

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté Médecine

Ecole Doctorale ED 524

EA 3842 Homéostasie Cellulaire et Pathologies

THESE

Pour obtenir le grade de

F Q E V G W T " F G " N ø W P K X G T U K V G " F G " N K O Q

Discipline : Biologie - Santé

Présenté et soutenue publiquement par

Mohamad NASSER

Le 12 Décembre 2011

**ETUDE DE LA PROTECTION VASCULAIRE PAR
N ø C P I K Q V G P UROPIGDANSLE DIABETE ET LE
TRAUMATISME CRANIEN**

Soutenue devant le jury composé :

Rapporteurs Pr Michel PLOTKINE - EA 4475, Université Paris V .

Pr Xavier JEUNEMAITRE - D k t g e v g w t " f ø w7ø, Paris.² " K P U G T

Examineurs Pr Marie-Odile JAUBERTEAU - F k t g e v t k e g " f g " n ø G C " 5
de Limoges.

Pr Jean Michel ACHARD - EA 3842, Université limoges.

Membre Invité Pr Nicole OUDART - EA 3842, Université 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

*X q w u " o g " h cr de juger u c e t r a v a i l . V e u i l l e z t r o u v e r i c i l e t é m o i g n a g e
de toute ma gratitude.*

A Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU

F k t g e v t k e g " f g " n ø G C " 5 : 6 4 . " H c e w n v ^ 2 " f g " o

R q w t " x q v t g " i g p v k n n g u u g . " x q u " e q p u g k n u .

*X q w u " o g ò n h e u r d e j u g e r u c e t r a v a i l . V e u i l l e z t r o u v e r i c i l e t é m o i g n a g e
de toute ma gratitude*

A Madame le Professeur Nicole OUDART

Professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Limoges,

O g o d t g " f g " n ø C e c f ^ 2 o k g " P c v k q p c n g " f g " R j c

R q w t " o ø c x t q k k x t k ' r h ^ 3 c i k g v " " f n ø g c ' e r e g r v g t " f g " l w i g t "

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

l'occasion d'interagir avec vous.

Veillez trouver k e k " n ø g z r t g u u k q p " f g " o c " t g e q p p c k

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 l'opportunité que vous m'avez offerte

de participer à ce projet de thèse.

Je tiens tout particulièrement à remercier

l'ensemble de vos collaborateurs pour leur accueil et leur soutien.

Encore un grand merci pour vos encouragements dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mon immense

reconnaissance.

C " n ø k p u v k v- BEYRQUNH-LIKAN C T

*O g t e k " f g " x q v t g " c k f g . " g v " r q w t " n ø q e e c u k c
mes études supérieures*

X g w k n n g | " v t q w x g t é'cdunæiksdhœ, øt glezmon tgründ respekt.p " f g " c

A Monsieur le docteur James JAVELLAUD

Ingénieur f ø ² v 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 servic g u " s w g " x q w u " o ø long de des'années p f w u " v c
et vos si précieux conseils.*

A Hussein AKIL

Doctorant à la faculté de médecine de Limoges.

Merci pour ton aide, tes conseils, ta e q o r c i p k g . " í 'Hussein. e k " r q w t

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, Ama p f k p g . " T k o c . í

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

A mes parents

*Ce travail e u v " n ø c d q w v k u u g o g p v " f g " v q w u " x q u " u c
assez forts pour vous remercier. Vous êtes r q w t " o q k " n ø g z g o r n g " f
générosité, du courage et de la persévérance.*

A mes frères < " H c f k . " C n k . " g v " E j c f k " g v " « " o c " e j

A toute ma famille.

A tous mes amis

G v " v q w u " e g w z " s w g " l ø q w d n k g " k e k " o c k u " « " s

Merci de votre soutien

SOMMAIRE

Liste des abréviations	8
Liste des figures	10
RESUME.....	11
1 LE SYSTEME RENINE É ANGIOTENSINE.....	13
1.1 Introduction	14
1.2 Historique	17
1.3 Le SRA tissulaire	19
1.4 Métabolisme des angiotensines, peptides hormonaux	21
% " (" % ' @ Ð U b [(Agt) h.Y.b.g.] .b.c.[...b.Y.....	21
% " (" & ' @ Ð U b [...].c.h.Y.b.g.] .b.Y. '.....	22
% " (" ' ' @ Ð U b [...].c.h.Y.b.g.] .b.Y. ' = = =.....	22
% " (" (' @ Ð U b [...].c.h.Y.b.g.] .b.Y. ' fl.%.....	23
% " (") ' @ Ð U b [...].c.h.Y.b.g.] .b.Y. ' = J.....	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
% ") " & " ' ' F f WY d h Y i-7)X.Y.'` Ð.U.b.[...] .c.h.Y.b.g.] .b.28 ' fl %	28
% ") " & " (' F f WY d h Y i .f.X.Y.'` Ð.U.b.[...] .c.h.Y.b.g.] .b.30 ' = J	30
1.6 Le SRA tissulaire cérébral et vasculaire.....	34
1.6.1 Les principaux composants du SRA dans le cerveau.....	34
% " * " % " % ' @ Ð U b [...].c.h.Y.b.g.] .b.c.[...b.Y.....	34
% " * " % " & ' @ Ð .5. b [' = = 35	35
1.6.1.3 La rénine.....	35
% " * " % " (' @ Ð Y b n ma Y ' X Y ' W.c.b.j..Y.f.g.] .c.b.' X.Y.' 36 Ð U b [] c	36
1.6.1.5 Les récepteurs des angiotensines.....	37
1.6.2 Localisation du système rénine-angiotensine dans les vaisseaux :	38
% " * " & " % ' @ Ð U b [...].c.h.Y.b.g.] .b.c.[...b.Y.....	38
1.6.2.2 La rénine.....	39
% " * " & " ' ' @ Ð Y b n ma Y ' X Y ' W.c.b.j..Y.f.g.] .c.b.' X.Y.' 40 Ð U b [] c	40

1.6.2.4 Les récepteurs des angiotensines.....	40
% " * " & ") ' @ Ð 5.b.[...].c.h.Y.b.g..b.Y.....=.=	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
& " ' " & ' @ Ð U i h c f f [i ` U h] c b ' W f f .f.V.f.c.j..U.g.Wi.46 U] f Y ' Y	46
2.3.3 Le vasospasme cérébral.....	46
2.3.4 La dysfonction métabolique cérébrale	47
& " ' ") ' @ Ð c l m [f .b.U.h.] .c.b.' W.f.f.f.V.f.U`Y.....	48
2.3.6 L'excitotoxicité et le stress oxydatif.....	49
& " ' " + ' @ Ð Ê X , a.Y.' W.f.f.f.V.f.U`.....	50
& " ' " , ' @ U ' b f W.f.c.g.Y.' Y.h.'` Ð.U.d.c.d.h.c.g.Y.....	50
3 LE DIABETE :.....	51
' " %' F U d d Y ` ' g i f ' ` Ð.Y.b.X.c.h.\.f`.] .i.a.'j..U.g.Wi.`U51 f Y	51
3.2 Le diabète et le dysfonctionnement endothélial.....	52
' " ' ' 9 g d , WY g ' f f U Wh] j Y g ' X Y ' ` Ð c l m [, b Y ž ' 53 f X] U h Y	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: 5 V g Y b WY ' X Ð Y Z Z Y h ' d f c h Y Wh Y i f ' X i ' WU b X f le trauma crânien fermé chez rat.....	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	Acetylcholine
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	T ² e g r v g w t u " « " n ø c p i k q v g p u k p g " f
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVP	Arginine vasopressine
C21	Composé ²¹
Carb-P	Carboxypeptidase P
Cox	Cyclooxygénase
ECA	G p { o g " f g " e q p x g t u k q p " f g " n ø c p i
EDRF	H c e v g w t " t g n c z c p v " f ² t k x ² " f g " n ø
EPO	Erythropoïïne
ERO	G u r ³ e g u " t ² c e v k x g u " f g " n ø q z { i ³ p
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	I p j k d k v g w t " f g " n ø g p { o g " f g " e q p x
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 ókappa B
NO	O q p q z { f g " f ø c q v g
NOS	Oxyde nitrique synthéase
NPS	Nitroprussiate de sodium
OONO ⁻	Peroxy-nitrite
PA	Pression artérielle
PAI-1	K p j k d k v g w t " f g " n ø c e v k x c v g w t " f g
PGI2	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 capteurs de pression 42

Figure 3: Schéma simplifié du métabolisme des angiotensines 21

Figure 4: Localisations de composants protéiques du UTC 10

Figure 5: Dispositif de réalisation du traumatisme crânien 85

Figure 6: Résultats de l'analyse de variance 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 tige 66

Figure 9: Implantation de la pompe 8 :

Figure 10: Résultats de l'analyse de variance 70

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 óANGIOTENSINE

1.1 Introduction

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système biologique impliqué de façon centrale

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 pulmonaire, permettant la synthèse d'angiotensine II (Ang II), élément actif du système dont les effets sont médiés principalement par les récepteurs AT₁.

pathogénèse des maladies cardiovasculaires ont représenté une avancée conceptuelle majeure (Dzau 1989; Dzau, Bernstein et al. 2002)" médiés principalement inflammatoires et des pro-cardiovasculaires (Brewster, Setaro et al. 2003; Estacio 2009).

récepteur AT₁ (les sartans), initialement développés comme antihypertenseurs sont alors apparus comme une approche thérapeutique idéale, susceptible de conférer une protection cardiovasculaire au-délétère du SRA tissulaire. Plusieurs grands essais cliniques contre placebo ont confirmé es 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

X Đ U b h] \ m d Y f h Y b g Y i f g ; (2002) g` hUY` ` dW` cYbi hj fYc` j XYĐfi gb f` YV` fflb5f` Z`] \

delà de la baisse tensionnelle reste à établir. Il a alors été avancé que le « blocage du SRA »

Wc b Z f f f` d U f` ` Đ i h] `] g U h] e. bh` f XY g] ` b g 9 Z` Z d ig` U X` h g` ž g` U f

conjointe des IEC et des sartans permettrait X Y` V` c e i Y f` d` i g` Y Z Z] WU WY a Y

la protection supplémentaire conceptuellement attendue. Aussi attrayante que soit la

^ i g h] Z] WU h] c b`] b h Y` ` Y Wh i Y` ` Y` X Y` WY h h Y` b c i j Y`

W`] b] e i Y g` g Y` d f` c U` c g` U f b h]` b XYĐbY WY` j (2004), Conduite chez J 5 @ = 5 B

des patients présentant une insuffisance cardiaque post-] b Z U f Wh i g` b Đ U` d U g` a c b h

` Đ U g g c W] U h] c b` X i` WU ddhdccdf fh]` {` Y` hU` Xai c` bj c h` \ g` U f U h d U] b Y`

@ Đ f h i X Y` C B H 5 F ; 9 H` e i]` U`] b W` i g` & ` ` (\$ \$` d U h] Y b h

X i` h Y` a] g U f h U b` b Đ U d d c f h Y` d U g` X Y` V f b f Z] WY` g i

indésirables, ce qui a considérablement induit le doute sur la pertinence du concept de blocage

f Y b Z c f W f` X i` G F 5 " ` 9` ` Y` b Đ Y b` U` d U g` X f Z] b] h] j

alternatives à un « blocage » pharmacologique du SRA combinant un IEC ou un sartan à un

U b h U [c b] g g` Y f f X b Y Đ W c` X a Y` ` U` g d] f c b c` U Wh c b Y` c i`

` Đ] b \] V] h Y i f` X Y` ` U` f f b] b Y` f f WY a a Y b h` X f j Y` c d d

X Đ ... h f Y` f j U` i f Y g " ` H c i h Y Z c] g ž` ` U` W (Yusuf, Teo W

al. 2008) Y h` ` Đ f a Y f [Y b WY` U i l` d f Y a] , f Y g` f h U d Y g` X Y`

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.

= ` ` Y g h ` Y b ` Y Z Z Y h ` U d d U f i ` e i Đ { ` W c h f ` X Y g ` U W h Y i
 f f W Y d h Y i f ` 5 H % ž ` X Đ U i h f Y g ` U b [+] ` c h Y b g] Đ U b g] d W c Y a b g
(angiotensine IV) exercent des effets physiologiques médiés par leurs récepteurs spécifiques
Mas et AT4 e i] ` g Đ c d d c g Y b h ` { ` W Y i l `] b X i] h g ` d U f ` ` U ` g h
 d U f h ` ` Đ U b [] 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
 ` Y ` f f W Y d h Y i f ` 5 H % `] b \] V Y b h ` ` Y ` f f h f c W c b h f ` ` Y ` b
conséquence une augmentation des taux circulab h g ` X Đ U b [] c h Y b g] entraîne ainsi = = ` Y h `
une augmentation de la stimulation des récepteurs b c b ` 5 H % ž ` 5 H & ` Y h ` 5 H (ž ` W Y
 V ` c W U [Y ` 5 H % ` g h] a i ` Y ` ` Đ Y l d f Y g g] c b ` X Y g ` 5 H & " ` @ Y
 X Đ U c b h [Y] b g] b Y ` = = ž ` a U] g ` W Y h h Y ` X] a] b i h] c b ` b Đ Y g h ` e
 g Đ U W W c a d U [b Y ` X Đ i b Y ` U i [a Y b h U h] c-7 Les IEC et les b i Y ` X Y
sartans ne bloquent donc pas le SRA, mais sont plutôt f Y g d c b g U V ` Y cation de la b Y ` a c X
 V U ` U b W Y ` W c a d ` Y l Y ` X Y ` ` U ` g] [b U `] g U h] c b ` Y b h f Y ` X
 7 Đ Y g h ` X U b g ` W Y ` W c b h Y l h Y ` e i Y ` g Đ] b g W f] h ` a c b ` h f
 d c i f g i] j f Y ` ` Đ f j U ` i U h] c b ` Y b ` W c i f eutique de blag ` ` Y ` `
 g h] a i ` U h] c b ` X Y ` ` U ` j c] Y ` 5 H (` d U f ` ` Đ U b [] c h Y b g]
pour aborder ces études. Le premier repose sur les travaux originaux antérieurs du laboratoire
 e i] ` c b h ` d Y f a] g ` X Đ f h U V `] U f i l X U X] g Z Z X f Y i Y l b h a g c X X, Đ U Y W g W]
 W f f f V f U ` `] g W \ f a] e i Y ` ` Y ` d c h Y b h] Y ` ` d f c h Y W h Y i f `
cérébrale aigue et le traumatisme crânien partage de nombreux facteurs physiopathologiques
communs, il nous est apparu pertib Y b h ` X Đ f j U ` i Y f ` g] ` ` Y g ` d f c d f]
 ` Đ U b [] c h Y b g] b Y ` = J ` c Z Z f Y b h ` i b `] b h f f ... h ` d c h Y b h]

restaure la fonction rénale chez les souris déficientes en Apo E soumise à un régime riche en cholestérol (Vinh). Ces résultats importants 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.

données sur le système rénine-angiotensine, puis exposer la compréhension actuelle de la physiologie 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 rénale provoque une augmentation prolongée de la pression artérielle (Goldblatt, Lynch et al. 1934).

En 1940, Goldblatt H *et coll* ont découvert l'angiotensine, une substance vasoconstrictrice qui provoque une augmentation prolongée de la pression artérielle (Goldblatt, Lynch et al. 1934).

En 1940, Page et Helmer ont découvert l'angiotensine dans le sang d'un rat hypertendu (Page and Helmer 1940).

En 1940, Braun-Menendez, Fasciolo et al. ont découvert l'angiotensine dans le sang d'un rat hypertendu (Braun-Menendez, Fasciolo et al. 1940).

En 1958, Braun-Menendez et Page ont découvert l'angiotensine dans le sang d'un rat hypertendu (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

t² r q p u g " « " w p g " e j w v g " f g " r e vasoconstricteur, est synthétisé k g n n g . ' dans la circulation pour entraîner, par le biais de son récepteur AT1, une augmentation des t² u k u v c p e g u " r² t k r j² t k s w g u " c k p u k " s w ø w p g " c w i o u q f k w o " f k t g e v g o g k p t v g " g f v g " r n c ø t c " m f ø k u p w² g t t q o p² g f " k f c q p v " g n e q t v g z " u w t t² p c n k g p . " t g u v c w t c p v " c k p u k " n c " r t vasoconstriction par une stimulation centrale du système sympathique et la libération de noradrénaline, ce q w k " t g p h q t e g " g p e q t g " n ø g h h g v " k o o² f k c v "

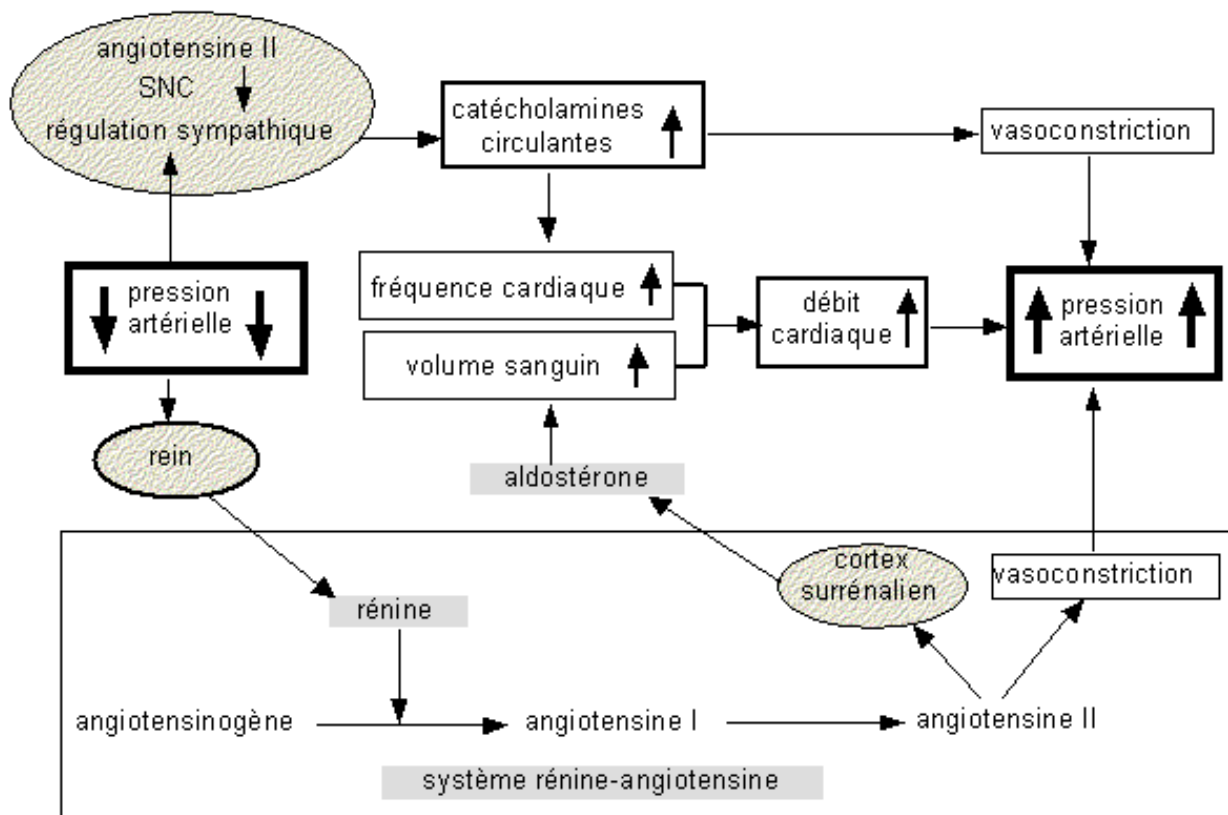


Figure 1: Mise en jeu de l'angiotensine II lors d'une c j w v g " f g " n c " r t g u u k q p " c (Oudart 2005).

N ø g p u g o d n g " f g " e g u " c e v k q p u " g u v d e " l a e s t i m u l a t i o n k d u " e q o o g t² e g r v g w t " C V 3 " r c t " n ø c p i k q v g p u k p g " K K 0

1.3 Le SRA tissulaire

Les 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. Chez les souris Apo E^{-/-} entraîne une hypertension artérielle (HTA) rénovasculaire (2 kidneys + 1 clip) entraîne une hyperactivité à la noradrénaline et diminue la relaxation endothéliale 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 récemment remise en question par la découverte que des chaînes peptidiques plus courtes jouent un rôle effecteur dans ce système, et interagissent avec les récepteurs de l'angiotensine II.

f² r q w t x w g " f ø C u r 3 . " (Wright and Harding 1997; Vauquelin <http://www.kkk.com> et al. 2002) . " n ø j g z c r g r v k f g " s w k " -gCut vi "4n" ø. C' pc ir "rKgKn "2 f" 2n rø Cwp ti (de Gasparo, Catt et al. 2000; Thomas and Mendelsohn 2003) (Wright and Harding 1994; Wright, Krebs et al. 1995; Albiston, Mustafa et al. 2003) . " g v " n ø j g r v c r g r v k f g " n ø C p i " K K " f² r q w t x w g " f g-7) [Angg(1-7)] (Ferrario, Chappell et al. 1997; Santos, Campagnole-Santos et al. 2000; Ferrario 2003), (Figure 2).

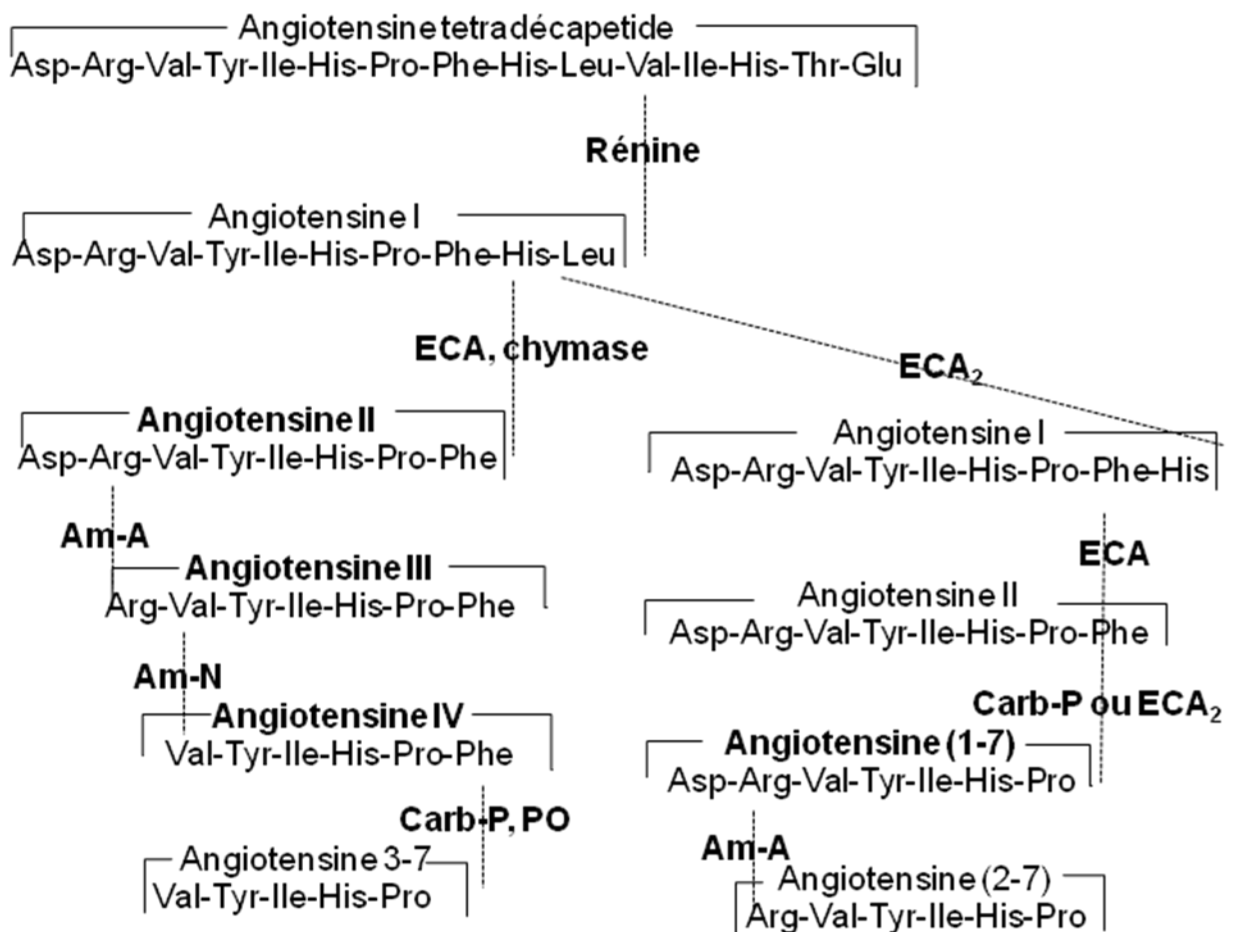


Figure 2: Structures des peptides et enzymes impliquées dans la conversion f ø c p i k q v g p u k p q plus courts. Aminopeptidase (Am), carboxypeptidase P (Carb-P), propyl oligopept k f c u g " * R Q + . " g p | { o g " f g " e q p, x g t u k q * F ø c r t 3 u " Y t k i 2008). " L 0 " Y 0 " g v " e q n n 0

1.4 Métabolisme des angiotensines, peptides hormonaux

1.4.1 Nø c p i k q v g (Ag) k p q i ³ p g

Nø C i v " g u v " n g " u w d u v t c v " u w t " n i n g e s i r c u l a n t e l e t r a n s f o r m é p k p g " g
 g p " c p i k q v g p u k p g " K " * C p i " K + . " s w k " g u v " w p " f ² e c r
 formé de 118 acides aminés, il est synthésé essentiellement dans le foie, présent au
 p k x g c w " f g u " j ² r c v q e g v g k u " E j f g b ü f ø c k v n g u " g k h h e
 circulant sont augmenté par l'Ang II, les corticostéroïdes circulants, les oestrogènes et les
 hormones thyroïdiennes.

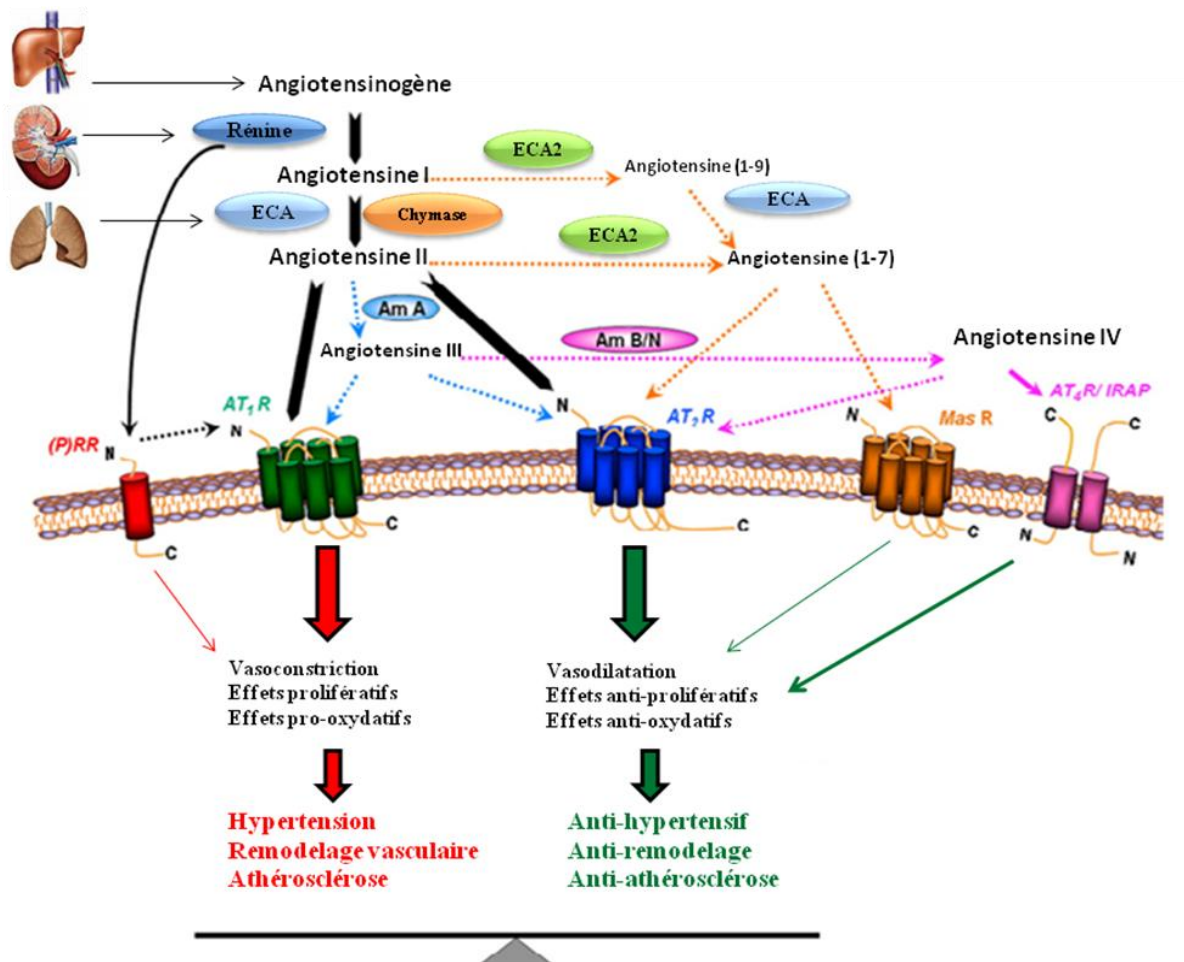


Figure 3: Schéma simplifié du métabolisme des angiotensines et de leurs effets physiologiques (Garcia-Cardena et al., 2008).

1.4.2 Nø c p i k q v g p u k p g " K K

W p g " o ² v c n n q r t q v ² c u g " « " | k p e . " n ø g p | { o g " f g " e q p
n ø C p i k q v g p u k p g " K " g p " C p i k q v g p u k p g " K K " a t t i C p i " K K
et un puissant vasoconstricteur. D'autres enzymes comme les chymases produites dans le
e ò w t . " e q p u v k v w g p v " w p g " x q k g " r c t c n n ³ n g " f g " u { p
puissante du SRA. Elle a de nombreuses fonctions telles que la régulation de la PA, le tonus
x c u e w n c k t g " g v " n g " e (Kim, Oh et al. 1995). Elle influence aussi les k q p " f
h q p e v k q p u " g p f q v j ² n k c n g u " g v " u v k o w n e s u s d e ø k p h n c
thrombose (Schrader, Kulschewski et al. 2007) 0 " N ø C p i " K K " c " k p k v k c n g o g p
w p g " j q t o q p g " e k t e w n c p v g " s w k " t ² i w n g " n c " R C " u {
électrolytes, puis a été reconnue comme un neuromodulateur cérébral qui induit la réenti on
f ø g c w " g v " n ø ² n ² x c v k q p " f g " R S a v e d r a 2005). u v k o w n c v k q p " f

1.4.3 Nø c p i k q v g p u k p g " K K K

N ø c p i k q v g p u k p g " K K K " u g " h q t o g " t c r k f g o g p
n ø c o k p q r g r v k f c u g " C 0 " N ø C p i " K K K " g u v " e q p u k f ² t ² g
sur le récepteur AT1 (de Gasparo, Catt et al. 2000) 0 " K n " c " ² v ² " r t q r q u ² " s w
o ² f k c v g w t " r t k p e k r c n " f g " n ø g h h g v " r t g (Wright et al. 2003).
Tamura-Myers et al. 2003). Cependant cette idée a été contestée ces dernières années (Kokje,
Wilson et al. 2007) 0 " R c f k c " g v " u g u " e q n n ³ i w g u " q p v " o q p v t
p c v t k w t ² v k s w g u " e j g | " n g " t c v " x k c " n g " t ² e g r v g w t
(inhi d g " n c " v t c p u h q t o c v k q p " f ø C p i " K K K " g p a d i a , p i " K X +
Howell et al. 2006; Padia, Kemp et al. 2007).

1.4.4 Nøc p i k q v g p u k p g " * 3

Il { " c " g w " w p " t g les action"u f' øf kgp" vn 2ø tj 'gvr "v7) depuis la d'ogvère C p i " * 3
f g " n ø g p | { o g " 4 " f g " e q p x g t u k q p " f g " n ø c p i k q v g p u k p
t 2 i w n g " p 2 i c v k x g o g p v " n g " U T C-7) peut être efficacement p u v c v c
produite par cette voie sup r n 2 o g p v c k (7) peut se former directement à partir de
n ø C p i " K " x k c " n ø c o k p q r g r v k f c u g " p g w v t g 0 " -C n v g t p
v g t o k p c n " f g " n ø C p i " K " q w " -f; g+ "" n q øwC" p7) des p'ckivèment 3 w t " h q t
C k p u k "lassiqe EoCvèrti n ø C p ; i + " * ß g " r t 2 e w t u g w) ten' Ang (1-7) v k h " f g
(Jones, Vinh et al. 2008)

N ø C p-7) est responsable de nombreux effets centraux et périphériques, les plus importants
2 v c p v " n c " x c u q f k n c v c v k q p . " n ø k p j k d k v k q p " f g " n
x c u e w n c k t g u . " n c " n k d 2 t c v k q p " f g " n c " x c u q r t g u u k
(Santos, Campagnole-Santos et al. 2000) 0 " C f o k p k u v t 2 g " f g " h7) except " r t q n
des effets antiprolifératifs et anti - h k d t q v k s w g u " f c p u " w p " o q f 3 n g " f ø k
(Grobe, Mecca et al. 2006; Grobe, Mecca et al. 2007).

1.4.5 Nøc p i k q v g p u k p g " K X

N ø C p i " K X " u g " h q t o g " r c t " n g " e n k x c i g " f g " n ø C p i " K X
f g r w k u " n c " h k p " f g u " c p p 2 g u " 3 ; : 2 " s w g " n ø C p i " K X " g
la mémoire (Chai, Fernando et al. 2004), mais des données se sont accumulés mettant en
2 x k f g p e g " f g u " g h h g v u " x.cRunewunkcgkwt t guu"" 2 fvgw" fngøc" poi qkpqvvtg
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) 0 " Ng d C entraîne une augmentation des flux sanguins cérébral et
réal (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-équilibre de l'axe rénine-angiotensine. Les récepteurs AT1 et AT2 sont exprimés dans la paroi artérielle et le remodelage vasculaire (Moeller, Clune et al. 1999). Esteban et coll. (2005) ont démontré que le facteur kappa-B et l'expression de l'AT1 sont augmentés dans les cellules musculaires lisses vasculaires via le récepteur AT4 et indépendamment du récepteur AT1 et AT2. Ces deux récepteurs sont également exprimés dans les cellules endothéliales (Kerins, Hao et al. 1995; Mehta, Li et al. 2002). Ces deux récepteurs sont impliqués dans l'inflammation et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires via le récepteur AT4 et indépendamment du récepteur AT1 et AT2 (Esteban, Ruperez et al. 2005).

1.5 Les récepteurs du système rénine-angiotensine

1.5.1 Le récepteur de la pro-rénine

Le récepteur de la pro-rénine 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 pro-rénine comme la rénine se fixe beaucoup plus forte que celle de la rénine (Nabi, Kageshima et al. 2006). La pro-rénine 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). À partir de ce récepteur assure le déclenchement des voies de signalisation intracellulaires.

la protéine 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 (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

Le récepteur AT1 a été cloné il y a vingt ans, avec succès (Murphy, Alexander et al. 1991; Sasaki, Yamano et al. 1991; Kambayashi, Bardhan et al. 1993; Mukoyama, Nakajima et al. 1993). 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'homme dans les vaisseaux sanguins, le système nerveux central et les reins. Dans le système vasculaire, les récepteurs AT1 sont exprimés à des niveaux élevés dans les cellules

1.5.2.1 Le récepteur AT1

Le récepteur AT1 a été cloné il y 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'homme dans les vaisseaux sanguins, le système nerveux central et les reins. 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'angiotensine II sont la contraction cardiaque, la libération d'aldostérone par la glande surrénale, la facilitation de la libération de l'acide gras, l'absorption d'eau sont médiés par les récepteurs AT1 (Timmermans, Wong et al. 1993; Kim and Iwao 2000). Les deux types de récepteurs AT1 et AT2 sont codés par des gènes AT1A et AT1B. 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 sous-type dominant exprimés dans le foie, les reins, le système vasculaire, les poumons, les glandes, 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).

Le récepteur AT1 est un récepteur couplé à la protéine G qui active la phospholipase C β et l'adénylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de l'inositol trisphosphate et de l'acide gras. Le récepteur AT1 déclenche aussi des cascades de signalisations intracellulaires notamment via l'activation des MAP-kinases, ce qui entraîne 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 sur un seul exemplaire sur le chromosome X. Il présente seulement 32-56% d'homologie avec le récepteur AT1.

t² e g r v g w t " C V 3 0 " N g " t² e g r v g w t " C V 4 " e q p v k g p v " 5 8 .
 % des séquences sont communes entre le rat et la souris et 72% sont homologues à celles de
 n ø j q 0 0 " o N g u " t² e g r v g w t u " C V 4 " u q p v " h q t v g o g p v " g z
 n ø g z r t g u u k q p " f g " e g u " t² e g r v g w t u " f u g g e k q e v e g " t c r k
 récepteur AT2 est principalement lié à la croissance et à la différenciation cellulaire (Yamada,
 Akishita et al. 1999). Chez n ø c f w n v g " n g u " t² e g r v g w t u " C V 4 " u q p v
 n g u " i n c p f g u " u w t t² p c n g u . " n g " e g t x g (Viswanathan et al. 1992;
 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
 n ø c f x g p v k e g " g v " u q p v (Zhu, Moller et al. 1998). Afin de comprendre les
 processus physiopathologiques une surexpression a été mise en évidence, en particulier en cas
 f ø k p u w h h k u c q p w e " g f " ø j c t r (Iglutz and Schiffrin 2000). Les mécanismes de
 transduction sont différents de ceux qui sont associés au récepteur AT1, la première voie
 k o r n k s w g " n ø c e v k x c v k q p " n g " h n w z e r s " i f g k p e e p k y (Huang, Sun et al. 1996),
 n ø c e v k x c v k q p " n g " h n w z e r s " i f g k p e e p k y (Huang, Sun et al. 1996), ce qui provoque une hyperpolarisation de la membrane plasmatique. La
 f g w z k³ o g " x q k g " g u v " n ø c e v k x c v k q p " n g " h n w z e r s " i f g k p e e p k y (Huang, Sun et al. 1996), ce qui provoque une hyperpolarisation de la membrane plasmatique. La
 les MAPK (ERK1 et ERK2), entraînant une déphosphorylation de Bcl2 (protéine anti
 apoptotique) et une activation de Bax (protéine pro apoptotique + . " h c x q t k u c p v " n
 (Lehtonen, Daviet et al. 1999) 0 " N c " e c r c e k v² " f w " t t y r o s i n e s e t g l u t " C V 4 " e q p v t g " t² i w n g " n
 sérine/thrénine phosphatases, suivant les lignées cellulaires étudiées, est compatible avec
 n ø k f² g " s w g " n g " t² e g r v g w t " C V 4 " e q p v t g " t² i w n g " n
 les différentes protéine -kinases activés par la signalisation AT1 (Akishita, Ito et al. 1999)

R n w u k g w t u " 2 v w f g u " q p v " o q p v t 2 " w p " n k g p " g p v t g " n f w " I O R e " e g n n w n c k t g 0 " F c p u " n g u " e g n l i n d u i t g u e " g p f q v augmentation du GMPc, médié par AT2 et NO dépendante. Une augmentation de la libération de NO AT2 dépendante a, de la même façon, été observé dans des vaisseaux isolés perfusés (Seyedi, Xu et al. 1995; Thorup, Kornfeld et al. 1998). Il a aussi été rapporté que la stimulation de la libération de bradykinine endogène (Siragy, Jaffa et al. 1996). Il semblerait que l'AT2 a apporté 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'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 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'AT2 apparaît être dépendant de façon critique des conditions physiopathologiques associées.

1.5.2.3 Récepteur de $\text{N}^{\text{D}}\text{Cp}^{\text{9}}\text{I}^{\text{1}}\text{K}^{\text{2}}\text{Q}^{\text{3}}\text{G}^{\text{4}}\text{P}^{\text{5}}\text{U}^{\text{6}}\text{K}^{\text{7}}\text{P}^{\text{8}}\text{G}^{\text{9}}$ * 3

C x c p v " f ø k f g p v k h k g t " n g " t 2 e g 7), une forme modifiée de $\text{N}^{\text{D}}\text{Cp}^{\text{9}}\text{I}^{\text{1}}\text{K}^{\text{2}}\text{Q}^{\text{3}}\text{G}^{\text{4}}\text{P}^{\text{5}}\text{U}^{\text{6}}\text{K}^{\text{7}}\text{P}^{\text{8}}\text{G}^{\text{9}}$ (1-7). Ceci est un antagoniste sélectif du $\text{N}^{\text{D}}\text{Cp}^{\text{9}}\text{I}^{\text{1}}\text{K}^{\text{2}}\text{Q}^{\text{3}}\text{G}^{\text{4}}\text{P}^{\text{5}}\text{U}^{\text{6}}\text{K}^{\text{7}}\text{P}^{\text{8}}\text{G}^{\text{9}}$ (1-7) supposé être un antagoniste sélectif du $\text{N}^{\text{D}}\text{Cp}^{\text{9}}\text{I}^{\text{1}}\text{K}^{\text{2}}\text{Q}^{\text{3}}\text{G}^{\text{4}}\text{P}^{\text{5}}\text{U}^{\text{6}}\text{K}^{\text{7}}\text{P}^{\text{8}}\text{G}^{\text{9}}$ (1-7) inhibe la vasodilatation systémique

g v " t ² p c n g " k p f-7) Santos, Campagnole-Santos et al. (1994) Des études ultérieures ont identifié w p " u k v g " u r ² e k h k s w g " p q p "-7) au niveau V 4 " f g " des cellules endothéliales aortiques bovines (Tallant, Lu et al. 1997) et au niveau de n ø g p f q v j ² n k w o " es (Ferrario, Chappell et al. 1997) e q t q p c k t Ces sites sont sélectivement antagonisés par le D-ALA⁷- Ang (1-7). Cette découverte confirme n ø c w i o g p v c v k q p " f w " v c w z " f-7) dans ces cellules endothéliales f w e v k q aortiques bovines, ainsi que le D-ALA⁷- Ang (1-7) inhibe la libération de NO (Heitsch, Brovkovich et al. 2001). Ainsi elle est en accord avec des études précédentes qui ont décrit s w g " n ø C+p" ik"p*f3w k v " w p g " x c u q f k n c v c v k q p " « " v t c x g t u (Brosnihan, Li et al. 1996) 0 " K n " c " ² v ² " k-7) en agissant sur ce récepteur couplé i " * 3 en protéine G (D -ALA⁷- Ang (1-9 + + " c e v k x g " n ø q z { f g " p k v t k s w g " u { p f g " o q p q z { f g " f ø w i e A K T g p e n d a h t e v (Sampaio, Souza dos Santos et al. 2007). Ferrario CM et coll. (1988) sont les premiers qui ont montré les activités biologiques f g " n ø-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) . " g v " n g " t ² e g r v-7) a été identifiée comme le k h " f g " n récepteur couplé aux protéines G, Mas (Santos, Simoes e Silva et al. 2003). Les effets de n ø C p-9 + " * ß ø q r r q u g p v " « " e g w z " f-7) stimule la sécrétion de K⁺ . " g p " g o q p q z { f g " f ø c | q v g " g v " es (Brosnihan, Li et al. 1996) la stimulation u " t g n c f g " n c " u ² e t ² v k q p " +f" gc "" P²Qv "² r" cf t² " on q ø C v p t i² " g * " 3 a s u l a i p e k x g c w " g v " n g u " e g n n w n g u " o w u e w n c k t g u " n k u u g u . " e g w z " s w k (Ueda, Masumori-Maemoto et al. 2000) 0 " G p " r n w u " k n " c " c k-9 + K ù ø q f f q t u g « " n c " r t q n k h ² t c v k q p " g v " c w (Strawn, Ferrario et al. 1999). En u e w n c k t ² u w o ² "-7) est une hormone qui régule négativement les effets presseurs et trophiques

f g " n ø C p i " K K 0 " N c " f ² e q w x g t v g " f) w p " j q o q n q i w g " f
 SRA a considérablement éayécette vision (Donoghue, Hsieh et al. 2000). Le couple ECA2 /
 angiotensine (1-7)/Mas apparâf comme un élément essentiel de la contre -régulation des
 actions du couple ECA / angiotensine II (Santos, Ferreira et al. 2008).

1.5.2.4 T ² e g r v g w t " f g " n ø c p i k q v g p u k p g " K X

W p " u k v g " f g " j c w v g " c h h k p k v ² " f g " n k c k u q p " r q w t " n ø
 édécouvert en 1992, et nommé plus tard le récepteur AT4. Ce récepteur est une protéine
 insensible au nucléotide guanine, ce q w k " u w i i ³ t g " s w ø k n " p ø g u (de " r c u " e
 Gasparo, Catt et al. 2000) 0 " N ø C p i " K K . " n ø C p i " K K K . " g v " n ø c p v c i
 une faible affinité sur ce nouveau récepteur. Le récepteur AT4 a été trouvé dans divers tissus
 de mamm k h ³ t g u . " e q o o g " n g " e ò w t . " n g " e g t x g c w . " n g u "
 sanguins (Wright, Krebs et al. 1995; de Gasparo, Catt et al. 2000; Wright, Yamamoto et al.
 2008). Le récepteur AT4 a une masse moléculaire déterminé par électrophorèse sur gel SDS -
 r q n { c e t k n c o k f g " s w k " f ² r c u u g " 3 2 2 " m F c 0 " N c " o c u u g
 o ' o g " f c p u " r n w u k g w t u " v k u u w u " v g n u " s w g " n g " e ò w
 n ø j k r r (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) 0 " N ø k p e w d c v k q p " c x g e " n g " I V R
 j { f t q n { u c d n g " f w " I V R " e c r c d n g " f g " f ² e q w r n g t " n g
 n k c k u ¹²⁵I-Ang IV à son récepteur. Ces résultats ont été montrés dans de nombreux t issus
 g v " e j g | " f k h h ² t g p v g u " g u (Hanesworth, Sardinia et al. 1993), le e ò w t " f
 cerveau du cobaye (Miller-Wing, Hanesworth et al. 1993) et dans les cellules vasculaires
 musculaires lisses chez le rat (Hall, Hanesworth et al. 1993), suggé ant un récepteur atypique,
 non couplé aux protéines G.

N ø k f g p v k h k e c v k q p " f w " t ² e g r v g w t " C V 6 " e q o o g " ² v c p
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
f g " n ø k p u w n k p g " e g u " x ² u k e w n g u " u q p v " t g f k u v t k d w
o g o d t c p g " r n c u o k s w g 0 " E n q p ² g " e j g | " n g " t c v . " K T
(R n c e g p v c n " N g w e k p g " C o k p q R g v k f c u g " R N C R + " e n q p ² g
N ø K T C R " g u v " e q p u (Albiston, Peck et al. 2005)) = f " q n o g c " k r p t g g u o " k g t " g u v "
séquence de 110 acides aminés et est située dans la région intracellulaire, le deuxième est
constitué de 22 acides aminés et est situé dans le segment transmembranaire hydrophobe,
g p h k p " n g " v t q k u k ³ o g " g u v " e q o r q u ² " f ø w p g " u ² s w g p
extracellulaire et contient le site catalytique de n ø g p | { o g 0 " K T C R " p ø c " f q p e "
e n c u u k s w g " g v " k n " p ø g z k u v g " « " e g " l q w t " c w e w p " ² n
t g u r q p u c d n g " f g " n c " v t c p u f w e v k q p " f ø w p " u k i p c n 0
n ø q e { v q e k p g ., et la cholestérol kinase-8 (Kovacs et al. 1994; Alescio-
Lautier, Paban et al. 2000) u q p v " u w d u v t c v " f ø K T C R 0 " N ø C p i " K X " u
c h h k p k v ² " g v " o c u s w g " n g " u k v g " t g l o m | q u o les veffes w g 0 " N ø
r j { u k q n q i k s w g u " f g " n ø C p i " K X " u q p v " f w, majorant n ø k p j k
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) 0 " W p " t ½ n g " h c e k n k v c v g w t " f g " n c " o ² o q k t g " g
est en effet connu depuis 1988 (Braszko, Kupryszewski et al. 1988).

Braszko et ses collègues étaient les premiers à signaler que les injections
k p v t c e ² t ² d t q x g p v t k e w n c k t g u " * k e x + " f ø C p i " K K " g v
e j g | " n g u " t c v u " -field est, complètement le rappel des souvenirs dans un
éite o g p v " r c u u k h " e q p f k v k q p p ² . " g v " n ø c (Braszko g p v k u u c
Kupryszewski et al. 1988; Braszko, Wlasienko et al. 1991) 0 " N ø c o ² n k q t c v k q p " f g u
n ø C p i " K X " g u v " f q u libé par le Diyalinal p (Wright, 'Migler-Wigguetval' k p
1993; Wright, Krebs et al. 1995). Dans ce contexte il a émontré dans le test de la piscine de
Morr k u " s w g " n ø c f o k p v linalv via une pompe osmotique p éngañt 6 jours
f k o k p w g " n g u " e c r c e k v ² u " f ø c (Wright, Stublekyuetualc 1999)." f g u " v
N ø l k p e v k q p " k e x " f ø c p c n q i w g u " f g " n ø C p i " K X " t ² u k u
spatiale chez les animaux, par comparaison à ceux qui sont traité avec un liquide
céphalorachidien artificiel ou avec un pentapeptide qui ne se fixe pas sur le récepteur AT 4
(Stubley-Weatherly, Harding et al. 1996; Wright, Stubley et al. 1999). Le même ef fet de
n ø c p c n q i w g Nlef ø C " p n i ø " C k p X i + " " K f X c " p * u " n g " t g p h q t e g o g p v " f g
a éobservé chez des rats pré c k v ² u " c x g e " n ø c p v c i q p k u v g " f g u "
n ø c e ² v { n e j q n k p Pedersonn Harding et alr 1998; c Pedersong Krishnan et al.
2001).

Q n u q p " c " t c r r q t v ² " s w g " n ø le pteur nicotinique (méankylamine) f g " n ø c p
diminue les capacités cognitives chez les rats dans le test de la piscine de Morris, alors que la
co-administration avec la Nle¹ óAng IV restaure ces capacités (Olson, Olson et al. 2004). Ces
t ² u w n v c v u " u w i i ³ t g p v " s w g " n ø c o ² n¹ k Ang IV et quicest " f g " n ø
médié par le récepteur AT4, est dépendante du système cholinergique cébral.

E g v v g " p q v k q p " g u v " u w r r q t v ² g " r c t " valine-quinolone-g t x c v k
 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
 c w u u k " t c r r q t v ² " s w g " n g p l p q t " K X p' g 'v n' n g r' N X X p v k u u c i
 un test du labyrinthe circulaire (Lee, Albiston et al. 2004) 0 " E g v " g h h g v " g u v " f
 t g o c t s w c d n g " s w g " e j c s w g " t c v " c " ² v ² " v g u v ² " 5 " h q k
 p ø c " t g ± w " s w ø w p g " u g w n g " H7 au premier jour de test 500 ng avant K X " q w
 n g " f ² d w v " f g. L'implémentation de la potentialisation à long terme (PLT) a été
 k p k v k c n g o g p v " f ² e t k v " r c t " D n k u u " g v " u g u " e q n n ³ i w
 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 considéré comme un mécanisme
 physiologique essentiel dans la mémorisation (Lynch and Peach 1991; Eichenbaum, Otto et
 al. 1992; Martinez and Derrick 1996) 0 " N ø c e v k x c v k q p " f w " 1 Ang IV r v g w t
 c w i o g p v g " u k i p k h k e c v k x g o g p v " (Kramár, M. M. Bröngé et al. p k x g c w
 2001). L'application d'un antagoniste du récepteur AT4 avant la téranisation (trains de
 u v k o w n c v k q p " f g " h q t v g " k p v g p u k v ² " « " j c w v g " h t ² s w
 favorisant de la LTP induit par la Nle¹ óAng IV est indépendant du récepteur NMDA, et est
 n k ² augmentation du flux de calcium vers le compartiment intracellulaire en induisant
 n ø q w x g t v w t g " f g " e c p c w zs (Davis, Kramár et al. 2006). Tous ces i g " f ² r
 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 reins, le cœur, le placenta, le tissu adipeux, le muscle squelettique, le système nerveux central 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.

Nø k p v g t x g p v k q p " i ² p ² v k s w g " q w " r j c t o c e q n q i k s w g " artérielle (HTA) neurogène (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 e g p v t c n " g u v " k o r n k s w ² g " f c p u " n g " f c t v ² t k g n n g . " c k p u k " s w ø w p g " ² n ² x c v k q p " f g " v c w z x c u q e q p u v t k e v t k e g . " s w (Kluft 2007) Les constatations ont été faites dans le système nerveux central (Bankin, C " u ² e t Perucca et al. 2007).

1.6.1.1 Nø c p i k q v g p u k p q i ³ p g

N g u " c u v t q e { v g u " u q p v " n g u " r t k p e k r (Milsted, Barna q w t e g u " et al. 1990) 0 " K n " c " ² v ² " o q p v t ² " s w g " n ø C i v " r g w v " ' v t g " r (Thomas, Greenland et al. 1992) 0 " R n w u k g w t u " ² v w f g u " o q p v t g p v " n ø f c p u " n c " t ² i w n c v k q p " f g " n c " r t g u u k q p " c t v ² t k g n n R c t " g z g o r n g " f w g s w g ø c k p g ' s w x ø p k " n ø k p f w r a t s v k q p " f

spontanément hypertensifs (SHR + " k n " { " c x c k v " w p g " u w t g z r t g u u k q p " f w p g " c w v t g " 2 v w f g " k n " c " 2 v 2 " k p f k s w 2 " s w d a n s " n ø C T P o n ø j { r q s d e j r a t s n S H R r c t " e q o r c t c k u q p " c w z " t c v u " p q t o q v g f g " f k h h 2 t g p e g " f w " v c w z " f ø g z r t g u u k q p " f g " n ø C i v (Yongue, Angulo et al. 1991) 0 " N ø k p j k d k v k q p " q w " n c " u w r r t g u u k q p c p k o c w z " j { r g t v g p f w u " p q t o c n k u g " n c " r n t g u u k q intracérébroventriculaire des oligonucléotides Agt -antisens réduit la pression artérielle chez les rats SHR.(Gyurko, Wielbo et al. 1993)

La pression g p e g " f g " n ø C i v " f c p u " f k h h 2 t g p v u " u k d e s s u " f w " e suggèrent que son rôle ne serait peut-être pas limité à ces fonctions de régulation.

1.6.1.2 N ø C p i " K K

K n " c " 2 v 2 " o q p i o u e t u n r ô l e n e u r o g r ô p h i q u e C d a n s l e s y s t è m e n e r v e u x c e n t r a l à travers le récepteur AT1 (Culman, Baulmann et al. 2001). Bickerton et Buckley (1961) sont les premiers à f 2 o q p v t g t " s w g " n ø c f o k p k u v t c v k q p " k p v t c e une élévation de la PA et que cet effet est médié par le système nerveux sympathique (Bickerton 1961).

1.6.1.3 La rénine

N c " t 2 p k p g " g u v " w p " 2 n 2 o g p v " g u u g p v k g n " f w " U T C 0 " C f g " n ø C i v " g p " C p i " K 0 " N ø c e v k x k v 2 " f g " n c " i e n s p k p g " e g v " n g u " t c v u 0 " R w k u " n ø g z k u v g p e g " f g " n c " t 2 p k p g chercheurs (Bader, Peters et al. 2001).

O c n i t 2 " n g u " t 1/2 n g u " o c l g w t u " f g " n ø C p i " K K " f c p u " n é m o n t r é q u e l a r é n i n e e s t f a i b l e m e n t e x p r i m é d a n s l e c e r v e a u (Bader and Ganten 2002).

G p " e q p u 2 s w g p e g . " e g " t 2 u w n v c v " c " o k v " n g " f q w v g "

dans le SNC. Cependant plusieurs études montrent que le SRA est actif dans le cerveau et (Lavoie, Cassell et al. 2004). Dans une autre étude, il a été démontré que la réine humaine est exprimé dans le cerveau de souris transgéniques en utilisant un promoteur spécifique. Le croisement de souris transgéniques qui ont un promoteur neuronal qui exprime la réine humaine (SFO). Chez ces souris transgéniques, la réine humaine est exprimée indépendamment des composants génétiques, afin de médier une réponse caractéristique du SFO (Sinnayah, Lazartigues et al. 2006; Sakai, Agassandian et al. 2007).

1.6.1.4 Nœ G E C Les régions du cerveau, incluant la zone qui régule la pression artérielle. Il a été démontré par immunohistochimie que les neurones dans différentes régions du cerveau. Des études en microscopie électronique ont été réalisées dans l'embryon placentaire et dans des vésicules neuronales (Pickel, Chan et al. 1986; Pickel and Chan 1995). Le SRA est exprimé dans les neurones du système nerveux central (SNC) et dans les neurones du système nerveux périphérique (SNP). Les études ont montré que le SRA est exprimé dans les neurones du système nerveux central (SNC) et dans les neurones du système nerveux périphérique (SNP). Les études ont montré que le SRA est exprimé dans les neurones du système nerveux central (SNC) et dans les neurones du système nerveux périphérique (SNP).

(Wei and Felder 2002). Les récepteurs AT1, AT2 et AT4 sont exprimés dans les organes circumventriculaires et le noyau paraventriculaire (Tan, Wang et al. 2004).

Le système nerveux sympathique, augmentant la libération de Na^+ et Ca^{2+} par les cellules GEC, agit sur le système vasopressine circulante où ce dernier est bloqué par une injection de AVP (Nakanishi, Moriyama 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 cerveau exprime le récepteur AT1 en grande quantité dans le cortex, le thalamus, le striatum et le système limbique, ce qui suggère 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 cortex, le thalamus et le striatum (von Bohlen und Halbach and Albrecht 2006). Il a été démontré que le récepteur AT2 est surexprimé après les accidents vasculaires cérébraux (Steckelings, Kaschina et al. 2005). Il est aussi exprimé dans le cortex, le thalamus et le striatum (Wright and Harding 1995; Zhu, Chimon et al. 2000). Unger et ses collègues ont montré que la stimulation de

(Reinecke, Lucius et al. 2003). Ainsi il a été démontré 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 sensorimotrices. 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 classiques 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

r t q e g u u w u " f ø c r r t g p v k u u c i g " g v " f g " n c " o 2 o q k t g 0

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

r t q v 2 k p g u " f w " U T C " f c p u " n g u " x c k u u g c w z " e q p h k t o g

1.6.2.1 N ø c p i k q v g p u k p q i 3 p g

N ø c p i k q v g p u k p q i 3 p g " * C i v + " g u v " n g " u g Nmet'lar t 2 e w t u

r t q v 2 k p g " f g " n ø C i v " q p v " 2 v 2 " v t q w x 2 " f c p u " n g u " e g

et dans les tissus adipeux pré-vasculaires (Morgan, Broughton Pipkin et al. 1996), (Figure 4).

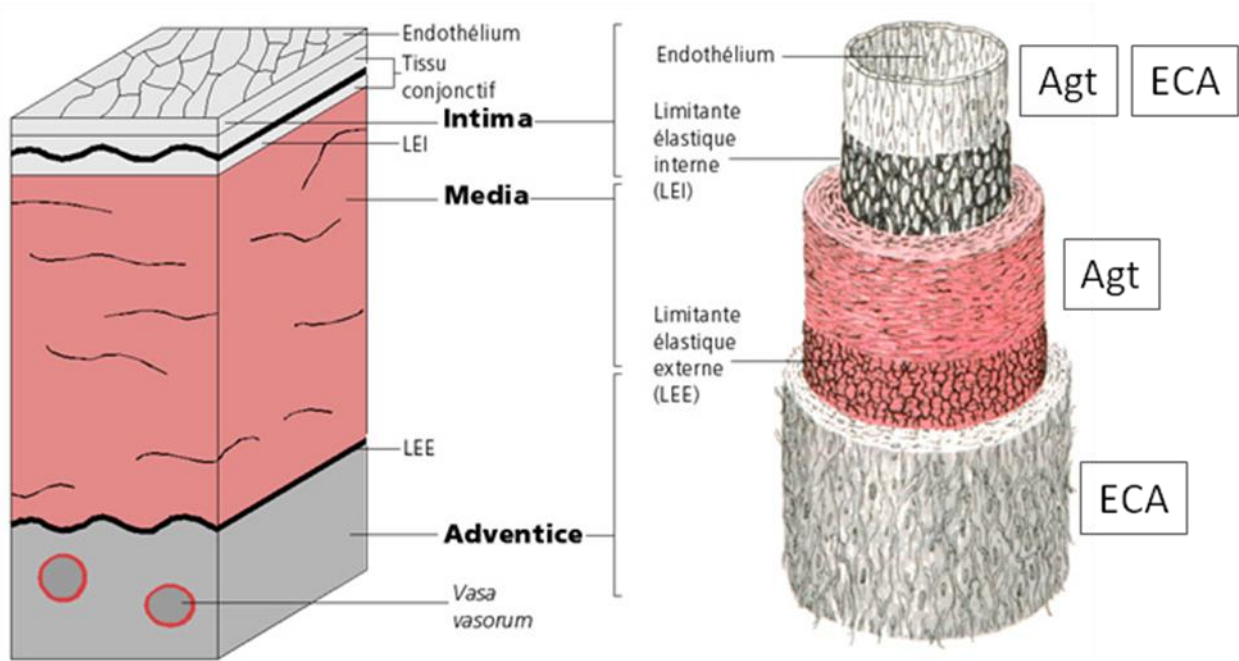


Figure 4 : Structures de la paroi vasculaire et localisations de deux composants protéolytiques du SRA, modifié d'après Swales (1987) et Touyz et Schiffrin (2000).

1.6.2.2 La rénine

Dans les vaisseaux sanguins la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I est catalysée par la rénine, une enzyme sécrétée par 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

de l'angiotensinogène en angiotensine I est catalysée par la rénine plasmatique (Touyz and Schiffrin 2000). Cette découverte a été confirmée par RT-PCR (Touyz et al. 1995) et par RT-PCR (Touyz et al. 1995).

U i " f ø C T P o " t ² p c n . " k p f k s w c p v " s w g g m f d (Hilgers, Veelken et al. 2001) 0 " E j g | " n g " t c v " n c " r g t h w u k q p " f g " n ø c spontanément généré et que cette synthèse a été inhibée par une néphrectomie bilatérale.

E g r g p f c p v " n c " r g t h w u k q p " f g " n c " t ² p k p g " t g u v c w t g f g " n ø g p f -k v j j k n l g w " o n " c t " ² u { (Hilgers, Veelken et al. 2001) C Tous ces t ² u w n v c v u " u w i i ³ t g p v " h q t v g o g p v " s w g " n ø g p f q v j ² circulant par les cellules endothéliales.

1.6.2.3 N ø g p | { o g " f g " e q p x g t u k q p " f g " n ø c p i k q v g
N ø C T P o " g v " n n ø G E C " e k t e fusion d'un nombre de r t q f w e v t k e g " f g " n ø G E C " e k t e isolé chez le rat, environ 50% de l'Ang I est transformé en Ang II lors de son passage dans x c k u u g c w z " u c p i w k p u . " u w i i ² t c p v " w p g " h q t v g " c e v k n ø C p i " K K " f c p u " é supprimé par rat perfusé avec un inhibiteur de l'enzyme (Captopril ®). Ce qui montre un rôle fonctionnel du SRA vasculaire dans la production de n ø C p i " K K 0

1.6.2.4 Les récepteurs des angiotensines
N g u " t ² e g r v g w t u " C V 3 " g v " C V 4 une façon inégale dans les tissus humains et les vaisseaux (Kim and Iwao 2000) 0 " N ø C V 3 " est présent dans les cellules musculaires lisses et à des niveaux relativement faibles dans l'adventice et n) g p f q v j ² n k w o . " v c p f k u " s w g " n ø C V 4 (Allen, Zhuo et al. 2000; de Gasparo, Catt et al. 2000) 0 " N ø c e v k x c v k q p " f w " t ² e g r v g w t " f g u " n ² u k q p u " c t v j ² t q u e n ² t q u k s w g u . " n ø (Dietl, Pratt et al. 1996; Schieffer, Schieffer et al. 2000) 0 " C k p u k " n ø k p j k d k v k q p " f w "

des effets vasoconstricteurs, athérosclérotiques, et pro-inflammatoires (Schiffman, Parle et al. 2002), ce qui contribue le risque de mort induit par les accidents cardiovasculaires (Kondo, Sone et al. 2003).

Le récepteur AT₁ est un récepteur couplé à une protéine G de type G₁₂ qui agit à travers la phospholipase C-β et l'adénylate cyclase pour augmenter les niveaux de diacylglycérol et d'inositol trisphosphate, ce qui entraîne la libération de calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C. Ces événements conduisent à la contraction des cellules musculaires lisses, à la prolifération et à la migration des cellules musculaires lisses, et à la production de radicaux libres (Hall, Hanesworth et al. 1993). Le récepteur AT₂ agit à travers une protéine G de type G₁₃ et une phospholipase C-γ pour augmenter les niveaux de diacylglycérol et d'inositol trisphosphate, ce qui entraîne la libération de calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C. Ces événements conduisent à la contraction des cellules musculaires lisses, à la prolifération et à la migration des cellules musculaires lisses, et à la production de radicaux libres (Hall, Hanesworth et al. 1993). Le récepteur AT₄ agit à travers une protéine G de type G₁₂ et une phospholipase C-β pour augmenter les niveaux de diacylglycérol et d'inositol trisphosphate, ce qui entraîne la libération de calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C. Ces événements conduisent à la contraction des cellules musculaires lisses, à la prolifération et à la migration des cellules musculaires lisses, et à la production de radicaux libres (Hall, Hanesworth et al. 1993). Tandis que cet effet persiste avec un inhibiteur spécifique de la protéine kinase C, le losartan et le PD123319 (Patel, Martens et al. 1998). Tous ces effets sont abolis par le losartan et le PD123319 (Patel, Martens et al. 1998). Tous ces effets sont abolis par le losartan et le PD123319 (Patel, Martens et al. 1998).

1.6.2.5 Nœud de signalisation de la protéine kinase C

Nœud de signalisation de la protéine kinase C. 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'augmentation de la perméabilité vasculaire (Wassmann, Wassmann et al. 2004; Griendling, Guzik 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- a c f h U`] h f` e i Ð Y` ` Y g` f Y d f f g Y b h c i f s d e r e c h e r c h e c g Y` X Y`
 d c i f` c d h] a] g Y f` ` Ð Y Z Z] W U W] h f` X Y` W Y g` h f U] h Y a Y`
 dans les pays industrialisés on observe une augmentation progressive considérable de
 ` Ð] b W] X Y b W Y` X i` X] U V , h Y` X Y b h m Ð Y` & U` Ð Ð U i h U M] d B
 X Ð i b Y` U i [a Y b h U h] c b` d f f c W W i d U b h Y` X Y` ` Ð] b W] X Y`
 W c a d f] g` ` U` a U` U X] Y` X Ð 5` n \ Y] a Y f` { ` W` h f` X Y g` X f`
 de plus en plus comprises comme une conséquence des facteurs de risques vasculaires
 W` U g g] e i Y g ž` U j Y W` Y b` d f Y a] Y f` `] Y i` ` Ð \ m d Y f h Y b g
 h \ f f U d Y i h] e i Y g`] b b c j U b h Y g` { ` X f j Y` c d d Y f` Y g h` X
 recherchant une efficacité paf h] W i`] , f Y` W \ Y n` ` Y` g i ^ Y h` X] U V f h] e
 X i` a m c W U f X Y` Y h` ` Ð] b g i Z Z] g U b W Y` W U f X] U e i Y ž` ` Ð
 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.

G n n g u " k p f w k u g p v " w p g " e q p v w u k q p " e ² t ² d t c n g . " f g
 f ø j ² o q t t r a i e n t e . g " k p v t c e

- N g u " n ² u k q p u " e ² t ² d t c n g u " f k - l é s i o n . E l l e s i n d u i s e n t u " « " n c
 f g u " n ² u k q p u " c z q p c n g u " f (N a h o y N a r g t a m ' e t a l . 2 0 0 4) w " w p " ò f ³ o g

N c " e q p u ² s w g ² i s m g c r â n i e n e s t d é t e r m i n é p a r d e s m é c a n i s m e s :

Les lésions primaires sont des lésions directes i ² p ² t ² g u " c w " o q Les lésions " f g " n ø secondaires (dommage non-mécanique) sont dues à des processus pathologiques initiés au o q o g p v " f g " n ø et caractérisés par une présentation clinique retardée. N ø k u e j ² o k g " n ø j t t g t v g p u l g c o m t " d e s l é s i o n s s e c o n d a i r e s e t e n p g 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.

N ø k u e j ² o k g " e p a r l e t r a u m a t i s m e g o n d u i t à l a c o m p l e x i o n d ' a c i d e l a c t i q u e d u e à la glycolyse anaérobie . " « " n ø c w i o g p v c v k q p " f g " n c " r g t o ² c d k n h q t o c v k q p " f ø w p " ò f ³ o g " e ² t ² d t c n 0 " E q o o g " n g " o ² v c les d g u q k p u " ² p g t i ² v k s w g u " e g n n w n c k t g u . " n) C V R " d é p e n d a n t e d e p o m p e s i o n i q u e s m e m b r a n a i r e s e s t e n é c h e c . L a d e u x i è m e é t a p e d e l a c a s c a d e p h y s i o p a t h o l o g i q u e e s t c a r a c t é r i s é p a r u n e d é p o l a r i s a t i o n m e m b r a n a i r e t e r m i n a l e a v e c u n e n k d ² t c v k q p " g z e g u u k x g " f g " p g w t q v t c p u o g v v g w t u " g c o n s é q u e n t e d e s f l u x C a ²⁺ e t N a ²⁺ v e r s l e c o m p a r t i m e n t i n t r a c e l l u l a i r e i n d u i t u n e a u g m e n t a t i o n d u c a t a b o l i s m e c e l l u l a i r e .

N ø c w i o g p v c v k ²⁺ i n t r a c e l l u l a i r e a c t i v e l a p e r o x y d a s e e t l e s l i p i d e s , l e s p r o t é a s e s e t l e s p h o s p h o l i p a s e s q u i à l e u r t o u r a u g m e n t e n t l a c o n c e n t r a t i o n i n t r a c e l l u l a i r e d ' a c i d e s g r a s l i b r e s e t d e r a d i c a u x l i b r e s . C e s a l t é r a t i o n s e n t r a î n e n t l ' a c t i v a t i o n d e s c a s p a s e s e t d e s e n d o n u c l é a s e s q u i i n i t i e n t p r o g r e s s i v e m e n t d e s c h a n g e m e n t s s t r u c t u r e l s d e s m e m b r a n e s d k q n q i k s w g u " g v " f g " n) C F P " p w e n ² q u q o k s w g " * h t c

t² r c t c v k q p + 0 " N ø g p u g o d n g . " f g " e g u " ² x ² p g o g p v u
structures vasculaires et cellulaires et à la mort nérotique ou programmé (apoptose) des
e g n n w n g u 0 " " N ø g p u g o d n g " f g " e g u " o q f k h k e c v k q p u " ;
e q w t ~~accident vasculaire cérébral~~ (AVC) ischémique.

2.3 La physiopathologie spécifique du traumatisme crânien (TC)

2.3.1 Le flux sanguin cérébral

R n w u k g w t u " ² v w f g u " q p v " o q p v t ² " n ø g h h g v " f w " v t c w
les animaux et chez les humains. En utilisant un gaz radioactif, le xéon (¹³³ Xe), la détec tion
de la scintillation du ¹³³ Xe est calculé par tomographie. Les résultats de ces études montrent
s w ø w p g " k u e j ² o k g " h q e c n g " q w " i n q d c n g " (Bouma, r t q f w k
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 associé aux déficits neurologiques graves qui
r g w x g p v " c v v g k p (Bouma, Muizelaar et al. 1992; Inoue, Shiozaki et al. 2005).
N c " h t ² s w g p v g " c u u q e k c v k q p " g p v t g " traumatiques r g t h w u
u w i i ³ t g " s w g " n g " V E " g v " n ø c e e k f g p v " x c u e w n c k t
mécanismes fondamentaux. Bien que cette hypothèse puisse être vraie dans une certaine
o g u w t g . " f g u " f k h h ² t g p e g u " g z k u v g p v " g p s i o n s g " e g u
primaires. Par exemple le seuil critique du flux sanguin cérébral (FSC) pour déclencher des
f q o o c i g u " k o r q t v c p v u " e j g | " n g u " r c v k g p v u " s w k " q p
g u v " f g " n ø q t f t g " f g " 7 " « " : . 7 " o u n A V C (Cunliff et al. 1992; 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 microvasculaires (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'autorégulation (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 un choc traumatique (Martin, Patwardhan et al. 1997). Cette pathologie semble être associée à une augmentation de la demande métabolique (Kelly, Martin et al. 1997). Il est important de noter que le diagnostic d'hypoperfusion cérébrale est basé sur la mesure de la FSC et le métabolisme cérébral. Par exemple, le FSC bas 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 d'ischémie.

2.3.2 Nøc w v q t² i w n c v k q p " e² t² d t q x c u e w n c k t g " g

Nøc w v q t² i w n c v k q p " e² t² d t q sont des mécanismes importants " n c " t² pour fournir un FSC adéquat à tout moment. Ils régulent la pression de perfusion cérébrale (PPC) et la pression intracrânienne (PIC) = " n ø c n v² t c v k q p " f g " n c " t² i w n k p f w k v " n ø c w i o g p v c v k q p " f w " t k u s w g " f g " n² u k q p u " e. Après le TC, l'autorégulation du FSC (c.à.d. constriction ou dilatation cérébrovasculaire en t² r q augmentation ou la diminution de la PPC) est altéré ou inhibé chez la plupart des patients (Enevoldsen and Jensen 1978; Jaeger, Schuhmann et al. 2006).

Nøc n v² t c v k q p " f g " n ø c w v q t² juste après le traumatisme crânien (TCC) " r g w peut se développer avec le temps, et elle peut être transitoire ou persistante, et semble k p f² r g p f c p v g " f g " n c " u² x² t k v² " f w " f q o o c i g " k p k v ' v t g " r n w u " t² u k u v vasodilatatrice régulière indiquant que les patients soient k q p r n w u " u g p u k d n g u " c w z " f q o o c i g u " f w u " « " (Inoue " d c k u t Shiozaki et al. 2005).

Comparé à l'autorégulation du FSC, la réactivité cérébrovasculaire au CO₂ (c.-à-d. la e q p u v t k e v k q p " q w " n c " f k n c v c v k ou l'hyperventilation) 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 r q w t " n c " i g u v k q p " f g " n c (Le Kelly et al. 2001). n g u " ² v c v u " f ø j

2.3.3 Le vasospasme cérébral

Le vasospasme cérébral post-traumatique est un dommage secondaire important qui f² v g t o k p g " n (Oertel, Boscàrdin et al. 2005). Le vasospasme survient chez plus

d) w p " v k g t u " f g u " r c v k g p v u " c v v g k p v u " f g " v t c w o c v k
graves. Le profil temporel et l'étendue de l'hypoperfusion post-traumatique vasospasme-
dependante diffère du vasospasme survenant après une hémorragie sous-arachnoïdienne
anévrismale.

Son apparition varie entre 2 à 5 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

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

o k v q e j q p f t k c n " c x g e " w p g " t ² f w e v k q p " f g u " v c w z "
disponibilité n k v ² " f g " e q g p | { o g " p k e q v k p mitochondriale de Ca²⁺ k " s w ø «
(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 associés aux diminutions du FSC. Cette absence de liaison entre le FSC

g v " n g " o ² v c d q n k u o g " g u v " " r t q d c d n g o g p v " f w g " « " (Robertson, Bell et al. 2001).

N ø j { r g t o ² v c d q n k u o g " f w " i n w e q u g " athrophysiologique" r t q f w (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 N ø q z { i ² p c v k q p " e ² t ² d t c n g

N g " V E " g u v " e c t c e v ² t k u ² " r c t " n ø c n v ² t c v k q p " f g " n cébral = " n c " e q p u ² s w g p e g " f g " e g v v g " f ² t ² i w n c v k q p " r t g u u k q p " f ø q z { i ³ p g " * R Q 4 + " e ² t ² d t c n g " e j g | " f g u seuil critique de la PO₂ cérébrale est entre 15 - 3 2 " o o " f g " J i . " g ve"seuil" c w " f g t k u s w g " f ø k p h c t e v w u " (Johnston, Steinew et al. 2005; Rbse, Nail" et" g u v " o

al. 2006). La privation d'oxygène dans les tissus cérébraux avec les dommages secondaires

consécutifs peu x g p v " u g " r t q f w k t g " o ' o g " g p " r t ² u g p e g " f ø * R R E + " q w " f ø w p (Sgiefel R K D et ukpet 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

e q p e g t p c p v " n) k p v g t c e v k q p " g p v t g " n ø c r r q t v " g v amélioration des états des patients qui ont subi un TC, en individualisant le traitement qui est

d c u ² " u w t " n ø q z { i ² p c v k q p Jaeger, Schinkhan et al. 2006; Ival- v k u u w " Noval, Rincon-Ferrari et al. 2006).

2.3.6 L'excitotoxicité et le stress oxydatif

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 éléments déclenchent les processus cataboliques, y compris la rupture de la barrière hémato-encéphalique, la tentative cellulaire de maintenir l'équilibre 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 associés, 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 de l'ADN (Chong, Li et al. 2005; Shao, Roberts et al. 2006). Bien que ces mécanismes soient suffisants pour contribuer à l'ischémie, les mécanismes évoqués sont tout à fait insuffisants pour expliquer l'ischémie.

2.3.7 Nœd f³og²et²dcn

Nc " h q t o c v k q p " f) ò f³og²et²dcn " u g " rcaiqnf w k v " h
e q w t c p v g " f) ò f³og²et²dcn " g u v " n k²g " c w z " f q o o c
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
e q o r c t v k o g p v u " g z v t c e g n n w n c k t g u " * o k n k g w z " k p v
Anatomiquement, cette pathologie augmente le volume d'espace extracellulaire (Unterberg,
Stover et al. 2004; Inoue, Shiozaki et al. 2005).

N) ò f³og²et²dcn " e { v q v q z k s w g " g u v " e c t c e v²t k u
les neurones, les astrocytes, et les cellules de la microglie indépendamment de l'intégrité
non de la barrière hémato -encéphalique. Cette pathologie est provoqué 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) 0 " D k g p " s w g " n) ò f³og²
u g o d n g " r n w u " h t²s w g p v " s w g " n) ò f³og²x c u q i²p k s w g
u q p v " n k²g u " « " n ø c w i o g p n t c i s c h é m i q u e s " s e f o n d a m e n t a l e s c (M R K a f u , g v " c w z
Fatouros et al. 2000; Marmarou, Signoretti et al. 2006).

2.3.8 Nc " p²etqug²gv " nœc r q r v q u g

Deux types différents de la mort cellulaire peuvent se produire après le TC : la nécrose et
` Ð U d c d h c g Y " ' @ U ' b f W f c g Y ' g Y ' d f c X i] h ' Y b ' f f d c b g
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.

7 Y d Y b X U b h ž ' ` Y g ' b Y i f c b Y g ' e i l g i q u e m e n t i n t a c t s d u r a n t l a ` Đ U d c

période post-h f U i a U h] e i Y ' U j Y W ' i b Y ' d f c X i W h] c b ' X Đ 5 H

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

a f W U b] g a Y g ' X Đ Y I c W m h c g Y " ' @ f i U d c d h c g Y ' Y g h ' i b ' c

fl 5 H D Ł ' Y h ' X f d Y b X U b h ' X Đ i b ' X f g f e - e t l a n t i - a p o p t o t i q u e s Y b h f Y '

L'activation des caspases, qui sont des protéases spécifiques, a été identifiée comme le médiateur les plus important de la mort cellulaire programmée (Eldadah and Faden 2000).

La pertinence clinique de l'apoptose est lié à l'apparition tardive de la décoloration cellulaire, offrant potentiellement une occasion plus réaliste pour les interventions thérapeutiques (anti - apoptotique) (Nathoo, Narotam et al. 2004; Uzan, Erman et al. 2006) 0 " N ø k p j k d k v q p

n ø c r q r v q u g " p g w t q p c n g " t g r t ² u g p v g " n « " g p e q t g " w

crâi g p " g v " « " n ø C X E " k u e j ² o k s w g 0

3 LE DIABETE :

3.1 T c r r g n " u w t " n ø g p f : q v j ² n k w o " x c u e w n c k

N ø g p f q v j ² n k w o " g u v " n g " r n w u " i t c p f " q t i c p g " g p f q e

cellules aplaties et polarisés qui tapisse les vaisseaux sanguins. Depuis la découverte du

h c e v g w t " t g n c z c p v " f ² t k x ² " f g " n ø g p f q v j ² n k w o " * G H
 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
 n ø j q o ² q u v c u k g " x c u e w n c k t g 0 " N g u " e g n n w n g u " g p f q
 e q o o g " n g " o q p q z { f g " f ø c | q v g " * P Q + . " n c " r t q u v c e {
 j { r g t r q n c t k u c p v u " ð ² t f k ø x c 3 w u w " t g g " m ø g p g ø v t j ² n k q v ø v " x
 n ø g p f q l (EJ-1) et le phorbol-12-myristate-13-acétate-4 " * V C Z 4 + 0 " N c " d c n c p e g " f g " n ø c
 n g " V C Z 4 " c k f g " c w " o c k p v k g p " f g " " n ø j q o ² q u v c u k g
 e q p f k v k q p u " r j p { f u q k v q j n ² q i k k w s o w ' g k u p . j " k n l ø g g ' n c " e q p v t c e v k
 n g w e q e { v g u . " n c " e t q k u u c p e g " o w u e w n c k t g " x c u e w n
 réponses sont modifiées dans des circonstances pathologiques telles que n ø k u ø j ² o k g
 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
 o c n c f k g " c r r c t c k v " n q t u s w g " n g " r c p e t ² c a l , p g " r t
 k p u w n k p q f ² r g p f c p v " q w " f k c d ³ v g " l w x ² p k n g + " q w " s v
 r t q f w k v g " * f k c d ³ v g " f g " v { r g " 4 . " p q p " k p u w n k p q f ² n
 4 " g u v " u q w x g p v " f Â " « " n ø g z e N ø ' j f g g t q k f e ² g k g h ø k p
 les sujets diabétiques favorise un dysfonctionnement des cellules endothéliales qui est une
 e c w u g " o c l g w t g " f c p u " n g " f ² x g n q r r g o g p v " f g " n c " o
 les antidiabétiques oraux et les mesures hygiéno-diabétiques (alimentation adapté 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. Les neuropathies périphériques et la néphropathie sont les caractéristiques de la micro-angiopathie. La macro-angiopathie affecte les vaisseaux coronaires et cérébraux, ce qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires. Les lésions des vaisseaux périphériques, sont les principales causes de la morbidité et la mortalité en cas de diabète.

Les caractéristiques de la neuropathie diabétique sont la neuropathie périphérique, la neuropathie autonome et la neuropathie motrice. La neuropathie autonome affecte les nerfs qui contrôlent les fonctions internes du corps, telles que le rythme cardiaque, la pression artérielle, la digestion et la miction. La neuropathie motrice affecte les nerfs qui contrôlent le mouvement des muscles. Les neuropathies diabétiques sont causées par des lésions des nerfs dues à un excès de sucre dans le sang. Les neuropathies diabétiques sont une complication fréquente du diabète et peuvent entraîner de graves complications, telles que l'amputation, la cécité et la paralysie.

3.3 Les complications vasculaires liées au diabète

Les complications vasculaires liées au diabète sont les maladies cardiovasculaires, telles que l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'athérosclérose et les accidents vasculaires cérébraux. Les complications vasculaires liées au diabète sont causées par des lésions des vaisseaux sanguins dues à un excès de sucre dans le sang. Les complications vasculaires liées au diabète sont une complication fréquente du diabète et peuvent entraîner de graves complications, telles que l'infarctus, l'angine et l'AVC.

r t q f w e v k q p " f ø G T Q . " s w k " r g w v " e q p v t k d w g t " c w z "

dommages vasculaires. (Madonna and De Caterina). Dans le diabète les principales sources

f g " r t q f w e v k q p " f ø G T Q " e f q p u t " g n g p - o x y d a t i o n e n d u g l u c o s e , l a

x q k g " f g u " r q n { q n u . " n c " f ² e q w r n c i g " f ø g P Q U . " g v " r

u c p u " f q w v g " w p g " u q w t e g " o c l g w t g (Caveg Brewer et al. t q f w e v

2006) 0 " F c p u " n ø g p f q v j ² n k w o " x c u e w n c k t g " n ø c w i o g p v

f g u " o ² e c p k u o g u " c u u q e k ² u " « " n ø c n v ² t c v k q p " f g "

pathogène du diabète sucré Il a ainsi démontré 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 n ø k p u w n k p g " g v " n ø c r r

e g n n w n c k t g " e q p f w k u c p v " « " n c " t ² u k u v c p e g " « " n ø k

r g w x g p v " e c w u g t " f g u " f q o o c i g u " c w " p k x g c w " f g u "

accélére ces processus en augmentant la production endogène des ERO et en réduisant les

défenses anti -oxydantes (Newsholme, Haber et al. 2007) 0 " N ø j { r g t i n { e ² o k g " r g v

stimuler la génération des ERO puisque le glucose peut subir une auto -oxydation en formant

n ø Q (Boulangier, Wautier et al. 2006). Il a démontré sur des prélevements des anneaux

c q t v k s w g u " f g " t c v u " f k c d ² v k s w g u " s w g " n ø j { r g t i n

² v w f g u " u w t " f g u " e g n n w n g u dt, incubés en présence de fortes f g " n ø j q

doses de glucose ont montré une augmentation de la peroxydation des lipides et la

surexpression des nombreux gènes antioxydants. La peroxydation des lipides est suractivé si

n c " x q k g " v j k q n " c p v k mentation de la peroxydation des lipides et da ² g 0 " N ø

diminution de la défense antioxydante ont été prouvés 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

de la glycémie élevée (Osta et al. 2008).

Brasacchio et al. 2008) 0 " Q p " e q p e n w u k q p . " e g u " f k h h ² t g p v u " v t

c w i o g p v g " n c " r t q f w e v k q p " f ø G T Q " x k c " n ø g h h g v " f k t

Les ERO peuvent inhiber les trois principaux facteurs vasodilatateurs dérivés de

de NO (Garcia-Cardena et al. 2002) et peuvent réguler le NO en produisant le

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.

N ø C p i " K K " g u v " w p " r w k u u c p v "AD(P)H oxydase O₂ dans le f g " n c

système vasculaire (Chalupsky and Cai 2005; Doughan, Harrison et al. 2008). Plusieurs

o² e c p k u o g u " t g p f g p v " e q o r v g " f g u " g h h g v u " f² n² v³ t

endothélial . " n ø c e v k x c v k q p " f g " n c " P C F * R + " J " q z { f c u g

n ø c e v k x c v k q p " f (Doughan, Harrison et al. 2008) 0 " N ø C p i " K K " x k c " n g

C V 3 " k p j k d g " n g u " c e v k q p u s'anguins" (Wei, Whaley-Conrad et al. u w t " n g

2007) 0 " N ø k p j k d k v k q p " f w " t² e g r v g w t " C V 3 " f k o k p w g " n

v g n u " s w g " n c " p² r j t q r c v j k g . " n c " t² v k p q u e d e v j k g " g

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 :

N g " f² x g n q r r g o g p v " f g u " o q f d e s m o d e s p h a r m a c o l o g i q u e s o n t g u " g v "

r g t o k u " f g " e q o r t g p f t g " n g u " o² e c p S R A d a n s u l e f ø c e v

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 de la production du NO et de la libération de cytokines pro-inflammatoires qui déclenche ainsi le processus de coagulation. Ces mécanismes altèrent la relaxation du vaisseau sanguin et favorisent sa vasoconstriction entraînant une coagulopathie.

Nous avons étudié l'impact de la thérapie par les inhibiteurs du système rénine-angiotensin (IRA) dans le modèle de l'athérosclérose expérimentale chez le rat. Les résultats ont montré que le traitement avec le Telmisartan confère une amélioration de la fonction endothéliale 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 démontré récemment que le traitement avec le Telmisartan confère une amélioration de la fonction endothéliale ainsi que dans le processus inflammatoire (Schriener, Bakris et al. 2009).

4 OBJECTIFS

4.1 Rationnel

5 ' Wc h f ' X Y ' WY g ' Y Z Z Y h g ' g i f ' rale apparaît [avoir des] effets ž ' ` Ð U b
d f c h Y Wh Y i f g ' j] g ' { ' j] g ' X Y ' ` Ð] g W \ f a] Y ' W f f f V f U
artérioles 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 artérioles cérébrales en quelques minutes, et une augmentation du flux
sanguin qui est maximal 50 min après l'application (Haberl, Decker-Hermann et al. 1996).
7 Y g ' Y Z Z Y h g ' j U g c X] ` U h U h Y i f g ' X Y ' ` Ð 5 b [' = = ' f h U] Y
de WU d h c d f] ` ž ' g i [[f f U b h ' W ` U] f Y a Y b h ' ` Y ' f ' ` Y ' X Ð i
@ U ' [Y f V] ` ` Y ' d c g g , X Y ' i b ' d c ` m [c b Y ' X Y ' K] ` `] g ']
ipsilatérale cérébrale focale en ligaturant l'artère carotidienne unilatérale. Le taux de mortalité
Y g h ' X fi Y b j] f c b ') \$ i ž ' (, ' \ ' U d f , g ' ` U ' W \] f i f [] Y "
taux à 15 % (Fernandez, Spencer et al. 1986). Tandis que le traitement avec le losartan ou le
WU b X f g U f h U b ' b Y ' a c X] Z] Y ' d U g ' ` Y ' d c i f WY b h U [Y ' X Y
le taux de survivants à environ 18-25 % (Dalmay, Mazouz et al. 2001) suggérant un effet
d f c h Y Wh Y i f ' X Ð i b Y ' U b [] c h Y b g] b Y " ' 7 Y g ' Y Z Z Y h g ' d f
récepteur AT2 (Kagiyama, Kagiyama et al. 2003; Li, Culman et al. 2005), et un nombre
Wc b g f e i Y b h ' X Y ' d i V `] WU h] c b g ' Wc b Wc f X U b h Y g ' c b h '
une protection dans différents modèles X Ð] g W \ f a] Y ' W f f f V f U ` Y ' U] [` Y ' V
gerbille, en stimulant une j c] Y ' d f c h Y Wh f] WY ' 5 H & ' X f d Y b X U b h Y "
` Ð U f h , f Y ' WU f c h] X] Y b b Y ' a c m Y b b Y ' W \ Y n ' X Y g ' g c i f

lésions cérébrales par comparaison avec les souris contrôles (Iwai, Liu et al. 2004). Le

prétraitement avec le divalinal protège les souris déficientes en récepteur AT2 des lésions cérébrales

présent chez la souris déficiente en récepteur AT2 par comparaison à la souris contrôle (Iwai,

Liu et al. 2004) et agit comme un neuroprotecteur. Un effet

additionnel peut être impliqué dans la médiation de cet effet neuroprotecteur. Il a été montré

que le divalinal agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin cérébral

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

le divalinal agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin cérébral

arachnoïdienne (Naveri, Stromberg et al. 1994).

Le divalinal agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin cérébral

significativement la mortalité induite par le prétraitement avec le lisonopril (Dalmay, Mazouz

et al. 2001). Ce traitement agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin

à la cérébroprotection. Le divalinal agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin

W\Y n'`Y g' f U h g' d U f'] b ^ Y W h] c b' X Y' a] W f 5 c b g [d \ = J f Y g

augmente de façon dose-dépendante la survie, et réduit le déficit neurologique et la taille de

le divalinal agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin

avec le divalinal agit comme un neuroprotecteur en augmentant le flux sanguin

h c i g' ` Y g' X Y i l' W c a d` , h Y a Y b h' ` ð Y Z Z Y h' d f c h Y W h Y

g f e i Y b h] Y ` ` Y g' a Y h h Y b h' Y b' f j] X Y b W Y' e i V e r s ` ð 5 b [

Y g U] f Y g] g W \ f a] f Y g Y b e i Y e i Y g a] b i h Y g " 5
W c b h f Y ` Ð] g W \ f a] Y W f f f V f U ` Y U] [i t Y b f Y W f i h
NO-X f d Y b X U b h a f X] f d U f ` Y g f f W Y d h Y i f de 5 H ("
` Ð U b [] c h Y b g] b Y = J Y b X c [, b Y] b X i] h Y d U f ` Y
cérébroprotection mise en évidence avec des doses pharmacologiques du peptide administré
X] f Y W h Y a Y b h X U b g ` U W] f W i ` U h] c par le valésartan et X] Y b b Y
` Y `] g] b c d f] ` c b h f h f W c a d U f f g X U b g ` Y a c)
a] W f c g d \ , f Y g W \ Y n ` Y f U h " I b d f f h f U] h Y a Y b h
significativement le pronostic (mortalité, score neurologique et tU] ` Y X Y ` Ð] b Z U f
e i Ð i b d f f h f U] h Y a Y b h X Y & (\ d U f ` Y W U b X f g U f h U
b Ð U d U g X Ð Y Z Z Y h X f ` f h , f Y " I b d f f h f U] h Y a Y b h X
cérébroprotection significative, abolie par le divalinal, et significativement atténuée par
` Ð U b h U [c b] g h Y 5 H & D 8 % & ' ' % - " 9 b Z] b ž ` Ð U X a] b]
délétère du prétraitement par le lisinopril (Faure, Bureau et al. 2008). Cette étude confirmait
X c b W e i Y ` Y g Y Z Z Y h g d f c h Y W h Y i f g X reposent sur W U [Y 5
le recrutement de mécanism Y g d f c h Y W h Y i f g `] f g { ` U g h] a i ` U
et celle X i f f W Y d h Y i f Ð U (à Ð U Y ` Y Ð 5 Ð]] X Y b W Y a - v i x Ð i b Y Z Z
` Ð] g W \ f a] Y W f f f V f U ` Y d U f ` U j c] Y 5 b [` = J # 5 H (
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
W c b W ` i g] c b g " @ Ð] b X i W h] c b X Ð i b 5 J 7 d U f e ` U h Y
cérébrale moyenne a été réalisée chez des souris KO pour IRAP. Les souris KO sont
d f c h f [f Y g X Y g W c b g f e i Y b W Y g X Y ` Ð] g W \ f a] Y Y h
i b Y h U] ` Y X Ð] b Z U f W h i g X] a] b i f Y { ` X Ð i b Y Y i f Y

U i [a Y b h U h] c b ' W c a d Y b g U h f] W Y ' X i ' Z ' artère cérébrale [i] b ' W
 moyenne (ACM)" ' 7 Y g ' f f g i ' h U h g ' W c b Z] f a Y b h ' X c b W ' d ' Y
 d f c h Y W h Y i f ' X Y ' ' Đ 5 b [' = J '] b X i] h ' d U f ' ' Đ] b \] V] h]
 @ Đ U i [a Y b h U h] ' c g b U ' b X [i i '] Z b ' Y b ' f f d c b g Y ' { ' ' Đ 5 b [' = J ' b
 W f f f V f U ' ž ' Y h ' i b Y ' f f d c b g Y ' j U g c (Patel, Martens et al. W Y ' { ' ' Đ
 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-f f [i ' U h] c b '] b h Y f b Y g ' X i ' G F 5 " ' H c i h Y Z c]
 X Đ 5 b [' = J '] b X i] g g Y ' { b W Y Z i Z Y ž " j c U g c W c b g h f] W h Y i f ž
 b f W Y g g U] f Y a Y b h ' e i Y ' ' Đ 5 b [' = J ' g Đ c d d c g Y ' U i g g] ' U
 h] g g i ' U] f Y " ' @ Đ c V g Y f j U h] c b ' f U d d c f h f Y ' d U f ' J] b \
 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
 d c h Y b h] Y ' ' Y g ' X U b g ' ' Đ f ' U V c f U h] c b ' X Y ' b c i j Y ' ' Y
 maladies cardiovasculaires.

4.2 OBJECTIFS

@ Đ Y b g Y a V ' Y ' X Y ' a c b ' h f U j U] ' ' g Đ] b g W f] h ' X c b W ' X U b
 ' Y g ' d c h Y b h] Y ' g ' h \ f f U d Y i h] e i Y g ' X Y ' ' Đ] b \] V] h] c

1- Evaluer si les propriétés f g ' W f f f V f c d f c h Y W h f] W Y g ' X Y ' ' Đ 5 b [' = J
 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

deg ' d Y f g d Y W h] j Y g ' X Đ U b h U [c b] g a Y ' X Y g ' Y Z Z Y h g ' X f '

5 MATERIEL ET METHODES

PREMIERE ETUDE.

Le modèle de traumatisme crânien par « impact-accélération

Nø k o r c e v g w t " g u v " e q p u v k e d e 124 m m d e d i a m è t r e a t t a c h é u " x g t v k e c n
o w t " g v " f ø w p " u { u v ³ o g " f g " h k n " o ² v c n n k s w g " g v " f g "
f g " f k c o ³ v t g . " 6 : . 7 " e o " f g " n q p i . " r g u c p v " 6 5 2 " i + "
N g u " c p k o c w z " u q p v c a t h è r e (F E R U I M O u l 4 ' G , 245 m m) . k a f e n t i l a t i o n e t p "
n ø c p g u v j ² u k g " * 7 ' " k u q h n w t c p g . " ; 7 ' " c k 3 0 + " u q p v " c
BIOSEB). G p u w k v g " w p g " r k ³ e g " o ² v c n n k s w g " f g " 4 " o o " f ø
fixé (colle cyanoacrylate) e n t r e l e s s u t u r e s c o r o n a l e s e t l a m b d oï d e s . P u i s l e s a n i m a u x s o n t
r n c e ² u " u w t " w p " o c v g n c u " o q w u u g " c x c p v " f g " u w d k t "
n g " u q o o g v " f w " e t ¬ p g " c w " e g p v t g " f g " n c " r k ³ e g " g p "
p r é d é t e r m i n é , s e l o n l a t e c h n i q u e d é r i t e p a r M a r m a r o u (M a r m a r o u , F o d a e t a l . 1994)
C r t ³ u " n ø k o r c e v " n c " r k ³ e g " g u v " g s p a r t é a u b o u t d e 5 v " n c " r n
o k p w v g u . " o c k u " n c " x g p v k n c v k q p " * 3 2 2 ' " f ø c k t + " g u
N c " j c w v g w t " f g " e j w v g . " c " ² v ² " f ² v g t o k p ² g " « " 3 0 ; "
p r i m a i r e s . P o u r u n e h a u t e u r d e 2 m , n o u s a v o n s o b s e r v é u n e m o r t a l i t é m a s s i v e i m m é d i a t e
d e l a q u a s i - v q v c n k v ² " f g u " c p k o c w z . " c n q t u " s w ø c x g e " w p g
a n i m a u x n e p r é s e n t a i t a u c u n d é f i c i t o b j e c t i v a b l e .

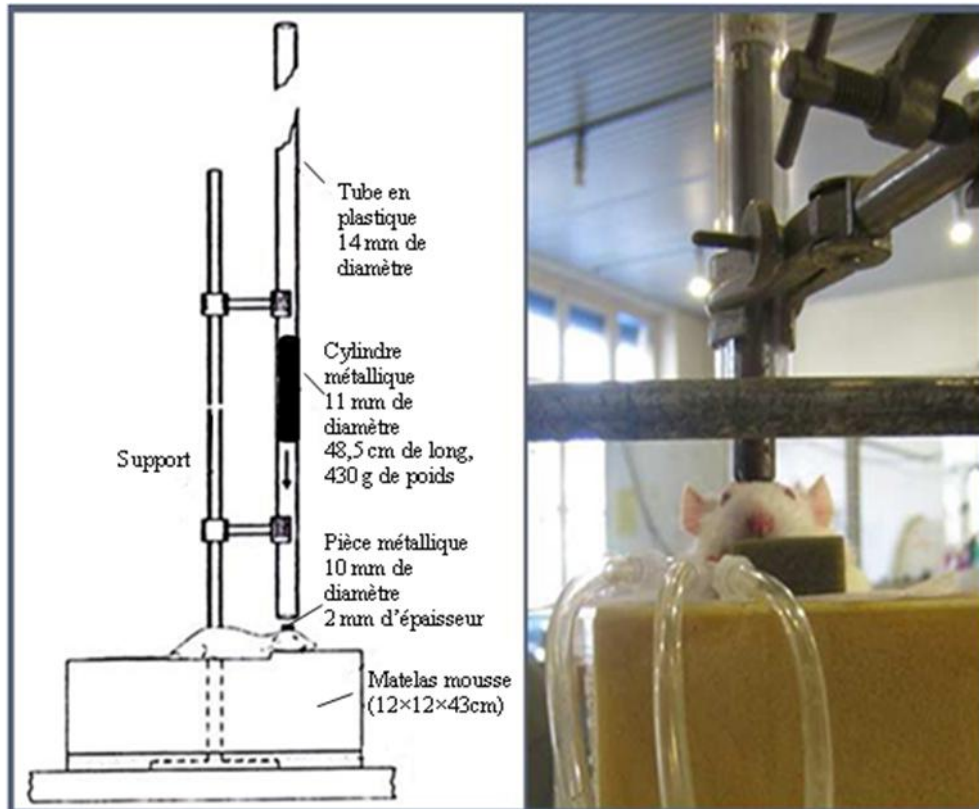


Figure 5: Dispositif de réalisation du traumatisme crânien selon le mode « impact-accelération » de Marmarou.

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 de se débarrasser de la bande adhésive. On répète ce test deux fois 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: R j q v q i t c r j k g " f ø w p " t c v f 'wø" q p v k g p v " c n f g ' 2 u d h k' v (Komotar, Kim et al. 2007).

Test de marche sur une poutre

E g " v g u v " r g t o g performances sensorimotrices de paffinagxu La poutre est de 4 " o " f g " n q p i " g v " 5 " e o " f g " n c t i g 0 " G n n g " g u v " h k z 2 g f ø w p g h' q n c g 'g f g " 5 2 " e o " f g " e q v 50W produisant une lumière g " f ø w p g c x g t u k x g 0 " N ø c k t g " f ø c t t k x 2 g " u g " e q o r q u g " f ø w p g " rat, lui permettant ainsi de se cacher de la lumière (Figure 7).

Les animaux ont subi un entraînement avant le traumatisme (donnée 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 mesurés sur trois essais consécutifs. Un score de 2 " k p f k s w g " w p g " i t c p f g v ↯ e j g " c n q t u " s w ø w p " u e q t g " f g " 3 2 " u k i p k h k g " s w g " n essais par jour, tous les animaux sont testés avant le traumatisme (donnée base) puis à différents jours après le traumatisme.

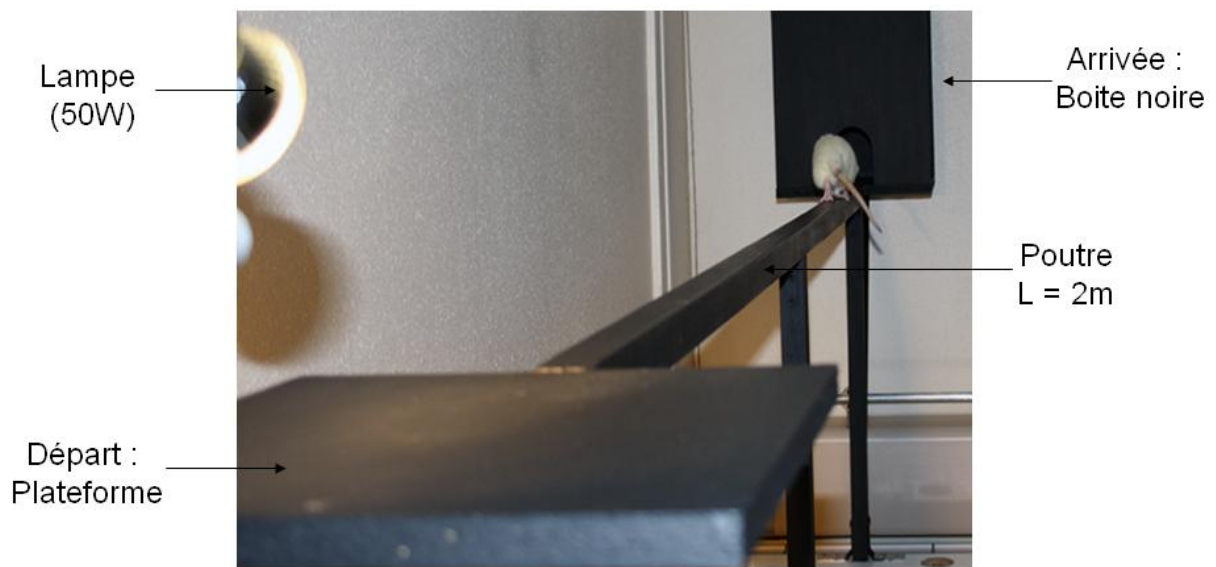


Figure 7: Photographie du dispositif utilisé pour le test de marche sur une poutre.

HY g h ' X Y ' f Y W c b b U] g g U b W Y ' X Ð c V ^ Y h

K n " c " r q w t " d w v " f ø ² x c n (Enraculé and Délaour 1988). C'est « " e q w t v " v
e q p u k u v g " « " o g v v t g " n ø c (80-40 cm) en présence de deux objets sur ce g " e c
k f g p v k s w g u " r w k u " f k h h ² t g p v u " g v " f ø q d u g t x g t " u q p
n ø c p k o c n " u g w n " f c p u " n ø g u r c e g " r q w t " s w ø k n " u ø j c d
G p u w k v g " n ø c p k o c n " tiques F1 et F2 (Dp10) pendant 5 minutes. Après 5 u " k f g
o k p w v g u " f g " t g r q u " * n g " t c v " ² v c p v " t g o k u " f c p u " u c
est remplacé par un nouvel objet (N) qui a une couleur et une forme différentes. On
chronométré alors le temp u " r c u u ² " r c t " n g " t c v " « " g z r n q t g t " e j c
avec le museau. Le ratio de temps passé à explorer le nouvel objet sur le temps passé
g z r n q t g t " n ø q d l g v " h c o k n k g t " g u v " w p " k p f k e g " f g " n
15^{ème} jour après le traumatisme.

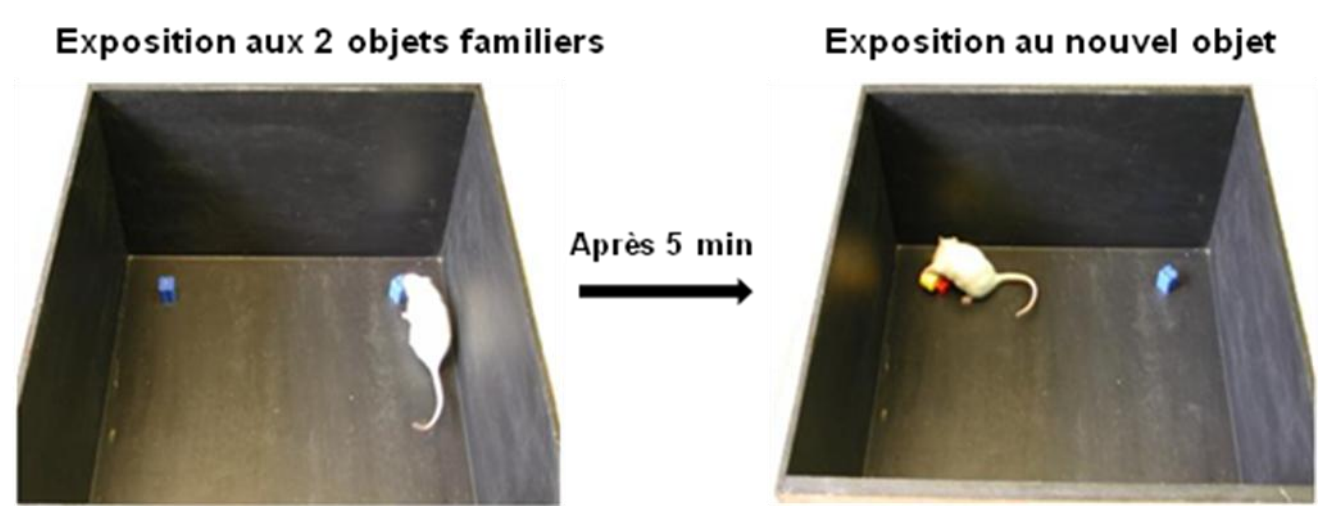


Figure 8 : R j q v q i t c r j k g " f w " f k u r q u k v k h " w v k n k u ² " r q w t

DEUXIEME ETUDE

Implantation des pompes osmotiques

Nous avons comparé l'efficacité d'un dispositif osmotique scapulaire à celle d'une pompe osmotique cutanée des différents traitements pendant 4 semaines (Figure 9). Ce dispositif a été utilisé chez des souris diabétiques par la streptozotocine. Dans un second temps nous avons voulu évaluer si nous pouvons faire des lésions diabétiques lorsque le diabète a évolué depuis quelques semaines. Nous avons rempli des osmopompes scapulaires de liquide physiologique chez des souris dont le diabète est déjà installé depuis deux semaines. Elles ont été sacrifiées et les osmopompes ont été analysées. Elles ont été trouvées intactes et remplies de liquide physiologique, ce qui est difficile chez les souris diabétiques, très fragilisées.

Chez les souris diabétiques, une injection sous-cutanée quotidienne de streptozotocine a été effectuée pendant deux semaines.

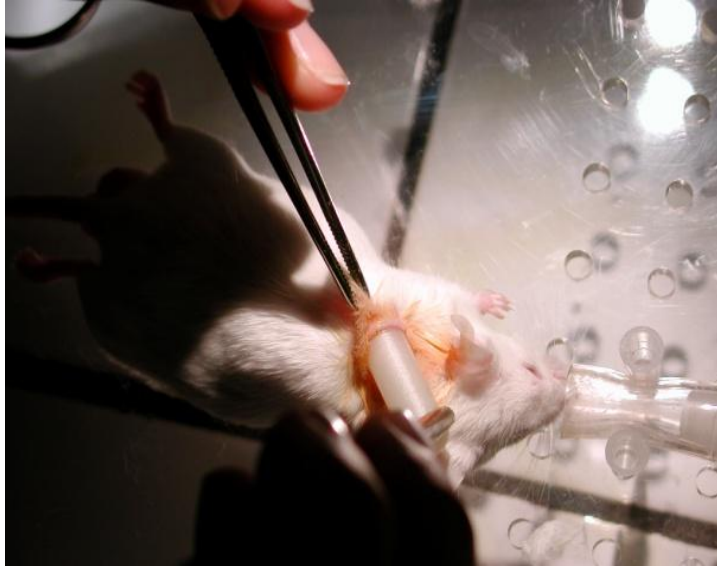


Figure.9 : Implantation de la pompe osmotique

Mesure de la relaxation endothélium dépendante sur des anneaux aortiques

Kn " u ø c i k v " f g " o g u w t g t " n g u " e q p v t c e v k q p u " q w " n g u
la stimulation par des agents vasoactifs. Cr t ³ u " n g " u c e p a r k i d l o c a t i o n " f g " n ø c p k c
cervicale, n ø c q t v g " e s t p r e p a r e e t d e p o s e e d a n s " u n e s o l u t i o n K r e b s (pH 7,4),
constituée (mM) : NaCl : 118 - KCl : 3,7 - KH₂PO₄ : 1 - MgCl : 1,2 - CaCl₂ : 1,4 -
NaHCO₃ : 25 - Glucose : 11. N ø c q t v g " v j q t c e k s w g " g u v " p g v v q { ² g " f
u q w u " h q t o g " f ø c p p " D e g r a d e s p r e c a u t i o n s " s o n t p r i s e s p o u r v i t e r l e s i 0
n ² u k q p u " f g " C h a q u e g a m e t a u e s t s u s p e n d u, d a n s u n e c u v e t h e r m o s t a t e e (F i g u r e
10), entre deux fils inoxydables connectés à un capteur de force isométrique (Kent, WPI;
W U C + " t g n k ² " « " v i t i n " d a n s d o n n e s (P o w e l L a b, A D I n s t r u m e n t s, A u s t r a l i e).
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 phénylphrine (10⁻⁶M),
r w k u " g z r q u ² u " c w z " e q p e g ⁹ p M 6 3 d 1 0 ⁻⁵ M, à la fin ils sont k u u c p v g u "
exposés au nitroprussiate de sodium (NPS) (10⁻⁵M), pour avoir une relaxation maximale.

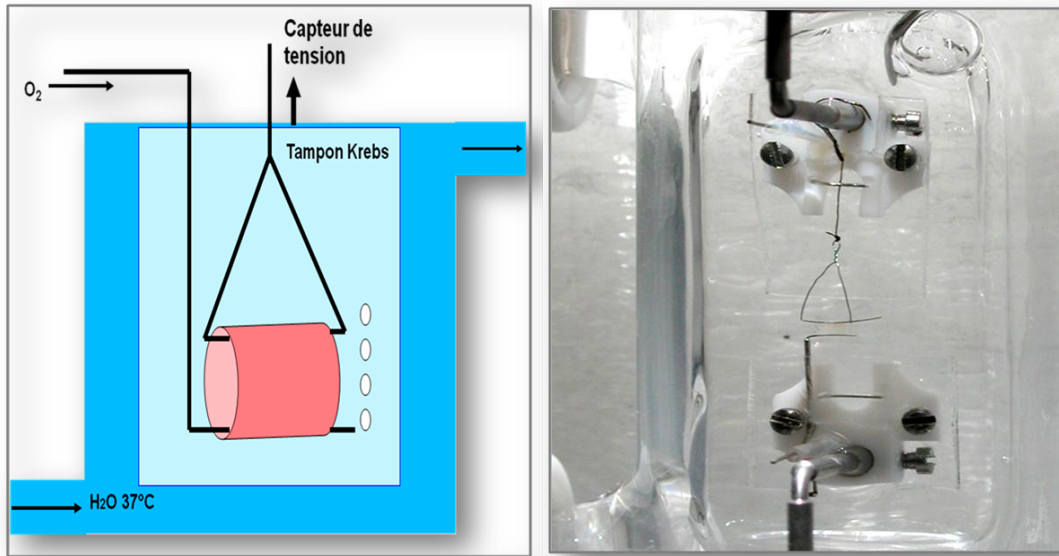


Figure 10 : Dispositif de mesure de la force isométrique.

6 ETUDES REALISEES

**6.1 Première étude: *C d u g p e g " f ø g h h g v " r t q v g e v g w .
n ø c p i k q v g p u k p g " K X " f c p u " n g " v t c w o c " e t***

CDUEGPEG " F ø GHHGV " RTQVGARTANWET " FW " E
FG " N ø CPIKQVGPUPKG " KX " FCPU " NG " VT
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 étudié la cérébroprotection conférée par le blocage du récepteur AT1 dans les modèles expérimentaux de traumatisme crânien modéré. Bien que les données épidémiologiques soient pertinentes dans le traumatisme crânien modéré. En particulier, les enfants et les adolescents sont 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 sensorimotrices significatives. Cependant le pronostic des traumatismes crâniens modérés est fréquemment grevé par des séquelles altérant les capacités de concentration et de mémoire spatiale. En particulier, les déficits cognitifs consolidés sont fréquents. Dans un modèle de traumatisme crânien modéré nous paraissons limiter les déficits cognitifs sévères.

groupe contrôle positif traité par un impact crânien modéré par impact-accélération nous ait permis de conclure que le candésartan administré pendant 5 jours en prétraitement à la dose de 1 mg/kg, qui correspond pourtant à une dose 10 fois supérieure à la dose thérapeutique habituelle, a exercé un effet protecteur bénéfique, y compris sur les performances cognitives évaluées par le test de reconnaissance.

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 de conclure que le candésartan administré pendant 5 jours en prétraitement à la dose de 1 mg/kg, qui correspond pourtant à une dose 10 fois supérieure à la dose thérapeutique habituelle, a exercé un effet protecteur bénéfique, y compris sur les performances cognitives évaluées par le test de reconnaissance, nous ne pouvons malheureusement pas formellement proposer cette conclusion en raison du fait que les mécanismes de protection des angiotensines par les voies AT2 impliqués dans ce modèle de traumatisme crânien ne sont pas encore clairement élucidés. Nous ne pouvons malheureusement pas formellement proposer cette conclusion 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 du traitement par le candésartan sur le volume de la lésion ischémique et sur la zone de nécrose dans un modèle de traumatisme crânien 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

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

contradiction (Bernaudin, Marti et al. 1999)

et ceux de la littérature, qui laisse cette contradiction (Bernaudin, Marti et al. 1999)

et ceux de la littérature, qui laisse cette contradiction (Bernaudin, Marti et al. 1999)

et ceux de la littérature, qui laisse cette contradiction (Bernaudin, Marti et al. 1999)

et ceux de la littérature, qui laisse cette contradiction (Bernaudin, Marti et al. 1999)

Dans la deuxième partie de nos travaux, nous avons avec plus de succès évalué si un

traitement par un antagoniste du récepteur AT4,

pendant 15 jours restaure de façon dose-dépendante une fonctionnalité normale de

la biodisponibilité du NO. Nos travaux confirment donc les résultats de Vinh et

Widdop (2008).

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.

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.

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.

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.

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.

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,

a U] g ' U d d c f h Y b h ' i b Y ' f f g Y f j Y ' g i d d ` f a Y b h U] f Y ž ' W c b h f U X] W h c] f Y g ž ' U i ' W c b W Y d h ' e i Y ' ` U ' g] [b U `] g U

soit le contexte pathologique.

@Y ' W c b h Y I h Y ' U W h i Y ` ' X Y ' ` Đ f a Y f [Y b W Y ' X Y ' b c i j Y U i

5 H & ' Y h ' 5 H (# = F 5 D ' f W ` U] f Y ' ` Đ] a d c f h U b W Y ' X Y ' b c g ' U j Y W ' ` Đ] b \] V] h] c b ' X Đ = F 5 D ' i

du déclin cognitif a stimulé la h \ f f U d

f Y W \ Y f W \ Y ' Y h ' U ' d Y f a] g ' X Đ] X-peptidiques qui inhibent Y g ' d Y h

spécifiquement avec une haute affinité IRAP (Albiston, Diwakarla et al.) et miment les effets

X Y ' ` Đ 5=b [' b =Y J " Z U] h ' [i , f Y ' X Y ' X c i h Y ž ' W c a d h Y ' h Y b i

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.). 5 j Y W ' ` Đ f a Y f [Y b W Y ' X Y ' W Y ' W c a d c g f ž '

de la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires pourrait reposer sur

` Đ U g g c W] U h] c b ' X i ' V ` c AT2, [plutôt que sur le « blocage complet du g h] a i `

SRA Ä ' d U f ' ` U ' V] h \ f f U d] Y ' = 9 7 # g U f h U b g ' d f c [f Y g g Y

f f g i ` h U h g ž ' e i] ' f U d d Y ` ` Y b h ' e i Y ' ` U ' g h] a i ` U h] c b

bénéfique en toutes circonsh U b W Y g ž ' g i [[, f Y b h ' e i Đ i b Y ' h Y ` ` Y ' U

V Y U i W c i d ' X Y ' d f f W U i h] c b g ž ' Y h '] b j] h Y b h ' { ' W c b g

` Đ] b \] V] h] c b ' X Đ = F 5 D ' d c i f f U] h ' ... h f Y ' h c i h ' U i g g]

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 32(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 (AT(4)) 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 1:1S23-9.
- 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 520(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 233(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 233(2): 331-56.
- Boulangier, 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 540(1): 49-54.
- Braun-Menendez, E., J. C. Fasciolo, et al. (1940). "The substance causing renal hypertension." J Physiol 93(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 12(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 :1107-21.
- 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 39: 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 D104-7.
- 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 182(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(3): 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 31(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 9(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 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 111(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 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 276 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 AT₂ 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 43(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 :171-7.
- 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 283(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 288(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.