

La Saga du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

The Saga of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system

par Hernan VALDES-SOCIN*

Introduction

La percée des secrets de l'hypertension artérielle et du système rénine-angiotensine-aldostérone s'inscrit dans la légende des sciences du vivant. Comme dans toute légende, la saga du système rénine-angiotensine-aldostérone est rythmée par le succès mais aussi par les échecs de nombreux chercheurs¹. À la fin du XIX^e siècle et tout au long du suivant, des hommes et des femmes issues des coins les plus reculés de la planète, se sont investis, corps et âme, dans la quête des mécanismes nerveux et hormonaux régulant la tension artérielle. La pandémie actuelle du COVID-19 et le tropisme particulier du SARS CoV2 (acronyme anglais de : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) pour l'enzyme de conversion (ACE-2) de l'angiotensine II ont remis les feux des projecteurs sur le puzzle du système rénine-angiotensine-aldostérone².

Maintenant, comme avant, la saga du système rénine-angiotensine-aldostérone se poursuit dans les laboratoires, à un rythme effréné et à l'échelle mondiale. Bien que quatre-vingt ans se soient écoulés depuis la

Séance du 20 mars 2021

* hg.valdessocin@chuliege.be

découverte de l'angiotensine, il est bien possible que cette cascade biologique ne nous ait encore pas livré tous ses secrets. Dans cette brève synthèse, il nous semble intéressant, mais aussi utile, d'amener le lecteur dans un voyage dans le temps pour rappeler certains faits marquants inspirant les découvertes du système rénine-angiotensine-aldostérone.

La régulation nerveuse de la pression artérielle

Entre les années vingt et trente du vingtième siècle, plusieurs chercheurs contribuèrent à identifier les mécanismes neurogéniques de la pression artérielle. Heinrich Ewald Hering (1866–1948), physiologiste viennois, décrivit en Allemagne le nerf homonyme du sinus carotidien³. En 1927, il démontra que la section des deux nerfs des sinus carotidiens s'accompagnait d'hypertension artérielle, dans différents modèles animaux, incluant le lapin³. En Espagne, Fernando de Castro, un élève du prix Nobel Santiago Ramon y Cajal, décrivit avec la teinture argentée de Ramon y Cajal, la riche innervation du sinus carotidien et du glomus carotidien. En Belgique, Corneille Heymans (1892-1968), travaillant avec son père Jean-François, confirma les expériences de Hering, chez le chien (Fig. 1). La section des



Fig. 1 - Corneille Heymans (1892-1968).

deux nerfs de Hering entraînait de l'hypertension et de la tachycardie. Intrigué par les études neuroanatomiques de Fernando de Castro, Corneille Heymans démontra, à son tour, le rôle physiologique insoupçonné du sinus carotidien et du sinus aortique, reconnu aujourd'hui comme le baroréflexe cardiaque. Le savant gantois démontra que ces deux petits organes ou *glomus*, contribuaient à intégrer, à leur tour, l'activité du centre respiratoire avec les réflexes chimio et pressorécepteurs⁴. Le prix Nobel de physiologie ou de médecine lui a été décerné en 1938 « pour la découverte du rôle joué par le sinus aortique dans la régulation de la respiration ». Les mécanismes nerveux de régulation de la pression artérielle se complétaient avec l'identification de centres vasomoteurs intégrateurs au niveau du tronc cérébral bulbaire, représentés par le noyau du Tractus Solitaire et le noyau dorsal du Vague.

La régulation rénale de la pression artérielle

John Loesch (1897-1965) est né en Autriche-Hongrie. Émigré aux États-Unis en 1924, il publia les résultats préliminaires de ses

recherches sur l'hypertension d'origine rénale dès 1927, en induisant une ischémie rénale chez le chien ⁵. Ses travaux originaux, publiés en allemand, restèrent longtemps méconnus. En outre, Loesch ne fit pas de l'hypertension son domaine de recherche. Harry Goldblatt (1891-1977), né en Iowa (USA) eût une meilleure destinée, et le travail qui le rendit célèbre, fut publié en 1934⁶. Alors que Loesch explantait le rein et induisait une occlusion intermittente du pédicule rénal (artère et veine rénale) à l'aide d'une bandelette en caoutchouc, Goldblatt produisait une constriction de l'artère rénale (rein sur place) à l'aide d'un clip en argent⁵, ⁶. La section des nerfs sympathiques n'empêchait pas, dans ce modèle, le développement de l'hypertension artérielle. John Loesch ainsi que Harry Goldblatt et ses collaborateurs mettaient au point un modèle expérimental qui bouleversa la recherche dans le domaine de l'hypertension artérielle. Tous les deux, démontrèrent qu'une réduction de la perfusion artérielle rénale s'accompagnait d'une hypertension artérielle permanente chez le chien. Cette technique expérimentale bien reproductible, a permis à d'autres chercheurs, des notables avancés sur les mécanismes favorisant l'hypertension artérielle.

La régulation hormonale de la pression artérielle

En 1898, les expériences du Finlandais Tigerstedt et de son étudiant danois Bergmann démontrèrent que les injections d'extraits du cortex rénal produisaient une élévation de la pression artérielle. Ils appelèrent rénine la substance protéique responsable de cette élévation tensionnelle⁷. En 1923, Franz Volhard (1872-1950) avança l'idée d'une substance « vasospastique » pouvant déterminer une hypertension maligne induite par la vasoconstriction périphérique. Les essais de Volhard pour isoler cette substance vasoconstrictrice se révélèrent infructueux¹. Tigerstedt ne poursuivra pas ce sujet de recherche à son retour en Finlande. La rénine, ne sera purifiée que des dizaines d'années plus tard par les équipes de Pierre Corvol et Joël Ménard à Paris⁸, Murakami, Inagami et Haber, alors que la découverte de cette mystérieuse substance hypertensive reste insaisissable¹.

Le modèle d'hypertension rénale de Goldblatt mobilisa les efforts de la communauté scientifique pour découvrir la substance rénale responsable de l'hypertension. Ainsi, les effets presseurs des extraits de rein ischémique ont été rapportés en 1936 par les équipes de Tinsley R. Harrison⁹ et celle de Myron Printzmetal¹⁰ qui donnera son nom à l'angine de poitrine homonyme. Ces découvertes déclenchèrent une course internationale à la recherche du Graal de l'hypertension¹.

L'hypertensine

En Argentine, à l'institut de Physiologie de Buenos Aires, le prix Nobel Bernardo Houssay (1887-1971) s'intéressa activement à l'hypertension artérielle¹¹. En 1933, le Dr Braun-Menéndez pratiqua l'occlusion partielle de la veine rénale chez le chien mais l'hypertension obtenue était inconstante, raison pour laquelle le modèle fut abandonné. En 1934, un des étudiants de l'institut, J. C. Fasciolo (1911-1993) se vit confié comme sujet de thèse l'hypertension « néphrogénique ». Ce choix était en grande partie influencé par la mort prématurée d'un des membres de l'équipe de Houssay, le Dr Juan Guglielmetti (1891-1922), suite à une hypertension maligne. Ainsi Houssay et Fasciolo greffèrent en 1937 un rein ischémique dans le cou de chiens préalablement néphrectomisés induisant une hypertension chronique¹². L'expérience fut renouvelée par Houssay et Taquini sur le crapaud *Buffo arenarum Henle* avec les mêmes résultats¹³. Toutes ces expériences suggéraient la sécrétion par le rein d'une substance hypertensive. Les résultats furent confirmés par d'autres équipes, comme celle du Belge, Corneille Heymans. Quelle était la nature de cette mystérieuse substance ?

Sous l'impulsion de Houssay, Eduardo Braun Menéndez (1903-1959) forma une équipe avec les Dr J. C. Fasciolo, Juan Maria Muñoz, Taquini



Fig. 2 - Groupe de travail des chercheurs de l'Institut de physiologie de l'université de Buenos-Aires qui, travaillant sur l'hypertension rénale, allaient découvrir l'angiotensine. De gauche à droite, assis : J.C. Fasciolo, J.M. Muñoz, B.A. Houssay et L.F. Leloir. Debout : A.C. Taquini et E. Braun Menéndez (1940). (Hist. Sc. Méd., 2018).

et Luis Federico Leloir (Prix Nobel de chimie 1970). Alors qu'Eduardo Braun-Menéndez (1903–1959) et Fasciolo apportaient leurs compétences physiologiques et pharmacologiques, Leloir (1906-1987) et Muñoz s'occupaient des aspects chimiques (Fig. 2). En 1939, ils réussissaient à extraire, avec de l'acétone, une substance vasoconstrictrice du sang veineux des reins rendus ischémiques¹⁴. Cette substance produisait une hypertension artérielle pendant quelques minutes. Un scénario très différent s'observait lorsque les reins ischémiques étaient implantés dans le cou, l'hypertension artérielle était alors prolongée. La substance isolée était stable à la chaleur, dialysable et hypertensive. Bref, ces caractéristiques différençaient cette substance des effets de la rénine, dont l'action hypertensive était prolongée¹⁵. L'équipe argentine nomma cette substance *hypertensine*. Ils démontrèrent pour la première fois que la rénine sécrétée par des extraits de cortex rénal agissait comme une enzyme, afin de produire l'hypertensine (angiotensine). Ils nommèrent le substrat protéique de la rénine : hypertensinogène (angiotensinogène). Ils démontrèrent qu'il était produit par le foie. L'hypertensine était inactivée par l'action d'autres enzymes appelées hypertensinases (enzyme de conversion de l'angiotensine ou ACE)¹⁴.

L'angiotonine

Deux mois après la publication argentine, les Drs Irvine Henley Page (Fig. 3) et O. M. Helmer travaillant pour Eli Lilly Research Laboratories (Indianapolis), publièrent leur étude démontrant l'existence d'une substance rénale vasoactive capable de produire une élévation de la pression. Leurs résultats étaient en accord avec ceux rapportés par l'équipe argentine mais avec une approche différente. Ils concentraient la rénine à partir d'extraits de parenchyme rénal et ils étudiaient son effet vasoconstricteur dans la queue de chien et l'oreille du lapin. En 1940, ils isolaient par des méthodes chimiques semblables l'angiotonine (angiotensine)¹⁵.

L'affaire de l'angiotensine : *a Gentlemen's agreement*

Pendant quelques années, il régna une confusion sur l'identité des deux substances décrites par les deux équipes de recherche nord-américaine et sud-américaine. En 1957, la Conférence régionale sur les mécanismes de base de l'hypertension artérielle de l'Université du Michigan se tint en honneur des 25 ans de la découverte de Goldblatt, à Ann Arbor (USA). À l'instar de deux *gentlemen* et au-delà de tout conflit, Braun-Menéndez et Page s'y rencontrèrent. En sirotant un verre de Martini à la main, les deux responsables des équipes, jadis concurrentes, se mirent d'accord sur



Fig. 3 - Irvin H. Page (1901-1991).

une nouvelle nomenclature. Enfin, en sellant leur accord à partir d'un bref rapport publié dans la prestigieuse revue « Science », ils combinèrent les noms d'hypertensine et d'angiotonine pour en créer celui d'angiotensine^{16, 17}. L'amitié des deux chercheurs resta exemplaire, jusqu'à la disparition tragique de Braun Menéndez lors d'un accident aérien en Argentine. C'était une après-midi orageuse du 16 janvier 1959, le jour de son anniversaire¹.

Les autres pièces du puzzle du système rénine-angiotensine-aldostérone s'assemblaient

Dans les années 1940, un puissant minéralocorticoïde appelé électrocortine fut décrit par Grundy. En 1953, l'Anglaise d'origine russe, Sylvia Agnès Sophia Tait (1917-2003) et James Tait développèrent un *bioassay* pour sa détection¹. En collaboration avec Tadeus Reichstein (1897-1996) de Bâle (Prix Nobel de physiologie ou médecine 1950 « pour ses découvertes sur les hormones du cortex des glandes surrénales, leur structure et leurs effets biologiques »), ils cristallisèrent 21 mg d'électrocortine à partir de 500 kg de viscères. Cette hormone sera ensuite rebaptisée « aldostérone ». En 1955, Jerome W. Conn (1907-1994) décrivit l'hyperaldostéronisme primaire, à partir d'un cas d'adénome surrénalien¹. Skeggs et coll. réussirent à isoler le décapeptide Angiotensine I (Ang I) et l'octopeptide Angiotensine II. Ils identifièrent également l'enzyme de conversion d'angiotensine (ACE) permettant de convertir Ang I en Ang II. Lentz et coll., Elliot et Peart contribuèrent à définir la structure d'Angiotensine II (Ang II). En 1950, les équipes de Bumpu et Schwyzer synthétisèrent l'angiotensine¹.

Les contributions du chimiste argentin Miguel Angel Ondetti (1930-2004) et de l'américain David Cushman (1939-2000) furent également

importantes¹⁸. Travaillant pour le laboratoire Squibb, ils synthétisèrent en 1975 le captopril, le premier des inhibiteurs de l'ACE, qui deviendra un *blockbuster* dans le traitement pharmacologique de l'hypertension¹⁸.

Conclusions et Perspectives

La saga du système rénine-angiotensine-aldostérone est source d'inspiration pour tous les chercheurs des sciences de la vie. En décembre 2019, une pneumonie causée par un nouveau coronavirus appelé SARS CoV-2 est apparue à Wuhan dans la province du Hub, en Chine². Ce virus a comme porte d'entrée dans l'organisme, l'enzyme de conversion 2 (ACE-2) qui est une carboxypeptidase homologue de l'enzyme de conversion (ACE) de l'angiotensine, exprimée dans tous les tissus. Ce virus entraînerait une diminution de l'activité d'ACE-2. Cette baisse d'activité serait un facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le COVID-19, en particulier au niveau des poumons. Le 11 mars 2020, la pandémie virale COVID-19 touchait successivement l'Europe, les Amériques, pour devenir planétaire. Mais ceci est une autre histoire...

Remerciements : à Véronique Gatzweiller, pour l'assistance technique et au Pr V. Gennen pour la relecture du manuscrit.

RÉSUMÉ

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est une élégante cascade d'hormones et d'enzymes régulant la pression artérielle. Ses principales composantes ont été identifiées entre la fin du XIX^e siècle et l'année 2000 (découverte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2). Comme dans toute légende, la saga du SRAA est rythmée par les succès mais aussi par les échecs de nombreux chercheurs. Dans cette synthèse historique, nous amenons le lecteur dans un voyage dans le temps pour rappeler certains faits inspirant les découvertes du SRAA.

SUMMARY

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is an elegant cascade of hormones and enzymes regulating blood pressure. Its essential components were identified between the end of the 19th century and the year 2000 (discovery of the conversion enzyme of type 2 angiotensin). As in any legend, the saga of the RAAS is punctuated by success but also the defeats of many researchers. In this historical review, we take the reader on a journey back in time to recall some important facts inspiring RAAS discoveries.

NOTES

- 1) VALDES-SOCIN H. - Cardiovascular System. In: Valdes-Socin H., Jouret F. *Physiopathology for Biomedical Sciences Students*. University of Liege, Liege, Belgium (2020).
- 2) VALDES-SOCIN H., JOURET F., VROONEN., SCHEEN A., LANCELLOTTI P. - Renin-angiotensin-aldosterone system: brief history and questions related to the COVID-19 pandemic. *Rev. Méd. Liège*. 2020, Sup75(S1), 123-129.
- 3) HERING H.E. - *Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefäße vom normal-physiologischen, pathologisch-physiologischen und klinischen Standpunkt*. Steinkopff, Dresden, 1927.
- 4) HEYMANS J.F., HEYMANS C. - Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien. *Arch. Int. Pharmacody.*, 1927, 33, 273-370.
- 5) LOESCH J. - Further observations in experimental nephritis. *Arch. Path.*, 1927, 4, 495-496.
- 6) GOLDBLATT H., LYNCH J., HANZAL R. F., SUMMerville W.W. - Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.*, 1934, 59, 347-379.
- 7) TIGERSTEDT R., BERGMAN P.G. - Niere und Kreislauf. Skand. *Arch. Physiol.*, 1898, 8, 223-271.
- 8) CORVOL P., DEVAUX C., ITO T., SICARD P., DUCLOUX J., MENARD J. - Large scale purification of hog renin. Physicochemical characterization. *Circ. Res.*, 1977, Nov.41, 5, 616-622.
- 9) HARRISON T.R., MASSON M.F., RESNIK H., RAINEY J. - Changes in blood-pressure in relation to experimental renal insufficiency. *Tr. A. Am. Physicians*, 1936, 51, 280.
- 10) PRINTZMETAL M., FRIEDMAN B. - Pressor effects of kidney extracts from patients and dogs with hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1936, 35, 122.
- 11) VALDES-SOCIN H. - Bernardo Alberto Houssay (1887-1971), sa contribution à la physiologie hypophysaire. *Histoire des Sciences Médicales*, 2018, t. LII (1), 65-72.
- 12) HOUSSAY B.A., FASCIOLO J.C. - Demostración del mecanismo humoral de la hipertensión nefrógica. *Bol. Acad. Nac. Med.*. 1937, 18, 342-344.
- 13) HOUSSAY B.A., TAQUINI A.C. - Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1938, 14, 5.
- 14) BRAUN MENÉNDEZ E., FASCIOLO J.C., LELOIR F. et al. - La substancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1939, 15, 420.
- 15) PAGE I.H., HELMER O.M. - A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J. Exp. Med.*, 1940, 71, 29.
- 16) PAGE I.H., HELMER O.M., PLENTL A.A., KOHLSTAEDT K.G., CORCORAN A.C. - Suggested change in designation of "reninactivator" (hypertensinogen) to "renin-substrate (a2globulin)". *Science*, 1943, 98, 153.
- 17) BRAUN-MENÉNDEZ E., PAGE I.H. - Suggested revision of nomenclature : angiotensin. *Science*, 1958, 127, 242.
- 18) ONDETTI M.A. - From peptides to peptidases: a chronicle of drug discovery. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1994, 34, 1-16.