

# Les kinines: leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

A. Adam<sup>1</sup>, Ch. Blais, Jr.<sup>1</sup> et G. Loute<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, (Québec), Canada

<sup>2</sup> Hôpital Princesse Paola, Marche-en-Famenne, Belgique

## Résumé • Summary

L'objectif premier de cette revue est de présenter des données pertinentes permettant aux néphrologues de mieux comprendre le rôle physiopathologique de ce système complexe dont la connaissance est en continuelle évolution.

C'est essentiellement sur la bradykinine et son métabolite actif, la des-Arg<sup>9</sup>-bradykinine, que nous concentrerons notre attention, en raison de leur rôle primordial dans le système kallibréine-kininogène-kinine. La première partie de cet article sera consacrée à un rappel de leur origine, de leur nature et de leurs propriétés. Au cours de la deuxième partie, nous présenterons des données récentes sur le système kallibréine-kininogène-kinine rénal et le rôle autocrine de celui-ci. Dans une troisième partie, nous décrirons le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans leur métabolisme et exposerons ensuite les arguments expérimentaux qui plaident en faveur de leur participation aux effets bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au niveau du système cardiovasculaire. Enfin, nous jetterons un regard nouveau sur divers effets secondaires aigus de ces médicaments cardioprotecteurs.

**Mot clés:** Bradykinine – des-Arg<sup>9</sup>-bradykinine – Enzyme de conversion de l'angiotensine – Cardioprotection – Fonction rénale – Réaction anaphylactoïde – Hémodialyse.

The purpose of the present review dedicated to the kallikrein-kininogen-kinin system is to highlight the pathophysiological role of this complex system in kidney diseased patients. We will focus mainly on the nature of bradykinin and its active metabolite, des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin. After the description of their properties, their metabolism and their receptors, we will show the recent evidence about the renal kallikrein-kinin system and its autocrin/paracrin role. This will allow to the nephrologist a better understanding of the role of these vasoactive peptides not only in the beneficial aspects, but also in the acute side-effects, of angiotensin-converting enzyme inhibitors.

**Key words:** Bradykinin – des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin – Angiotensin-converting enzyme – Cardioprotection – Anaphylactoid reaction – Hemodialysis – Renal function.

## ● Abréviations

AO: angio-œdème  
APP: aminopeptidase P  
BK: bradykinine, BK[1-9]  
gC1qR: récepteur du facteur C1q du complément  
ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine  
EPN: endopeptidase neutre 24.11  
G1b: glycoprotéine 1b  
cGMP: guanosine 3',5'-monophosphate cyclique  
I/D: insertion/délétion

IP<sub>3</sub>: inositol triphosphate  
KFPM: kininogène de faible poids moléculaire  
KHPM: kininogène de haut poids moléculaire  
KKK: kallibréine-kininogène-kinine  
LPS: lipopolysaccharide  
NO: oxyde nitrique  
PGI<sub>2</sub>: prostacycline, prostaglandine I<sub>2</sub>  
RA: réaction anaphylactoïde  
RHS: réaction d'hypotension sévère  
t<sub>1/2</sub>: demi-vie  
t-PA: activateur tissulaire du plasminogène



de contact et les polynucléaires neutrophiles ont également été montrés.<sup>18</sup>

L'activation du système kallibréine-kininogène-kinine (KKK) par les deux mécanismes décrits ci-dessus peut avoir d'autres conséquences.<sup>17,19</sup> Ainsi la kallibréine plasmatique peut activer la pro-urokinase en urokinase déclenchant la fibrinolyse à la surface des cellules endothéliales, par exemple. De plus, la BK stimule la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) à partir des cellules endothéliales.<sup>20</sup> Pour sa part, le KHPM par son domaine 3 inhibe l'activation des plaquettes par la thrombine en interférant avec la glycoprotéine 1b (G1b); il est donc doué de propriétés anti-adhésives.<sup>21</sup> Ces différentes interrelations confèrent à ce système complexe un rôle important dans le contrôle de la réaction inflammatoire.

A côté de la BK, une autre kinine, la kallidine ou Lys-BK (fig. 1) a également été mise en évidence chez l'humain. Cette dernière est libérée par la kallibréine tissulaire (glandulaire) à partir des kininogènes de haut et de faible poids moléculaire.<sup>22</sup> Toutefois, chez le rat, la kallibréine tissulaire ne peut pas libérer la kallidine à partir des kininogènes puisque ceux-ci possèdent le dipeptide Met-Arg en position amino-terminale de la séquence de la BK.<sup>23</sup>

### 1.3.2. Métabolisme des kinines

Différentes amino-, carboxy- et endopeptidases sont susceptibles de métaboliser la BK.<sup>24</sup> Toutes aboutissent à une inactivation de la BK, sauf la kininase I (terme générique qui regroupe différentes carboxypeptidases) qui transforme la BK en son métabolite actif, la des-Arg<sup>9</sup>-BK. L'importance relative des différentes peptidases potentiellement impliquées dans le métabolisme de la BK varie en fonction du milieu biologique exploré et de l'approche expérimentale utilisée. Cependant, ce métabolisme essentiel permet d'expliquer la courte demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de ces peptides, et la raison pour laquelle, en absence d'un déficit enzymatique, les kinines exercent leurs activités pharmacologiques de façon autocrine ou paracrine.<sup>25-28</sup>

Le métabolisme de la BK et de la des-Arg<sup>9</sup>-BK au niveau sanguin est illustré à la figure 3. Trois enzymes sont principalement impliquées lors du métabolisme de la BK. La voie métabolique principale fait intervenir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, kininase II, EC 3.4.15.1) qui transforme BK(1-9) en BK(1-7) et finalement en BK(1-5). L'ECA relie deux systèmes physiologiques ayant des effets opposés, soit le système KKK possédant des propriétés vasodilatatrices et le système rénine-angiotensine-aldostérone aux propriétés vasoconstrictives (fig. 4). Cette position stratégique de l'ECA explique les effets pharma-

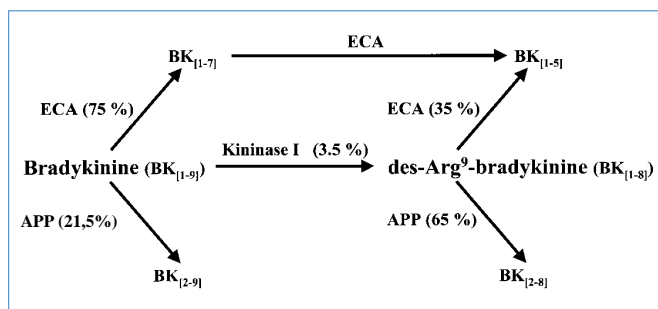


Fig. 3: Participation relative des différentes voies métaboliques plasmatiques dégradant la bradykinine (BK) et la des-Arg<sup>9</sup>-BK chez l'humain. ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine; APP, aminopeptidase P.

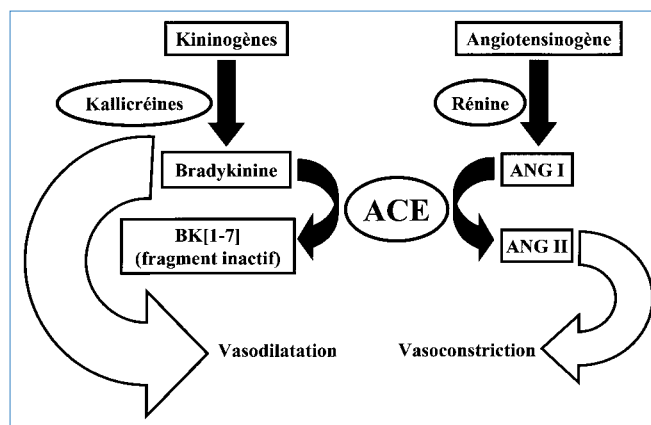


Fig. 4: Représentation schématique en parallèle des systèmes kallibréine-kininogène-kinine et rénine-angiotensine-aldostérone où l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) assure une interaction entre les deux systèmes.

cologiques des inhibiteurs de l'ECA. L'ECA compte pour près de 75% de l'activité enzymatique responsable du métabolisme plasmatique de la BK. La deuxième enzyme responsable de l'inactivation de la BK est l'aminopeptidase P (APP, EC 3.4.11.9) qui transforme la BK(1-9) en BK(2-9). Celle-ci à son tour sera transformée en BK(4-9) par la dipeptidyl peptidase IV (EC 3.4.14.5). Enfin, la kininase I joue un rôle mineur dans la transformation de BK(1-9) en BK(1-8) (des-Arg<sup>9</sup>-BK). Cependant, cette voie mineure devient importante lorsque l'ECA est inhibée. La des-Arg<sup>9</sup>-BK, pour sa part, est métabolisée par deux enzymes, l'ECA d'une part et l'APP d'autre part. Dans ce cas, on assiste à une situation inverse à celle décrite pour la BK: l'APP étant la voie métabolique majeure.<sup>25</sup>

Au niveau de l'endothélium vasculaire, l'ECA constitue également l'enzyme principale responsable de la dégradation de la BK. Dans ce cas cependant, nous avons pu montrer qu'une inhibition de l'ECA entraîne la mise en jeu d'une autre enzyme, l'endopeptidase neutre (EPN, endopeptidase 24.11, EC 3.4.24.11).<sup>26</sup> Ce phénomène s'explique aisément par l'affinité des deux enzymes pour la BK.<sup>24</sup> La transformation de BK en des-Arg<sup>9</sup>-BK est également une voie métabolique mineure au niveau de l'endothélium.<sup>26</sup>

Dans le cœur, la BK n'est pas uniquement métabolisée au niveau de l'endothélium; les cardiomyocytes sont aussi impliqués dans ce métabolisme. Dans le cœur normal ou hypertrophié, non seulement l'ECA, mais aussi l'EPN jouent un rôle majeur dans l'inactivation de la BK.<sup>27,28</sup>

Un polymorphisme génique a été mis en évidence pour l'ECA. Il consiste en la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 paires de bases au niveau de l'intron 16 du gène codant l'ECA.<sup>29</sup> Ce polymorphisme de type insertion/délétion (I/D) est en relation avec l'activité de l'ECA circulante. Ainsi, les sujets homozygotes pour l'allèle D (DD) présentent une activité de l'ECA sanguine double des sujets homozygotes pour l'allèle I (II), alors que les sujets ID ont une activité intermédiaire.<sup>29</sup> Certains auteurs ont associé le génotype DD à différentes affections cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde,<sup>30</sup> l'hypertrophie ventriculaire gauche,<sup>31</sup> ou encore la néphropathie diabétique,<sup>32,33</sup> par exemple. Cette association n'a par contre pu être confirmée par d'autres études.<sup>34,35</sup> L'association probable entre le génotype DD et certaines affections cardiovasculaires peut être expliquée par des concentrations plus élevées d'angio-

tensine II.<sup>36,37</sup> Une autre explication serait un métabolisme accru de la BK.<sup>38</sup>

### 1.3.3. Les récepteurs des kinines

La BK et la des-Arg<sup>9</sup>-BK exercent leurs activités pharmacologiques en stimulant respectivement les récepteurs B<sub>2</sub> et B<sub>1</sub>. La spécificité pharmacologique de chacun de ces peptides réside dans leur partie carboxy-terminale. Les propriétés des récepteurs B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> ont été revues récemment.<sup>39-41</sup> L'un et l'autre ont été clonés. Il s'agit de récepteurs à sept passages transmembranaires possédant un certain degré d'homologie (36% chez l'humain). Deux caractéristiques fondamentales différencient cependant ces deux récepteurs. Le récepteur B<sub>2</sub> est constitutif au niveau de différentes lignées cellulaires et tissus, et peut être rapidement désensibilisé par son agoniste.<sup>40</sup> Cette dernière caractéristique n'a cependant pas été confirmée *in vivo*.<sup>42</sup> Par contre, le récepteur B<sub>1</sub> n'est pas présent ou est faiblement exprimé dans les conditions physiologiques normales; sa présence devient seulement évidente dans certains modèles expérimentaux, c'est-à-dire lors de réactions inflammatoires ou lorsque les préparations tissulaires sont exposées à l'action de certaines cytokines pro-inflammatoires ou facteurs de croissance.<sup>39,40</sup> Par ailleurs, le récepteur B<sub>1</sub> n'est pas ou est très peu désensibilisé par son agoniste *in vitro*.<sup>40</sup>

La stimulation des récepteurs B<sub>2</sub> par la BK dans différents modèles expérimentaux conduit à la libération de la plupart des seconds messagers.<sup>41</sup> Au niveau endothélial, la BK stimule la phospholipase A<sub>2</sub> et la phospholipase C. La stimulation de ces deux enzymes a comme conséquence d'une part la libération de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et d'autre part la formation d'inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>) avec la libération de calcium intracellulaire qui, à son tour, déclenche l'activation de la NO synthase et ensuite la formation de cGMP. Les seconds messagers cGMP et PGI<sub>2</sub> sont considérés comme les médiateurs responsables de l'effet vasodilatateur et du pouvoir antiprolifératif de la BK.<sup>43,44</sup>

Quoique les médiateurs générés par la stimulation des récepteurs B<sub>1</sub> n'ont pas fait l'objet d'une étude exhaustive comme pour la stimulation des récepteurs B<sub>2</sub>, des seconds messagers identiques sont responsables des effets pharmacologiques de la des-Arg<sup>9</sup>-BK.<sup>40</sup>

L'étude des gènes codant les récepteurs B<sub>2</sub> et B<sub>1</sub> a mis en évidence un certain nombre de polymorphismes alléliques dont certains ont une signification clinique. C'est le cas pour une association entre un polymorphisme de l'exon 1 du récepteur B<sub>2</sub> et l'œdème angioneurotique,<sup>45</sup> d'une part, et un polymorphisme du promoteur du récepteur B<sub>1</sub> ou un polymorphisme de l'exon 2 du récepteur B<sub>2</sub>, et l'insuffisance rénale terminale, d'autre part.<sup>46,47</sup>

### 1.3.4. L'enzyme de conversion de l'angiotensine et le récepteur B2

Plusieurs évidences expérimentales existent maintenant pour une interaction moléculaire entre l'ECA et le récepteur B<sub>2</sub>.<sup>48-50</sup> En utilisant une préparation d'oreillette de cobaye, Minshall et coll.<sup>48</sup> ont montré qu'un inhibiteur de l'ECA potentialise les effets inotropes de la BK. Cette propriété est indépendante de l'action de l'inhibiteur sur le métabolisme de l'agoniste B<sub>2</sub>, mais a été attribuée à une inhibition de la désensibilisation du récepteur correspondant. Ces observations ont été confirmées dans un

modèle de cellules CHO transfectées avec les gènes codant l'ECA et le récepteur B<sub>2</sub>.<sup>49,50</sup> Dans ce modèle cellulaire, la présence d'un inhibiteur de l'ECA augmente le nombre de récepteurs B<sub>2</sub>, augmente leur affinité, et supprime leur désensibilisation et leur endocytose. Cet effet des inhibiteurs de l'ECA entraîne une formation accrue d'IP<sub>3</sub> intracellulaire et d'acide arachidonique.<sup>49,50</sup>

## ■ Le système kallibréine-kininogène-kinine et la fonction rénale

L'intérêt pour le système KKK trouve son origine au niveau rénal. En effet, dès 1909, Abelous et Bardier<sup>51</sup> démontrent que l'injection intraveineuse de protéines extraites de l'urine humaine induit une hypotension chez le chien et le lapin. En 1928, Frey et Kraut<sup>52</sup> mettent en évidence dans l'urine une substance thermolabile et non dialysable d'origine rénale qu'ils appellent « kreislaufhormon » et qui présente des propriétés semblables à la kallibréine (du grec *kallikreas* qui signifie pancréas).

### ● 2.1. Le système kallibréine-kininogène-kinine et le tissu rénal

En fait, le tissu rénal renferme les différents constituants du système KKK. La kallibréine tissulaire rénale a d'abord été localisée principalement au niveau du tubule de connexion distal, mais aussi au niveau du tubule contourné distal et du tube collecteur cortical par des techniques de microdissection du néphron chez le rat.<sup>53</sup> Toutefois, des études d'immunohistochimie ont localisé la présence exclusive de kallibréine dans les cellules du tubule de connexion distal.<sup>54,55</sup> Récemment, non seulement le gène *rKLLK1* mais aussi la kallibréine tissulaire immuno-réactive ont été mis en évidence dans ces mêmes tubules.<sup>56</sup> Finalement, d'autres études ont montré que l'ARN<sub>m</sub> de la kallibréine tissulaire est principalement exprimé dans les cellules du tubule de connexion, mais aussi dans la portion vasculaire du glomérule.<sup>57</sup> La spécificité de la présence de cet ARN<sub>m</sub> a cependant été discutée.<sup>56</sup>

Le site principal de synthèse des kininogènes est le foie. Toutefois, le KFPM a été localisé dans le cytoplasme des cellules du tubule contourné distal et des tubes collecteurs corticaux et médullaires du rein humain.<sup>58,59</sup> De plus, l'expression de l'ARN<sub>m</sub> des deux types de kininogène (KHPM et KFPM) dans le néphron distal confirme que le rein est capable de synthétiser les précurseurs des kinines.<sup>60</sup>

Au niveau tubulaire, la kallibréine tissulaire et le KFPM sont sécrétés de façon constitutive et libérés par des granules sécrétoires au niveau des membranes plasmiques luminale et basale.<sup>56</sup> Cette proximité anatomique de la kallibréine et des kininogènes dans le néphron suggère la formation de kinines dans le liquide tubulaire et dans l'espace périlitubulaire.<sup>59</sup> Ces kinines pourraient agir par une action paracrine sur les artérioles pré- et post-glomérulaires, sur la circulation médullaire et les tubes collecteurs corticaux et médullaires.<sup>61</sup>

Les principales enzymes responsables du métabolisme des kinines dans le tissu rénal sont l'ECA et l'EPN.<sup>62</sup> Toutes deux sont présentes au niveau de la bordure en brosse du tubule

contourné proximal et dans l'urine. L'ECA a également été mise en évidence au niveau de l'endothélium, contrairement à l'EPN.<sup>63</sup> L'EPN compte pour plus de la moitié de l'activité kininase rénale et urinaire chez l'homme.<sup>62,64</sup> D'autres endopeptidases et carboxypeptidases ont cependant été identifiées le long du néphron chez le rat.<sup>65</sup>

Le récepteur B<sub>2</sub> des kinines est largement distribué tout au long des structures du rein chez le rat. Ce récepteur a été identifié au niveau du glomérule et des cellules mésangiales en culture,<sup>66,67</sup> au niveau également des régions apicales et basales des tubules proximaux et distaux, et du tube collecteur.<sup>68</sup> De plus, la présence du récepteur B<sub>2</sub> a été démontrée sur une lignée de cellules glomérulaires épithéliales humaines<sup>69</sup> et des cellules (principales) du tube collecteur de lapin.<sup>70</sup> Les cellules interstitielles rénomédullaires possèdent aussi des récepteurs B<sub>2</sub> et leur stimulation cause la prolifération cellulaire et la synthèse de matrice extracellulaire.<sup>71</sup>

Contrairement au récepteur B<sub>2</sub>, le récepteur B<sub>1</sub>, d'abord mis en évidence à la surface des cellules mésangiales de rat,<sup>67</sup> a été induit, après un traitement au moyen de lipopolysaccharides bactériens (LPS), sur plusieurs segments du néphron.<sup>72</sup> Ainsi, ces auteurs ont mesuré une forte induction de l'ARN<sub>m</sub> du récepteur B<sub>1</sub> au niveau des différentes structures vasculaires, glomérulaires et tubulaires du tissu rénal. Ces résultats soutiennent un rôle majeur du récepteur B<sub>1</sub> lors de conditions inflammatoires dans le rein. En effet, la stimulation des récepteurs B<sub>1</sub> induit une natriurèse chez le chien indépendamment du status hémodynamique rénal global (flux sanguin rénal et taux de filtration glomérulaire).<sup>73</sup> Ainsi, l'expression et la stimulation de récepteurs B<sub>1</sub> au niveau du néphron distal sont compatibles avec un effet natriurétique.

## ● 2.2. Le système kallibréine-kininogène-kinine et la fonction rénale

Les effets des kinines sur la fonction rénale ont surtout été étudiés chez le rat et ont été revus récemment de façon extensive.<sup>74</sup> Au niveau du rein, la BK augmente le flux sanguin rénal sans toutefois modifier le taux de filtration glomérulaire. En effet, la BK augmente le flux sanguin rénal par la vasodilatation des artérioles rénales afférentes et efférentes et de la vasa recta descendante,<sup>75</sup> mais cause aussi la contraction des cellules mésangiales du glomérule.<sup>76</sup> Cette contraction via un récepteur B<sub>2</sub> est associée à une diminution du coefficient d'ultrafiltration lors de la perfusion de BK,<sup>77</sup> d'où une augmentation du flux sanguin rénal seulement. Cette augmentation du flux sanguin papillaire peut être responsable des effets natriurétiques et diurétiques des kinines.

Les effets diurétique et natriurétique de la BK sont attribuables à son action tubulaire directe.<sup>73</sup> Ainsi, l'action de la BK sur les récepteurs B<sub>2</sub> de la branche ascendante épaisse médullaire de l'anse de Henle entraîne l'inhibition de la réabsorption de chlorure (Cl<sup>-</sup>).<sup>78</sup> De plus, la BK réduit l'action de l'arginine-vasopressine sur la réabsorption de NaCl par le tube collecteur cortical.<sup>79,80</sup> L'utilisation d'un antagoniste du récepteur B<sub>2</sub> provoque une augmentation de la réabsorption de Cl<sup>-</sup> et d'eau par le tube collecteur médullaire.<sup>81</sup>

## ● 2.3. Le système kallibréine-kininogène-kinine en pathologie rénale

Plusieurs études ont démontré l'importance du système KKK dans le contrôle de l'hypertension associée à une sensibilité

accrue au sel. Ainsi, les rats mutants incapables de sécréter les kininogènes du foie (rats Brown Norway Katholiek) et ceux excréant un faible niveau de kallibréine urinaire montrent des pressions sanguines systoliques élevées alors que les pressions sanguines de leur contrôles normaux demeurent inchangées malgré l'administration d'une diète riche en sodium.<sup>82,83</sup> L'administration chronique de KFPM et de kallibréine tissulaire, respectivement, permet de rétablir une pression sanguine systolique normale chez ces rats mutants malgré une diète hypersodique.<sup>82,83</sup> Cette réduction de pression sanguine est associée à une augmentation du volume urinaire et de l'excrétion de sodium. Des souris ayant subi l'inactivation du gène pour le récepteur B<sub>2</sub> des kinines (souris BK2r<sup>-/-</sup>) présentent aussi des pressions sanguines élevées suite à une diète riche en sodium, alors qu'on n'observe aucun effet chez les souris contrôles possédant le récepteur B<sub>2</sub>.<sup>84,85</sup> Chez les rats Dahl-sensibles au sel (Dahl-SS) nourris avec une diète hypersodique, l'administration du gène de la kallibréine tissulaire humaine a un effet protecteur sur l'hypertension induite par le sel, les dommages rénaux et l'hypertrophie cardiaque.<sup>86</sup> Tous ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle une détérioration du système KKK contribue à l'hypertension associée à une sensibilité accrue au sel. Par contre, un régime faible en sodium augmente l'excrétion urinaire de kallibréine chez l'homme.<sup>87,88</sup>

L'hyperfiltration glomérulaire présente chez les patients diabétiques de type I et chez le rat diabétique de type I suite à l'injection de streptozotocine est associée à une synthèse rénale et une excrétion urinaire accrues de kallibréine tissulaire.<sup>89,90</sup> Chez le rat diabétique, l'inhibition de l'activité de la kallibréine rénale normalise le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire<sup>89</sup> alors que le blocage des récepteurs B<sub>2</sub> réduit de façon significative la hausse du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire.<sup>91</sup> Ces résultats proposent qu'une production rénale augmentée de kinines contribue à la vasodilatation rénale associée au diabète.

Dans une étude récente, Naicker et coll.<sup>92</sup> ont montré chez l'humain qu'au cours de l'insuffisance rénale la kallibréine immunoréactive diminue avec la progression de la maladie tant au niveau tubulaire qu'urinaire alors que les concentrations de kinines urinaires demeurent inchangées. L'immunolocalisation des récepteurs B<sub>2</sub> au niveau tissulaire a montré également une diminution de ces derniers lors de la progression de l'insuffisance rénale. À l'inverse, les récepteurs B<sub>1</sub> sont absents dans les reins contrôles, mais sont détectables au niveau des tubules distaux et des tubes collecteurs au cours de l'affection.

Puisque les kinines stimulent la synthèse d'ADN et la prolifération de nombreux types de cellules (par exemple fibroblastes, muscles lisses vasculaires, cellules mésangiales), le système KKK pourrait agir comme un important modulateur de la maturation et du développement du rein. L'expression génique du récepteur B<sub>2</sub> est plus importante dans le rein en développement que dans le rein mature. Au cours de la maturation du tissu rénal, l'ARN<sub>m</sub> du récepteur B<sub>2</sub> est principalement exprimé dans le glomérule immature et dans les tubules distaux et les tubes collecteurs.<sup>93</sup> L'administration chronique d'un antagoniste du récepteur B<sub>2</sub>, l'icatibant (Hoe 140), à des rats nouveau-nés pendant les quatorze premiers jours après leur naissance cause une réduction significative de la masse rénale exprimée en fonction de la masse corporelle.<sup>93</sup>

### ■ 3. Les kinines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

#### ● 3.1. Les kinines et les effets pharmacologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'ECA se sont avérés des médicaments particulièrement efficaces pour traiter l'hypertension artérielle, pour diminuer la résistance à l'insuline et retarder la néphropathie et la protéinurie diabétique et non diabétique,<sup>94,95</sup> et pour réduire l'hypertrophie ventriculaire gauche résultant de différentes affections cardiovasculaires (infarctus du myocarde, hypertension, etc.).<sup>96,97</sup> L'effet cardioprotecteur des inhibiteurs de l'ECA a été mis en évidence non seulement dans l'insuffisance cardiaque sévère, mais aussi pour prévenir son développement ou la survenue d'une réinfarction après un premier infarctus du myocarde.<sup>97</sup>

Ces effets bénéfiques des inhibiteurs de l'ECA ont d'abord été attribués à leur effet inhibiteur sur la formation de l'angiotensine II, mais plus récemment un effet protecteur sur le métabolisme de la BK a été proposé.<sup>98</sup> Trop souvent, à notre avis, ces études n'ont pas tenu compte du fait que l'ECA n'est pas l'unique enzyme impliquée dans le métabolisme de la BK et que l'importance de sa participation dépend de l'espèce animale, de la nature du tissu ou du type de cellules utilisées. Ainsi le rôle important que joue l'EPN dans le métabolisme de la BK au niveau du système cardiovasculaire a conduit au développement d'une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de vasopeptidases, qui inhibent simultanément l'EPN et l'ECA avec une affinité semblable.<sup>99</sup> De plus, le rôle protecteur des inhibiteurs de l'ECA sur l'inactivation de la des-Arg<sup>9</sup>-BK a été largement négligé. Ainsi, à l'heure actuelle aucune évidence directe n'existe pour une implication des kinines *endogènes* (BK et/ou des-Arg<sup>9</sup>-BK) dans l'effet protecteur des inhibiteurs de l'ECA au niveau du système cardiovasculaire. Mis à part ces réserves, il existe cependant de nombreuses preuves *indirectes* de type *pharmacologique* pour un tel rôle. Tout d'abord, l'ECA est une kininase plutôt qu'une angiotensinase. En effet, l'affinité de l'ECA purifiée pour la BK est environ cent fois supérieure à celle pour l'angiotensine I; la BK constitue donc un substrat préférentiel pour l'ECA.<sup>100,101</sup> D'autre part, différentes évidences expérimentales sur l'animal, les organes isolés ou encore les cultures cellulaires plaident pour un rôle des kinines dans les effets bénéfiques des inhibiteurs de l'ECA. Ces différents arguments de type indirect ont fait récemment l'objet d'une revue exhaustive.<sup>98</sup> Tout d'abord, *in vivo* chez l'animal et *ex vivo* sur des organes isolés, les effets des inhibiteurs de l'ECA sur le système cardiovasculaire sont semblables à ceux de la BK exogène à doses pharmacologiques; ces effets sont bloqués par un antagoniste des récepteurs B<sub>2</sub>, l'icatibant. Au niveau des cellules endothéliales en culture, les inhibiteurs de l'ECA potentialisent la production de NO et PGI<sub>2</sub>, deux seconds messagers de la BK au niveau endothélial.<sup>102</sup> Un tel effet potentialisateur a également été montré sur la production de BK endogène mesurée dans le surnageant de culture.<sup>103</sup> Cet effet protecteur des inhibiteurs de l'ECA sur le métabolisme de BK a également été mis en évidence pour des cardiomyocytes en culture.<sup>104</sup> Dans différents modèles d'ischémie-reperfusion *in vitro*, la perfusion d'un inhibiteur de l'ECA, de

BK, mais aussi de des-Arg<sup>9</sup>-BK diminue le nombre d'arythmies à la reperfusion.<sup>105,106</sup> De même *in vitro*, la perfusion d'un inhibiteur de l'ECA potentialise la libération de BK ou de des-Arg<sup>9</sup>-BK endogène à partir du cœur ischémié selon le modèle expérimental utilisé.<sup>107,108</sup>

Dans des modèles d'hypertension, l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'ECA est affecté de façon variable par le blocage des récepteurs B<sub>2</sub>.<sup>109</sup> Chez l'homme, l'icatibant, un antagoniste des récepteurs B<sub>2</sub>, a inhibé l'effet hypotenseur du captopril dans un petit groupe de patients hypertendus.<sup>110</sup> Cependant, les antagonistes des récepteurs B<sub>1</sub> n'ont pas été testés dans de tels modèles.

#### ● 3.2. Les kinines et les effets secondaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

La toux non productive, un effet secondaire le plus fréquent associé aux inhibiteurs de l'ECA, a été attribuée à la BK endogène. La BK a également été rendue responsable de trois effets secondaires aigus liés aux inhibiteurs de l'ECA: l'angio-œdème (AO), la réaction anaphylactoïde (RA) en hémodialyse et plus récemment la réaction d'hypotension sévère (RHS) lors de transfusions sanguines. A l'heure actuelle, il n'existe aucune évidence pour une implication de la BK dans la toux. Une seule publication a rapporté une augmentation de la BK endogène au cours d'un épisode d'AO.<sup>111</sup>

Dans la RA en hémodialyse, une augmentation de la BK sanguine a été constatée tant chez l'animal<sup>112</sup> que chez l'homme<sup>113</sup> dialysés au moyen d'une membrane chargée négativement en présence d'un inhibiteur de l'ECA. Dans ces cas cependant, la des-Arg<sup>9</sup>-BK n'a pas été dosée. D'autre part, la validation analytique des méthodes de prélèvement et des méthodes de dosages de la BK plasmatique n'a pas toujours été clairement définie.

Pour mieux comprendre la physiopathologie de ces effets secondaires, nous avons étudié le métabolisme de BK et de des-Arg<sup>9</sup>-BK au moyen de méthodes spécifiques et sensibles<sup>114,115</sup> dans le sérum de patients ayant présenté une RA lorsque dialysés en présence d'une membrane chargée négativement et simultanément traités au moyen d'un inhibiteur de l'ECA (patients RA+). Nous avons comparé les paramètres cinétiques obtenus avec ceux mesurés chez des patients dialysés dans des conditions identiques et n'ayant pas présenté de telles réactions secondaires (patients RA-). Les patients RA+ présentaient une anomalie non du métabolisme de la BK, mais bien de la des-Arg<sup>9</sup>-BK. En effet, la t<sub>1/2</sub> de la des-Arg<sup>9</sup>-BK était significativement prolongée dans le sérum des patients ayant présenté une RA. Cette anomalie métabolique était davantage marquée lorsque le sérum de ces patients RA+ était pré-incubé en présence d'un inhibiteur de l'ECA. Chez ces mêmes patients hémodialysés, la t<sub>1/2</sub> augmentée de la des-Arg<sup>9</sup>-BK a pu être corrélée négativement avec l'activité sérique de l'APP, principale voie métabolique de la des-Arg<sup>9</sup>-BK. L'activité de l'APP était significativement diminuée chez les patients RA+ lorsque comparée aux patients RA-.<sup>116</sup>

Ces investigations biochimiques nous amènent donc à émettre l'hypothèse que la RA en hémodialyse est une réaction multifactorielle qui résulte de la conjonction d'au moins trois facteurs. Le premier est de nature métabolique, il consiste en une diminution de l'activité APP responsable d'un métabolisme diminué de la des-Arg<sup>9</sup>-BK. Le deuxième est de nature pharmacologique, un inhibiteur de l'ECA bloque la seconde voie

métabolique de la des-Arg<sup>9</sup>-BK. Le troisième est de nature physicochimique, la nature de la membrane mais aussi la composition de sa solution de rinçage peuvent être impliquées, comme il l'a été montré récemment.<sup>117</sup>

Des études préliminaires nous ont permis de mettre en évidence une anomalie semblable du métabolisme de la des-Arg<sup>9</sup>-BK chez des patients ayant présenté une RHS<sup>118</sup> et chez certains patients ayant présenté un AO aux inhibiteurs de l'ECA.<sup>119</sup>

## ■ 4. Conclusion

Non seulement la BK mais aussi la des-Arg<sup>9</sup>-BK sont responsables de l'activité pharmacologique des kinines qui agissent cependant via deux types différents de récepteurs. Ces kinines exercent leur action de façon autocrine ou paracrine au site de leur formation. Ceci est le cas du tissu rénal. Différentes évidences expérimentales plaident pour un rôle néoprotecteur et cardioprotecteur de ces peptides. Lorsque les kinines sont formées en quantité excessive et/ou lorsque leur métabolisme est inhibé ou déficient, ces substances peuvent exercer leur activité de façon systémique et ainsi participer aux différents effets secondaires des inhibiteurs de l'ECA.

### Remerciements

Les auteurs remercient le Pr Léopold Molle pour ses commentaires constructifs lors de la rédaction de cet article.

### Adresse de correspondance :

Dr A. Adam  
Professeur titulaire  
Faculté de pharmacie  
Université de Montréal  
2900, Boulevard Edouard-Montpetit  
CP 6128, Succursale Centre-ville  
Montréal, Québec  
H3C 3J7, Canada  
E-mail : adama@pharm.umontreal.ca



## Références

1. Adam A, Albert A, Calay G, Closset J, Damas J, Franchimont P. Human kininogens of low and high molecular mass: Quantification by radioimmunoassay and determination of reference values. *Clin Chem* 1985; 31: 423-6.
2. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: Kallikreins, kininogens and kininases. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 1-80.
3. Adam A, Closset J, Damas J. A convenient purification method for high and low molecular weight human kininogens. *Mol Physiol* 1985; 7: 177-84.
4. Müller-Esterl W, Iwanaga S, Nakanishi S. Kininogens revisited. *Trends Biochem Sci* 1986; 11: 336-9.
5. Mandle R Jr, Colman RW, Kaplan AP. Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a circulating complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 4179-83.
6. Qin H, Kemp J, Yip M, Lam-Po-Tang PRL, Morris BJ. Localization of human glandular kallikrein-1 gene to chromosome 19q13.3-13.4 by in situ hybridization. *Hum Hered* 1991; 41: 222-6.
7. Chen LM, Song Q, Chao L, Chao J. Cellular localization of tissue kallikrein and kallistatin mRNAs in human kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 690-7.
8. Nolly H, Carretero OA, Scicli AG. Kallikrein release by vascular tissue. *Am J Physiol* 1993; 265: H1209-H114.
9. Wu HF, Venezie RD, Cohen WM, Jerizano JW, Featherstone GL, Lundblad RL. Identification of tissue kallikrein mRNA in human neutrophils. *Agents Actions* 1993; 38: 27-31.
10. Kaplan A, Silverberg M. The coagulation-kinin pathway of human plasma. *Blood* 1987; 70: 1-16.
11. Cameron CL, Fisslthaler B, Sherman A, Reddigari S, Silverberg M. Studies on contact activation: Effects of surface and inhibitors. *Med Prog Technol* 1989; 15: 53-62.
12. Schmaier AH, Kuo A, Lundberg D, Murray S, Cines DB. The expression of high molecular weight kininogen on human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem* 1988; 263: 16327-33.
13. van Iwaarden F, de Groot PG, Bouma BN. The binding of high molecular weight kininogen to cultured human endothelial cells. *J Biol Chem* 1988; 263: 4698-703.
14. Gustafson EJ, Schutsky D, Knight LC, Schmaier AH. High molecular weight kininogen binds to unstimulated platelets. *J Clin Invest* 1986; 78: 310-8.
15. Joseph K, Ghebrehwet B, Peerschke EIB, Reid KB, Kaplan AP. Identification of the zinc-dependent endothelial cell binding protein for high molecular weight kininogen and factor XII: Identity with the receptor that binds to the globular « head » of C1q (gC1q-R). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8552-7.
16. Reddigari SR, Shibayama Y, Brunnee T, Kaplan AP. Human Hageman factor (factor XII) and high molecular weight kininogen compete for the same binding site on human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 11982-7.
17. Kaplan AP, Joseph K, Shibayama Y, Nakazawa Y, Ghebrehwet B, Reddigari S, Silverberg M. Bradykinin formation. Plasma and tissue pathways and cellular interactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16: 403-29.
18. Figueroa CD, Henderson LM, Kaufman J, DeLa Cadena RA, Colman RW, Müller-Esterl W, Bhoola KD. Immunovisualization of high (HK) and low (LK) molecular weight kininogens on isolated human neutrophils. *Blood* 1992; 79: 754-9.
19. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: A vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood* 1997; 90: 3819-43.
20. Brown NJ, Nadeau JH, Vaughan DE. Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost* 1997; 77: 522-5.
21. Kunapuli SP, Bradford HN, Jameson BA, DeLa Cadena RA, Rick L, Wassell RP, Colman RW. Thrombin-induced platelet aggregation is inhibited by the heptapeptide Leu271-Ala277 domain 3 in the heavy chain of high molecular weight kininogen. *J Biol Chem* 1996; 271: 11228-35.
22. Fiedler F. Enzymology of glandular kallikreins. In Erdös EG, ed. *Bradykinin, kallidin and kallikrein*. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 103-61.
23. Kato H, Enyoji K, Miyata T, Hayashi I, Oh-ishi S, Iwanaga S. Demonstration of arginyl-bradykinin moiety in rat HMW kininogen: Direct evidence for liberation of bradykinin by rat glandular kallikreins. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127: 289-95.
24. Erdös EG, Skidgel RA. Metabolism of bradykinin by peptidases in health and disease. In Farmer SG, ed. *Handbook of Immunopharmacology: The Kinin System*. London: Academic Press, 1996; 111-41.

25. Décarie A, Raymond P, Gervais N, Couture R, Adam A. Serum interspecies differences in metabolic pathways of bradykinin and [des-Arg<sup>7</sup>]BK: Influence of enalaprilat. *Am J Physiol* 1996; 270 (Heart Circ Physiol 39): H1340-H7.
26. Dumoulin M-J, Adam A, Blais C Jr, Lamontagne D. Metabolism of bradykinin by the coronary vascular bed. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 229-36.
27. Blais C Jr, Drapeau G, Raymond P, Lamontagne D, Gervais N, Venneman I, Adam A. Contribution of angiotensin-converting enzyme to the cardiac metabolism of bradykinin: An interspecies study. *Am J Physiol* 1997; 273 (Heart Circ Physiol 42): H2263-H71.
28. Raut R, Rouleau JL, Blais C Jr, Gosselin H, Molinaro G, Sirois MG, Lepage Y, Crine P, Adam A. Bradykinin metabolism in the postinfarcted rat heart: Role of ACE and neutral endopeptidase 24.11. *Am J Physiol* 1999; 276 (Heart Circ Physiol) 45: H1769-H79.
29. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
30. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.
31. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-8.
32. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Relationships between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-8.
33. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, Dusselier L, Kahal Z, Chaillous L, Hamili S, Muller A, Sackmann H, Bauduceau B, Bled F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 1585-95.
34. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997; 93: 391-400.
35. Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 1997; 75: 867-75.
36. Buikema H, Pinto YM, Rooks G, Grandjean JG, Schunkert H, van Gilst WH. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries. *Eur Heart J* 1996; 17: 787-94.
37. Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, Connell JM. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 1995; 25: 1266-9.
38. Brown NJ, Blais C Jr, Gandhi SK, Adam A. ACE insertion/deletion genotype affects bradykinin metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 373-7.
39. Marceau F. Kinin B<sub>1</sub> receptors: A review. *Immunopharmacology* 1995; 30: 1-26.
40. Marceau F, Hess JF, Bachvarov DR. The B<sub>1</sub> receptors for kinins. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 357-86.
41. Hall JM. Bradykinin receptors: Pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 131-90.
42. Marceau F, Larrivé J-F, Bouthillier J, Bachvarova M, Houle S, Bachvarov DR. Effect of endogenous kinins, prostanoids, and NO on kinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptor expression in the rabbit. *Am J Physiol* 1999; 277 (Regulatory Integrative Comp Physiol) 46: R1568-R78.
43. Auch-Schwelk W, Kuchenbuch C, Walther CB, Bossaller C, Friedel N, Graf K, Grafe M, Fleck E. Local regulation of vascular tone by bradykinin and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl. I): 154-60.
44. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 679-705.
45. Lung C-C, Chan EKL, Zuraw BL. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B<sub>2</sub> bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 134-46.
46. Bachvarov DR, Landry M, Pelletier I, Chevrette M, Bétard C, Houde I, Bergeron J, Lebel M, Marceau F. Characterization of two polymorphic sites in the human kinin B<sub>1</sub> receptor gene: Altered frequency of an allele in patients with a history of end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 598-604.
47. Zychma MJ, Gumprecht J, Zukowska-Szczechowska E, Grzeszczak W, The End-Stage Renal Disease Study Group. Polymorphisms in the genes encoding for human kinin receptors and the risk of end-stage renal failure: Results of transmission/disequilibrium test. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2120-4.
48. Minshall RD, Erdös EG, Vogel SM. Angiotensin I-converting enzyme inhibitors potentiate bradykinin's inotropic effects independently of blocking its inactivation. *Am J Cardiol* 1997; 80: 132A-6A.
49. Minshall RD, Tan F, Nakamura F, Rabito SF, Becker RP, Marcic B, Erdös EG. Potentiation of the actions of bradykinin by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. The role of expressed human bradykinin B<sub>2</sub> receptors and angiotensin I-converting enzyme in CHO cells. *Circ Res* 1997; 81: 848-56.
50. Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang H-Z, Skidgel RA, Erdös EG. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension* 1998; 31: 912-7.
51. Abelous JE, Bardier E. Les substances hypotensives de l'urine humaine normale. *C R Séances Soc Biol (Paris)* 1909; 66: 511-2.
52. Frey EK, Kraut H. Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol 1928; 133: 1-56.
53. Proud D, Knepper MA, Pisano JJ. Distribution of immunoreactive kallikrein along the rat nephron. *Am J Physiol* 1983; 244: F510-F5.
54. Figueroa CD, Caorsi I, Subiabre J, Vio CP. Immunoreactive kallikrein localization in the rat kidney: An immuno-electron-microscopic study. *J Histochem Cytochem* 1984; 32: 117-21.
55. Vio CP, Figueroa CD. Subcellular localization of renal kallikrein by ultrastructural immunocytochemistry. *Kidney Int* 1985; 28: 36-42.
56. Vio CP, Olavarria V, Gonzalez C, Nazal L, Cordova M, Balestrini C. Cellular and functional aspects of the renal kallikrein system in health and disease. *Biol Res* 1998; 31: 305-22.
57. Xiong W, Chao L, Chao J. Renal kallikrein mRNA localization by in situ hybridization. *Kidney Int* 1989; 35: 1324-9.
58. Proud D, Perkins M, Pierce JV, Yates KN, Hight PF, Herring PL, Mangkornkanok-Mark M, Bahu R, Carone F, Pisano JJ. Characterization and localization of human renal kininogen. *J Biol Chem* 1981; 256: 10634-9.
59. Figueroa CD, MacIver AG, Mackenzie JC, Bhoola KD. Localisation of immunoreactive kininogen and tissue kallikrein in the human nephron. *Histochemistry* 1988; 89: 437-42.
60. Hermann A, Braun A, Figueroa CD, Müller-Esterl W, Fritz H, Rehbock J. Expression and cellular localization of kininogens in the human kidney. *Kidney Int* 1996; 50: 79-84.
61. Vio CP, Loyola S, Velarde V. Localization of components of the kallikrein-kinin system in the kidney: Relation to renal function. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl. II): II-10-II-6.
62. Ura N, Carretero OA, Erdös EG. Role of renal endopeptidase 24.11 in kinin metabolism in vitro and in vivo. *Kidney Int* 1987; 32: 507-13.
63. Johnson AR, Ashton J, Schulz WW, Erdös EG. Neutral endopeptidase in human lung tissue and cultured cells. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 564-8.
64. Ura N, Shimamoto K, Satoh S, Kuroda S, Nomura N, Ohtomo Y, Masuda A, Iimura O. Renal kininase I, kininase II and neutral endopeptidase 24.11 activities in patients with essential hypertension, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *Hypertens Res* 1993; 16: 253-8.

65. Casarini DE, Boim MA, Stella RCR, Schor N. Endopeptidases (kininases) are able to hydrolyze kinins in tubular fluid along the rat nephron. *Am J Physiol* 1999; 276 (Renal Physiol) 45: F66-F74.
66. Bascand JL, Pecher C, Cabos G, Girolami JP. B<sub>2</sub>-kinin receptor like binding in rat glomerular membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 99-104.
67. Bascand JL, Pecher C, Rouaud S, Emond C, Tack JL, Bastie MJ, Burch R, Regoli D, Girolami JP. Evidence for existence of two distinct bradykinin receptors on rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: F548-F56.
68. Figueroa CD, Gonzalez CB, Grigoriev S, Abd Alla SA, Haasemann M, Jarnagin K, Müller-Esterl W. Probing for the bradykinin B<sub>2</sub> receptor in rat kidney by anti-peptide and anti-ligand antibodies. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 137-48.
69. Ardaillou N, Blaise V, Costenbader K, Vassitch Y, Ardaillou R. Characterization of a B<sub>2</sub>-bradykinin receptor in human glomerular podocytes. *Am J Physiol* 1996; 271: F754-F61.
70. Ardaillou N, Placier S, Zhao J, Baudouin B, Ardaillou R. Characterization of B<sub>2</sub>-bradykinin receptors in rabbit principal cells of the collecting duct. *Exp Nephrol* 1998; 6: 534-41.
71. Dean R, Maric C, Aldred GP, Casley D, Zhuo J, Harris P, Alcorn D, Mendelsohn FA. Rat renomedullary interstitial cells possess bradykinin B<sub>2</sub> receptors in vivo and in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 48-55.
72. Marin-Castano ME, Schanstra JP, Praddaude F, Pesquero JB, Ader JL, Girolami JP, Bascand JL. Differential induction of functional B<sub>1</sub>-bradykinin receptors along the rat nephron in endotoxin induced inflammation. *Kidney Int* 1998; 54: 1888-98.
73. Lortie M, Regoli D, Rhaleb NE, Plante GE. The role of B<sub>1</sub>- and B<sub>2</sub>-kinin receptors in the renal tubular and hemodynamic response to bradykinin. *Am J Physiol* 1992; 262: R72-R6.
74. Katori M, Majima M. Preventive role of renal kallikrein-kinin system in the early phase of hypertension and development of new antihypertensive drugs. *Adv Pharmacol* 1998; 44: 147-224.
75. Pallone TL, Silldorff EP, Turner MR. Intrarenal blood flow: Microvascular anatomy and the regulation of medullary perfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 383-92.
76. Bascand JL, Pecher C, Bompard G, Rakotoarivony J, Tack JL, Girolami JP. Bradykinin-induced in vitro contraction of rat mesangial cells via a B<sub>2</sub> receptor type. *Am J Physiol* 1994; 267: F871-F8.
77. Baylis C, Deen WM, Myers BD, Brenner BM. Effects of some vasodilator drugs on transcapillary fluid exchange in renal cortex. *Am J Physiol* 1976; 230: 1148-58.
78. Grider J, Falcone J, Kilpatrick E, Ott C, Jackson B. Effect of bradykinin on NaCl transport in the medullary thick ascending limb of the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 287: 101-4.
79. Tomita K, Pisano JJ, Knepper MA. Control of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct of the rat. Effects of bradykinin, vasopressin, and deoxycorticosterone. *J Clin Invest* 1985; 76: 132-6.
80. Tomita K, Pisano JJ, Burg MB, Knepper MA. Effects of vasopressin and bradykinin on anion transport by the rat cortical collecting duct. Evidence for an electroneutral sodium chloride transport pathway. *J Clin Invest* 1986; 77: 136-41.
81. Mukai H, Fitzgibbon WR, Boseman G, Margolius HS, Ploth DW. Bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist increases chloride and water absorption in rat medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1996; 271: R352-R60.
82. Majima M, Yoshida O, Mihara H, Muto T, Mizogami S, Kuribayashi Y, Katori M, Oh-ishi S. High sensitivity to salt in kininogen-deficient brown Norway Katholiek rats. *Hypertension* 1993; 22: 705-14.
83. Madeddu P, Varoni MV, Demontis MP, Chao J, Simson JA, Glorioso N, Anania V. Kallikrein-kinin system and blood pressure sensitivity to salt. *Hypertension* 1997; 29: 471-7.
84. Alfie ME, Yang XP, Hess F, Carretero OA. Salt-sensitive hypertension in bradykinin B<sub>2</sub> receptor knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 625-30.
85. Madeddu P, Varoni MV, Palomba D, Emanuelli C, Demontis MP, Glorioso N, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Anania V. Cardiovascular phenotype of a mouse strain with disruption of bradykinin B<sub>2</sub>-receptor. *Circulation* 1997; 96: 3570-8.
86. Chao J, Zhang JJ, Lin KF, Chao L. Human kallikrein gene delivery attenuates hypertension, cardiac hypertrophy, and renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 21-31.
87. Margolius HS, Horwitz D, Geller RG, Alexander RW, Gill JR Jr, Pisano JJ, Keiser HR. Urinary kallikrein excretion in normal man. Relationship to sodium intake and sodium-retaining steroids. *Circ Res* 1974; 35: 812-9.
88. Margolius HS, Horwitz D, Pisano JJ, Keiser HR. Urinary kallikrein excretion in hypertensive man. Relationships to sodium intake and sodium-retaining steroids. *Circ Res* 1974; 35: 820-5.
89. Harvey JN, Jaffa AA, Margolius HS, Mayfield RK. Renal kallikrein and hemodynamic abnormalities of diabetic kidney. *Diabetes* 1990; 39: 299-304.
90. Harvey JN, Edmundson AW, Jaffa AA, Martin LL, Mayfield RK. Renal excretion of kallikrein and eicosanoids in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Relationship to glomerular and tubular function. *Diabetologia* 1992; 35: 857-62.
91. Jaffa AA, Rust PF, Mayfield RK. Kinin, a mediator of diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 1995; 44: 156-60.
92. Naicker S, Naidoo S, Ramsaroop R, Moodley D, Bhoola K. Tissue kallikrein and kinins in renal disease. *Immunopharmacology* 1999; 44: 183-92.
93. El-Dahr SS, Figueroa CD, Gonzalez CB, Müller-Esterl W. Ontogeny of bradykinin B<sub>2</sub> receptors in the rat kidney: Implications for segmental nephron maturation. *Kidney Int* 1997; 51: 739-49.
94. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P, the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
95. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
96. Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC. Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1044-9.
97. Konstam MA. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing left ventricular remodelling following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl. K): 42-8.
98. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
99. Trippodo NC, Fox M, Natarajan V, Panchal BC, Dorso CR, Asaad MM. Combined inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme in cardiomyopathic hamsters with compensated heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 108-16.
100. Jaspard E, Wei L, Alhenc-Gelas F. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides. *J Biol Chem* 1993; 268: 9496-503.
101. Jaspard E, Alhenc-Gelas F. Catalytic properties of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme on the cell surface. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211: 528-34.
102. Wiemer G, Popp R, Schölkens BA, Gogelein H. Enhancement of cytosolic calcium, prostacyclin and nitric oxide by bradykinin and the ACE inhibitor ramiprilat in porcine brain capillary endothelial cells. *Brain Res* 1994; 638: 261-6.
103. Wiemer G, Schölkens BA, Linz W. Endothelial protection by converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 166-72.
104. Matoba S, Tatsumi T, Keira N, Kawahara A, Akashi K, Kobara M, Asayama J, Nakagawa M. Cardioprotective effect of angiotensin-

converting enzyme inhibition against hypoxia/reoxygenation injury in cultured rat cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 99: 817-22.

105. Linz W, Martorana PA, Schölkens BA. Local inhibition of bradykinin degradation in ischemic hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl. 6): S99-S109.
106. Chahine R, Adam A, Yamaguchi N, Gaspo R, Regoli D, Nadeau R. Protective effects of bradykinin on the ischemic heart: Implication of the B<sub>1</sub> receptor. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 318-22.
107. Baumgarten CR, Linz W, Kunkel G, Schölkens BA, Wiemer G. Ramiprilat increases bradykinin outflow from isolated rat hearts. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 293-5.
108. Lamontagne D, Nadeau R, Adam A. Effect of enalaprilat on bradykinin and des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin release following reperfusion of the ischaemic rat heart. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 476-8.
109. Unger T, Gohlke P. Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: Current status and future potential. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 146-58.
110. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; 339: 1285-92.
111. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7.
112. Krieter DH, Grude M, Lemke HD, Fink E, Bonner G, Schölkens BA, Schulz E, Muller GA. Anaphylactoid reactions during hemodialysis in sheep are ACE inhibitor dose-dependent and mediated by bradykinin. *Kidney Int* 1998; 53: 1026-35.
113. Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int* 1994; 45: 1497-503.
114. Décarie A, Drapeau G, Closset J, Couture R, Adam A. Development of digoxigenin-labeled peptide: Application to chemiluminoenzyme immunoassay of bradykinin in inflamed tissues. *Peptides* 1994; 15: 511-8.
115. Raymond P, Drapeau G, Raut R, Audet R, Marceau F, Ong H, Adam A. Quantification of des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin using a chemiluminescence enzyme immunoassay: Application to its kinetic profile during plasma activation. *J Immunol Methods* 1995; 180: 247-57.
116. Blais C Jr, Marc-Aurèle J, Simmons WH, Loute G, Thibault P, Skidgel RA, Adam A. Des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin metabolism in patients who presented hypersensitivity reactions during hemodialysis: Role of ACE and aminopeptidase P. *Peptides* 1999; 20: 421-30.
117. Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: Role of membrane electronegativity, blood dilution and pH. *Kidney Int* 1999; 55: 1097-103.
118. Cyr M, Hume HA, Champagne M, Sweeney JD, Blais C Jr, Gervais N, Adam A. Anomaly of the des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin metabolism associated with severe hypotensive reactions during blood transfusions: A preliminary study. *Transfusion* 1999; 39: 1084-8.
119. Blais C Jr, Rouleau J-L, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, Friborg J, Geadah D, Gervais N, Adam A. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 1999; 43: 293-302.