

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine
Ecole Doctorale ED 524
EA 3842 Homéostasie Cellulaire et Pathologies

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

Discipline : Biologie - Santé

Présentée et soutenue publiquement par

Mohamad NASSER

Le 12 Décembre 2011

**ETUDE DE LA PROTECTION VASCULAIRE PAR
L'ANGIOTENSINE IV. ROLE DANS LE DIABETE ET LE
TRAUMATISME CRANIEN**

Soutenue devant le jury composé de :

Rapporteurs **Pr Michel PLOTKINE** - EA 4475, Université de Paris V.
 Pr Xavier JEUNEMAITRE - Directeur d'unité INSERM U970, Paris.

Examineurs **Pr Marie-Odile JAUBERTEAU** - Directrice de l'EA 3842, Université
 de Limoges.
 Pr Jean Michel ACHARD - EA 3842, Université de limoges.

Membre Invité **Pr Nicole OUDART** - EA 3842, Université de Limoges.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel PLOTKINE

Professeur de Pharmacologie Université de Paris V. EA 4475.

A Monsieur le Professeur Xavier JEUNEMAITRE

Professeur des Universités - Praticien hospitalier. Inserm U970

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

A Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU

Directrice de l'EA 3842, Faculté de médecine de Limoges

Pour votre gentillesse, vos conseils, votre soutien,...

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude

A Madame le Professeur Nicole OUDART

Professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Limoges,

Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie,

Pour m'avoir fait le privilège d'accepter de juger ce travail

*Pour votre gentillesse, vos conseils, votre encadrement si précieux et efficace,
Ainsi que pour la disponibilité dont vous avez fait preuve à chaque fois que
j'avais besoin de votre aide scientifique*

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, et de mon grand respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean Michel ACHARD

Professeur de physiologie à la faculté de médecine de Limoges

*Je vous adresse tous mes remerciements pour m'avoir accueilli dans votre
laboratoire, pour m'avoir soutenu activement et efficacement à chacune des
phases de ce projet.*

*J'ai beaucoup apprécié votre rigueur scientifique, vos précieux conseils et vos
encouragements dans la réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mon immense
reconnaissance.*

A l'institut AL MASAR- BEYROUTH-LIBAN

Merci de votre aide, et pour l'occasion que vous m'avez donné pour continuer mes études supérieures

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, et de mon grand respect.

A Monsieur le docteur James JAVELLAUD

Ingénieur d'études à la Faculté de Pharmacie de Limoges

A Monsieur Laurent Botelle

Assistant de recherche à la Faculté de médecine de Limoges

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos aides quotidiennes, votre soutien, et tous les services que vous m'avez rendus tout au long de ces années et vos si précieux conseils.

A Hussein AKIL

Doctorant à la faculté de médecine de Limoges.

Merci pour ton aide, tes conseils, ta compagnie, ... merci pour tout Hussein.

A Mademoiselle le Docteur Claire DEMIOT

Maitre de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges

A Monsieur le Docteur Fabrice LALLOUE

Maitre de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Merci pour votre gentillesse, et vos précieux conseils.

A Donia, Aurélie, Vincent, Marie Claude, Nicolas, Thomas, Mathilde,

Barbara, Elodie, Ludovic, Carole, Mona, Amandine, Rima,...

Merci pour votre aide tout au long de ces années de recherche.

A mes parents

Ce travail est l'aboutissement de tous vos sacrifices. Je ne trouve pas les mots assez forts pour vous remercier. Vous êtes pour moi l'exemple de l'amour, de la générosité, du courage et de la persévérance.

A mes frères : Fadi, Ali, et Chadi et à ma chère sœur Lodi.

A toute ma famille.

A tous mes amis

Et tous ceux que j'oublie ici mais à qui je pense...

Merci de votre soutien

SOMMAIRE

Liste des abréviations	8
Liste des figures	10
RESUME.....	11
1 LE SYSTEME RENINE – ANGIOTENSINE.....	13
1.1 Introduction	14
1.2 Historique	17
1.3 Le SRA tissulaire	19
1.4 Métabolisme des angiotensines, peptides hormonaux	21
1.4.1 L'angiotensinogène (Agt)	21
1.4.2 L'angiotensine II	22
1.4.3 L'angiotensine III.....	22
1.4.4 L'angiotensine (1-7), Ang (1-7)	23
1.4.5 L'angiotensine IV.....	23
1.5 Les récepteurs du système rénine-angiotensine	24
1.5.1 Le récepteur de la prorénine	24
1.5.2 Récepteurs des angiotensines	25
1.5.2.1 Le récepteur AT1	25
1.5.2.2 Le récepteur AT2	26
1.5.2.3 Récepteur de l'angiotensine (1-7)	28
1.5.2.4 Récepteur de l'angiotensine IV	30
1.6 Le SRA tissulaire cérébral et vasculaire.....	34
1.6.1 Les principaux composants du SRA dans le cerveau.....	34
1.6.1.1 L'angiotensinogène	34
1.6.1.2 L'Ang II.....	35
1.6.1.3 La rénine.....	35
1.6.1.4 L'enzyme de conversion de l'angiotensine	36
1.6.1.5 Les récepteurs des angiotensines.....	37
1.6.2 Localisation du système rénine-angiotensine dans les vaisseaux :	38
1.6.2.1 L'angiotensinogène	38
1.6.2.2 La rénine.....	39
1.6.2.3 L'enzyme de conversion de l'angiotensine	40

1.6.2.4 Les récepteurs des angiotensines.....	40
1.6.2.5 L'Angiotensine II	41
1.7 Le nouveau visage du SRA et les perspectives thérapeutiques.....	41
2 PHYSIOPATHOLOGIE DU TRAUMATISME CRANIEN	42
2.1 Classification biomécanique et neuropathologique des dommages.....	42
2.2 Physiopathologie générale du traumatisme crânien	43
2.3 La physiopathologie spécifique du traumatisme crânien (TC)	44
2.3.1 Le flux sanguin cérébral.....	44
2.3.2 L'autorégulation cérébrovasculaire et la réactivité au CO ₂	46
2.3.3 Le vasospasme cérébral.....	46
2.3.4 La dysfonction métabolique cérébrale	47
2.3.5 L'oxygénation cérébrale.....	48
2.3.6 L'excitotoxicité et le stress oxydatif.....	49
2.3.7 L'œdème cérébral.....	50
2.3.8 La nécrose et l'apoptose.....	50
3 LE DIABETE :.....	51
3.1 Rappel sur l'endothélium vasculaire :.....	51
3.2 Le diabète et le dysfonctionnement endothélial.....	52
3.3 Espèces réactives de l'oxygène, médiateurs des dommages vasculaires liés au diabète.....	53
3.4 Système rénine-angiotensine et dysfonctionnement endothélial :	55
4 OBJECTIFS	57
5 MATERIEL ET METHODES	61
6 ETUDES REALISEES	71
6.1 Première étude: <i>Absence d'effet protecteur du candésartan et de l'angiotensine IV dans le trauma crânien fermé chez le rat.</i>	72
6.2 Deuxième étude: <i>Opposite effects of angiotensins AT2 and AT4 receptors on streptozotocin induced diabetes vascular alterations in mice.</i>	100
7 DISCUSSION	138
BIBLIOGRAPHIE	143

Liste des abréviations

ACh	Acétylcholine
ACM	Artère cérébrale moyenne
Agt	Angiotensinogène
ALLHAT	Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial
Am	Aminopeptidase
Ang II, Ang III, Ang IV	Angiotensine II, Angiotensine III, Angiotensine IV
AT1, AT2, AT4	Récepteurs à l'angiotensine de type 1,2, 4
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVP	Arginine vasopressine
C21	Composé 21
Carb-P	Carboxypeptidase P
Cox	Cyclooxygénase
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EDRF	Facteur relaxant dérivé de l'endothélium
EPO	Erythropoïétine
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
ET-1	Endothéline-1
FSC	Flux sanguin cérébral
GCs	Ganylate cyclase soluble
GFP	Green fluorescence protein
HGF	Hepatocyte growth factor
HOPE	Heart outcomes prevention evaluation
HTA	Hypertension artérielle
ICV	Injection intracérébroventriculaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRAP	Insulin regulated aminopeptidase
LIFE	Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study

L-NAME	N ^G - nitro L-arginine methyl ester
LVV-H7	Leucine-valine-valine-hémorphine 7
MKP-1	MAP kinases phosphatases-1
NF-kB	Nuclear factor – kappa B
NO	Monoxyde d'azote
NOS	Oxyde nitrique synthétase
NPS	Nitroprussiate de sodium
OONO ⁻	Peroxy-nitrite
PA	Pression artérielle
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur de plasminogène
PGI ₂	Prostacycline
PIC	Pression intracrânienne
P-LAP	Placental leucine amino-peptidase
PLT	Potentialisation à long terme
PO	Propyl oligopeptidase
PP2A	Protéine serine/thréonine phosphatase
PPC	Pression de perfusion cérébrale
RED	Relaxation endothélium-dépendante
SFO	Sub-fornical organ
SHR	Rat spontanément hypertendu
SNC	Système nerveux central
SRA	Système rénine-angiotensine
TAX2	Thromboxane-2
TC	Traumatisme crânien
VALIANT	Valsartan in acute myocardial infarction trial

Liste des figures

Figure 1: Mise en jeu de l'angiotensine II lors d'une chute de la pression artérielle.....	18
Figure 2: Description de structures des angiotensines.....	20
Figure 3: Schéma simplifié du métabolisme des angiotensines.....	21
Figure 4: Localisations de composants protéiques du SRA vasculaire.....	39
Figure 5: Dispositif de réalisation du traumatisme crânien.....	63
Figure 6: Photographie d'un rat montrant le positionnement du papier adhésif.....	64
Figure 7: Photographie du dispositif utilisé pour le test de marche sur une poutre.....	65
Figure 8: Photographie du dispositif utilisé pour le test de reconnaissance d'objet.....	66
Figure 9: Implantation de la pompe osmotique.....	68
Figure 10: Dispositif de mesure de la force isométrique.....	70

RESUME

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses avancées ont progressivement permis d'appréhender la complexité du système rénine-angiotensine (SRA). Il est ainsi apparu qu'à côté du SRA classique, responsable des effets systémiques presseurs et antinatriurétiques de l'angiotensine II via son récepteur AT1, et impliqué au niveau tissulaire dans des effets pro-inflammatoires et prolifératifs, ce système comporte des bras de contre-régulation intrinsèques. D'autres peptides, comme l'angiotensine 1-7 ou l'angiotensine 3-8 (Angiotensine IV), agissant sur des récepteurs spécifiques (Mas et AT4), mais aussi l'angiotensine II elle-même, par le biais de son récepteur alternatif AT2, exercent des effets qui s'opposent à ceux délétères, du couple Angiotensine II/AT1. Cette compréhension nouvelle ouvre la voie à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques pour optimiser la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. Dans ce travail nous avons évalué l'intérêt potentiel de la stimulation de la voie Angiotensine IV/AT4, dans le modèle du traumatisme crânien modéré chez le rat, et dans le modèle du diabète induit par la streptozotocine chez la souris.

Nos résultats ne montrent pas l'effet neuroprotecteur escompté de l'angiotensine IV dans le traumatisme crânien, mais mettent en évidence un effet protecteur marqué AT4-dépendant de l'angiotensine IV vis à vis des altérations endothéliales et morphologiques vasculaires induites par le diabète. A l'inverse, la stimulation de la voie AT2 semble contribuer aux effets délétères vasculaires du diabète puisque le blocage pharmacologique du récepteur AT2 comme son ablation génétique protègent les vaisseaux de la souris diabétique. Ces résultats invitent à considérer avec prudence les stratégies émergentes de stimulation du récepteur

AT2, et à envisager en priorité le potentiel protecteur de la voie angiotensine IV pour optimiser la protection cardiovasculaire chez le sujet diabétique.

ABSTRACT

During the last decades the renin-angiotensin system has progressively been understood as increasingly complex. Beyond the classical RAS in which AngII via its AT1 receptor exerts the systemic pressive and antinatriuretic effects, together with its tissular proinflammatory and growth promoting actions, it has been understood that the system encompasses counter-regulating arms. Other peptides like ang1-7 or Ang 3-8 (AngIV) acting through their respective specific receptors Mas and AT4, but also AngII itself acting through its alternate receptor AT2 have physiological actions that mitigate or oppose that of the AngII/AT1 axis. This new vision of the RAS open the way for new innovative therapeutical strategies for optimizing cardiovascular prevention and treatment. We have examined the therapeutical potential of AngIV/AT4 stimulation in a model of traumatic brain injury in rats, and in the model of type1 streptozotocin-induced diabetes in mice.

Our results did not show the expected protective effect of AngIV in the traumatic brain injury model, but evidenced that a chronic treatment with AngIV markedly protects against diabetes-induced vascular functional and morphologic alterations. Conversely, AT2 receptor stimulation appears to be deleterious since both pharmacological blockade and genetic deletion of the AT2 receptor prevented diabetes-induced vascular alterations. These results indicate that the emerging therapeutical strategy of AT2 stimulation should be regarded cautiously, and that the potential of the AngIV/AT4 pathway for cardiovascular prevention might be more promising.

1 LE SYSTEME RENINE – ANGIOTENSINE

1.1 Introduction

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système biologique impliqué de façon centrale dans la régulation de la pression artérielle (PA) et l'homéostasie des liquides et des électrolytes (Lavoie and Sigmund 2003). Le SRA classique a été décrit comme un système circulant avec trois composants: la rénine sécrétée par le rein, l'angiotensinogène par le foie et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) par l'endothélium de la circulation pulmonaire, permettant la synthèse d'angiotensine II (Ang II), élément actif du système dont les effets sont médiés principalement par les récepteurs AT₁.

La mise en évidence d'un SRA tissulaire, et la compréhension de son rôle essentiel dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires ont représenté une avancée conceptuelle majeure (Dzau 1989; Dzau, Bernstein et al. 2002). L'activation chronique du SRA est impliquée dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires (l'hypertension artérielle, le diabète, l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque). Ces effets délétères sont médiés principalement par les récepteurs AT₁ de l'Ang II qui sont des puissants vasoconstricteurs, des pro-inflammatoires et des pro-oxydants, contribuant à l'athérogénèse et aux accidents cardiovasculaires (Brewster, Setaro et al. 2003; Estacio 2009).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), puis les antagonistes non-peptidiques du récepteur AT₁ (les sartans), initialement développés comme antihypertenseurs sont alors apparus comme une approche thérapeutique idéale, susceptible de conférer une protection cardiovasculaire au-delà de la baisse tensionnelle, en permettant le blocage de l'activation délétère du SRA tissulaire. Plusieurs grands essais cliniques contre placebo ont confirmé l'efficacité des IEC et des sartans dans la prévention cardiovasculaire (Life, Hope), (Stubanus, Endemann et al. 2000; Dahlof, Devereux et al. 2002). Cependant, malgré une efficacité indiscutable, le bénéfice reste insuffisant, le tribut payé aux maladies cardiovasculaires reste

élevé, et la supériorité attendue du blocage du SRA par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs reste controversée (Allhat), (2002), la preuve d'un bénéfice spécifique au-delà de la baisse tensionnelle reste à établir. Il a alors été avancé que le « blocage du SRA » conféré par l'utilisation des IEC ou des sartans était peut-être insuffisante, et que l'utilisation conjointe des IEC et des sartans permettrait de bloquer plus efficacement le SRA et d'obtenir la protection supplémentaire conceptuellement attendue. Aussi attrayante que soit la justification intellectuelle de cette nouvelle approche, elle s'est heurtée à l'échec des essais cliniques se proposant d'en vérifier la pertinence. L'étude VALIANT (2004), conduite chez des patients présentant une insuffisance cardiaque post-infarctus n'a pas montré de bénéfice à l'association du captopril et du valsartan par rapport à la monothérapie par l'un ou l'autre. L'étude ONTARGET qui a inclus 23 400 patients a confirmé que l'association du ramipril et du telmisartan n'apporte pas de bénéfice supplémentaire, et augmente le risque d'effets indésirables, ce qui a considérablement induit le doute sur la pertinence du concept de blocage renforcé du SRA. Elle n'en a pas définitivement sonné le glas, dans la mesure où des alternatives à un « blocage » pharmacologique du SRA combinant un IEC ou un sartan à un antagoniste de l'aldostérone comme la spironolactone ou l'éplérénone, ou encore à l'aliskiren, l'inhibiteur de la rénine récemment développé, restent des stratégies qui méritent certainement d'être évaluées. Toutefois, la conjonction des résultats négatifs d'ONTARGET (Yusuf, Teo et al. 2008) et l'émergence aux premières étapes de l'évaluation clinique d'un agoniste AT2 actif par voie orale, le composé C21, contribue à faire émerger un nouveau paradigme, qui envisage la manipulation pharmacologique du SRA pour optimiser la prévention cardiovasculaire en associant le blocage de la voie délétère AT1 dépendante par un sartan à des médicaments stimulants des voies de signalisations protectrices internes du SRA, médiées par ses récepteurs non-AT1.

Il est en effet apparu qu'à côté des acteurs classiques du SRA, l'angiotensine II et son récepteur AT1, d'autres angiotensines comme l'angiotensine 1-7 ou l'angiotensine 3-8 (angiotensine IV) exercent des effets physiologiques médiés par leurs récepteurs spécifiques Mas et AT4 qui s'opposent à ceux induits par la stimulation du récepteur AT1, et que d'autre part l'angiotensine II elle-même, par le biais de son récepteur alternatif AT2 peut induire des effets protecteurs. La prise en compte de cette complexité intrinsèque du SRA rend le concept de « blocage du SRA » à tout le moins sémantiquement inapproprié. Les sartans, en bloquant le récepteur AT1 inhibent le rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la rénine avec pour conséquence une augmentation des taux circulants d'angiotensine II et IV, et entraînent ainsi une augmentation de la stimulation des récepteurs non AT1, AT2 et AT4, ce d'autant que le blocage AT1 stimule l'expression des AT2. Les IEC diminuent rapidement les taux circulants d'angiotensine II, mais cette diminution n'est que transitoire lors d'un traitement chronique, et s'accompagne d'une augmentation soutenue des taux d'angiotensine 1-7. Les IEC et les sartans ne bloquent donc pas le SRA, mais sont plutôt responsables d'une modification de la balance complexe de la signalisation entre différentes voies qui s'opposent.

C'est dans ce contexte que s'inscrit mon travail de recherche, avec pour objectif général de poursuivre l'évaluation en cours dans le laboratoire du potentiel thérapeutique de la stimulation de la voie AT4 par l'angiotensine IV. Deux objectifs distincts ont été identifiés pour aborder ces études. Le premier repose sur les travaux originaux antérieurs du laboratoire qui ont permis d'établir dans deux modèles expérimentaux différents d'accident vasculaire cérébral ischémique le potentiel protecteur de l'angiotensine IV. Dans la mesure où l'ischémie cérébrale aiguë et le traumatisme crânien partagent de nombreux facteurs physiopathologiques communs, il nous est apparu pertinent d'évaluer si les propriétés neuroprotectrices de l'angiotensine IV offrent un intérêt potentiel dans le traumatisme crânien modéré. Le second

objectif repose sur la démonstration récente qu'un traitement chronique par l'angiotensine IV restaure la fonction endothéliale dans le modèle d'athérosclérose accéléré chez la souris déficiente en Apo E soumise à un régime riche en cholestérol (Vinh). Ces résultats importants suggérant pour la première fois un potentiel cardiovasculaire protecteur de l'angiotensine IV, nous avons examiné si le même potentiel protecteur vasculaire pouvait être mis en évidence dans le modèle du diabète induit par la streptozotocine chez la souris.

Avons d'aborder l'exposé détaillé de nos travaux nous allons passer en revue l'état actuel des données sur le système rénine angiotensine, puis exposer la compréhension actuelle de la physiopathologie de nos modèles d'intérêt, le traumatisme crânien et les altérations vasculaires du diabète.

1.2 Historique

En 1897, Tigerstedt R et Bergman P ont découvert la rénine comme étant une substance qui régule la pression sanguine (Tigerstedt 1898). Cette dernière a été appelée ainsi en raison de son extraction à partir du tissu rénal. Presque quarante ans plus tard, Goldblatt H *et coll* en 1934 ont montré que la diminution du flux sanguin dans l'artère afférente rénale de chien, provoque une augmentation prolongée de la pression artérielle (Goldblatt, Lynch et al. 1934). Vers 1940, en utilisant le modèle d'hypertension rénovasculaire de Goldblatt, une substance vasoconstrictrice a été isolée à partir de l'artère rénale par deux équipes de recherche: une aux Etats-Unis (Page and Helmer 1940) qui l'ont appelée « Angiotonine » et une en Argentine (Braun-Menendez, Fasciolo et al. 1940) qui l'ont appelée « Hypertensine ». En 1958, Braun-Menendez E et Page IH se sont mis d'accord pour l'appeler angiotensine (Braun-Menendez and Page 1958). Le système rénine angiotensine est alors apparu comme le système central de la régulation de la pression artérielle, de la balance hydrique et du tonus vasculaire. En

réponse à une chute de pression artérielle, l'Ang II, le peptide vasoconstricteur, est synthétisé dans la circulation pour entraîner, par le biais de son récepteur AT1, une augmentation des résistances périphériques ainsi qu'une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du sodium directement et par l'intermédiaire de l'aldostérone dont elle stimule la sécrétion par le cortex surrénalien, restaurant ainsi la pression artérielle. L'Ang II provoque aussi une vasoconstriction par une stimulation centrale du système sympathique et la libération de noradrénaline, ce qui renforce encore l'effet immédiat sur les artéioles (Figure.1).

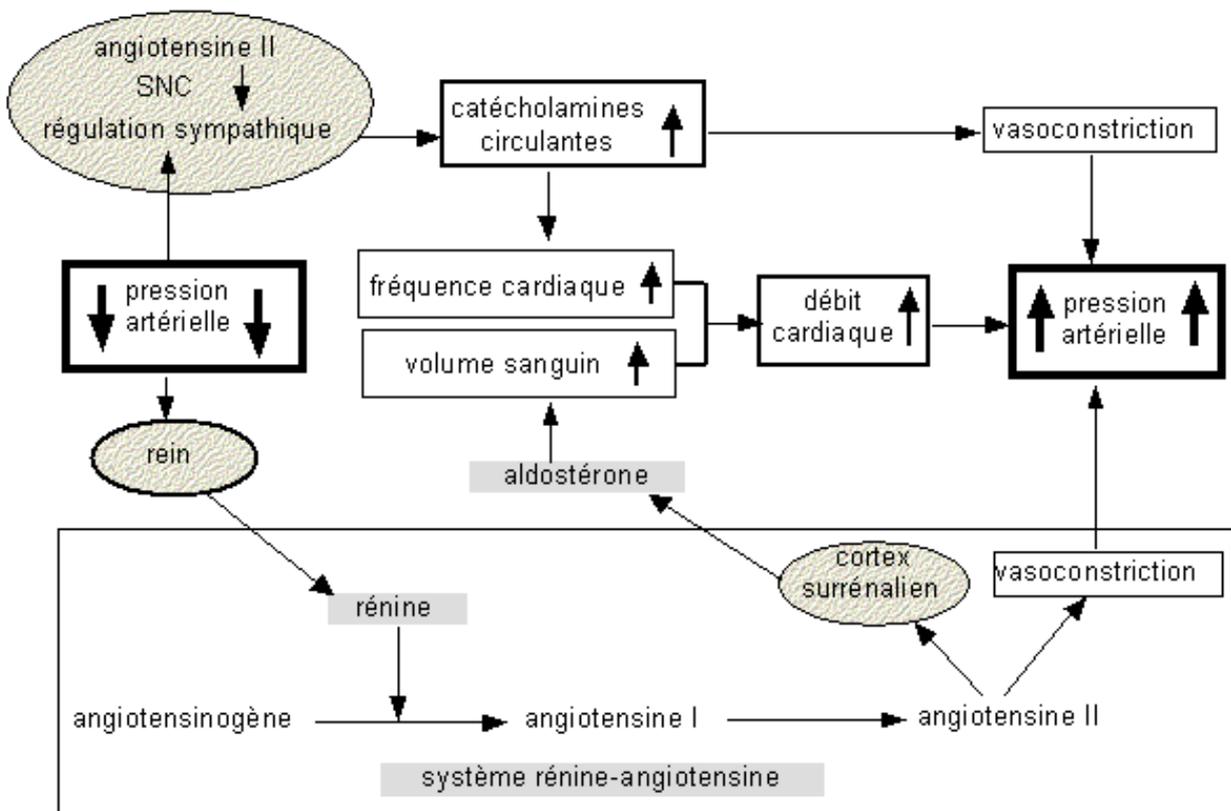


Figure 1: Mise en jeu de l'angiotensine II lors d'une chute de la pression artérielle d'après (Oudart 2005).

L'ensemble de ces actions est compris comme le résultat des effets de la stimulation du récepteur AT1 par l'angiotensine II.

1.3 Le SRA tissulaire

Il est ensuite apparu qu'à côté de l'activation systémique de ce système, l'ensemble des composants du SRA était présent à l'échelon tissulaire, où son activation était responsable de régulations autocrines et paracrines se superposant aux effets systémiques. L'angiotensine II stimule l'expression de molécules d'adhésion aux leucocytes, de cytokines inflammatoires et augmente le stress oxydant, lui-même responsable du déséquilibre de la balance endothéliale entre le monoxyde d'azote (NO) et les radicaux libres. Inversement, les cellules inflammatoires génèrent des enzymes telles que l'ECA, favorisant une augmentation de la production locale d'angiotensine II dans la paroi vasculaire, instituant un véritable cercle vicieux. L'angiotensine II agit aussi comme un facteur de croissance pour les cellules musculaires lisses vasculaires et elle induit la néoangiogenèse. La perfusion d'angiotensine II à des souris Apo E - / - entraîne une augmentation de l'athérosclérose (Iwai, Chen et al. 2005; Babamusta, Rateri et al. 2006). Chez ces mêmes souris, l'induction d'une hypertension artérielle (HTA) rénovasculaire (2 kidneys – 1 clip) entraîne une hyperréactivité à la norépinéphrine et diminue la relaxation endothélium dépendante (Arruda, Peotta et al. 2005). L'ensemble de ces propriétés va finalement contribuer à la formation, au développement et à la rupture des plaques d'athérome. L'angiotensine II est donc un médiateur essentiel dans les mécanismes physiopathologiques qui débutent avec un dysfonctionnement endothélial et peuvent éventuellement aller jusqu'à la rupture d'une plaque et la thrombose (Dzau 2001; Dzau, Bernstein et al. 2002). Cette vision simple, voire simpliste, du SRA, a été progressivement pondérée par la mise en évidence qu'à côté de l'angiotensine II, d'autres chaînes peptidiques plus courtes jouent un rôle effecteur dans ce système, et interagissent avec d'autres récepteurs que le seul AT1. Ces peptides sont l'heptapeptide qui est l'Ang II

dépourvue d'Asp1, appelé l'angiotensine III (Wright and Harding 1997; Vauquelin, Michotte et al. 2002), l'hexapeptide qui est l'Ang II dépourvue d'Asp1-Arg2, appelé l'Angiotensine IV (de Gasparo, Catt et al. 2000; Thomas and Mendelsohn 2003) (Wright and Harding 1994; Wright, Krebs et al. 1995; Albiston, Mustafa et al. 2003), et l'heptapeptide qui est formé de l'Ang II dépourvue de Phe8 appelé angiotensine (1-7) [Ang (1-7)] (Ferrario, Chappell et al. 1997; Santos, Campagnole-Santos et al. 2000; Ferrario 2003), (Figure 2).

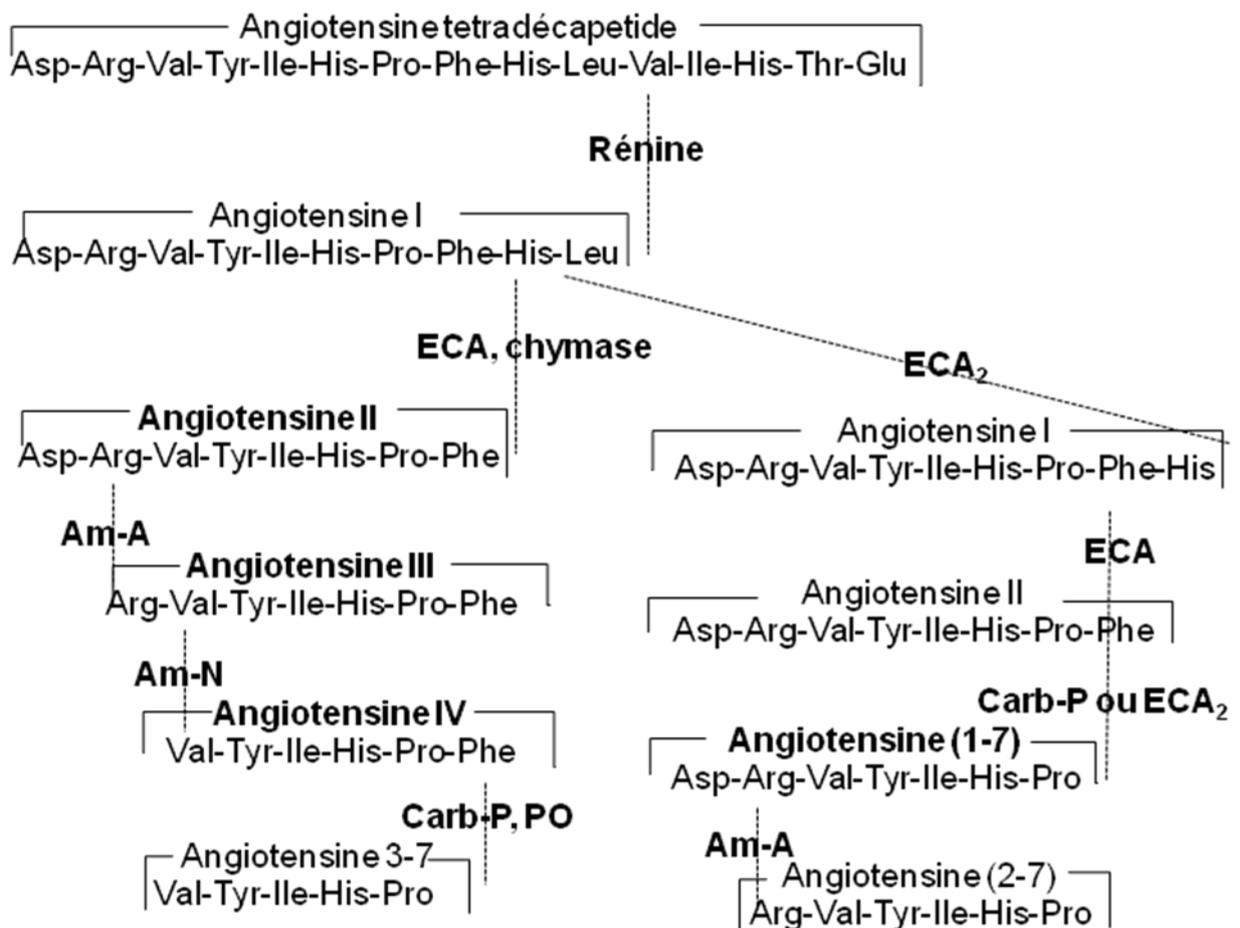


Figure 2 : Structures des peptides et enzymes impliquées dans la conversion d'angiotensinogène en peptides plus courts. Aminopeptidase (Am), carboxypeptidase P (Carb-P), propyl oligopeptidase (PO), enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), (D'après Wright, J. W. et coll. ; 2008).

1.4 Métabolisme des angiotensines, peptides hormonaux

1.4.1 L'angiotensinogène (Agt)

L'Agt est le substrat sur lequel la rénine exerce son activité. La rénine circulante le transforme en angiotensine I (Ang I), qui est un décapeptide inactif (Figure 3). Chez l'homme l'Agt est formé de 118 acides aminés, il est synthétisé essentiellement dans le foie, précisément au niveau des hépatocytes. Chez d'autres espèces il a des tailles différentes. Les niveaux d'Agt circulant sont augmentés par l'Ang II, les corticostéroïdes circulants, les oestrogènes et les hormones thyroïdiennes.

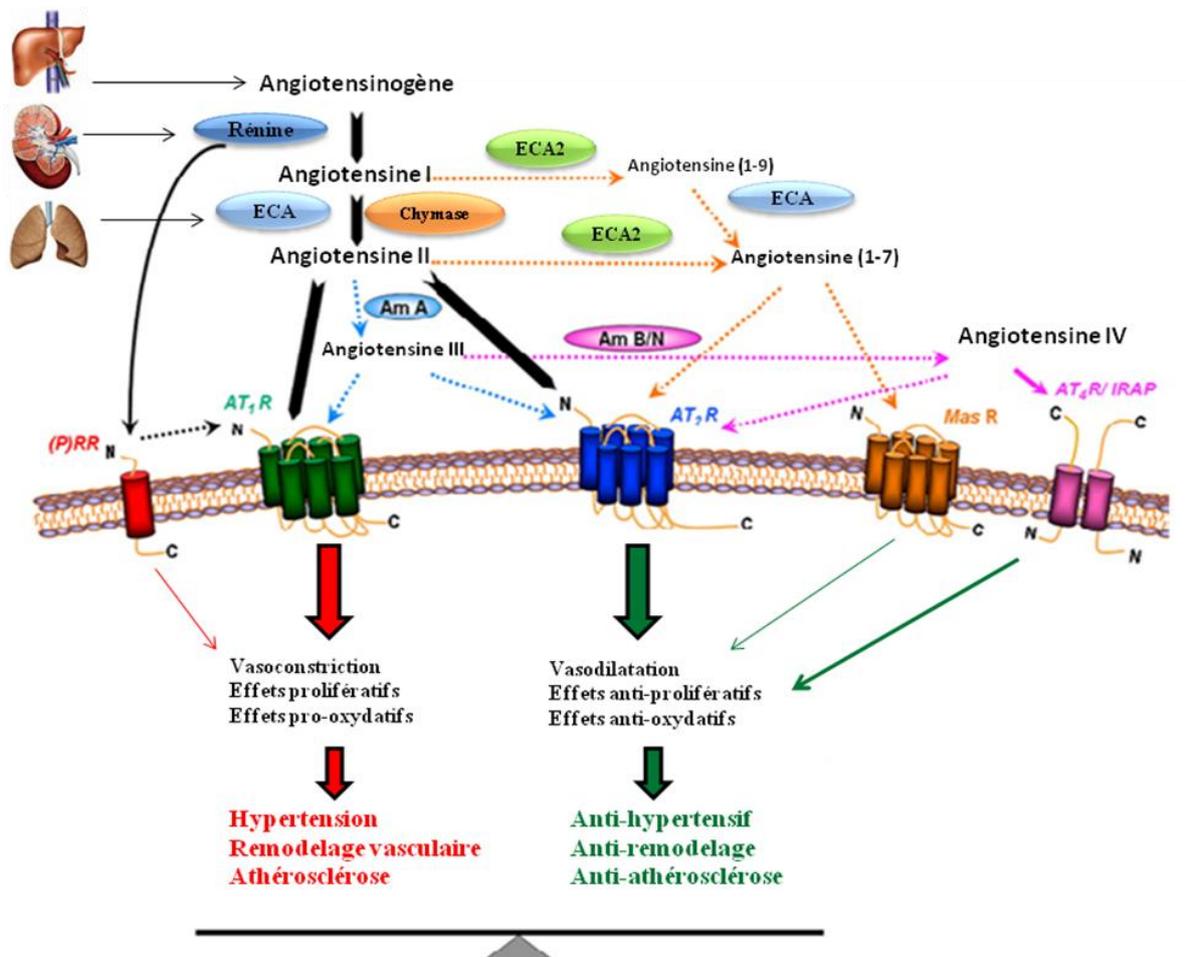


Figure 3: Schéma simplifié du métabolisme des angiotensines et de leurs effets physiologiques médiés par les récepteurs AT. (D'après Jones, E.S. et coll. ; 2008).

1.4.2 L'angiotensine II

Une métalloprotéase à zinc, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), transforme l'Angiotensine I en Angiotensine II (Ang II), qui est un octapeptide physiologiquement actif et un puissant vasoconstricteur. D'autres enzymes comme les chymases produites dans le cœur, constituent une voie parallèle de synthèse de l'Ang II, l'hormone peptidique la plus puissante du SRA. Elle a de nombreuses fonctions telles que la régulation de la PA, le tonus vasculaire et le contrôle de la rétention d'eau (Kim, Ohta et al. 1995). Elle influence aussi les fonctions endothéliales et stimule l'inflammation, la prolifération et le processus de thrombose (Schrader, Kulschewski et al. 2007). L'Ang II a initialement été décrite comme une hormone circulante qui régule la PA systémique et l'homéostasie des liquides et des électrolytes, puis a été reconnue comme un neuromodulateur cérébral qui induit la rétention d'eau et l'élévation de PA par stimulation du récepteur AT1 (Saavedra 2005).

1.4.3 L'angiotensine III

L'angiotensine (2-8) ou Ang III se forme rapidement à partir de l'Ang II via l'aminopeptidase A. L'Ang III est considérée comme l'analogue le moins puissant de l'Ang II sur le récepteur AT1 (de Gasparo, Catt et al. 2000). Il a été proposé que l'Ang III soit le médiateur principal de l'effet presseur central après sa formation à partir de l'Ang II (Wright, Tamura-Myers et al. 2003). Cependant cette idée a été contestée ces dernières années (Kokje, Wilson et al. 2007). Padia et ses collègues ont montré que l'Ang III évoque les effets natriurétiques chez le rat via le récepteur AT2 et que l'inhibition de l'aminopeptidase N (inhibe la transformation d'Ang III en Ang IV), potentialise l'excrétion du sodium (Padia, Howell et al. 2006; Padia, Kemp et al. 2007).

1.4.4 L'angiotensine (1-7), Ang (1-7)

Il y a eu un regain d'intérêt pour les actions de l'heptapeptide Ang (1-7), depuis la découverte de l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ECA2) qui est une métalloprotéase à zinc qui régule négativement le SRA, et la constatation que l'Ang (1-7) peut-être efficacement produite par cette voie supplémentaire. L'Ang (1-7) peut se former directement à partir de l'Ang I via l'aminopeptidase neutre. Alternativement l'ECA 2 peut cliver l'acide aminé C-terminal de l'Ang I ou de l'Ang II pour former l'Ang (1-9) ou l'Ang (1-7) respectivement. Ainsi l'ECA classique convertit l'Ang (1-9) le précurseur inactif de l'Ang (1-7) en Ang (1-7) (Jones, Vinh et al. 2008)

L'Ang (1-7) est responsable de nombreux effets centraux et périphériques, les plus importants étant la vasodilatation, l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, la libération de la vasopressine et l'homéostasie des fluides et des électrolytes (Santos, Campagnole-Santos et al. 2000). Administrée de façon prolongée, l'Ang (1-7) exerce des effets antiprolifératifs et anti-fibrotiques dans un modèle d'infarctus cardiaque chez le rat (Grobe, Mecca et al. 2006; Grobe, Mecca et al. 2007).

1.4.5 L'angiotensine IV

L'Ang IV se forme par le clivage de l'Ang III par l'aminopeptidase B ou N. Il est bien établi depuis la fin des années 1980 que l'Ang IV exerce des effets centraux dans l'apprentissage et la mémoire (Chai, Fernando et al. 2004), mais des données se sont accumulées mettant en évidence des effets vasculaires de l'angiotensine IV. Plusieurs études montrent que l'Ang IV induit la vasodilatation (Kramar, Harding et al. 1997; Chen, Patel et al. 2000), ainsi elle active la NO synthase endothéliale (eNOS) et induit la libération de NO (Hill-Kapturczak, Kapturczak et al. 1999). L'Ang IV entraîne une augmentation des flux sanguins cérébral et rénal (Kramar, Harding et al. 1997; Moeller, Lew et al. 1997; Coleman, Krebs et al. 1998;

Slinker, Wu et al. 1999), augmente la natriurèse (Handa, Krebs et al. 1998; Hamilton, Handa et al. 2001) suggérant un rôle de contre-régulation des effets de l'angiotensine II au sein du SRA. Cependant, dans un modèle d'inflation au ballon au niveau de l'artère carotide chez le lapin, son récepteur spécifique AT4 est surexprimé suggérant un rôle possible de l'Ang IV dans la réparation ou le remodelage vasculaire (Moeller, Clune et al. 1999). Esteban et coll ont démontré que l'Ang IV active le NF- κ B (nuclear factor-kappa B) et par la suite augmente l'expression de facteur pro-inflammatoire dans les cellules musculaires lisses vasculaires via le récepteur AT4 et indépendamment du récepteur AT1 et AT2 (Esteban, Ruperez et al. 2005). L'Ang IV augmente l'expression de l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène (PAI-1) dans les cellules endothéliales (Kerins, Hao et al. 1995; Mehta, Li et al. 2002) Ces deux dernières études suggèrent que l'Ang IV joue un rôle dans la progression de l'athérosclérose et l'hyperplasie intimale.

1.5 Les récepteurs du système rénine-angiotensine

1.5.1 Le récepteur de la prorénine

Le récepteur de la prorénine a été découvert dans les reins humains (Nguyen, Delarue et al. 2002), pas seulement dans le mésangium, la macula densa et les cellules tubulaires, mais aussi dans les podocytes (Ichihara, Kaneshiro et al. 2007). La prorénine comme la rénine se fixe sur le récepteur de la prorénine, cependant l'affinité de la prorénine sur son récepteur est beaucoup plus forte que celle de la rénine (Nabi, Kageshima et al. 2006). La prorénine agit comme un cofacteur de la rénine en augmentant son activité catalytique de clivage de l'angiotensinogène (Methot, Silversides et al. 1999; Prescott, Silversides et al. 2002). D'autre part ce récepteur assure le déclenchement des voies de signalisation intracellulaires indépendamment de l'Ang II. Des études ont démontré que son activation par la rénine ou par

la prorénine active la phosphorylation de tyrosines dans les cellules musculaires lisses artérielles (Sakoda, Ichihara et al. 2007), dans les cellules mésangiales glomérulaires et dans les cardiomyocytes (Nguyen, Delarue et al. 2002; Huang, Wongamorntham et al. 2006), et entraîne l'activation du transformig growth factor bêta1, sans activer la synthèse d'Ang II (Huang, Wongamorntham et al. 2006). Par sa localisation et par ses propriétés biologiques, le récepteur de la rénine pourrait ainsi jouer un rôle direct dans les atteintes tissulaires associées à une activation locale du SRA (Veniant, Menard et al. 1996; Moravski, Kelly et al. 2000).

1.5.2 Récepteurs des angiotensines

La diversité des effets physiologiques spécifiques engendrés par l'Ang II a suggéré l'existence de plusieurs types de récepteurs de l'Ang II (Peach 1981; Douglas 1987). L'existence de plusieurs types de récepteurs de l'Ang II a été confirmée par une approche pharmacologique utilisant différents antagonistes spécifiques des récepteurs de l'Ang II (Chiu, Herblin et al. 1989). Dans les cellules de mammifères, les effets de l'Ang II sont médiés par des liaisons de haute affinité pour au moins deux récepteurs qui appartiennent à la superfamille des récepteurs heptahélicoïdaux couplés aux protéines G, l'AT1 et l'AT2. Ces deux types de récepteurs ont été clonés et caractérisés pharmacologiquement (Murphy, Alexander et al. 1991; Sasaki, Yamano et al. 1991; Kambayashi, Bardhan et al. 1993; Mukoyama, Nakajima et al. 1993).

1.5.2.1 Le récepteur AT1

Le récepteur AT1 a été cloné il a vingt ans, avec succès (Murphy, Alexander et al. 1991; Inagami, Iwai et al. 1994). Le gène de ce récepteur chez l'homme est situé sur le chromosome 3. Le récepteur AT1 est ubiquitaire et on le trouve chez l'adulte dans les vaisseaux sanguins, le cœur, les reins, le cerveau, les glandes surrénales, le foie et les poumons. Dans le système vasculaire, les récepteurs AT1 sont exprimés à des niveaux élevés dans les cellules

musculaires lisses et des niveaux relativement faibles dans l'adventice et l'endothélium (Zhuo, Moeller et al. 1998; Allen, Zhuo et al. 2000). Les effets physiologiques classiques de l'Ang II tels que l'élévation de la pression artérielle, la vasoconstriction, l'augmentation de la contractilité cardiaque, la libération d'aldostérone par la glande surrénale, la facilitation de la libération de catécholamines par les terminaisons nerveuses, l'équilibre hydrosodé et l'absorption d'eau sont médiés par les récepteurs AT1 (Timmermans, Wong et al. 1993; Kim and Iwao 2000). Chez les rongeurs, mais pas chez l'homme, deux sous-types de récepteurs AT1 ont été identifiés, l'AT1A et l'AT1B. Ils sont homologues à 94% au niveau de la séquence des acides aminés et ont des propriétés pharmacologiques similaires (Iwai and Inagami 1992; Kim and Iwao 2000). Les gènes des récepteurs AT1A et AT1B chez le rat sont situés respectivement sur les chromosomes 17 et 2. Des études ont montré que l'AT1A est le sous-type dominant exprimé dans le foie, les reins, le système vasculaire, les poumons, les ovaires et le cœur, tandis que l'AT1B est exprimé à un taux élevé dans les glandes surrénales, l'hypophyse antérieure, et dans l'utérus (Curnow, Pascoe et al. 1992; Iwai and Inagami 1992; Kakar, Sellers et al. 1992; Sandberg, Ji et al. 1992).

La fixation de l'Ang II sur le récepteur AT1 active plusieurs voies de signalisation, tout d'abord le couplage avec une protéine G, conduisant à une augmentation de flux calcique intracellulaire (Sayeski, Ali et al. 1998; de Gasparo, Catt et al. 2000). L'activation du récepteur AT1 déclenche aussi des cascades de signalisations intracellulaires notamment via l'activation de voies des MAP-Kinases contribuant à l'expression des protéines de la prolifération et la croissance cellulaires.

1.5.2.2 Le récepteur AT2

Le récepteur AT2 est cloné et séquencé chez le rat, le gène du récepteur AT2 est localisé en un seul exemplaire sur le chromosome X. Il présente seulement 32-34% d'homologie avec le

récepteur AT1. Le récepteur AT2 contient 363 séquences d'acides aminés (40 KDa) dont 99 % des séquences sont communes entre le rat et la souris et 72% sont homologues à celles de l'homme. Les récepteurs AT2 sont fortement exprimés dans le tissu fœtal, cependant l'expression de ces récepteurs diminue rapidement après la naissance, ce qui suggère que le récepteur AT2 est principalement lié à la croissance et à la différenciation cellulaire (Yamada, Akishita et al. 1999). Chez l'adulte les récepteurs AT2 sont localisés dans le cœur, les reins, les glandes surrénales, le cerveau, l'utérus, le pancréas, la rétine et dans la rate (Viswanathan and Saavedra 1992; Leung, Chan et al. 1997; Nora, Munzenmaier et al. 1998; Allen, Zhuo et al. 1999; Wang, Millatt et al. 1999; Wheeler-Schilling, Kohler et al. 1999; Roulston, Lawrence et al. 2003). Dans le système vasculaire, les récepteurs AT2 prédominent dans l'adventice et sont détectables dans les médias (Zhuo, Moeller et al. 1998). Au cours de processus physiopathologiques une surexpression a été mise en évidence, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque, ou d'hypertension (Touyz and Schiffrin 2000). Les mécanismes de transduction sont différents de ceux qui sont associés au récepteur AT1, la première voie implique l'activation de la protéine sérine/thréonine phosphatase (PP2A), qui induit l'activation le flux des canaux potassiques K^+ vers l'intérieur de la cellule (Huang, Summers et al. 1996), ce qui provoque une hyperpolarisation de la membrane plasmatique. La deuxième voie est l'activation de MAP kinases phosphatases-1 (MKP-1) ce qui inactive ainsi les MAPK (ERK1 et ERK2), entraînant une déphosphorylation de Bcl2 (protéine anti apoptotique) et une activation de Bax (protéine pro apoptotique), favorisant l'apoptose (Lehtonen, Daviet et al. 1999). La capacité du récepteur AT2 d'activer des tyrosines et des sérine/thréonine phosphatases, suivant les lignées cellulaires étudiées, est compatible avec l'idée que le récepteur AT2 contre régule les effets prolifératifs et la croissance induites par les différentes protéine-kinases activées par la signalisation AT1 (Akishita, Ito et al. 1999)

Plusieurs études ont montré un lien entre l'activation de récepteur AT2 et des modifications du GMPc cellulaire. Dans les cellules endothéliales aortiques bovines, l'Ang II induit une augmentation du GMPc, médiée par AT2 et NO dépendante. Une augmentation de la libération de NO AT2 dépendante a, de la même façon, été observée dans des vaisseaux isolés perfusés (Seyedi, Xu et al. 1995; Thorup, Kornfeld et al. 1998). Il a aussi été rapporté que la stimulation AT2 entraîne in vivo, en plus d'une augmentation de la libération de NO, une stimulation de la libération de bradykinine endogène (Siragy, Jaffa et al. 1996).

Il semble ainsi parfaitement cohérent qu'un nombre croissant d'études aie rapporté un effet vasodilatateur de la stimulation AT2 dans de nombreux lits vasculaires (Haberl 1994; Arima, Endo et al. 1997; Endo, Arima et al. 1997; Matrougui, Loufrani et al. 1999; Widdop, Matrougui et al. 2002). L'angiotensine II entraîne une augmentation du flux mésentérique chez le rat médiée par le récepteur AT2, dépendante de l'endothélium et du NO (Matrougui, Loufrani et al. 1999; Matrougui, Eskildsen-Helmond et al. 2000). Le récepteur AT2 apparaît donc comme un bras interne de contre-régulation qui limite et balance les effets de la voie AT1. Les données suggérant que de la même façon, la stimulation du récepteur AT2 s'oppose aux effets trophiques de la stimulation AT1 sont beaucoup moins claires, et de nombreuses études proposent des conclusions contradictoires. Ces contradictions sont revues en détails par Widdop et coll. (2003), et suggèrent que les effets de la stimulation AT2 sont très dépendants du modèle étudié (Widdop, Jones et al. 2003). L'équilibre complexe entre AT1 et AT2 apparaît être dépendant de façon critique des conditions physiopathologiques associées.

1.5.2.3 Récepteur de l'angiotensine (1-7)

Avant d'identifier le récepteur spécifique de l'angiotensine (1-7), une forme modifiée de l'Ang (1-7) a été découverte c'est le D-ALa⁷- Ang (1-7). Ceci est un antagoniste sélectif du récepteur de l'Ang (1-7) supposé. Le D-ALa⁷- Ang (1-7) inhibe la vasodilatation systémique

et rénale induite par l'Ang (1-7) (Santos, Campagnole-Santos et al. 1994) Des études ultérieures ont identifié un site spécifique non AT1/AT2 de fixation de l'Ang (1-7) au niveau des cellules endothéliales aortiques bovines (Tallant, Lu et al. 1997) et au niveau de l'endothélium de l'artères coronaires (Ferrario, Chappell et al. 1997).

Ces sites sont sélectivement antagonisés par le D-ALa⁷- Ang (1-7). Cette découverte confirme l'augmentation du taux de NO par l'induction de l'Ang (1-7) dans les cellules endothéliales aortiques bovines, ainsi que le D-ALa⁷- Ang (1-7) inhibe la libération de NO (Heitsch, Brovkovych et al. 2001). Ainsi elle est en accord avec des études précédentes qui ont décrit que l'Ang (1-7) induit une vasodilatation à travers l'augmentation du taux de NO et de kinine (Brosnihan, Li et al. 1996). Il a été indiqué que l'Ang (1-7) en agissant sur ce récepteur couplé en protéine G (D-ALa⁷- Ang (1-7)) active l'oxyde nitrique synthétase (NOS) et la production de monoxyde d'azote à travers la voie AKT dépendante (Sampaio, Souza dos Santos et al. 2007). Ferrario CM et coll. (1988) sont les premiers qui ont montré les activités biologiques de l'Ang (1-7), (Ferrario, Santos et al. 1988). Dans les années ultérieures cette découverte a été confirmée par de nombreux travaux (Santos, Campagnole-Santos et al. 2000; Kucharewicz, Pawlak et al. 2002), et le récepteur putatif de l'Ang 1-7 a été identifié comme le récepteur couplé aux protéines G, Mas (Santos, Simoes e Silva et al. 2003). Les effets de l'Ang (1-7) s'opposent à ceux de l'Ang II, en effet l'Ang (1-7) stimule la sécrétion du monoxyde d'azote et les prostaglandines relaxantes (Brosnihan, Li et al. 1996). La stimulation de la sécrétion de NO par l'Ang (1-7) a été démontrée au niveau de l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses, ceux qui s'opposent à la vasoconstriction induit par l'Ang II (Ueda, Masumori-Maemoto et al. 2000). En plus il a ainsi été trouvé que l'Ang (1-7) s'oppose à la prolifération et au remodelage vasculaire dus à l'Ang II (Strawn, Ferrario et al. 1999). En résumé l'Ang (1-7) est une hormone qui régule négativement les effets presseurs et trophiques

de l'Ang II. La découverte d'un homologue de l'ECA, l'ECA2, qui régule négativement le SRA a considérablement étayé cette vision (Donoghue, Hsieh et al. 2000). Le couple ECA2 / angiotensine (1-7)/Mas apparaît comme un élément essentiel de la contre-régulation des actions du couple ECA / angiotensine II (Santos, Ferreira et al. 2008).

1.5.2.4 Récepteur de l'angiotensine IV

Un site de haute affinité de liaison pour l'Ang IV qui est distinct des récepteurs AT1 et AT2 a été découvert en 1992, et nommé plus tard le récepteur AT4. Ce récepteur est une protéine insensible au nucléotide guanine, ce qui suggère qu'il n'est pas couplé à une protéine G (de Gasparo, Catt et al. 2000). L'Ang II, l'Ang III, et l'antagoniste du récepteur AT1 (sartan) ont une faible affinité sur ce nouveau récepteur. Le récepteur AT4 a été trouvé dans divers tissus de mammifères, comme le cœur, le cerveau, les reins, les glandes surrénales et les vaisseaux sanguins (Wright, Krebs et al. 1995; de Gasparo, Catt et al. 2000; Wright, Yamamoto et al. 2008). Le récepteur AT4 a une masse moléculaire déterminée par électrophorèse sur gel SDS-polyacrilamide qui dépasse 100 kDa. La masse moléculaire de ce récepteur chez le bœuf est la même dans plusieurs tissus tels que le cœur, le thymus, les reins, la vessie, l'aorte, et l'hippocampe (Zhang, Hanesworth et al. 1999). Bernier et ses collègues ont trouvé une masse moléculaire similaire dans les cellules endothéliales aortiques bovines (Bernier, Servant et al. 1995; Bernier, Bellemare et al. 1998). L'incubation avec le GTPyS, un analogue non hydrolysable du GTP capable de découpler le récepteur de sa protéine G n'affecte pas la liaison de l'¹²⁵I-Ang IV à son récepteur. Ces résultats ont été montrés dans de nombreux tissus et chez différentes espèces comme le cœur du lapin (Hanesworth, Sardinia et al. 1993), le cerveau du cobaye (Miller-Wing, Hanesworth et al. 1993) et dans les cellules vasculaires musculaires lisses chez le rat (Hall, Hanesworth et al. 1993), suggérant un récepteur atypique, non couplé aux protéines G.

L'identification du récepteur AT4 comme étant l'Insulin Regulated Aminopeptidase (IRAP) a ouvert la voie à une meilleure compréhension du rôle du récepteur AT4 (Albiston, McDowall et al. 2001). IRAP, une métallopeptidase zinc-dépendante insérée dans la membrane, a été initialement identifiée dans les adipocytes où elle est localisée dans des vésicules qui contiennent le transporteur de glucose GLUT4 (Keller, Scott et al. 1995). Sous la stimulation de l'insuline ces vésicules sont redistribuées à la surface cellulaire où elles fusionnent à la membrane plasmique. Clonée chez le rat, IRAP est apparue être l'homologue de PLAP (Placental Leucine AminoPetidase PLAP) clonée chez l'homme.

L'IRAP est constituée de 3 domaines (Albiston, Peck et al. 2007) ; le premier est formé d'une séquence de 110 acides aminés et est situé dans la région intracellulaire, le deuxième est constitué de 22 acides aminés et est situé dans le segment transmembranaire hydrophobe, enfin le troisième est composé d'une séquence de 893 acides aminés située dans la région extracellulaire et contient le site catalytique de l'enzyme. IRAP n'a donc rien d'un récepteur classique et il n'existe à ce jour aucun élément suggérant qu'il puisse de façon directe être responsable de la transduction d'un signal. De nombreux peptides comme la vasopressine, l'ocytocine, la somatostatine, et la cholecystokinine-8 (Kovacs and De Wied 1994; Alescio-Lautier, Paban et al. 2000) sont substrat d'IRAP. L'Ang IV se fixe sur IRAP avec une haute affinité et masque le site enzymatique. L'hypothèse courante est donc que les effets physiologiques de l'Ang IV sont dus à l'inhibition de la dégradation de ces peptides, majorant ainsi leurs effets.

Dans le cerveau, les plus fortes densités du récepteur AT4 ont été localisées dans les aires associées aux fonctions cognitives et sensori-motrices. Le récepteur AT4/ IRAP a attiré une attention considérable ces dernières années en raison de son application potentielle comme cible thérapeutique pour le traitement des troubles cognitifs (Wright and Harding 2008;

Hallberg 2009). Un rôle facilitateur de la mémoire et des capacités d'apprentissage chez le rat est en effet connu depuis 1988 (Braszko, Kupryszewski et al. 1988).

Braszko et ses collègues étaient les premiers à signaler que les injections intracérébroventriculaires (icv) d'Ang II et d'Ang IV facilitent le comportement exploratoire chez les rats examinés par l'open-field test, améliorent le rappel des souvenirs dans un évitement passif conditionné, et l'apprentissage d'évitement actif conditionné (Braszko, Kupryszewski et al. 1988; Braszko, Wlasienko et al. 1991). L'amélioration des souvenirs par l'Ang IV est dose dépendante, et est inhibée par le Divalinal (Wright, Miller-Wing et al. 1993; Wright, Krebs et al. 1995). Dans ce contexte il a été montré dans le test de la piscine de Morris que l'administration icv de divalinal via une pompe osmotique pendant 6 jours diminue les capacités d'apprentissage des tâches chez les rats (Wright, Stublely et al. 1999). L'injection icv d'analogues de l'Ang IV résistants métaboliquement renforce la mémoire spatiale chez les animaux, par comparaison à ceux qui sont traités avec un liquide céphalorachidien artificiel ou avec un pentapeptide qui ne se fixe pas sur le récepteur AT4 (Stublely-Weatherly, Harding et al. 1996; Wright, Stublely et al. 1999). Le même effet de l'analogue de l'Ang IV (Nle¹-Ang IV) dans le renforcement de la mémoire et l'apprentissage a été observé chez des rats prétraités avec l'antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, la scopolamine (Pederson, Harding et al. 1998; Pederson, Krishnan et al. 2001).

Olson a rapporté que l'injection icv de l'antagoniste du récepteur nicotinique (mécamylamine) diminue les capacités cognitives chez les rats dans le test de la piscine de Morris, alors que la co-administration avec la Nle¹-Ang IV restaure ces capacités (Olson, Olson et al. 2004). Ces résultats suggèrent que l'amélioration de l'apprentissage induit par la Nle¹-Ang IV et qui est médiée par le récepteur AT4, est dépendante du système cholinergique cérébral.

Cette notion est supportée par l'observation que l'Ang IV et la leucine-valine-valine-hémorphine-7 (LVV-H7), un agoniste AT4, induisent la libération d'ACh dans des coupes d'hippocampe de rat d'une façon dose dépendante (Lee, Chai et al. 2001). Ces chercheurs ont aussi rapporté que l'Ang IV et le LVV-H7 renforcent l'apprentissage spatial chez les rats dans un test du labyrinthe circulaire (Lee, Albiston et al. 2004). Cet effet est d'autant plus remarquable que chaque rat a été testé 3 fois par jour pendant 10 jours d'entraînement, mais il n'a reçu qu'une seule injection d'Ang IV ou de LVV-H7 au premier jour du test, 5 min avant le début de l'entraînement. Le phénomène de la potentialisation à long terme (PLT) a été initialement décrit par Bliss et ses collègues dans des préparations de coupes d'hippocampe de lapin (Bliss and Gardner-Medwin 1973; Bliss and Lomo 1973). Les potentiels excitateurs postsynaptiques dans le gyrus denté peuvent être progressivement amplifiés par des brefs périodes de stimulation électrique. La PLT est maintenant considérée comme un mécanisme physiologique essentiel dans la mémorisation (Lynch and Peach 1991; Eichenbaum, Otto et al. 1992; Martinez and Derrick 1996). L'activation du récepteur AT4 par la Nle¹-Ang IV augmente significativement la LTP au niveau de l'hippocampe (Kramar, Armstrong et al. 2001). L'application d'un antagoniste du récepteur AT4 avant la téτανisation (trains de stimulation de forte intensité à haute fréquence) perturbe le maintien de phase de LTP. L'effet favorisant de la LTP induit par la Nle¹-Ang IV est indépendant du récepteur NMDA, et est lié à l'augmentation du flux de calcium vers le compartiment intracellulaire en induisant l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants (Davis, Kramar et al. 2006). Tous ces résultats suggèrent un rôle important du système Ang IV/AT4 dans les processus d'apprentissage et de la mémoire. Les agonistes des récepteurs de l'angiotensine IV émergent donc comme une nouvelle cible thérapeutique particulièrement attractive contre les démences, notamment la maladie d'Alzheimer, (Albiston, Pederson et al. 2004; Gard and Rusted 2004).

1.6 Le SRA tissulaire cérébral et vasculaire

Le système rénine–angiotensine tissulaire est présent dans de nombreux tissus tels que les vaisseaux, le cerveau, le cœur, le foie, le pancréas. Nous allons décrire la localisation du SRA dans le cerveau et au niveau de la paroi des vaisseaux.

1.6.1 Les principaux composants du SRA dans le cerveau

Tous les composants du SRA ont été identifiés dans le cerveau, ils sont exprimés dans le système nerveux central (SNC) indépendamment du système périphérique. Dans le SNC le SRA régule les fonctions cardiovasculaires, la régénération tissulaire et la mort cellulaire. L'intervention génétique ou pharmacologique dans le SRA cérébral entraîne une hypertension artérielle (HTA) neurogénique (Morimoto and Sigmund 2002; Yamazato, Yamazato et al. 2007). Plusieurs données montrent que les composants du SRA cérébral sont localisés dans des aires cérébrales spécifiques et même dans des cellules spécifiques.

La suractivation du SRA central est impliquée dans le développement de l'hypertension artérielle, ainsi qu'une élévation de taux de l'arginine vasopressine (AVP), hormone vasoconstrictrice, qui entraîne l'HTA chez les rats (Luft 2007). Les mêmes constatations ont été trouvées chez l'homme : des études cliniques montrent que l'augmentation du risque d'HTA est associé à une élévation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, l'AVP (Bankir, Perucca et al. 2007).

1.6.1.1 L'angiotensinogène

Les astrocytes sont les principales sources de l'angiotensinogène dans le SNC (Milsted, Barna et al. 1990). Il a été montré que l'Agt peut être produit par les neurones en cultures primaires (Thomas, Greenland et al. 1992). Plusieurs études montrent l'implication de l'Agt cérébral dans la régulation de la pression artérielle, l'homéostasie des électrolytes et l'hypertension. Par exemple jusqu'à la quatrième semaine avant l'induction de l'hypertension chez des rats

spontanés hypertensifs (SHR) il y avait une surexpression de l'Agt dans l'hypothalamus. Dans une autre étude il a été indiqué que l'ARNm de l'Agt est significativement augmenté dans l'hypothalamus de rats SHR par comparaison aux rats normotendus alors qu'il n'y avait pas de différence du taux d'expression de l'Agt entre les 2 groupes testés au niveau du foie (Yongue, Angulo et al. 1991). L'inhibition ou la suppression de l'expression de l'Agt chez les animaux hypertendus normalise la pression artérielle. Par exemple l'injection intracérébroventriculaire des oligonucléotides Agt-antisens réduit la pression artérielle chez les rats SHR.(Gyurko, Wielbo et al. 1993)

La présence de l'Agt dans différents sites du cerveau et ses fonctions mentionnées ci-dessus, suggèrent que son rôle ne serait peut-être pas limité à ces fonctions de régulation.

1.6.1.2 L'Ang II

Il a été montré que l'Ang II joue un rôle neurotrophique dans le système nerveux central à travers le récepteur AT1 (Culman, Baulmann et al. 2001). Bickerton et Buckley (1961) sont les premiers à démontrer que l'administration intracérébrale d'Ang II chez le chien entraîne une élévation de la PA et que cet effet est médié par le système nerveux sympathique (Bickerton 1961).

1.6.1.3 La rénine

La rénine est un élément essentiel du SRA. Elle catalyse l'étape limitante de la transformation de l'Agt en Ang I. L'activité de la rénine cérébrale a été tout d'abord signalée chez les chiens et les rats. Puis l'existence de la rénine dans le cerveau a été montrée par des nombreux chercheurs (Bader, Peters et al. 2001).

Malgré les rôles majeurs de l'Ang II dans la régulation cardiovasculaire à partir du SNC, il a été montré que la rénine est faiblement exprimée dans le cerveau (Bader and Ganten 2002).

En conséquence, ce résultat a mit le doute sur l'origine ou la source de l'Ang I et l'Ang II

dans le SNC. Cependant plusieurs études montrent que le SRA est actif dans le cerveau et qu'il a des fonctions physiologiques importantes. L'expression de GFP (Green fluorescence protéine) couplée au promoteur de la rénine a été utilisée comme un marqueur sensible pour localiser l'expression de la rénine; ainsi l'analyse du cerveau de la souris transgénique GFP a montré la présence de la rénine dans le centre cardiovasculaire cérébral (Lavoie, Cassell et al. 2004). Dans une autre étude, il a été montré que la rénine humaine est exprimée dans le cerveau de souris transgéniques en utilisant un promoteur spécifique. Le croisement de souris transgéniques qui ont un promoteur neuronal qui exprime la rénine humaine, avec d'autres qui ont d'autre promoteur qui exprime l'Agt a permis la mise en évidence d'une réponse dipsogène médiée par le récepteur AT1, bloquée par l'ablation du gène de l'Agt dans le cerveau, spécifiquement dans l'organe sub-fornical (SFO). Chez ces souris transgéniques il n'y a pas de changement du taux d'Ang II circulant, indiquant que la réponse est limitée au cerveau. Ces résultats suggèrent que l'activité du SRA peut se produire dans le cerveau, indépendamment des composants périphériques, afin de médier une réponse caractéristique du SFO (Sinnayah, Lazartigues et al. 2006; Sakai, Agassandian et al. 2007).

1.6.1.4 L'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'ECA est exprimée dans différentes régions du cerveau, incluant la zone qui régule la pression artérielle. Il a été montré par immuno-histochimie que l'ECA est présente dans les neurones dans différentes régions du cerveau. Des études en microscopie électronique montrent que l'ECA est localisée dans la membrane plasmique et co-localisée avec l'Ang II dans des vésicules neuronales (Pickel, Chan et al. 1986; Pickel and Chan 1995). L'interruption pharmacologique de l'ECA cérébrale montre un rôle actif du SRA cérébral. L'administration intracarotidienne d'un inhibiteur du SRA (Captopril ®) montre un rôle tonique de l'Ang II cérébrale médié par l'excitation du système nerveux sympathique rénal

(Wei and Felder 2002), tandis que l'altération de la fonction de l'ECA cérébrale peut causer des pathologies comme l'infarctus myocardique en accélérant l'hypertrophie cardiaque. Chez les rats l'induction de l'infarctus myocardique par la ligature de l'artère coronaire stimule l'expression de l'ECA au niveau du cœur, des reins et du cerveau. Dans le cerveau l'ECA est surexprimée dans les organes circumventriculaires et le noyau paraventriculaire (Tan, Wang et al. 2004).

Enfin le transfère génétique de l'ECA humaine dans l'hypothalamus de rat stimule l'activité sympathique, augmentant la rétention de Na^+ et réduisant le volume d'urine. Les rats qui ont une suractivité d'ECA présentent une pression artérielle élevée ainsi qu'une augmentation du niveau de vasopressine circulante où ce dernier est bloqué par une injection intracérébroventriculaire de l'inhibiteur de l'ECA (Nakamura, Moriguchi et al. 1999).

1.6.1.5 Les récepteurs des angiotensines

Le cerveau exprime les récepteurs AT1, AT2 et AT4 (McKinley, Albiston et al. 2003). Le récepteur AT1 de l'Ang II est exprimé dans le cerveau, chez l'adulte les majorités des aires du cerveau expriment le récepteur AT1 en médiant les effets centraux connus de l'Ang II, tels que la régulation de la pression artérielle, la balance hydrosodée, la fonction cardiovasculaire mais aussi la neuroplasticité (de Gasparo, Catt et al. 2000; Culman, Baulmann et al. 2001; McKinley, Albiston et al. 2003). Le récepteur AT2 est présent en faible densité dans le cerveau d'adulte, cependant il est surexprimé dans les conditions pathologiques (von Bohlen und Halbach and Albrecht 2006). Il a été montré que le récepteur AT2 est surexprimé après les accidents vasculaires cérébraux (Steckelings, Kaschina et al. 2005). Il est aussi exprimé dans les zones responsables de l'apprentissage et les fonctions motrices (Wright and Harding 1995; Zhu, Chimon et al. 2000). Unger et ses collègues ont montré que la stimulation de l'expression du récepteur AT2 peut induire la différenciation et la régénération neuronale

(Reinecke, Lucius et al. 2003). Ainsi il a été montré que le récepteur AT2 est une voie de survie pour les neurones en réponse à une ischémie cérébrale liée à des lésions neuronales (Li, Culman et al. 2005). Le récepteur AT4 est largement dispersé dans le cerveau du rat et de l'homme (McKinley, Albiston et al. 2003). Les plus fortes densités de sites AT4 sont situées dans les régions impliquées dans les fonctions cognitives et sensori-motrices. Spécifiquement ils sont importants au niveau des structures associées au système cholinergique (Moeller, Paxinos et al. 1996). Cela suggère que la potentialisation de la neurotransmission cholinergique peut rendre compte en partie du mécanisme par lequel le récepteur AT4 améliore la mémoire.

En résumé, il a été proposé que le système rénine-angiotensine cérébral induit les fonctions classique du SRA périphérique telles que la balance hydro-sodée, la régulation de la pression artérielle, la cyclicité des hormones de reproduction et le comportement sexuel. La découverte du récepteur AT4 et les nombreuses données concernant son rôle dans la plasticité neuronale, indiquent fortement que les angiotensines sont aussi impliquées dans la médiation du processus d'apprentissage et de la mémoire.

1.6.2 Localisation du système rénine-angiotensine dans les vaisseaux :

Du point de vue anatomique la mise en évidence de la synthèse ou de la présence des protéines du SRA dans les vaisseaux confirme l'existence du SRA vasculaire.

1.6.2.1 L'angiotensinogène

L'angiotensinogène (Agt) est le seul précurseur connu de l'Ang I et l'Ang II. L'ARNm et la protéine de l'Agt ont été trouvés dans les cellules musculaires lisses vasculaires, l'endothélium et dans les tissus adipeux péri-vasculaires (Morgan, Broughton Pipkin et al. 1996), (Figure 4).

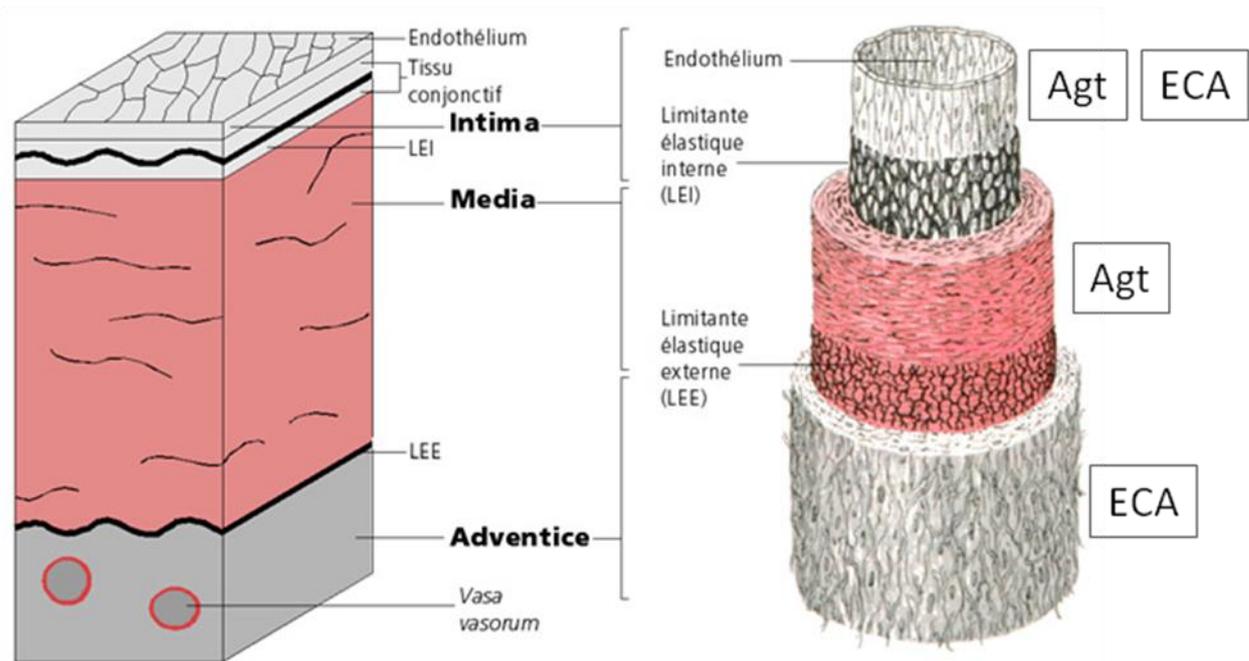


Figure 4 : Structures de la paroi vasculaire et localisations de deux composants protéiques du SRA, modifiée d'après Histologie humaine, (Stevens 1997).

1.6.2.2 La rénine

Dans les vaisseaux sanguins la transformation de l'Ang I en Ang II se passe dans les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales. La synthèse de la rénine dans le tissu vasculaire a été prouvée par une étude de culture de cellules endothéliales aortiques bovines incubées dans le plasma de mouton néphrectomisé (Lilly, Pratt et al. 1985). Malgré la mise en évidence de la production de la rénine dans le tissu vasculaire cette découverte est controversée. En effet il a été mis en évidence la captation de la rénine plasmatique par la paroi artérielle (Swales and Samani 1989). Touyz et Schiffrin pensent que la conversion d'Agt en Ang I dans la paroi artérielle est due à la captation de la rénine plasmatique (Touyz and Schiffrin 2000). D'autres études ont aidé à clarifier le SRA vasculaire. Elles suggèrent que la rénine n'est pas synthétisée dans les vaisseaux sanguins. Son ARNm n'a pas été détecté par RT-PCR avec 5 ng d'ARN aortique tandis que le signal de la rénine a été détecté avec 5

μg d'ARNm rénal, indiquant que la rénine vasculaire est captée par l'endothélium (Hilgers, Veelken et al. 2001). Chez le rat la perfusion de l'arrière train montre que l'Ang I est spontanément générée et que cette synthèse a été inhibée par une néphrectomie bilatérale. Cependant la perfusion de la rénine restaure la formation de l'Ang I tandis que la dénudation de l'endothélium ré-inhibe la synthèse de l'Ang I (Hilgers, Veelken et al. 2001). Tous ces résultats suggèrent fortement que l'endothélium génère de l'Ang II en captant la rénine circulante par les cellules endothéliales.

1.6.2.3 L'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'ARNm et la protéine de l'ECA ont été faciles à trouver dans l'endothélium et l'adventice (Danser 2003). En raison de leur forte vascularisation, les poumons sont la source essentielle productrice de l'ECA circulante. En effet au niveau de la perfusion d'un membre postérieur isolé chez le rat, environ 50% de l'Ang I est transformé en Ang II lors de son passage dans les vaisseaux sanguins, suggérant une forte activité de l'ECA vasculaire locale. La production de l'Ang II dans cette préparation a été supprimée par la perfusion de l'inhibiteur de l'ECA (Captopril ®). Ce qui montre un rôle fonctionnel du SRA vasculaire dans la production de l'Ang II.

1.6.2.4 Les récepteurs des angiotensines

Les récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine sont distribués d'une façon hétérogène dans les tissus humains et les vaisseaux (Kim and Iwao 2000). L'AT1 est fortement présent dans les cellules musculaires lisses et à des niveaux relativement faibles dans l'adventice et l'endothélium, tandis que l'AT2 est dominant dans les cellules endothéliales (Allen, Zhuo et al. 2000; de Gasparo, Catt et al. 2000). L'activation du récepteur AT1 est liée à la progression des lésions athérosclérotiques, l'inflammation et la rupture de la plaque d'athérome (Diet, Pratt et al. 1996; Schieffer, Schieffer et al. 2000). Ainsi l'inhibition du récepteur AT1 prévient

des effets vasoconstricteurs, athérosclérosiques, et pro-inflammatoire induit par l'Ang II. Au niveau de la résistance vasculaire l'épaisseur de la média est diminuée chez les patients traités avec l'inhibiteur du récepteur AT1 (Schiffrin, Park et al. 2002), ce qui diminue le risque de mort induit par les accidents cardiovasculaires (Kondo, Sone et al. 2003).

Le récepteur de l'Ang IV est présent dans le système vasculaire. Il a été mis en évidence la présence d'un site spécifique de fixation de l'Ang IV au niveau des cellules musculaires lisses aortiques bovines en culture (Hall, Hanesworth et al. 1993). Une étude sur l'artère pulmonaire isolée indique que l'Ang IV a un effet vasodilatateur, cet effet est inhibé par l'antagoniste du récepteur AT4, le divalinal. Tandis que cet effet persiste avec un inhibiteur spécifique de l'Ang II la saralazine, le losartan et le PD123319 (Patel, Martens et al. 1998). Tous ces résultats suggèrent que l'Ang IV a des fonctions physiologiques dans la régulation du tonus vasculaire.

1.6.2.5 L'Angiotensine II

L'Agt, la rénine et l'ECA sont réunis dans la paroi artérielle pour produire l'Ang II, cette dernière a une action principale: la contraction des cellules musculaires lisses. L'angiotensine II provoque plusieurs effets néfastes sur la paroi vasculaire par le biais du récepteur AT1: la vasoconstriction, la prolifération des cellules lisses musculaires, la génération de ROS et l'apoptose des cellules endothéliales (Wassmann, Wassmann et al. 2004; Ginnan, Guikema et al. 2008). La protection cardiovasculaire peut ainsi être obtenue soit en inhibant la synthèse de l'angiotensine II soit en bloquant la liaison de l'angiotensine II avec le récepteur AT1 (AT1R).

1.7 Le nouveau visage du SRA et les perspectives thérapeutiques

Si le développement des IEC et des sartans a de façon indéniable représenté une contribution importante à la prévention et au traitement des maladies cardio-vasculaires, le poids de la

morbi-mortalité qu'elles représentent impose de poursuivre des efforts actifs de recherche pour optimiser l'efficacité de ces traitements. Les données épidémiologiques montrent que dans les pays industrialisés on observe une augmentation progressive considérable de l'incidence du diabète de type 2. D'autre part, le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation préoccupante de l'incidence des démences. Tous types confondus (y compris la maladie d'Alzheimer à côté des démences de type vasculaire), ces démences sont de plus en plus comprises comme une conséquence des facteurs de risques vasculaires classiques, avec en premier lieu l'hypertension artérielle. Le cahier des charges des approches thérapeutiques innovantes à développer est donc d'optimiser la prévention cardiovasculaire en recherchant une efficacité particulière chez le sujet diabétique, et avec pour objectif l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral mais aussi le déclin cognitif.

Le nouveau visage du SRA qui apparaît comme un système complexe comprenant plusieurs bras de contre-régulation interne offre ainsi plusieurs cibles thérapeutiques nouvelles qui pourraient permettre de tendre vers ce but.

2 PHYSIOPATHOLOGIE DU TRAUMATISME CRANIEN

2.1 Classification biomécanique et neuropathologique des dommages

Les principaux mécanismes du traumatisme crânien comportent :

- Les lésions cérébrales focales, dues aux mécanismes de contact de coup ou de contre coup. Elles induisent une contusion cérébrale, des dommages tissulaires et peuvent s'accompagner d'hémorragie intracrânienne.
- Les lésions cérébrales diffuses, dues à la force d'accélération-décélération. Elles induisent des lésions axonales diffuses et/ou un œdème cérébral (Nathoo, Narotam et al. 2004)

La conséquence d'un traumatisme crânien est déterminée par 2 mécanismes :

Les lésions primaires sont des lésions directes générées au moment de l'impact. Les lésions secondaires (dommage non-mécanique) sont dues à des processus pathologiques initiés au moment de l'impact, elles sont caractérisées par une présentation clinique retardée. L'ischémie cérébrale et l'hypertension intracrânienne sont des lésions secondaires et, en termes de traitement, ces types de dommages sont sensibles aux interventions thérapeutiques.

2.2 Physiopathologie générale du traumatisme crânien

Les premières étapes de lésion cérébrale après un traumatisme crânien sont caractérisées par des lésions tissulaires directes et la dérégulation du métabolisme et du flux sanguin cérébral. L'ischémie cérébrale causée par le traumatisme conduit à l'accumulation d'acide lactique due à la glycolyse anaérobie, à l'augmentation de la perméabilité membranaire, et par la suite à la formation d'un œdème cérébral. Comme le métabolisme anaérobie est insuffisant pour fournir les besoins énergétiques cellulaires, l'ATP stocké s'épuise et la production d'énergie dépendante de pompes ioniques membranaires est en échec. La deuxième étape de la cascade physiopathologique est caractérisée par une dépolarisation membranaire terminale avec une libération excessive de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, aspartate). L'augmentation consécutive des flux Ca^{2+} et Na^{2+} vers le compartiment intracellulaire induit une augmentation du catabolisme cellulaire.

L'augmentation du taux de Ca^{2+} intracellulaire active la peroxydase des lipides, les protéases et les phospholipases qui à leur tour augmentent la concentration intracellulaire d'acides gras libres et de radicaux libres. Ces altérations entraînent l'activation des caspases et des endonucléases qui initient progressivement des changements structurels des membranes biologiques et de l'ADN nucléosomique (fragmentation de l'ADN et l'inhibition de sa

réparation). L'ensemble, de ces événements conduit à la dégradation membranaire des structures vasculaires et cellulaires et à la mort nécrotique ou programmée (apoptose) des cellules. L'ensemble de ces modifications est strictement superposable à celles observées au cours de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

2.3 La physiopathologie spécifique du traumatisme crânien (TC)

2.3.1 Le flux sanguin cérébral

Plusieurs études ont montré l'effet du traumatisme crânien sur le flux sanguin cérébral chez les animaux et chez les humains. En utilisant un gaz radioactif, le xénon (^{133}Xe), la détection de la scintillation du ^{133}Xe est calculée par tomographie. Les résultats de ces études montrent qu'une ischémie focale ou globale se produit souvent après le traumatisme crânien (Bouma, Muizelaar et al. 1992; Inoue, Shiozaki et al. 2005). Bien que le volume ischémique cérébral puisse être de moins de 10% en moyenne (Bouma, Muizelaar et al. 1992; Coles, Fryer et al. 2004) la présence d'ischémie cérébrale est associée aux déficits neurologiques graves qui peuvent atteindre l'état végétatif (Bouma, Muizelaar et al. 1992; Inoue, Shiozaki et al. 2005). La fréquente association entre l'hypoperfusion cérébrale et les déficits post-traumatiques suggère que le TC et l'accident vasculaire cérébral ischémique partage les mêmes mécanismes fondamentaux. Bien que cette hypothèse puisse être vraie dans une certaine mesure, des différences existent entre ces deux types d'accidents au niveau les lésions primaires. Par exemple le seuil critique du flux sanguin cérébral (FSC) pour déclencher des dommages importants chez les patients qui ont subi un TC est de 15 ml/100g/min alors qu'il est de l'ordre de 5 à 8,5 ml/100g/min chez les patients qui ont eu un AVC (Cunningham, Salvador et al. 2005). Bien que l'ischémie cérébrale conduit principalement au stress métabolique et aux perturbations ioniques, le traumatisme crânien expose le tissu cérébral aux forces de cisaillement avec des blessures structurelles consécutives des corps cellulaires des

neurones, des astrocytes et de la microglie et des dommages des cellules endothéliales micro vasculaires (DeWitt and Prough 2003; Rodriguez-Baeza, Reina-de la Torre et al. 2003). Les mécanismes par lesquels une ischémie post-traumatique se produit sont notamment des lésions morphologiques (par exemple la distorsion des vaisseaux) à la suite d'un déplacement mécanique, l'hypotension causée par l'échec d'auto-régulation (Rodriguez-Baeza, Reina-de la Torre et al. 2003), la disponibilité insuffisante de l'oxyde nitrique ou du neurotransmetteur cholinergique (Inoue, Shiozaki et al. 2005), et la potentialisation de la vasoconstriction induite par les prostaglandines.

Les patients traumatisés peuvent avoir une hyperperfusion cérébrale (>55 ml/100g/min) dans les stades précoces après le traumatisme. De même, l'hyperémie peut suivre immédiatement l'ischémie post-traumatique (Martin, Patwardhan et al. 1997). Cette pathologie semble être plus dommageable que l'ischémie car l'augmentation du flux sanguin cérébral exige une augmentation de la demande métabolique (Kelly, Martin et al. 1997). Il est important de noter que le diagnostic d'hypoperfusion ou d'hyperperfusion est valable uniquement après l'évaluation des mesures du FSC par rapport à la consommation cérébrale d'oxygène. L'ischémie ou l'hyperémie cérébrale se caractérisent le plus souvent par un déséquilibre entre la FSC et le métabolisme cérébral. Par exemple, le FSC bas avec un taux métabolique normal ou élevé représente une situation ischémique tandis qu'un FSC élevé avec un taux métabolique normal ou réduit représente une hyperémie cérébrale (Martin, Patwardhan et al. 1997). Cependant, un FSC bas avec un taux métabolique bas ou un FSC haut avec un taux métabolique élevé traduisent une harmonie entre le flux sanguin et le métabolisme, et ne reflètent pas nécessairement une situation délétère.

2.3.2 L'autorégulation cérébrovasculaire et la réactivité au CO₂

L'autorégulation cérébrovasculaire et la réactivité au CO₂ sont des mécanismes importants pour fournir un FSC adéquat à tout moment. Ils régulent la pression de perfusion cérébrale (PPC) et la pression intracrânienne (PIC) ; l'altération de la régulation de ces mécanismes induit l'augmentation du risque de lésions cérébrales secondaires.

Après le TC, l'autorégulation du FSC (c.à.d. constriction ou dilatation cérébrovasculaire en réponse à l'augmentation ou à la diminution de la PPC) est altérée ou inhibée chez la plupart des patients (Enevoldsen and Jensen 1978; Jaeger, Schuhmann et al. 2006).

L'altération de l'autorégulation du FSC peut être présente juste après le traumatisme ou elle peut se développer avec le temps, et elle peut être transitoire ou persistante, et semble indépendante de la sévérité du dommage initial. L'autorégulation vasoconstrictrice semble être plus résistante que l'autorégulation vasodilatatrice ce qui indique que les patients soient plus sensibles aux dommages dus à une baisse plutôt qu'à une hausse de la PPC (Inoue, Shiozaki et al. 2005).

Comparée à l'autorégulation du FSC, la réactivité cérébrovasculaire au CO₂ (c.-à-d. la constriction ou la dilatation cérébrovasculaire en réponse à l'hypo- ou à l'hypercapnie) semble être un phénomène plus puissant. Chez les patients présentant des dommages cérébraux graves et des déficits neurologiques importants, la réactivité de CO₂ est altérée directement après le traumatisme (Enevoldsen and Jensen 1978). Cependant, la réactivité au CO₂ reste intacte, intact, voire augmentée chez la plupart des autres patients, offrant alors ainsi une cible pour la gestion de la PIC dans les états d'hyperémies (Lee, Kelly et al. 2001).

2.3.3 Le vasospasme cérébral

Le vasospasme cérébral post-traumatique est un dommage secondaire important qui détermine l'état du patient (Oertel, Boscardin et al. 2005). Le vasospasme survient chez plus

d'un tiers des patients atteints de traumatisme crânien et il est l'indice de dommages cérébraux graves. Le profil temporel et l'étendue de l'hypoperfusion post-traumatique vasospasme-dépendante diffère du vasospasme survenant après une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale.

Son apparition varie entre 2 à 15 jours après le traumatisme. Les mécanismes par lesquels un vasospasme survient comprennent la dépolarisation chronique du muscle lisse vasculaire en raison de l'activité des canaux potassium (Sobey 2001) la libération d'endothéline avec une disponibilité réduite de NO (Zuccarello, Boccaletti et al. 1998), la réduction de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses vasculaires (Todo, Ohta et al. 1998), la potentialisation de la vasoconstriction (Armstead 2006) induite par les prostaglandines, et la formation de radicaux libres (Inoue, Shiozaki et al. 2005).

2.3.4 La dysfonction métabolique cérébrale

Le métabolisme cérébral (représenté par la consommation cérébrale d'oxygène et de glucose) et l'état énergétique cérébral (représenté par les concentrations tissulaires de phosphocréatine et d'adénosine triphosphate ou indirectement par le rapport de lactate/pyruvate) sont fréquemment réduits après le TC et sont présents avec une hétérogénéité temporelle et spatiale considérable (Cunningham, Salvador et al. 2005). Le degré de la baisse métabolique est lié à la sévérité des lésions primaires, et la réduction du métabolisme est proportionnelle aux séquelles post-traumatiques (Wu, Huang et al. 2004). La réduction du métabolisme cérébral est liée aux lésions immédiates (primaire), cette diminution conduit à un dysfonctionnement mitochondrial avec une réduction des taux respiratoires, de la production d'ATP, de la disponibilité de coenzyme nicotinique, ainsi qu'à une surcharge intra-mitochondriale de Ca^{2+} (Tavazzi, Signoretti et al. 2005). Cependant, l'utilisation de l'hyperoxie, dans le but de restaurer la réduction métabolique, produit des résultats contradictoires (Magnoni, Ghisoni et

al. 2003). Il est intéressant de noter que les diminutions de la demande métabolique cérébrale peuvent ou non être associées aux diminutions du FSC. Cette absence de liaison entre le FSC et le métabolisme est probablement due à l'augmentation de la disponibilité d'adénosine (Robertson, Bell et al. 2001).

L'hypermétabolisme du glucose peut se produire comme un événement pathophysiologique (Chen, Richards et al. 2004). Ceci est déclenché par les flux ioniques transmembranaires massifs avec une neuro-excitation consécutive qui ne sont pas proportionnés avec les augmentations (concomitantes) du FSC. Cette absence de liaison entre le FSC et le métabolisme favorise l'évolution des accidents ischémiques secondaires.

2.3.5 L'oxygénation cérébrale

Le TC est caractérisé par l'altération de la balance entre l'apport et la dépense d'oxygène cérébral ; la conséquence de cette dérégulation est souvent l'hypoxie. Les mesures de la pression d'oxygène (PO₂) cérébrale chez des patients qui ont subi un TC ont montré que le seuil critique de la PO₂ cérébrale est entre 15-10 mm de Hg, et qu'au dessous de ce seuil le risque d'infarctus du tissu cérébral est majeur. (Johnston, Steiner et al. 2005; Rose, Neill et al. 2006). La privation d'oxygène dans les tissus cérébraux avec les dommages secondaires consécutifs peuvent se produire même en présence d'une pression de perfusion cérébrale (PPC) ou d'une PIC normale. (Stiefel, Udoetuk et al. 2006). En conformité avec ceci, les protocoles cliniques intégrant le paramètre de la PO₂ dans le tissu cérébral dans une gestion des algorithmes guidés par la PIC ou la PPC ont ajouté une connaissance importante concernant l'interaction entre l'apport et la demande en oxygène, et ont montré une amélioration des états des patients qui ont subi un TC, en individualisant le traitement qui est basé sur l'oxygénation suffisante du tissu cérébral (Jaeger, Schuhmann et al. 2006; Leal-Noval, Rincon-Ferrari et al. 2006).

2.3.6 L'excitotoxicité et le stress oxydatif

Le TC est principalement et secondairement associé à une libération massive de d'acides aminés neurotransmetteurs excitateurs, en particulier le glutamate (Robertson, Bell et al. 2001). Cet excès de disponibilité du glutamate extracellulaire affecte les neurones et les astrocytes et induit une sur-stimulation des récepteurs ionotropes et métabotropes du glutamate avec des flux consécutifs de Ca^{2+} , Na^+ , et de K^+ (Yi and Hazell 2006). Bien que ces événements déclenchent les processus cataboliques, y compris la rupture de la barrière hémato-encéphalique, la tentative cellulaire pour restaurer les gradients ioniques par l'activité de la Na^+ / K^+ -ATPase augmente la demande métabolique, créant un cercle vicieux de découplage flux-métabolisme dans la cellule (Inoue, Shiozaki et al. 2005).

Le stress oxydatif est lié à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres d'oxygène et entités associées, y compris les superoxydes, le peroxyde d'hydrogène, l'oxyde nitrique, et le peroxyde nitrite) suite à un TC. La production excessive des espèces réactives de l'oxygène due à l'excitotoxicité et l'épuisement du système antioxydant endogène (par exemple la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase) conduit à la peroxydation des structures cellulaires et vasculaires, l'oxydation des protéines, le clivage d'ADN et l'inhibition du transport d'électrons de la chaîne mitochondriale (Chong, Li et al. 2005; Shao, Roberts et al. 2006). Bien que ces mécanismes soient suffisants pour contribuer à la mort cellulaire immédiate (nécrose), les processus inflammatoires et l'apoptose sont induits par le stress oxydant (Chong, Li et al. 2005). Là encore, les mécanismes évoqués sont tout à fait similaires à la cascade d'événements pathologiques induits au cours de l'AVC ischémique.

2.3.7 L'œdème cérébral

La formation d'œdème cérébral se produit fréquemment après le TC. La classification courante d'œdème cérébral est liée aux dommages structuraux causés par le déséquilibre d'eau et des solutés induit par les lésions primaires ou secondaires.

L'œdème cérébral vasogénique est provoqué par la rupture mécanique de la couche de cellules endothéliales (une structure essentielle de la barrière hémato-encéphalique) de vaisseaux sanguins cérébraux. La désintégration de la barrière hémato-encéphalique permet le transfert non contrôlé d'ions et de protéines à partir de vaisseaux sanguins vers les compartiments extracellulaires (milieux interstitiels) ce qui provoque l'accumulation d'eau. Anatomiquement, cette pathologie augmente le volume d'espace extracellulaire (Unterberg, Stover et al. 2004; Inoue, Shiozaki et al. 2005).

L'œdème cérébral cytotoxique est caractérisé par l'accumulation intracellulaire de l'eau dans les neurones, les astrocytes, et les cellules de la microglie indépendamment de l'intégrité ou non de la barrière hémato-encéphalique. Cette pathologie est provoquée par une augmentation de la perméabilité membranaire cellulaire pour les ions, de l'échec des pompes ioniques dus à la manque d'énergie, et la réabsorption cellulaire des solutés dissous osmotiquement actifs (Unterberg, Stover et al. 2004; Stiefel, Tomita et al. 2005) . Bien que l'œdème cytotoxique semble plus fréquent que l'œdème vasogénique chez les patients traumatisés, les deux entités sont liées à l'augmentation de la PIC et aux événements ischémiques secondaires (Marmarou, Fatouros et al. 2000; Marmarou, Signoretti et al. 2006).

2.3.8 La nécrose et l'apoptose

Deux types différents de la mort cellulaire peuvent se produire après le TC : la nécrose et l'apoptose. La nécrose se produit en réponse à des dommages tissulaires mécaniques ou ischémiques/hypoxiques graves avec une production excessive de neurotransmetteurs

excitateurs. Par conséquent, les phospholipases, les protéases, et les peroxydases autolysent les membranes cellulaires. Les cellules détruites résultantes de ces processus sont reconnues comme des antigènes et engendrent une réponse inflammatoire, laissant un tissu cicatrisé. Cependant, les neurones qui subissent l'apoptose sont morphologiquement intacts durant la période post-traumatique avec une production d'ATP afin de produire le potentiel membranaire. L'apoptose commence dans les heures ou les jours qui suivent les lésions primaires. La translocation membranaire de la phosphatidylsérine initie la désintégration progressive de la membrane ainsi que la lyse des membranes nucléaires, la condensation de la chromatine, et la fragmentation d'ADN. De même, de très petites particules provenant de matières condensées intracellulaires (corps apoptotiques) sont retirées de la cellule par des mécanismes d'exocytose. L'apoptose est un phénomène exigeant la production d'énergie (ATP) et dépendant d'un déséquilibre entre les protéines de nature pro-et anti-apoptotiques. L'activation des caspases, qui sont des protéases spécifiques, a été identifiée comme le médiateur le plus important de la mort cellulaire programmée (Eldadah and Faden 2000). La pertinence clinique de l'apoptose est liée à l'apparition tardive de la détérioration cellulaire, offrant potentiellement une occasion plus réaliste pour les interventions thérapeutiques (anti-apoptotique) (Nathoo, Narotam et al. 2004; Uzan, Erman et al. 2006). L'inhibition de l'apoptose neuronale représente là encore une cible thérapeutique commune au traumatisme crânien et à l'AVC ischémique.

3 LE DIABETE :

3.1 Rappel sur l'endothélium vasculaire :

L'endothélium est le plus grand organe endocrine du corps. Il est formé d'une seule couche de cellules aplaties et polarisées qui tapisse les vaisseaux sanguins. Depuis la découverte du

facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF) en 1980, l'endothélium n'est plus considéré comme une barrière passive entre la circulation sanguine et les cellules musculaires lisses. Il joue des rôles essentiels tels que la régulation du débit sanguin, et le maintien de l'homéostasie vasculaire. Les cellules endothéliales synthétisent des facteurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI₂), la bradykinine et les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium. D'autres facteurs sont vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 (ET-1) et le thromboxane-2 (TAX₂). La balance de l'activité entre la PGI₂ et le TAX₂ aide au maintien de l'homéostasie et de la fonction endothéliale. Dans les conditions physiologiques, l'endothélium inhibe la contraction vasculaire, l'adhésion des leucocytes, la croissance musculaire vasculaire et l'agrégation plaquettaire. Cependant ces réponses sont modifiées dans des circonstances pathologiques telles que l'ischémie-reperfusion, le traumatisme physique et le diabète.

3.2 Le diabète et le dysfonctionnement endothélial

Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par une hyperglycémie, cette maladie apparaît lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline (diabète de type 1, insulino-dépendant ou diabète juvénile) ou quand le corps n'utilise pas efficacement l'insuline produite (diabète de type 2, non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte). Le diabète de type 2 est souvent dû à l'excès de poids et l'inactivité physique. L'hyperglycémie chronique chez les sujets diabétiques favorise un dysfonctionnement des cellules endothéliales qui est une cause majeure dans le développement de la maladie vasculaire. Le traitement par l'insuline, les antidiabétiques oraux et les mesures hygiéno-diététiques (alimentation adaptée aux diabétiques, activité physique) peuvent retarder le développement de la micro-angiopathie. (1993) Cependant ces mesures sont insuffisantes pour retarder le développement de la macro-angiopathie (1998). Le diabète est souvent associé à la pathogénèse de la rétinopathie et la

néphropathie qui conduisent le plus souvent à la cécité ou à l'insuffisance rénale. La rétinopathie et la néphropathie sont les caractéristiques de la micro-angiopathie. La macro-angiopathie diabétique est une forme avancée de l'athérosclérose ; elle touche les vaisseaux coronaires et cérébraux, ce qui augmente le risque d'infarctus myocardique, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral et d'amputation. En effet les maladies coronariennes et celles des vaisseaux périphériques, sont les principales causes de la morbidité et la mortalité en cas de diabète.

Le diabète sucré chez l'homme et chez les animaux (modèles expérimentaux) est associé à l'altération de la fonction endothéliale (dysfonction endothéliale). Celle-ci est caractérisée par la perte de la capacité de l'endothélium à induire la vasodilatation (Busse and Fleming 1996; Harrison 1997). La dysfonction endothéliale peut être la cause de l'hypertension artérielle et l'athérosclérose. De nombreux facteurs tels que la synthèse des facteurs vasoconstricteurs, via les voies de la cyclooxygénase (Cox) (Marwali and Mehta 2006), la dérégulation du gène codant la NO synthase endothéliale (eNOS) (Lund, Faraci et al. 2000) et la diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, favorisent une synthèse excessive ou une diminution de la destruction des espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui est considérée comme l'une des causes principales de la dysfonction endothéliale dans le diabète.

3.3 Espèces réactives de l'oxygène, médiateurs des dommages vasculaires liés au diabète

Dans les circonstances normales, l'homéostasie vasculaire est maintenue par une balance anti-oxydants/pro-oxydants. Les espèces réactives de l'oxygène sont faiblement produites, l'activation de gènes «redox-sensibles» est strictement réglementée (Griendling, Sorescu et al. 2000). Cependant dans des conditions pathologiques, comme le diabète, cet équilibre est rompu, les gènes «redox-sensibles» sont activés ce qui induit une augmentation de la

production d'ERO, qui peut contribuer aux processus cellulaires impliqués dans les dommages vasculaires. (Madonna and De Caterina). Dans le diabète les principales sources de production d'ERO dans le système vasculaire comprennent l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la découplage d'eNOS, et la NAD(p)H oxydases. Cette dernière enzyme est sans doute une source majeure de la production d'ERO dans le diabète (Cave, Brewer et al. 2006). Dans l'endothélium vasculaire l'augmentation du stress oxydant peut être causée par des mécanismes associés à l'altération de la fonction endothéliale et impliquée dans la pathogénèse du diabète sucré. Il a ainsi été montré que la pathogénèse du développement du diabète est due à la diminution de la biodisponibilité de NO, ce qui induit une synthèse excessive ou une diminution de la destruction des ERO. Les ERO peuvent induire une inactivation des voies de signalisation entre le récepteur à l'insuline et l'apport de glucose cellulaire conduisant à la résistance à l'insuline dans le cas du diabète de type 2 ainsi elles peuvent causer des dommages au niveau des cellules productrices d'insuline. Le diabète accélère ces processus en augmentant la production endogène des ERO et en réduisant les défenses anti-oxydantes (Newsholme, Haber et al. 2007). L'hyperglycémie peut directement stimuler la génération des ERO puisque le glucose peut subir une auto-oxydation en formant l'OH[•] (Boulanger, Wautier et al. 2006). Il a été montré sur des prélèvements des anneaux aortiques de rats diabétiques que l'hyperglycémie stimule la production des ERO. Ainsi des études sur des cellules mésangiales de l'homme ou de rat, incubées en présence de fortes doses de glucose ont montré une augmentation de la peroxydation des lipides et la surexpression des nombreux gènes antioxydants. La peroxydation des lipides est suractivée si la voie thiol antioxydant est perturbée. L'augmentation de la peroxydation des lipides et la diminution de la défense antioxydante ont été prouvées chez les patients diabétiques de type 1 et 2 (Whiting, Kalansooriya et al. 2008; Hoeldtke, Bryner et al. 2009). Il a été proposé que les

fluctuations importantes de la glycémie dans le cas de diabète mal équilibré, plutôt que l'hyperglycémie elle-même, sont responsables de l'augmentation de stress oxydant (El-Osta, Brasacchio et al. 2008). On conclut, ces différents travaux indiquent que l'hyperglycémie augmente la production d'ERO via l'effet direct du glucose et des acides gras libres insaturés. Les ERO peuvent inhiber les trois principaux facteurs vasodilatateurs dérivés de l'endothélium, à savoir le NO, la PGI₂ et l'EDHF. L'O₂⁻ peut réagir avec le NO en produisant le peroxy-nitrite (OONO⁻), ce qui diminue la biodisponibilité du NO et augmente le stress oxydant entraînant la dysfonction endothéliale et induisant des dommages vasculaires. Les ERO inhibent la guanylate cyclase soluble (GCs) qui est la principale cible du NO, ce qui rend ce puissant agent vasodilatateur inactif et induit la vasoconstriction vasculaire.

L'Ang II est un puissant stimulateur de la production de NAD(P)H oxydase O₂⁻ dans le système vasculaire (Chalupsky and Cai 2005; Doughan, Harrison et al. 2008). Plusieurs mécanismes rendent compte des effets délétères de l'Ang II, notamment le dysfonctionnement endothélial, l'activation de la NAD(P) H oxydase, et un découplage de l'eNOS après l'activation de NAD(P)H oxydase (Doughan, Harrison et al. 2008). L'Ang II via le récepteur AT1 inhibe les actions de l'insuline sur les vaisseaux sanguins (Wei, Whaley-Connell et al. 2007). L'inhibition du récepteur AT1 diminue la progression de la complication du diabète, tels que la néphropathie, la rétinopathie et l'athérosclérose. L'étude HOPE a montré que le Ramipril réduit considérablement les complications cardiovasculaires et empêche la néphropathie chez les patients diabétiques (Stubanus, Endemann et al. 2000).

3.4 Système rénine-angiotensine et dysfonctionnement endothélial :

Le développement des modèles génétiques et l'évolution des outils pharmacologiques ont permis de comprendre les mécanismes d'action des composants du SRA dans le développement des maladies cardiovasculaires dont la première étape est le

dysfonctionnement endothélial qui induit une athérombose. Cette dernière est la conséquence de divers processus tels que la réduction la production du NO et de la prostacycline (PGI₂) qui induit une adhérence anormale des plaquettes sur l'endothélium lésé et déclenche ainsi le phénomène de coagulation. Ces mécanismes altèrent la relaxation du vaisseau sanguin et favorisent sa vasoconstriction entraînant une coagulopathie.

L'inhibition du SRA a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des maladies cardiovasculaires. De nombreuses études ont mis en évidence l'implication du SRA dans la progression de l'insuffisance rénale chronique (Ripley 2009), dans l'insuffisance cardiaque (Gradman and Papademetriou 2009), dans l'aggravation des lésions athérosclérotiques, (Zhuo and Li 2007) dans la fibrose artérielle ainsi que dans le processus inflammatoire (Yung, Wong et al. ; Healey, Baranchuk et al. 2005; Dai, Zhang et al. 2007; Agirbasli, Cincin et al. 2008). Il a été montré récemment que le traitement avec le Telmisartan confère une amélioration de la fonction endothéliale de l'artère rénale des sujets diabétiques de type 2 (Schmieder, Bakris et al.).

4 OBJECTIFS

4.1 Rationnel

A coté de ces effets sur la cognition, l'angiotensine IV cérébrale apparaît avoir des effets protecteurs vis à vis de l'ischémie cérébrale. Haberl a évalué les effets de l'Ang II sur les artéριοles cérébrales chez les rats anesthésiés préparés avec une fenêtre fermée crânienne, et a montré que l'Ang II induit une vasodilatation des artères cérébrales (Haberl, Anneser et al. 1990). Ces chercheurs ont également utilisé cette technique de fenêtre fermée crânienne chez le lapin et ils ont noté que l'application de la rénine à la surface du cerveau induit une vasodilatation des artéριοles cérébrales en quelques minutes, et une augmentation du flux sanguin qui est maximal 50 min après l'application (Haberl, Decker-Hermann et al. 1996). Ces effets vasodilatateurs de l'Ang II étaient inhibés par l'injection intraveineuse ou cérébrale de captopril, suggérant clairement le rôle d'un peptide du SRA, mais sans identifier lequel.

La gerbille possède un polygone de Willis incomplet ce qui permet d'obtenir une ischémie ipsilatérale cérébrale focale en ligaturant l'artère carotidienne unilatérale. Le taux de mortalité est d'environ 50%, 48 h après la chirurgie. Il a été montré que l'infusion d'Ang II réduit ce taux à 15 % (Fernandez, Spencer et al. 1986). Tandis que le traitement avec le losartan ou le candésartan ne modifie pas le pourcentage de survivants, l'énalapril ou le lisinopril réduisent le taux de survivants à environ 18-25 % (Dalmay, Mazouz et al. 2001) suggérant un effet protecteur d'une angiotensine. Ces effets protecteurs de l'Ang II semblent être médiés par le récepteur AT2 (Kagiyama, Kagiyama et al. 2003; Li, Culman et al. 2005), et un nombre conséquent de publications concordantes ont établi que l'administration d'un sartan confère une protection dans différents modèles d'ischémie cérébrale aigüe chez le rat, la souris et la gerbille, en stimulant une voie protectrice AT2 dépendante. L'occlusion permanente de l'artère carotidienne moyenne chez des souris déficientes de récepteur AT2 aggrave les

lésions cérébrales par comparaison avec les souris contrôles (Iwai, Liu et al. 2004). Le prétraitement pendant 10 jours avec l'inhibiteur du récepteur AT1 (valsartan) réduit l'aire de la lésion induite par l'ischémie. Cet effet protecteur est moins important, mais néanmoins présent chez la souris déficiente en récepteur AT2 par comparaison à la souris contrôle (Iwai, Liu et al. 2004). Cette observation suggère qu'à côté du récepteur AT2, un récepteur additionnel peut être impliqué dans la médiation de cet effet neuroprotecteur. Il a été montré que l'infusion d'Ang IV dans l'artère carotidienne interne entraîne une augmentation dose-dépendante du flux sanguin cérébral, sans modifier significativement la pression artérielle systémique (Kramar, Harding et al. 1997). Cet effet est inhibé par le divalinal mais pas par le prétraitement avec les antagonistes des récepteurs AT1 et AT2. De plus, il a été montré que l'infusion d'Ang IV restaure le flux sanguin cérébral suite à une hémorragie sous arachnoïdienne (Naveri, Stromberg et al. 1994).

Dans le laboratoire, Dalmay a rapporté que l'injection sous-cutanée d'Ang IV chez la gerbille prétraitée avec le candésartan dans un modèle de ligature unilatérale de l'artère carotidienne a diminué légèrement la mortalité au jour 3 après la chirurgie, alors qu'elle diminue significativement la mortalité induite par le prétraitement avec le lisonopril (Dalmay, Mazouz et al. 2001). Ces résultats supportent l'hypothèse que l'activation du récepteur AT4 contribue à la cérébroprotection. Dans un modèle d'accident vasculaire cérébral ischémique embolique chez les rats par injection de microsphères calibrées, l'injection intracarotidienne d'Ang IV augmente de façon dose-dépendante la survie, et réduit le déficit neurologique et la taille de l'infarctus cérébral 24 heures après la chirurgie (Faure, Chapot et al. 2006). Le prétraitement avec le divalinal ou avec un inhibiteur de la synthèse d'oxyde nitrique, le L-NAME abolissent tous les deux complètement l'effet protecteur de l'Ang IV. Des artériographies cérébrales séquentielles mettent en évidence que l'Ang IV induit une redistribution du flux sanguin vers

les aires ischémisées en quelques minutes. Ainsi l'Ang IV joue un rôle cérébroprotecteur contre l'ischémie cérébrale aiguë en recrutant un mécanisme hémodynamique intracérébral NO-dépendant médié par les récepteurs AT4. Afin d'évaluer si la stimulation de l'angiotensine IV endogène induite par le blocage AT1 est suffisante pour recruter la cérébroprotection mise en évidence avec des doses pharmacologiques du peptide administré directement dans la circulation carotidienne, les effets d'un prétraitement par le candésartan et le lisinopril ont été comparés dans le modèle de l'AVC embolique par injection de microsphères chez le rat. Un prétraitement par le lisinopril 24 h avant l'AVC aggrave significativement le pronostic (mortalité, score neurologique et taille de l'infarctus) alors qu'un prétraitement de 24h par le candésartan abaissant la pression artérielle au même niveau n'a pas d'effet délétère. Un prétraitement de 5 jours par le candésartan à l'inverse confère une cérébroprotection significative, abolie par le divalinal, et significativement atténuée par l'antagoniste AT2 PD123319. Enfin, l'administration d'Ang IV annule totalement l'effet délétère du prétraitement par le lisinopril (Faure, Bureau et al. 2008). Cette étude confirmait donc que les effets protecteurs du blocage AT1 au cours de l'ischémie cérébrale reposent sur le recrutement de mécanismes protecteurs liés à la stimulation du récepteur AT2 par l'Ang II et celle du récepteur AT4 par l'Ang IV. La mise en évidence d'un effet protecteur vis-à-vis de l'ischémie cérébrale par la voie Ang IV/AT4 ne reposait à ce jour que sur ces travaux conduits dans le laboratoire. Une étude conduite en Australie et à paraître dans le *Journal of Neurotrauma* (Pham V, Albiston A, in press) vient de confirmer sans équivoque ces conclusions. L'induction d'un AVC par la technique de l'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne a été réalisée chez des souris KO pour IRAP. Les souris KO sont protégées des conséquences de l'ischémie et présentent des déficits neurologiques atténués et une taille d'infarctus diminuée à 24 heures. Cet effet protecteur s'accompagne d'une

augmentation compensatrice du flux sanguin cérébral pendant l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Ces résultats confirment donc pleinement la conclusion d'un effet protecteur de l'Ang IV induit par l'inhibition d'IRAP.

L'augmentation du flux sanguin en réponse à l'Ang IV n'est pas restreinte au lit vasculaire cérébral, et une réponse vasodilatatrice à l'Ang IV est bien documentée (Patel, Martens et al. 1998; Hill-Kapturczak, Kapturczak et al. 1999; Chen, Patel et al. 2000). Ces observations invitent à considérer que la voie AT4 contribue avec le récepteur AT2 et le récepteur Mas aux voies de contre-régulation internes du SRA. Toutefois, le fait que l'administration aiguë d'Ang IV induise un effet opposé à celui, vasoconstricteur, de l'Ang II n'implique pas nécessairement que l'Ang IV s'oppose aussi aux effets trophiques de la stimulation du SRA tissulaire. L'observation rapportée par Vinh et coll que l'administration chronique d'Ang IV restaure complètement la fonction endothéliale chez la souris ApoE^{-/-} soumise à un régime riche en cholestérol constitue donc une avancée très importante avec des conséquences potentielles dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques de prévention des maladies cardiovasculaires.

4.2 OBJECTIFS

L'ensemble de mon travail s'inscrit donc dans la perspective générale d'identifier plus avant les potentiels thérapeutiques de l'inhibition d'IRAP. Deux objectifs distincts ont été retenus :

1- Evaluer si les propriétés cérébroprotectrices de l'Ang IV établies dans l'AVC ischémique offrent une voie thérapeutique potentielle pour limiter les séquelles du traumatisme crânien modéré.

2- Confirmer dans un modèle expérimental différent que le voie Ang IV/AT4 (IRAP) offre des perspectives d'antagonisme des effets délétères cardiovasculaires de l'angiotensine II.

5 MATERIEL ET METHODES

PREMIERE ETUDE.

Le modèle de traumatisme crânien par « impact-accélération

L'impacteur est constitué d'un tube vertical en plastique de 14 mm de diamètre attaché au mur et d'un système de fil métallique et de poulie permettant à un cylindre métallique (11 mm de diamètre, 48,5 cm de long, pesant 430 g) de tomber d'une hauteur de 1,9 m (Figure 5).

Les animaux sont intubés à l'aide d'un cathéter (TERUMO 14 G, 2×45 mm). La ventilation et l'anesthésie (5% isoflurane, 95% air) sont alors maintenues par un respirateur (®SAR-830, BIOSEB). Ensuite une pièce métallique de 2 mm d'épaisseur et de 10 mm de diamètre est fixée (colle cyanoacrylate) entre les sutures coronales et lambdoïdes. Puis les animaux sont placés sur un matelas mousse avant de subir le traumatisme crânien. L'impact est réalisé sur le sommet du crâne au centre de la pièce en laissant tomber un poids d'une hauteur prédéterminée, selon la technique décrite par Marmarou (Marmarou, Foda et al. 1994)

Après l'impact la pièce est enlevée et la plaie est suturée. L'anesthésie est arrêtée au bout de 5 minutes, mais la ventilation (100% d'air) est maintenue jusqu'au réveil de l'animal.

La hauteur de chute, a été déterminée à 1.9 m à la suite d'une série d'expériences préliminaires. Pour une hauteur de 2 m, nous avons observé une mortalité massive immédiate de la quasi-totalité des animaux, alors qu'avec une hauteur de chute de 1,8 m, la majorité des animaux ne présentait aucun déficit objectivable.

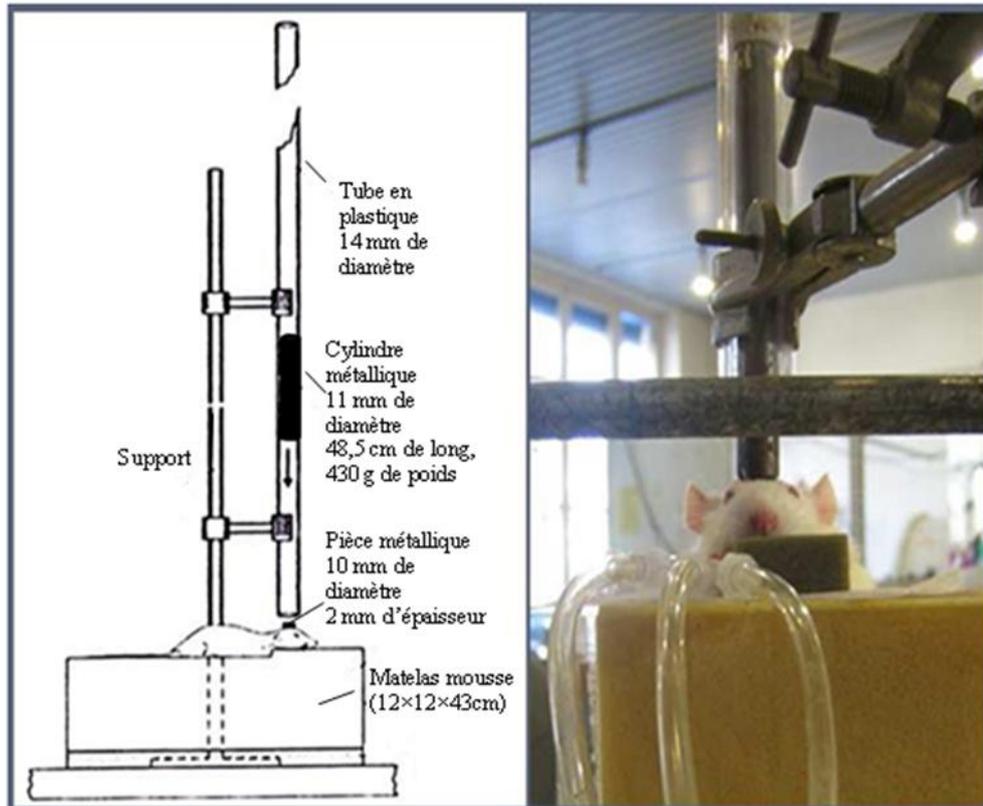


Figure 5: Dispositif de réalisation du traumatisme crânien selon le modèle « impact-accelération » de Marmarou.

Test du scotch

Un morceau de papier adhésif (Plasto) de 1,2 cm de largeur est appliqué successivement sur chaque patte au niveau de la région distale du radius (Figure 6). On chronomètre le temps pendant lequel le rat essaye d'enlever le papier adhésif. On réalise 5 essais de 30 secondes chacun par jour et pour chaque patte (Komotar, Kim et al. 2007). Tous les animaux sont évalués au jour (J-1) avant le traumatisme, puis à différents jours après le traumatisme.



Figure 6 : Photographie d'un rat montrant le positionnement du papier adhésif d'après (Komotar, Kim et al. 2007).

Test de marche sur une poutre

Ce test permet l'évaluation des performances sensori-motrices des animaux. La poutre est de 2 m de long et 3 cm de large. Elle est fixée à 80 cm du sol. L'aire de départ est composée d'une plate-forme de 30 cm de coté surplombée d'une lampe de 50W produisant une lumière aversive. L'aire d'arrivée se compose d'une boîte noire de 30 cm de coté pouvant accueillir le rat, lui permettant ainsi de se cacher de la lumière (Figure 7).

Les animaux ont subis un entraînement avant le traumatisme (donné de base) et ils sont testés à différents jours après le traumatisme. Les performances des animaux sont évaluées grâce à une échelle de score empruntée à Korenova et coll. (Korenova, Zilka et al. 2009).

Les scores de latence (temps mis à traverser la poutre) et de fautes au niveau de la coordination motrice (patte dans le vide, chute) correspondent aux moyennes mesurées sur trois essais consécutifs. Un score total de 0 indique une grande facilité dans l'exécution de la tâche alors qu'un score de 10 signifie que l'animal est incapable de l'accomplir. On réalise 3 essais par jour, tous les animaux sont testés avant le traumatisme (donné de base) puis à différents jours après le traumatisme.

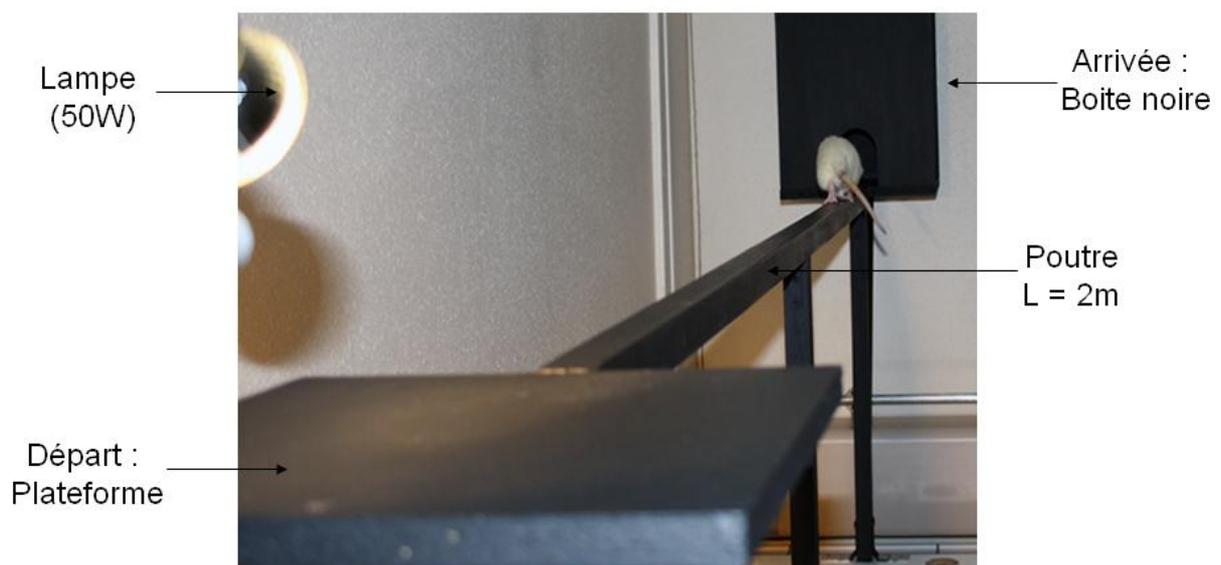


Figure 7: Photographie du dispositif utilisé pour le test de marche sur une poutre.

Test de reconnaissance d'objet

Il a pour but d'évaluer la mémoire à court terme (Ennaceur and Delacour 1988). Ce test consiste à mettre l'animal dans un espace calibré (80-80-40 cm) en présence de deux objets identiques puis différents et d'observer son comportement (Figure 8). Tout d'abord on place l'animal seul dans l'espace pour qu'il s'habitue à ce nouvel environnement pendant 5 min. Ensuite l'animal est exposé à 2 objets identiques F1 et F2 (Duplo) pendant 5 minutes. Après 5 minutes de repos (le rat étant remis dans sa cage), l'un des deux objets identiques (F1 ou F2) est remplacé par un nouvel objet (N) qui a une couleur et une forme différentes. On chronomètre alors le temps passé par le rat à explorer chaque objet: sentir ou toucher l'objet avec le museau. Le ratio de temps passé à explorer le nouvel objet sur le temps passé à explorer l'objet familier est un indice de la mémoire à court terme (N/F). Ce test est réalisé le 15ème jour après le traumatisme.

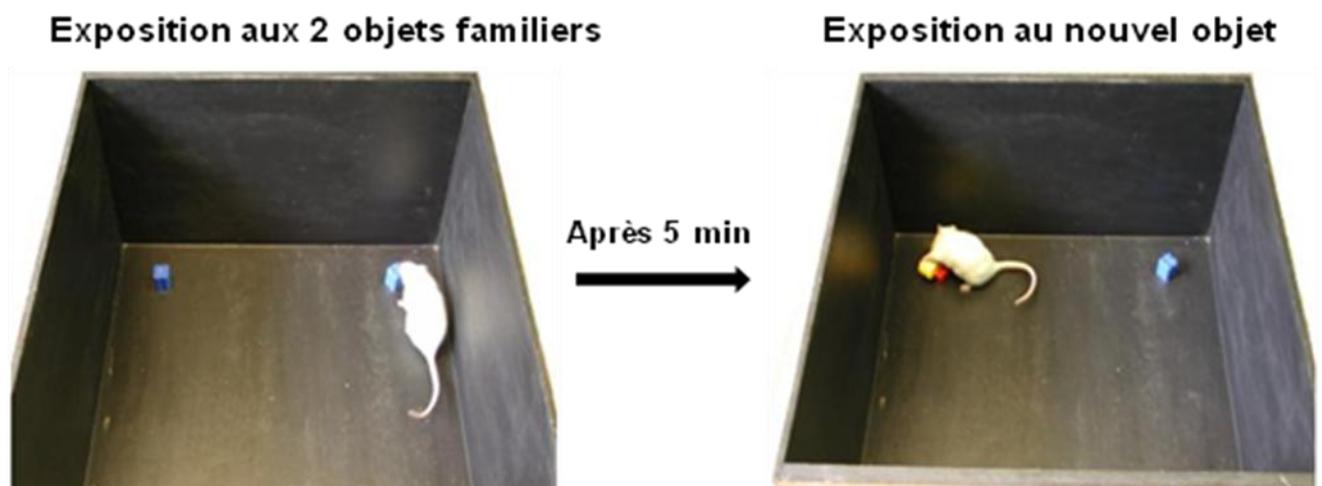


Figure 8 : Photographie du dispositif utilisé pour le test de la reconnaissance d'objet.

DEUXIEME ETUDE

Implantation des pompes osmotiques

Les souris sont anesthésiées par l'isoflurane, une incision inter-scapulaire a été effectuée pour permettre l'introduire des pompes osmotiques (ALZET®, modèle 2004) pour l'administration cutanée des différents traitements pendant 4 semaines (Figure 9). Ce dispositif a été utilisé pour évaluer l'effet d'un traitement par l'Ang IV débuté en même temps que l'induction du diabète par la streptozotocine. Dans un second temps nous avons voulu évaluer si l'administration d'Ang IV permet de faire régresser les lésions déjà établies lorsque le diabète a évolué depuis quelques semaines. Nous avons d'abord testé l'implantation des pompes remplies de liquide physiologique chez des souris dont le diabète est déjà installé depuis deux semaines. Ces souris sont mortes deux jours après l'implantation. En fait, la cicatrisation est difficile chez les souris diabétiques, très fragilisées.

Nous avons donc administrée l'Ang IV chez les souris déjà diabétiques par une injection sous-cutanée quotidienne.



Figure.9 : Implantation de la pompe osmotique

Mesure de la relaxation endothélium dépendante sur des anneaux aortiques

Il s'agit de mesurer les contractions ou les relaxations d'anneaux d'artère isolée en réponse à la stimulation par des agents vasoactifs. Après le sacrifice de l'animal par dislocation cervicale, l'aorte thoracique est prélevée et déposée dans une solution Krebs (pH 7,4), constitué de (mM) : NaCl : 118 - KCl : 3,7 - KH_2PO_4 : 1 - MgCl : 1,2 - CaCl_2 : 1,4 - NaHCO_3 : 25 - Glucose : 11. L'aorte thoracique est nettoyée des tissus conjonctifs et coupées sous forme d'anneaux de 3 mm de long. De grandes précautions sont prises pour éviter les lésions de l'endothélium. Chaque anneau est suspendu, dans une cuve thermostatée (Figure 10), entre deux fils inoxydables connectés à un capteur de force isométrique (Kent, WPI; USA) relié à un système d'acquisition de données (PowerLab, AD Instruments; Australie). Les préparations aortiques sont plongées dans le Krebs maintenu à 37°C et oxygéné avec du carbogène (95% O₂ et 5% CO₂). Les anneaux sont étirés à une tension optimale de 0,75 g et équilibrés pendant 60 minutes, ensuite ils sont précontractés par la phényléphrine (10⁻⁶M), puis exposés aux concentrations croissantes d'ACh (10⁻⁹ M – 3.10⁻⁵ M), à la fin ils sont exposés au nitroprussiate de sodium (NPS) (10⁻⁵M), pour avoir une relaxation maximale.

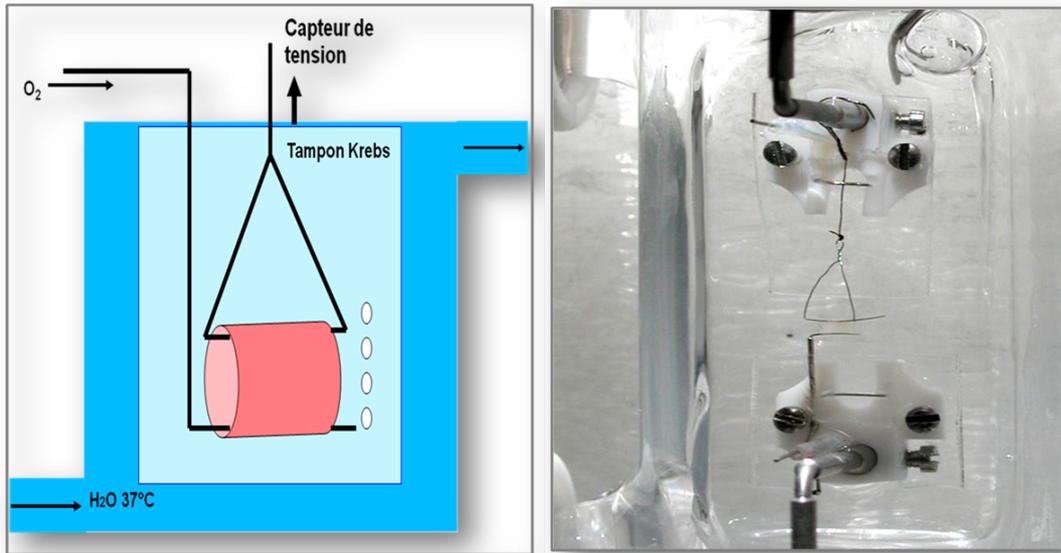


Figure 10 : Dispositif de mesure de la force isométrique.

6 ETUDES REALISEES

6.1 Première étude: *Absence d'effet protecteur du candésartan et de l'angiotensine IV dans le trauma crânien fermé chez le rat.*

ABSCENCE D'EFFET PROTECTEUR DU CANDESARTAN ET
DE L'ANGIOTENSINE IV DANS LE TRAUMA CRANIEN
FERME CHEZ LE RAT

MOHAMAD NASSER, LAURENT BOTELLE, JAMES JAVELLAUD, NICOLE
OUDART, JEAN-MICHEL ACHARD

EA 3842, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Institut Fédératif de Recherche 145,
Université de Limoges, Limoges, France

(Soumise le 18 Octobre 2011 dans Lebanese Science Journal).

Correspondance : Prof J.M. Achard.
Laboratoire de Physiologie.
Faculté de Médecine.
2 rue du Dr Marcland.
87000 Limoges, France
Email : jean-michel.achard@unilim.fr

6.2 Deuxième étude: *Opposite effects of angiotensins AT2 and AT4 receptors on streptozotocin induced diabetes vascular alterations in mice.*

OPPOSITE EFFECTS OF ANGIOTENSINS AT2 AND AT4 RECEPTORS ON
STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETES VASCULAR ALTERATIONS IN MICE

Mohamad NASSER^a, Nicolas CLERE^b, Donia TAKBA^a, Laurent BOTELLE^a, James
JAVELLAUD^a, Nicole OUDART^a, Sébastien FAURE^b, Jean-Michel ACHARD^a

a- EA 3842, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Institut Fédératif de Recherche
145, Université de Limoges, Limoges, France ; b- INSERM UMR 694 - Université
d'Angers; IRIS, Rue des Capucins, Angers, France.

(Soumise le 28 Octobre 2011 dans Journal of Hypertension)

Short title : AT2 and AT4 receptors and vascular alterations in diabetic mice

This work has been supported by a grant from the Conseil de Région Limousin

Potential conflicts of interest : NONE

Correspondance : Prof JM Achard. Laboratoire de Physiologie. Faculté de Médecine.
2 rue du Dr Marcland, 87000 Limoges, France

Tel : (33) 555435875

Email : jean-michel.achard@unilim.fr

7 DISCUSSION

Dans la première partie de ces travaux, nous avons examiné l'hypothèse que la cérébroprotection conférée par le blocage du récepteur AT1 dans les modèles expérimentaux animaux d'ischémie cérébrale aigüe pourrait représenter une approche thérapeutique pertinente dans le traumatisme crânien modéré. Bien que les données épidémiologiques soient très restreintes, on estime entre 100 et 150 000 par an le nombre de victimes d'un TC en France, (soit au moins autant que les victimes d'AVC). Leur particularité épidémiologique est qu'ils touchent des sujets jeunes, et en particulier des enfants et des adolescents particulièrement exposés aux accidents de sport et aux accidents de la voie publique en deux roues. La gravité de ces TC est très variable et tous ne présentent pas des séquelles sensori-motrices significatives. Cependant le pronostic des traumatismes crâniens modérés est fréquemment grevé par des séquelles altérant les capacités de concentration et d'apprentissage.

Un travail précédent conduit dans le laboratoire sur le modèle de l'AVC ischémique par ligature unilatérale de la carotide chez la gerbille avait permis de mettre en évidence qu'un traitement par l'EPO débuté deux heures après l'AVC associé à un traitement quotidien par l'olmesartan apporte une protection additive, évaluée sur la mortalité et les déficits consolidés 30 jours après l'AVC. Alors que les gerbilles non traitées ou traitées par l'EPO seule présentaient à J 30 un déficit de la mémoire spatiale marqué, évalué par le test de la piscine de Morris, les capacités des souris survivantes du groupe traité par l'EPO et l'olmesartan étaient indiscernables de celles de gerbilles contrôles n'ayant pas subi d'AVC.

Dans ce contexte l'évaluation du potentiel d'un sartan ou d'un traitement par l'Ang IV pour limiter les déficits cognitifs séquellaires d'un traumatisme crânien modéré nous paraissait particulièrement pertinent. Dans différents modèles de trauma crânien expérimentaux, l'EPO a fait la preuve de son efficacité, et nous avons donc conduit en parallèle l'évaluation d'un

groupe contrôle positif traité par l'EPO, afin de comparer l'efficacité des différents traitements, avec l'arrière-pensée d'évaluer secondairement l'additivité éventuelle d'une bithérapie.

Les résultats expérimentaux obtenus ne confirment pas nos hypothèses. Bien que le protocole expérimental développé de trauma crânien modéré par impact-accélération nous ait permis d'obtenir de façon reproductible des déficits sensorimoteurs et cognitifs significatifs, nous n'avons observé aucun effet protecteur du candésartan administré pendant 5 jours en prétraitement à la dose de 1 mg/kg, qui correspond pourtant à des modalités d'administration cérébroprotectives dans l'AVC ischémique rapportées par plusieurs laboratoires, dont le notre. De la même façon, le traitement par l'Ang IV débuté après le TC n'apporte aucun bénéfice, y compris sur les performances cognitives évaluées par le test de reconnaissance d'objet qui évalue le déficit de la mémoire de travail immédiate. Ces résultats négatifs inviteraient à conclure que les mécanismes de protection des angiotensines par les voies AT2 et AT4 sont opérants dans l'AVC ischémique mais pas dans le trauma crânien, ce qui en soit pourrait être éclairant dans le choix des cibles thérapeutiques dans l'une ou l'autre des situations. Nous ne pouvons malheureusement pas formellement proposer cette conclusion puisque nous n'avons pas retrouvé l'effet protecteur de l'EPO pourtant largement documenté par de nombreux travaux dans différents modèles expérimentaux de traumatisme crânien. Dans sa thèse de sciences soutenue il y a un an à Caen, A. Letourneur a étudié les effets d'un traitement par le candésartan sur le volume de la lésion ischémique et sur la zone de pénombre évaluée en imagerie par résonance magnétique au cours d'un AVC induit par l'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne, et n'a trouvé aucune protection (Letourneur 2010). Qui plus est, elle a comparé l'effet protecteur de l'EPO dans le même modèle chez des rats spontanément hypertendus (SHR) et des rats normotendus Wistar Kyoto.

Les lésions cérébrales étaient plus sévères chez les rats hypertendus, mais le traitement par l'EPO n'apportait aucun bénéfice, ni chez les SHR, ni chez les contrôles normotendus. La méthodologie rigoureuse irréprochable utilisée ne permet pas de comprendre la contradiction entre ces résultats (qui resteront bien sur non publiés) et ceux de la littérature, qui laisse cette équipe d'autant plus perplexe qu'elle compte en son sein Myriam Bernaudin dont les travaux sont à l'origine de la découverte des effets protecteurs de l'EPO vis-à-vis de l'ischémie (Bernaudin, Marti et al. 1999). Force nous est d'admettre avec frustration que nous n'avons pas non plus d'explication satisfaisante à la négativité de nos résultats.

Dans la deuxième partie de nos travaux, nous avons avec plus de succès évalué si un traitement chronique par l'Ang IV prévient la dysfonction endothéliale induite par le diabète de type 1. Nous avons montré que même instituée après une phase d'évolution du diabète alors que les anomalies vasculaires caractéristiques sont présentes, l'administration d'Ang IV pendant 15 jours restaure de façon dose-dépendante une fonctionnalité normale de l'endothélium et une morphologie normale. Ces effets s'accompagnent d'une restauration complète de la biodisponibilité du NO. Nos travaux confirment donc les résultats de Vinh et coll qui ont montré un effet bénéfique de l'administration chronique d'Ang IV dans le modèle d'athérosclérose accélérée de la souris ApoE^{-/-} soumise à un régime riche en cholestérol (Vinh, Widdop et al. 2008).

Les effets protecteurs de l'Ang IV sont inhibés par l'antagoniste du récepteur AT₄, le divalinal, mais pas par l'antagoniste AT₂, le PD123319. De fait, le récepteur AT₂ non seulement n'apparaît pas être impliqué dans les effets protecteurs de l'Ang IV, mais au contraire semble contribuer aux altérations vasculaires induites par le diabète. En effet, aussi bien son blocage pharmacologique que sa délétion génétique préviennent les altérations endothéliales et morphologiques des lits vasculaires aortique et mésentérique chez la souris.

Ces résultats étayent donc le concept que la voie Ang IV/AT4 antagonise la voie Ang II/AT1, mais apportent une réserve supplémentaire, qui s'ajoute à une longue liste d'observations contradictoires, au concept que la signalisation AT2 s'oppose à la signalisation AT1 quelque soit le contexte pathologique.

Le contexte actuel de l'émergence de nouveaux outils pharmacologiques ciblant les récepteurs AT2 et AT4/IRAP éclaire l'importance de nos résultats. La perspective que pourrait s'ouvrir avec l'inhibition d'IRAP une approche thérapeutique innovante du déclin cognitif a stimulé la recherche et a permis d'identifier des petites molécules non-peptidiques qui inhibent spécifiquement avec une haute affinité IRAP (Albiston, Diwakarla et al.) et miment les effets de l'Ang IV. Il ne fait guère de doute, compte tenu de l'enjeu, que la recherche industrielle va prendre le relais de la recherche académique pour développer à partir de ces prototypes de nouveaux médicaments potentiels. Dans le même temps, le premier agoniste AT2 non-peptidique actif par voie orale a été synthétisé. Le composé 21 (C21) semble offrir des propriétés protectrices tissulaires et une amélioration fonctionnelle après infarctus du myocarde expérimental. Le début des études cliniques de phase 1 est prévu pour cette année, (Steckelings, Larhed et al.). Avec l'émergence de ce composé, le concept que l'optimisation de la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires pourrait reposer sur l'association du blocage AT1 et de la stimulation AT2, plutôt que sur le « blocage complet du SRA » par la bithérapie IEC/sartans progresse chez les leaders d'opinion du domaine. Nos résultats, qui rappellent que la stimulation AT2 est loin d'avoir été montrée de façon univoque bénéfique en toutes circonstances, suggèrent qu'une telle approche devra être abordée avec beaucoup de précautions, et invitent à considérer que l'association du blocage AT1 et de l'inhibition d'IRAP pourrait être tout aussi fructueuse.

BIBLIOGRAPHIE

- (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." N Engl J Med **329**(14): 977-86.
- (1998). "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." Lancet **352**(9131): 854-65.
- (2002). "Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)." JAMA **288**(23): 2981-97.
- (2004). "VALIANT trial results support use of valsartan in acute myocardial infarction." Cardiovasc J S Afr **15**(1): 45, 47.
- Agirbasli, M., A. Cincin, et al. (2008). "Short-term effects of angiotensin receptor blockers on blood pressure control, and plasma inflammatory and fibrinolytic parameters in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **9**(1): 22-6.
- Akishita, M., M. Ito, et al. (1999). "Expression of the AT₂ receptor developmentally programs extracellular signal-regulated kinase activity and influences fetal vascular growth." J Clin Invest **103**(1): 63-71.
- Albiston, A. L., S. Diwakarla, et al. "Identification and development of specific inhibitors for insulin-regulated aminopeptidase as a new class of cognitive enhancers." Br J Pharmacol **164**(1): 37-47.
- Albiston, A. L., S. G. McDowall, et al. (2001). "Evidence that the angiotensin IV (AT₄) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase." J Biol Chem **276**(52): 48623-6.
- Albiston, A. L., T. Mustafa, et al. (2003). "AT₄ receptor is insulin-regulated membrane aminopeptidase: potential mechanisms of memory enhancement." Trends Endocrinol Metab **14**(2): 72-7.
- Albiston, A. L., G. R. Peck, et al. (2007). "Therapeutic targeting of insulin-regulated aminopeptidase: heads and tails?" Pharmacol Ther **116**(3): 417-27.
- Albiston, A. L., E. S. Pederson, et al. (2004). "Attenuation of scopolamine-induced learning deficits by LVV-hemorphin-7 in rats in the passive avoidance and water maze paradigms." Behav Brain Res **154**(1): 239-43.
- Alescio-Lautier, B., V. Paban, et al. (2000). "Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin." Eur J Pharmacol **405**(1-3): 63-72.
- Allen, A. M., J. Zhuo, et al. (1999). "Localization of angiotensin AT₁ and AT₂ receptors." J Am Soc Nephrol **10** Suppl 11: S23-9.
- Allen, A. M., J. Zhuo, et al. (2000). "Localization and function of angiotensin AT₁ receptors." Am J Hypertens **13**(1 Pt 2): 31S-38S.

- Arima, S., Y. Endo, et al. (1997). "Possible role of P-450 metabolite of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole." J Clin Invest **100**(11): 2816-23.
- Armstead, W. M. (2006). "Differential activation of ERK, p38, and JNK MAPK by nociceptin/orphanin FQ in the potentiation of prostaglandin cerebrovasoconstriction after brain injury." Eur J Pharmacol **529**(1-3): 129-35.
- Arruda, R. M., V. A. Peotta, et al. (2005). "Evaluation of vascular function in apolipoprotein E knockout mice with angiotensin-dependent renovascular hypertension." Hypertension **46**(4): 932-6.
- Babamusta, F., D. L. Rateri, et al. (2006). "Angiotensin II infusion induces site-specific intralaminar hemorrhage in macrophage colony-stimulating factor-deficient mice." Atherosclerosis **186**(2): 282-90.
- Bader, M. and D. Ganten (2002). "It's renin in the brain: transgenic animals elucidate the brain renin angiotensin system." Circ Res **90**(1): 8-10.
- Bader, M., J. Peters, et al. (2001). "Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research." J Mol Med (Berl) **79**(2-3): 76-102.
- Bankir, L., J. Perucca, et al. (2007). "Ethnic differences in urine concentration: possible relationship to blood pressure." Clin J Am Soc Nephrol **2**(2): 304-12.
- Bernaudin, M., H. H. Marti, et al. (1999). "A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice." J Cereb Blood Flow Metab **19**(6): 643-51.
- Bernier, S. G., J. M. Bellemare, et al. (1998). "Characterization of AT4 receptor from bovine aortic endothelium with photosensitive analogues of angiotensin IV." Biochemistry **37**(12): 4280-7.
- Bernier, S. G., G. Servant, et al. (1995). "Characterization of a binding site for angiotensin IV on bovine aortic endothelial cells." Eur J Pharmacol **291**(2): 191-200.
- Bickerton, R. K. a. B., J. P. (1961). "Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension." Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **106**(834-6).
- Bliss, T. V. and A. R. Gardner-Medwin (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." J Physiol **232**(2): 357-74.
- Bliss, T. V. and T. Lomo (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." J Physiol **232**(2): 331-56.
- Boulanger, E., J. L. Wautier, et al. (2006). "[Glycation, glycooxidation and diabetes mellitus]." Nephrol Ther **2 Suppl 1**: S8-16.
- Bouma, G. J., J. P. Muizelaar, et al. (1992). "Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography." J Neurosurg **77**(3): 360-8.
- Braszko, J. J., G. Kupryszewski, et al. (1988). "Angiotensin II-(3-8)-hexapeptide affects motor activity, performance of passive avoidance and a conditioned avoidance response in rats." Neuroscience **27**(3): 777-83.
- Braszko, J. J., J. Wlasienko, et al. (1991). "The 3-7 fragment of angiotensin II is probably responsible for its psychoactive properties." Brain Res **542**(1): 49-54.
- Braun-Menendez, E., J. C. Fasciolo, et al. (1940). "The substance causing renal hypertension." J Physiol **98**(3): 283-98.
- Braun-Menendez, E. and I. H. Page (1958). "Suggested Revision of Nomenclature--Angiotensin." Science **127**(3292): 242.

- Brewster, U. C., J. F. Setaro, et al. (2003). "The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states." Am J Med Sci **326**(1): 15-24.
- Brosnihan, K. B., P. Li, et al. (1996). "Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide." Hypertension **27**(3 Pt 2): 523-8.
- Busse, R. and I. Fleming (1996). "Endothelial dysfunction in atherosclerosis." J Vasc Res **33**(3): 181-94.
- Cave, A. C., A. C. Brewer, et al. (2006). "NADPH oxidases in cardiovascular health and disease." Antioxid Redox Signal **8**(5-6): 691-728.
- Chai, S. Y., R. Fernando, et al. (2004). "The angiotensin IV/AT4 receptor." Cell Mol Life Sci **61**(21): 2728-37.
- Chalupsky, K. and H. Cai (2005). "Endothelial dihydrofolate reductase: critical for nitric oxide bioavailability and role in angiotensin II uncoupling of endothelial nitric oxide synthase." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(25): 9056-61.
- Chen, S., J. M. Patel, et al. (2000). "Angiotensin IV-mediated pulmonary artery vasorelaxation is due to endothelial intracellular calcium release." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **279**(5): L849-56.
- Chen, S. F., H. K. Richards, et al. (2004). "Relationship between flow-metabolism uncoupling and evolving axonal injury after experimental traumatic brain injury." J Cereb Blood Flow Metab **24**(9): 1025-36.
- Chiu, A. T., W. F. Herblin, et al. (1989). "Identification of angiotensin II receptor subtypes." Biochem Biophys Res Commun **165**(1): 196-203.
- Chong, Z. Z., F. Li, et al. (2005). "Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease." Prog Neurobiol **75**(3): 207-46.
- Coleman, J. K., L. T. Krebs, et al. (1998). "Autoradiographic identification of kidney angiotensin IV binding sites and angiotensin IV-induced renal cortical blood flow changes in rats." Peptides **19**(2): 269-77.
- Coles, J. P., T. D. Fryer, et al. (2004). "Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury." J Cereb Blood Flow Metab **24**(2): 202-11.
- Culman, J., J. Baulmann, et al. (2001). "The renin-angiotensin system in the brain: an update." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **2**(2): 96-102.
- Cunningham, A. S., R. Salvador, et al. (2005). "Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury." Brain **128**(Pt 8): 1931-42.
- Curnow, K. M., L. Pascoe, et al. (1992). "Genetic analysis of the human type-1 angiotensin II receptor." Mol Endocrinol **6**(7): 1113-8.
- Dahlof, B., R. B. Devereux, et al. (2002). "Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol." Lancet **359**(9311): 995-1003.
- Dai, S. M., S. Zhang, et al. (2007). "Blockade of renin-angiotensin system: a supplementary treatment for circumferential pulmonary vein isolation in treating persistent atrial fibrillation." Med Hypotheses **69**(4): 767-72.
- Dalmay, F., H. Mazouz, et al. (2001). "Non-AT(1)-receptor-mediated protective effect of angiotensin against acute ischaemic stroke in the gerbil." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **2**(2): 103-6.
- Danser, A. H. (2003). "Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions." Int J Biochem Cell Biol **35**(6): 759-68.

- Davis, C. J., E. A. Kramar, et al. (2006). "AT4 receptor activation increases intracellular calcium influx and induces a non-N-methyl-D-aspartate dependent form of long-term potentiation." *Neuroscience* **137**(4): 1369-79.
- de Gasparo, M., K. J. Catt, et al. (2000). "International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors." *Pharmacol Rev* **52**(3): 415-72.
- DeWitt, D. S. and D. S. Prough (2003). "Traumatic cerebral vascular injury: the effects of concussive brain injury on the cerebral vasculature." *J Neurotrauma* **20**(9): 795-825.
- Diet, F., R. E. Pratt, et al. (1996). "Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease." *Circulation* **94**(11): 2756-67.
- Donoghue, M., F. Hsieh, et al. (2000). "A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9." *Circ Res* **87**(5): E1-9.
- Doughan, A. K., D. G. Harrison, et al. (2008). "Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction." *Circ Res* **102**(4): 488-96.
- Douglas, J. G. (1987). "Angiotensin receptor subtypes of the kidney cortex." *Am J Physiol* **253**(1 Pt 2): F1-7.
- Dzau, V. J. (1989). "Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses." *J Hypertens* **7**(12): 933-6.
- Dzau, V. J. (2001). "Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis." *Hypertension* **37**(4): 1047-52.
- Dzau, V. J., K. Bernstein, et al. (2002). "Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report." *Cardiovasc Drugs Ther* **16**(2): 149-60.
- Eichenbaum, H., T. Otto, et al. (1992). "The hippocampus--what does it do?" *Behav Neural Biol* **57**(1): 2-36.
- El-Osta, A., D. Brasacchio, et al. (2008). "Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia." *J Exp Med* **205**(10): 2409-17.
- Eldadah, B. A. and A. I. Faden (2000). "Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury." *J Neurotrauma* **17**(10): 811-29.
- Endo, Y., S. Arima, et al. (1997). "Function of angiotensin II type 2 receptor in the postglomerular efferent arteriole." *Kidney Int Suppl* **63**: S205-7.
- Enevoldsen, E. M. and F. T. Jensen (1978). "Autoregulation and CO2 responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury." *J Neurosurg* **48**(5): 689-703.
- Ennaceur, A. and J. Delacour (1988). "A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data." *Behav Brain Res* **31**(1): 47-59.
- Estacio, R. O. (2009). "Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes: role of direct renin inhibitors." *Postgrad Med* **121**(3): 33-44.
- Esteban, V., M. Ruperez, et al. (2005). "Angiotensin IV activates the nuclear transcription factor-kappaB and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells." *Circ Res* **96**(9): 965-73.
- Faure, S., A. Bureau, et al. (2008). "Protective effect of candesartan in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT2 and AT4 receptors." *J Hypertens* **26**(10): 2008-15.
- Faure, S., R. Chapot, et al. (2006). "Cerebroprotective effect of angiotensin IV in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT(4) receptors." *J Physiol Pharmacol* **57**(3): 329-42.
- Fernandez, L. A., D. D. Spencer, et al. (1986). "Angiotensin II decreases mortality rate in gerbils with unilateral carotid ligation." *Stroke* **17**(1): 82-5.

- Ferrario, C. M. (2003). "Contribution of angiotensin-(1-7) to cardiovascular physiology and pathology." Curr Hypertens Rep **5**(2): 129-34.
- Ferrario, C. M., M. C. Chappell, et al. (1997). "Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7)." Hypertension **30**(3 Pt 2): 535-41.
- Ferrario, C. M., R. A. Santos, et al. (1988). "A hypothesis regarding the function of angiotensin peptides in the brain." Clin Exp Hypertens A **10 Suppl 1**: 107-21.
- Gard, P. R. and J. M. Rusted (2004). "Angiotensin and Alzheimer's disease: therapeutic prospects." Expert Rev Neurother **4**(1): 87-96.
- Ginnan, R., B. J. Guikema, et al. (2008). "Regulation of smooth muscle by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase in vascular proliferative diseases." Free Radic Biol Med **44**(7): 1232-45.
- Goldblatt, H., J. Lynch, et al. (1934). "Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia." J Exp Med **59**(3): 347-79.
- Gradman, A. H. and V. Papademetriou (2009). "Combined renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in patients with chronic heart failure secondary to left ventricular systolic dysfunction." Am Heart J **157**(6 Suppl): S17-23.
- Griendling, K. K., D. Sorescu, et al. (2000). "Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(10): 2175-83.
- Grobe, J. L., A. P. Mecca, et al. (2007). "Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7)." Am J Physiol Heart Circ Physiol **292**(2): H736-42.
- Grobe, J. L., A. P. Mecca, et al. (2006). "Chronic angiotensin-(1-7) prevents cardiac fibrosis in DOCA-salt model of hypertension." Am J Physiol Heart Circ Physiol **290**(6): H2417-23.
- Gyurko, R., D. Wielbo, et al. (1993). "Antisense inhibition of AT1 receptor mRNA and angiotensinogen mRNA in the brain of spontaneously hypertensive rats reduces hypertension of neurogenic origin." Regul Pept **49**(2): 167-74.
- Haberl, R. L. (1994). "Role of angiotensin receptor subtypes in the response of rabbit brain arterioles to angiotensin." Stroke **25**(7): 1476-9; discussion 1480.
- Haberl, R. L., F. Anneser, et al. (1990). "Angiotensin II induces endothelium-dependent vasodilation of rat cerebral arterioles." Am J Physiol **258**(6 Pt 2): H1840-6.
- Haberl, R. L., P. J. Decker-Hermann, et al. (1996). "Effect of renin on brain arterioles and cerebral blood flow in rabbits." J Cereb Blood Flow Metab **16**(4): 714-9.
- Hall, K. L., J. M. Hanesworth, et al. (1993). "Identification and characterization of a novel angiotensin binding site in cultured vascular smooth muscle cells that is specific for the hexapeptide (3-8) fragment of angiotensin II, angiotensin IV." Regul Pept **44**(2): 225-32.
- Hallberg, M. (2009). "Targeting the insulin-regulated aminopeptidase/AT4 receptor for cognitive disorders." Drug News Perspect **22**(3): 133-9.
- Hamilton, T. A., R. K. Handa, et al. (2001). "A role for the angiotensin IV/AT4 system in mediating natriuresis in the rat." Peptides **22**(6): 935-44.
- Handa, R. K., L. T. Krebs, et al. (1998). "Angiotensin IV AT4-receptor system in the rat kidney." Am J Physiol **274**(2 Pt 2): F290-9.
- Hanesworth, J. M., M. F. Sardinia, et al. (1993). "Elucidation of a specific binding site for angiotensin II(3-8), angiotensin IV, in mammalian heart membranes." J Pharmacol Exp Ther **266**(2): 1036-42.

- Harrison, D. G. (1997). "Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction." J Clin Invest **100**(9): 2153-7.
- Healey, J. S., A. Baranchuk, et al. (2005). "Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis." J Am Coll Cardiol **45**(11): 1832-9.
- Heitsch, H., S. Brovkovich, et al. (2001). "Angiotensin-(1-7)-Stimulated Nitric Oxide and Superoxide Release From Endothelial Cells." Hypertension **37**(1): 72-76.
- Hilgers, K. F., R. Veelken, et al. (2001). "Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation." Hypertension **38**(2): 243-8.
- Hill-Kapturczak, N., M. H. Kapturczak, et al. (1999). "Angiotensin II-stimulated nitric oxide release from porcine pulmonary endothelium is mediated by angiotensin IV." J Am Soc Nephrol **10**(3): 481-91.
- Hoeldtke, R. D., K. D. Bryner, et al. (2009). "Lipid peroxidation in early type 1 diabetes mellitus is unassociated with oxidative damage to DNA." Metabolism **58**(5): 731-4.
- Huang, X. C., C. Sumners, et al. (1996). "Angiotensin II stimulates protein phosphatase 2A activity in cultured neuronal cells via type 2 receptors in a pertussis toxin sensitive fashion." Adv Exp Med Biol **396**: 209-15.
- Huang, Y., S. Wongamorntham, et al. (2006). "Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms." Kidney Int **69**(1): 105-13.
- Ichihara, A., Y. Kaneshiro, et al. (2007). "The (pro)renin receptor and the kidney." Semin Nephrol **27**(5): 524-8.
- Inagami, T., N. Iwai, et al. (1994). "Cloning, expression and regulation of angiotensin II receptors." Eur Heart J **15 Suppl D**: 104-7.
- Inoue, Y., T. Shiozaki, et al. (2005). "Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury." J Neurotrauma **22**(12): 1411-8.
- Iwai, M., R. Chen, et al. (2005). "Deletion of angiotensin II type 2 receptor exaggerated atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice." Circulation **112**(11): 1636-43.
- Iwai, M., H. W. Liu, et al. (2004). "Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation." Circulation **110**(7): 843-8.
- Iwai, N. and T. Inagami (1992). "Regulation of the expression of the rat angiotensin II receptor mRNA." Biochem Biophys Res Commun **182**(3): 1094-9.
- Jaeger, M., M. U. Schuhmann, et al. (2006). "Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity." Crit Care Med **34**(6): 1783-8.
- Johnston, A. J., L. A. Steiner, et al. (2005). "Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury." Crit Care Med **33**(1): 189-95; discussion 255-7.
- Jones, E. S., A. Vinh, et al. (2008). "AT2 receptors: functional relevance in cardiovascular disease." Pharmacol Ther **120**(3): 292-316.
- Kagiyama, T., S. Kagiyama, et al. (2003). "Expression of angiotensin type 1 and 2 receptors in brain after transient middle cerebral artery occlusion in rats." Regul Pept **110**(3): 241-7.
- Kakar, S. S., J. C. Sellers, et al. (1992). "Angiotensin II type-1 receptor subtype cDNAs: differential tissue expression and hormonal regulation." Biochem Biophys Res Commun **183**(3): 1090-6.

- Kambayashi, Y., S. Bardhan, et al. (1993). "Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition." J Biol Chem **268**(33): 24543-6.
- Keller, S. R., H. M. Scott, et al. (1995). "Cloning and characterization of a novel insulin-regulated membrane aminopeptidase from Glut4 vesicles." J Biol Chem **270**(40): 23612-8.
- Kelly, D. F., N. A. Martin, et al. (1997). "Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury." J Neurosurg **86**(4): 633-41.
- Kerins, D. M., Q. Hao, et al. (1995). "Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV." J Clin Invest **96**(5): 2515-20.
- Kim, S. and H. Iwao (2000). "Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases." Pharmacol Rev **52**(1): 11-34.
- Kim, S., K. Ohta, et al. (1995). "Angiotensin II type I receptor antagonist inhibits the gene expression of transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix in cardiac and vascular tissues of hypertensive rats." J Pharmacol Exp Ther **273**(1): 509-15.
- Kokje, R. J., W. L. Wilson, et al. (2007). "Central pressor actions of aminopeptidase-resistant angiotensin II analogs: challenging the angiotensin III hypothesis." Hypertension **49**(6): 1328-35.
- Komotar, R. J., G. H. Kim, et al. (2007). "Neurologic assessment of somatosensory dysfunction following an experimental rodent model of cerebral ischemia." Nat Protoc **2**(10): 2345-7.
- Kondo, J., T. Sone, et al. (2003). "Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease." Am Heart J **146**(6): E20.
- Korenova, M., N. Zilka, et al. (2009). "NeuroScale, the battery of behavioral tests with novel scoring system for phenotyping of transgenic rat model of tauopathy." J Neurosci Methods **177**(1): 108-14.
- Kovacs, G. L. and D. De Wied (1994). "Peptidergic modulation of learning and memory processes." Pharmacol Rev **46**(3): 269-91.
- Kramar, E. A., D. L. Armstrong, et al. (2001). "The effects of angiotensin IV analogs on long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus in vitro." Brain Res **897**(1-2): 114-21.
- Kramar, E. A., J. W. Harding, et al. (1997). "Angiotensin II- and IV-induced changes in cerebral blood flow. Roles of AT1, AT2, and AT4 receptor subtypes." Regul Pept **68**(2): 131-8.
- Kucharewicz, I., R. Pawlak, et al. (2002). "Angiotensin-(1-7): an active member of the renin-angiotensin system." J Physiol Pharmacol **53**(4 Pt 1): 533-40.
- Lavoie, J. L., M. D. Cassell, et al. (2004). "Localization of renin expressing cells in the brain, by use of a REN-eGFP transgenic model." Physiol Genomics **16**(2): 240-6.
- Lavoie, J. L. and C. D. Sigmund (2003). "Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system." Endocrinology **144**(6): 2179-83.
- Leal-Noval, S. R., M. D. Rincon-Ferrari, et al. (2006). "Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study." Intensive Care Med **32**(11): 1733-40.

- Lee, J., A. L. Albiston, et al. (2004). "Effect of I.C.V. injection of AT4 receptor ligands, NLE1-angiotensin IV and LVV-hemorphin 7, on spatial learning in rats." Neuroscience **124**(2): 341-9.
- Lee, J., S. Y. Chai, et al. (2001). "Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7." Neuropharmacology **40**(4): 618-23.
- Lee, J. H., D. F. Kelly, et al. (2001). "Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study." J Neurosurg **95**(2): 222-32.
- Lehtonen, J. Y., L. Daviet, et al. (1999). "Analysis of functional domains of angiotensin II type 2 receptor involved in apoptosis." Mol Endocrinol **13**(7): 1051-60.
- Letourneur, A. (2010). EFFETS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE CHRONIQUE SUR L'EVOLUTION DE LA LESION CEREBRALE D'ORIGINE ISCHEMIQUE CHEZ LE RAT ADULTE ET NOUVEAU-NE : ETUDES EN IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE. U.F.R. MEDECINE. CAEN, UNIVERSITE DE CAEN/BASSE-NORMANDIE. **PHD**.
- Leung, P. S., H. C. Chan, et al. (1997). "Localization of angiotensin II receptor subtypes AT1 and AT2 in the pancreas of rodents." J Endocrinol **153**(2): 269-74.
- Li, J., J. Culman, et al. (2005). "Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury." Faseb J **19**(6): 617-9.
- Lilly, L. S., R. E. Pratt, et al. (1985). "Renin expression by vascular endothelial cells in culture." Circ Res **57**(2): 312-8.
- Luft, F. C. (2007). "Vasopressin, urine concentration, and hypertension: a new perspective on an old story." Clin J Am Soc Nephrol **2**(2): 196-7.
- Lund, D. D., F. M. Faraci, et al. (2000). "Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase improves relaxation of carotid arteries from diabetic rabbits." Circulation **101**(9): 1027-33.
- Lynch, K. R. and M. J. Peach (1991). "Molecular biology of angiotensinogen." Hypertension **17**(3): 263-9.
- Madonna, R. and R. De Caterina "Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes - Part I: Pathways of vascular disease in diabetes." Vascul Pharmacol.
- Magnoni, S., L. Ghisoni, et al. (2003). "Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study." J Neurosurg **98**(5): 952-8.
- Marmarou, A., P. P. Fatouros, et al. (2000). "Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients." J Neurosurg **93**(2): 183-93.
- Marmarou, A., M. A. Foda, et al. (1994). "A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics." J Neurosurg **80**(2): 291-300.
- Marmarou, A., S. Signoretti, et al. (2006). "Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries." J Neurosurg **104**(5): 720-30.
- Martin, N. A., R. V. Patwardhan, et al. (1997). "Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm." J Neurosurg **87**(1): 9-19.
- Martinez, J. L., Jr. and B. E. Derrick (1996). "Long-term potentiation and learning." Annu Rev Psychol **47**: 173-203.
- Marwali, M. R. and J. L. Mehta (2006). "COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. Inferences based on biology and clinical studies." Thromb Haemost **96**(4): 401-6.

- Matrougui, K., Y. E. Eskildsen-Helmond, et al. (2000). "Angiotensin II stimulates extracellular signal-regulated kinase activity in intact pressurized rat mesenteric resistance arteries." Hypertension **36**(4): 617-21.
- Matrougui, K., L. Loufrani, et al. (1999). "Activation of AT(2) receptors by endogenous angiotensin II is involved in flow-induced dilation in rat resistance arteries." Hypertension **34**(4 Pt 1): 659-65.
- McKinley, M. J., A. L. Albiston, et al. (2003). "The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles." Int J Biochem Cell Biol **35**(6): 901-18.
- Mehta, J. L., D. Y. Li, et al. (2002). "Angiotensin II and IV stimulate expression and release of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human coronary artery endothelial cells." J Cardiovasc Pharmacol **39**(6): 789-94.
- Methot, D., D. W. Silversides, et al. (1999). "In vivo enzymatic assay reveals catalytic activity of the human renin precursor in tissues." Circ Res **84**(9): 1067-72.
- Miller-Wing, A. V., J. M. Hanesworth, et al. (1993). "Central angiotensin IV binding sites: distribution and specificity in guinea pig brain." J Pharmacol Exp Ther **266**(3): 1718-26.
- Milsted, A., B. P. Barna, et al. (1990). "Astrocyte cultures derived from human brain tissue express angiotensinogen mRNA." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(15): 5720-3.
- Moeller, I., E. F. Clune, et al. (1999). "Up regulation of AT4 receptor levels in carotid arteries following balloon injury." Regul Pept **83**(1): 25-30.
- Moeller, I., R. A. Lew, et al. (1997). "The globin fragment LVV-hemorphin-7 is an endogenous ligand for the AT4 receptor in the brain." J Neurochem **68**(6): 2530-7.
- Moeller, I., G. Paxinos, et al. (1996). "Distribution of AT4 receptors in the Macaca fascicularis brain." Brain Res **712**(2): 307-24.
- Moravski, C. J., D. J. Kelly, et al. (2000). "Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system." Hypertension **36**(6): 1099-104.
- Morgan, L., F. Broughton Pipkin, et al. (1996). "Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology." Int J Biochem Cell Biol **28**(11): 1211-22.
- Morimoto, S. and C. D. Sigmund (2002). "Angiotensin mutant mice: a focus on the brain renin-angiotensin system." Neuropeptides **36**(2-3): 194-200.
- Mukoyama, M., M. Nakajima, et al. (1993). "Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors." J Biol Chem **268**(33): 24539-42.
- Murphy, T. J., R. W. Alexander, et al. (1991). "Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor." Nature **351**(6323): 233-6.
- Nabi, A. H., A. Kageshima, et al. (2006). "Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system." Int J Mol Med **18**(3): 483-8.
- Nakamura, S., A. Moriguchi, et al. (1999). "Activation of the brain angiotensin system by in vivo human angiotensin-converting enzyme gene transfer in rats." Hypertension **34**(2): 302-8.
- Nathoo, N., P. K. Narotam, et al. (2004). "Influence of apoptosis on neurological outcome following traumatic cerebral contusion." J Neurosurg **101**(2): 233-40.
- Naveri, L., C. Stromberg, et al. (1994). "Angiotensin IV reverses the acute cerebral blood flow reduction after experimental subarachnoid hemorrhage in the rat." J Cereb Blood Flow Metab **14**(6): 1096-9.

- Newsholme, P., E. P. Haber, et al. (2007). "Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity." J Physiol **583**(Pt 1): 9-24.
- Nguyen, G., F. Delarue, et al. (2002). "Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin." J Clin Invest **109**(11): 1417-27.
- Nora, E. H., D. H. Munzenmaier, et al. (1998). "Localization of the ANG II type 2 receptor in the microcirculation of skeletal muscle." Am J Physiol **275**(4 Pt 2): H1395-403.
- Oertel, M., W. J. Boscardin, et al. (2005). "Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 patients." J Neurosurg **103**(5): 812-24.
- Olson, M. L., E. A. Olson, et al. (2004). "Norleucine1-Angiotensin IV alleviates mecamylamine-induced spatial memory deficits." Peptides **25**(2): 233-41.
- Oudart, N. (2005). "[The renin-angiotensin system: current data]." Ann Pharm Fr **63**(2): 144-53.
- Padia, S. H., N. L. Howell, et al. (2006). "Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor-blocked rat." Hypertension **47**(3): 537-44.
- Padia, S. H., B. A. Kemp, et al. (2007). "Intrarenal aminopeptidase N inhibition augments natriuretic responses to angiotensin III in angiotensin type 1 receptor-blocked rats." Hypertension **49**(3): 625-30.
- Page, I. H. and O. M. Helmer (1940). "A Crystalline Pressor Substance (Angiotonin) Resulting from the Reaction between Renin and Renin-Activator." J Exp Med **71**(1): 29-42.
- Patel, J. M., J. R. Martens, et al. (1998). "Angiotensin IV receptor-mediated activation of lung endothelial NOS is associated with vasorelaxation." Am J Physiol **275**(6 Pt 1): L1061-8.
- Peach, M. J. (1981). "Molecular actions of angiotensin." Biochem Pharmacol **30**(20): 2745-51.
- Pederson, E. S., J. W. Harding, et al. (1998). "Attenuation of scopolamine-induced spatial learning impairments by an angiotensin IV analog." Regul Pept **74**(2-3): 97-103.
- Pederson, E. S., R. Krishnan, et al. (2001). "A role for the angiotensin AT4 receptor subtype in overcoming scopolamine-induced spatial memory deficits." Regul Pept **102**(2-3): 147-56.
- Pickel, V. M. and J. Chan (1995). "Co-localization of angiotensin II and gamma-aminobutyric acid in axon terminals in the rat subfornical organ." Neurosci Lett **193**(2): 89-92.
- Pickel, V. M., J. Chan, et al. (1986). "Dual peroxidase and colloidal gold-labeling study of angiotensin converting enzyme and angiotensin-like immunoreactivity in the rat subfornical organ." J Neurosci **6**(8): 2457-69.
- Prescott, G., D. W. Silversides, et al. (2002). "Tissue activity of circulating prorenin." Am J Hypertens **15**(3): 280-5.
- Reinecke, K., R. Lucius, et al. (2003). "Angiotensin II accelerates functional recovery in the rat sciatic nerve in vivo: role of the AT2 receptor and the transcription factor NF-kappaB." Faseb J **17**(14): 2094-6.
- Ripley, E. (2009). "Complementary effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in slowing the progression of chronic kidney disease." Am Heart J **157**(6 Suppl): S7-S16.

- Robertson, C. L., M. J. Bell, et al. (2001). "Increased adenosine in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children: association with severity of injury and excitotoxicity." *Crit Care Med* **29**(12): 2287-93.
- Rodriguez-Baeza, A., F. Reina-de la Torre, et al. (2003). "Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study." *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* **273**(1): 583-93.
- Rose, J. C., T. A. Neill, et al. (2006). "Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update on brain tissue oxygenation." *Curr Opin Crit Care* **12**(2): 97-102.
- Roulston, C. L., A. J. Lawrence, et al. (2003). "Localization of AT(2) receptors in the nucleus of the solitary tract of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats using [125I] CGP42112: upregulation of a non-angiotensin II binding site following unilateral nodose ganglionectomy." *Brain Res* **968**(1): 139-55.
- Saavedra, J. M. (2005). "Brain angiotensin II: new developments, unanswered questions and therapeutic opportunities." *Cell Mol Neurobiol* **25**(3-4): 485-512.
- Sakai, K., K. Agassandian, et al. (2007). "Local production of angiotensin II in the subfornical organ causes elevated drinking." *J Clin Invest* **117**(4): 1088-95.
- Sakoda, M., A. Ichihara, et al. (2007). "(Pro)renin receptor-mediated activation of mitogen-activated protein kinases in human vascular smooth muscle cells." *Hypertens Res* **30**(11): 1139-46.
- Sampaio, W. O., R. A. Souza dos Santos, et al. (2007). "Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways." *Hypertension* **49**(1): 185-92.
- Sandberg, K., H. Ji, et al. (1992). "Cloning and expression of a novel angiotensin II receptor subtype." *J Biol Chem* **267**(14): 9455-8.
- Santos, R. A., M. J. Campagnole-Santos, et al. (2000). "Angiotensin-(1-7): an update." *Regul Pept* **91**(1-3): 45-62.
- Santos, R. A., M. J. Campagnole-Santos, et al. (1994). "Characterization of a new angiotensin antagonist selective for angiotensin-(1-7): evidence that the actions of angiotensin-(1-7) are mediated by specific angiotensin receptors." *Brain Res Bull* **35**(4): 293-8.
- Santos, R. A., A. J. Ferreira, et al. (2008). "Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis." *Exp Physiol* **93**(5): 519-27.
- Santos, R. A., A. C. Simoes e Silva, et al. (2003). "Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas." *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**(14): 8258-63.
- Sasaki, K., Y. Yamano, et al. (1991). "Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor." *Nature* **351**(6323): 230-3.
- Sayeski, P. P., M. S. Ali, et al. (1998). "Angiotensin II signal transduction pathways." *Regul Pept* **78**(1-3): 19-29.
- Schieffer, B., E. Schieffer, et al. (2000). "Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability." *Circulation* **101**(12): 1372-8.
- Schiffrin, E. L., J. B. Park, et al. (2002). "Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function." *J Hypertens* **20**(1): 71-8.
- Schmieder, R. E., G. Bakris, et al. "Telmisartan in incipient and overt diabetic renal disease." *J Nephrol* **24**(3): 263-73.
- Schrader, J., A. Kulschewski, et al. (2007). "Inhibition of the renin-angiotensin system and the prevention of stroke." *Am J Cardiovasc Drugs* **7**(1): 25-37.

- Seyedi, N., X. Xu, et al. (1995). "Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation." *Hypertension* **26**(1): 164-70.
- Shao, C., K. N. Roberts, et al. (2006). "Oxidative stress in head trauma in aging." *Free Radic Biol Med* **41**(1): 77-85.
- Sinnayah, P., E. Lazartigues, et al. (2006). "Genetic ablation of angiotensinogen in the subfornical organ of the brain prevents the central angiotensinergic pressor response." *Circ Res* **99**(10): 1125-31.
- Siragy, H. M., A. A. Jaffa, et al. (1996). "Renin-angiotensin system modulates renal bradykinin production." *Am J Physiol* **271**(4 Pt 2): R1090-5.
- Slinker, B. K., Y. Wu, et al. (1999). "Angiotensin IV has mixed effects on left ventricle systolic function and speeds relaxation." *Cardiovasc Res* **42**(3): 660-9.
- Sobey, C. G. (2001). "Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid haemorrhage: novel mechanisms and directions for therapy." *Clin Exp Pharmacol Physiol* **28**(11): 926-9.
- Steckelings, U. M., E. Kaschina, et al. (2005). "The AT2 receptor--a matter of love and hate." *Peptides* **26**(8): 1401-9.
- Steckelings, U. M., M. Larhed, et al. "Non-peptide AT2-receptor agonists." *Curr Opin Pharmacol* **11**(2): 187-92.
- Stevens (1997). *Histologie Humaine*. Londres.
- Stiefel, M. F., Y. Tomita, et al. (2005). "Secondary ischemia impairing the restoration of ion homeostasis following traumatic brain injury." *J Neurosurg* **103**(4): 707-14.
- Stiefel, M. F., J. D. Udoetuk, et al. (2006). "Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury." *J Neurosurg* **105**(4): 568-75.
- Strawn, W. B., C. M. Ferrario, et al. (1999). "Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury." *Hypertension* **33**(1 Pt 2): 207-11.
- Stubanus, M., D. Endemann, et al. (2000). "The HOPE study and diabetes. Heart Outcomes Prevention Evaluation." *Lancet* **355**(9210): 1183; author reply 1183-4.
- Stublely-Weatherly, L., J. W. Harding, et al. (1996). "Effects of discrete kainic acid-induced hippocampal lesions on spatial and contextual learning and memory in rats." *Brain Res* **716**(1-2): 29-38.
- Swales, J. D. and N. J. Samani (1989). "Localisation and physiological effects of tissue renin-angiotensin systems." *J Hum Hypertens* **3 Suppl 1**: 71-7.
- Tallant, E. A., X. Lu, et al. (1997). "Bovine aortic endothelial cells contain an angiotensin-(1-7) receptor." *Hypertension* **29**(1 Pt 2): 388-93.
- Tan, J., H. Wang, et al. (2004). "Increases in brain and cardiac AT1 receptor and ACE densities after myocardial infarct in rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**(5): H1665-71.
- Tavazzi, B., S. Signoretti, et al. (2005). "Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats." *Neurosurgery* **56**(3): 582-9; discussion 582-9.
- Thomas, W. G., K. J. Greenland, et al. (1992). "Angiotensinogen is secreted by pure rat neuronal cell cultures." *Brain Res* **588**(2): 191-200.
- Thomas, W. G. and F. A. Mendelsohn (2003). "Angiotensin receptors: form and function and distribution." *Int J Biochem Cell Biol* **35**(6): 774-9.
- Thorup, C., M. Kornfeld, et al. (1998). "Angiotensin-II stimulates nitric oxide release in isolated perfused renal resistance arteries." *Pflugers Arch* **435**(3): 432-4.
- Tigerstedt, R. e. B. P. G. (1898). "Niere und Kreilauf." *Skand Arch Physiol* **8**(223-271).
- Timmermans, P. B., P. C. Wong, et al. (1993). "Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists." *Pharmacol Rev* **45**(2): 205-51.

- Todo, H., S. Ohta, et al. (1998). "Impairment in biochemical level of arterial dilative capability of a cyclic nucleotides-dependent pathway by induced vasospasm in the canine basilar artery." J Cereb Blood Flow Metab **18**(7): 808-17.
- Touyz, R. M. and E. L. Schiffrin (2000). "Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells." Pharmacol Rev **52**(4): 639-72.
- Ueda, S., S. Masumori-Maemoto, et al. (2000). "Angiotensin-(1-7) attenuates vasoconstriction evoked by angiotensin II but not by noradrenaline in man." Hypertension **35**(4): 998-1001.
- Unterberg, A. W., J. Stover, et al. (2004). "Edema and brain trauma." Neuroscience **129**(4): 1021-9.
- Uzan, M., H. Erman, et al. (2006). "Evaluation of apoptosis in cerebrospinal fluid of patients with severe head injury." Acta Neurochir (Wien) **148**(11): 1157-64; discussion.
- Vauquelin, G., Y. Michotte, et al. (2002). "Cellular targets for angiotensin II fragments: pharmacological and molecular evidence." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **3**(4): 195-204.
- Veniant, M., J. Menard, et al. (1996). "Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver." J Clin Invest **98**(9): 1966-70.
- Vinh, A., R. E. Widdop, et al. (2008). "Chronic angiotensin IV treatment reverses endothelial dysfunction in ApoE-deficient mice." Cardiovasc Res **77**(1): 178-87.
- Viswanathan, M. and J. M. Saavedra (1992). "Expression of angiotensin II AT2 receptors in the rat skin during experimental wound healing." Peptides **13**(4): 783-6.
- von Bohlen und Halbach, O. and D. Albrecht (2006). "The CNS renin-angiotensin system." Cell Tissue Res **326**(2): 599-616.
- Wang, Z. Q., L. J. Millatt, et al. (1999). "Differential regulation of renal angiotensin subtype AT1A and AT2 receptor protein in rats with angiotensin-dependent hypertension." Hypertension **33**(1): 96-101.
- Wassmann, S., K. Wassmann, et al. (2004). "Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells." Hypertension **44**(4): 381-6.
- Wei, S. G. and R. B. Felder (2002). "Forebrain renin-angiotensin system has a tonic excitatory influence on renal sympathetic nerve activity." Am J Physiol Heart Circ Physiol **282**(3): H890-5.
- Wei, Y., A. T. Whaley-Connell, et al. (2007). "NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance, and remodeling in the transgenic (mRen2) rat." Hypertension **50**(2): 384-91.
- Wheeler-Schilling, T. H., K. Kohler, et al. (1999). "Angiotensin II receptor subtype gene expression and cellular localization in the retina and non-neuronal ocular tissues of the rat." Eur J Neurosci **11**(10): 3387-94.
- Whiting, P. H., A. Kalansooriya, et al. (2008). "The relationship between chronic glycaemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus." Br J Biomed Sci **65**(2): 71-4.
- Widdop, R. E., E. S. Jones, et al. (2003). "Angiotensin AT2 receptors: cardiovascular hope or hype?" Br J Pharmacol **140**(5): 809-24.
- Widdop, R. E., K. Matrougui, et al. (2002). "AT2 receptor-mediated relaxation is preserved after long-term AT1 receptor blockade." Hypertension **40**(4): 516-20.
- Wright, J. W. and J. W. Harding (1994). "Brain angiotensin receptor subtypes in the control of physiological and behavioral responses." Neurosci Biobehav Rev **18**(1): 21-53.
- Wright, J. W. and J. W. Harding (1995). "Brain angiotensin receptor subtypes AT1, AT2, and AT4 and their functions." Regul Pept **59**(3): 269-95.

- Wright, J. W. and J. W. Harding (1997). "Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system." Brain Res Brain Res Rev **25**(1): 96-124.
- Wright, J. W. and J. W. Harding (2008). "The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **9**(4): 226-37.
- Wright, J. W., L. T. Krebs, et al. (1995). "The angiotensin IV system: functional implications." Front Neuroendocrinol **16**(1): 23-52.
- Wright, J. W., A. V. Miller-Wing, et al. (1993). "Angiotensin II(3-8) (ANG IV) hippocampal binding: potential role in the facilitation of memory." Brain Res Bull **32**(5): 497-502.
- Wright, J. W., L. Stublely, et al. (1999). "Contributions of the brain angiotensin IV-AT4 receptor subtype system to spatial learning." J Neurosci **19**(10): 3952-61.
- Wright, J. W., E. Tamura-Myers, et al. (2003). "Conversion of brain angiotensin II to angiotensin III is critical for pressor response in rats." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **284**(3): R725-33.
- Wright, J. W., B. J. Yamamoto, et al. (2008). "Angiotensin receptor subtype mediated physiologies and behaviors: new discoveries and clinical targets." Prog Neurobiol **84**(2): 157-81.
- Wu, H. M., S. C. Huang, et al. (2004). "Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury." J Neurotrauma **21**(2): 149-61.
- Yamada, H., M. Akishita, et al. (1999). "AT2 receptor and vascular smooth muscle cell differentiation in vascular development." Hypertension **33**(6): 1414-9.
- Yamazato, M., Y. Yamazato, et al. (2007). "Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats." Hypertension **49**(4): 926-31.
- Yi, J. H. and A. S. Hazell (2006). "Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury." Neurochem Int **48**(5): 394-403.
- Yongue, B. G., J. A. Angulo, et al. (1991). "Brain and liver angiotensinogen messenger RNA in genetic hypertensive and normotensive rats." Hypertension **17**(4): 485-91.
- Yung, L. M., W. T. Wong, et al. "Inhibition of Renin-Angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats." PLoS One **6**(3): e17437.
- Yusuf, S., K. K. Teo, et al. (2008). "Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events." N Engl J Med **358**(15): 1547-59.
- Zhang, J. H., J. M. Hanesworth, et al. (1999). "Structural analysis of angiotensin IV receptor (AT4) from selected bovine tissues." J Pharmacol Exp Ther **289**(2): 1075-83.
- Zhu, Y. Z., G. N. Chimon, et al. (2000). "Expression of angiotensin II AT2 receptor in the acute phase of stroke in rats." Neuroreport **11**(6): 1191-4.
- Zhuo, J., I. Moeller, et al. (1998). "Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors." J Hypertens **16**(12 Pt 2): 2027-37.
- Zhuo, J. L. and X. C. Li (2007). "Novel roles of intracrine angiotensin II and signalling mechanisms in kidney cells." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **8**(1): 23-33.
- Zuccarello, M., R. Boccaletti, et al. (1998). "Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm." Stroke **29**(9): 1924-9.