Menendez et al 1946.

Grundy Hm, Simpson Sa, Tait Jf. Isolation of a highly active mineralocorticoid from beef adrenal extract. *Nature*. 1952 May 10;169(4306):795-6.

JW Conn. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955 45:3-17.

Ferreira SH. Rocha e Silva M. Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (bradykinin potentiating factor) from Bothrops jararaca venom. *Experientia*. 1965;21(6):347-9

Ondetti M A, Sabo E F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops jararaca. Isolation, elucidation of structure, and synthesis, *Biochemistry* 1971; 10 (22): 4033-4039.

Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*. 1977 Apr 22;196(4288):441-4.