L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

118 | 2020

Annuaire du Collège de France 2017-2018

Neuropeptides centraux et régulations de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaires / *Central neuropeptides in the regulation of body fluid homeostasis and cardiovascular functions*

Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CIRB)

Catherine Llorens-Cortes

Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/16143>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.16143

ISBN : 978-2-7226-0572-5

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 30 décembre 2020

Pagination : 658-660

ISBN : 978-2-7226-0516-9

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Catherine Llorens-Cortes, « Neuropeptides centraux et régulations de l'équilibre hydrique et des fonctions cardiovasculaires / *Central neuropeptides in the regulation of body fluid homeostasis and cardiovascular functions* », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 118 | 2020, mis en ligne le 01 avril 2021, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/16143> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.16143>

Tous droits réservés

NEUROPEPTIDES CENTRAUX ET RÉGULATIONS DE L'ÉQUILIBRE
HYDRIQUE ET DES FONCTIONS CARDIOVASCULAIRES /
*CENTRAL NEUROPEPTIDES IN THE REGULATION OF BODY FLUID
HOMEOSTASIS AND CARDIOVASCULAR FUNCTIONS*

Responsable : Catherine LLORENS-CORTES

RECHERCHE

Page web : <https://www.college-de-france.fr/site/en-cirb/llorens-cortes.htm>.

1) Le système rénine-angiotensine cérébral (SRAc)

Nous avons montré dans le SRAc que l'aminopeptidase A (APA) est l'enzyme responsable de la formation de l'angiotensine III (AngIII). Nous avons ensuite identifié que, à l'encontre de ce qui est établi à la périphérie où l'angiotensine II est le facteur vasoconstricteur, au niveau central, c'est l'AngIII qui exerce un effet stimulateur tonique sur le contrôle de la pression artérielle (PA) chez le rat hypertendu. Cela suggérait que l'APA cérébrale représentait une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Grâce à une collaboration étroite entre notre laboratoire et les chimistes du laboratoire du Pr B.P. Roques, qui ont mis à profit les informations que nous avons obtenues sur l'organisation du site actif de l'APA par modélisation moléculaire et mutagenèse dirigée, les premiers inhibiteurs spécifiques et sélectifs de cette enzyme dont l'EC33 et sa prodrogue, le RB150, ont vu le jour. Nous avons ensuite montré que le RB150 administré oralement chez le rat hypertendu traverse les barrières intestinale, hépatique et hématoencéphalique, pénètre dans le cerveau, inhibe l'activité de l'APA cérébrale et normalise la PA pendant plusieurs heures, 1) en diminuant la sécrétion d'AVP dans la circulation sanguine, ce qui augmente la diurèse et diminue le volume sanguin, 2) en réduisant le tonus sympathique qui diminue les résistances vasculaires et 3) en améliorant la fonction du baroréflexe. Le RB150 renommé firibastat par l'Organisation mondiale de la santé a ensuite été évalué dans deux études cliniques phases Ia et Ib conduites chez le volontaire sain, en traitement aigu ou chronique, avec le soutien de l'ANR et de la société Quantum Genomics. Les résultats ont montré que le RB150 est cliniquement bien toléré chez l'homme après administration orale jusqu'à 750 mg, deux fois par jour pendant sept jours. Cela a permis de démarrer un essai clinique phase IIa du firibastat chez des patients hypertendus, étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo à laquelle le laboratoire a participé, coordonnée par le Pr M. Azizi, directeur du CIC de l'HEGP. Cette étude a apporté les premières données d'efficacité du firibastat chez des sujets hypertendus par rapport au placebo. Cet essai clinique a inclus 34 patients ayant une tension artérielle diurne comprise entre 135/85 mmHg et 170/105 mmHg. La moitié d'entre eux a reçu le firibastat et l'autre moitié un placebo, pendant quatre semaines. Les quatre semaines suivantes, la répartition des médicaments a été inversée. Les résultats montrent que la pression artérielle systolique (PAS) a été mieux contrôlée sous firibastat avec une baisse de la PAS de - 4,7 mmHg en moyenne contre

+ 0,1 mmHg sous placebo. Ces résultats encourageants ont permis la mise de place de l'étude de phase IIb (NEW HOPE), réalisée aux États-Unis sur un groupe de 256 patients hypertendus en surpoids à haut risque cardiovasculaire, coordonnée par le Pr F. Keith et sponsorisée par la société Quantum Genomics. L'étude a confirmé l'efficacité du firibastat, avec une baisse significative de PAS de près de 10 mmHg après deux mois de traitement, y compris chez les patients afro-américains qui ont le plus souvent une hypertension résistante aux traitements actuellement disponibles. Ces résultats ouvrent la voie à un essai clinique essentiel de phase III avec le firibastat dans le traitement de l'hypertension résistante. Par ailleurs, une autre application du firibastat dans l'insuffisance cardiaque (IC) après infarctus du myocarde a vu le jour. Nous avons montré qu'un traitement par le RB150 pendant 28 jours chez le rongeur IC après infarctus du myocarde normalise l'hyperactivité sympathique et améliore de façon très significative la fonction cardiaque et diminue l'hypertrophie et la fibrose cardiaques.

2) Étude d'un neuropeptide vasoactif : l'apéline

En recherchant un récepteur spécifique de l'AngIII, nous avons isolé un récepteur orphelin couplé aux protéines G qui s'est révélé être le récepteur d'un nouveau peptide : l'apéline. Nous avons caractérisé pharmacologiquement ce récepteur, établi dans le cerveau du rat sa distribution et observé que l'apéline et son récepteur sont coexprimés avec l'AVP dans les neurones magnocellulaires vasopressinergiques. Nous avons mis en évidence que l'apéline, injectée par voie *icv* chez la rate en lactation, diminue l'activité électrique phasique des neurones vasopressinergiques, la sécrétion d'AVP dans la circulation sanguine et induit une diurèse aqueuse. L'effet aquarétique de l'apéline n'est pas uniquement dû à un effet central, mais implique aussi un effet de l'apéline au niveau du rein. Nous avons montré que l'apéline augmente le flux sanguin rénal et inhibe l'insertion des aquaporines de type 2 à la membrane apicale des canaux collecteurs provoquée par l'AVP, augmentant ainsi la diurèse. Nous avons établi chez le rat déshydraté que l'apéline et l'AVP sont régulées de façon opposée, afin de maintenir l'équilibre hydrique de l'organisme, en optimisant la sécrétion systémique d'AVP, évitant ainsi une perte d'eau supplémentaire au niveau rénal. Nous avons aussi mis en évidence en collaboration avec le CIC de l'HEGP qu'une telle régulation croisée apéline/AVP existait chez l'homme, montrant que l'apéline représente comme l'AVP, l'un des principaux (neuro)peptides vasoactifs impliqué dans le maintien de l'équilibre hydrique, aussi bien chez l'homme que chez le rongeur. Sachant que la demi-vie de l'apéline est de l'ordre de la minute, nous avons été les premiers à développer des analogues de l'apéline-17 métaboliquement stables actifs par voie systémique, en collaboration avec l'équipe de chimistes du Dr D. Bonnet à Illkirch (UMR 7200 CNRS). Ces analogues ont une affinité subnanomolaire pour le récepteur de l'apéline et une demi-vie supérieure à 24 heures dans le plasma et de 4 h 30 dans la circulation sanguine après injection par voie sous-cutanée. Une seule injection par voie sous-cutanée pour une dose de l'ordre du nmol par kg normalise pendant plus de 7 heures la pression artérielle dans un modèle expérimental d'hypertension, montrant que ces composés sont de puissants antihypertenseurs. Des études sont en cours pour explorer les effets de ces composés dans le développement de l'IC après infarctus du myocarde.

PUBLICATIONS

GERBIER R., ALVEAR-PEREZ R., MARGATHE J.-F., FLAHAULT A., COUVINEAU P., GAO J., DE MOTA N., DABIRE H., LI B., CERAUDO E., HUS-CITHAREL A., ESTEOLLE L., BISOO C., HIBERT M., BERDEAUX A., ITURRIOZ X., BONNET D. ET LLORENS-CORTES C., « Development of original metabolically stable apelin-17 analogs with diuretic and cardiovascular effects », *FASEB journal*, vol. 31, n° 2, 2017, p. 687-700, DOI : 10.1096/fj.201600784R.

COUVINEAU P., DE ALMEIDA H., MAIGRET B., LLORENS-CORTES C.* et ITURRIOZ X.*, « Involvement of arginine 878 together with Ca²⁺ in mouse aminopeptidase A substrate specificity for N-terminal acidic amino-acid residues », *PloS One*, vol. 12, n° 9, 2017, e0184237, DOI : 10.1371/journal.pone.0184237. *Co-last authors

MARC Y., HMAZZOU R., BALAVOINE F., FLAHAULT A. et LLORENS-CORTES C., « Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB150: An orally active aminopeptidase A inhibitor in deoxycorticosterone acetate-salt rats », *Journal of Hypertension*, vol. 36, n° 3, 2018, p. 641-650, DOI : 10.1097/HJH.0000000000001563.

FLAHAULT A., TRYSTRAM D., NATAF F., FOUCHARD M., KNEBELMANN B., GRÜNFELD J.-P. et JOLY D., « Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease is cost-effective », *Kidney International*, vol. 93, n° 3, 2018, p. 716-726, DOI : 10.1016/j.kint.2017.08.016.

CHOLLET C., PLACIER S., CHATZIANTONIOU C., HUS-CITHAREL A., CARON N., ROUSSEL R., ALHENC-GELAS F. et BOUBY N., « Genetically increased angiotensin I-converting enzyme alters peripheral and renal vascular reactivity to angiotensin II and bradykinin in mice », *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 314, n° 2, 2018, p. H350-H358, DOI : 10.1152/ajpheart.00356.2017.

FORMATION ET ÉVOLUTION DES PATRONS DE COLORATION / FORMATION AND EVOLUTION OF COLOR PATTERNS

Responsable : Marie MANCEAU

RECHERCHE

Page web : <https://www.college-de-france.fr/site/en-cirb/manceau.htm>.

PUBLICATION

HAUPAIX N., CURANTZ C., BAILLEUL R., BECK S., ROBIC A. et MANCEAU M., « The periodic coloration in birds forms through a prepattern of somite origin », *Science (New York, N.Y.)*, vol. 361, n° 6408, 2018, DOI : 10.1126/science.aar4777.