

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N° 45

**EFFETS DE LA PERFUSION DU FACTEUR
NATRIURETIQUE AURICULAIRE (FNA) A
DOSE PHYSIOLOGIQUE SUR LA
NATRIURESE DU RAT ANESTHESIE POUR
DIFFERENTS NIVEAUX DE PRESSION
ARTERIELLE.
IMPLICATION DU FNA EN PATHOLOGIE
CARDIOVASCULAIRE HUMAINE.
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1991

PAR

Philippe VIGNON

Né le 12 Octobre 1962 à ANTONY

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BENSAID	- - - - -	Président
Monsieur le Professeur GALEN	- - - - -	Juge
Monsieur le Professeur GASTINNE	- - - - -	Juge
Monsieur le Professeur GAY	- - - - -	Juge
Monsieur le Professeur GUERET	- - - - -	Juge
Monsieur le Docteur ALDIGIER	- - - - -	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN de la FACULTE
- ASSESSEURS

Monsieur le Professeur BONNAUD
Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique Médicale Cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
CLAUDE Robert	Hépatologie Gastro-Entérologie
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie Digestive
de LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOIGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger	Réanimation Médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
GUALDE Norbert	Immunologie
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies Vasculaires
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie - Gastrologie - Entérologie
PIVA Claude	Médecine Légale
RAVON Robert	Neuro-Chirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
SAVA Pierre	Chirurgie Digestive
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Christine et Alexandra,

Tout mon amour

A mes parents

Pour m'avoir donné ce goût de vivre

A mes grands-parents

Pour avoir embelli mon enfance
Ceux qui sont absents aujourd'hui
resteront toujours avec moi

A toute ma famille et belle-famille

A mes amis Bernard et Antoine

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. BENSAID
Professeur de Cardiologie des Universités
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions vivement
d'avoir accepté de présider notre
jury de thèse ; votre présence nous
honore.

Nous avons pu apprécier tout au
long de notre formation
cardiologique, vos talents de
clinicien qui supplantent bien
souvent les examens complémentaires
de plus en plus sophistiqués. Nous
avons également bénéficié de
l'étendue de vos connaissances
médicales et chirurgicales.

Soyez assuré de notre profond
respect.

A Nos Juges :

**Monsieur le Professeur F.X. GALEN
Professeur de Physiologie des Universités**

Nous vous remercions de votre présence dans ce jury. Nous avons apprécié votre disponibilité, vos compétences et votre gentillesse. Nous vous devons en grande partie ce travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur H. GASTINNE
Professeur des Universités
Maître de Conférence agrégé
de Réanimation Médicale**

Nous avons pu bénéficier lors de nos stages de l'exactitude et de l'étendue de vos connaissances ainsi que de vos précieux conseils.

Monsieur le Professeur R. GAY
Professeur des Universités
de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous avons pu quotidiennement
apprendre la rigueur et
l'exactitude, fruits de votre
grande expérience et de votre
culture.

Monsieur le Professeur P. GUERET
Professeur des Universités
de Cardiologie et Maladies Vasculaires
Médecin des Hôpitaux

Par vos connaissances, vous avez
largement contribué à notre
apprentissage de la cardiologie en
général et de l'échocardiographie
en particulier. Votre dynamisme et
votre disponibilité nous ont été
précieux au cours de notre
formation dans le service.

A Notre Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur J.C. ALDIGIER
Praticien Hospitalier

Vous êtes à l'origine de ce travail. Vous avez largement participé à mes déboires d'expérimentateur débutant. Vos conseils ont été précieux pour la rédaction de ce travail expérimental.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

Au Docteur P. VIROT

Ta disponibilité et ta gentillesse sont inestimables. Tu m'as largement aidé à me tirer des griffes de l'informatique, avec l'humour qui te caractérise.

Sois assuré de mon amitié.

Aux Docteurs J.J. DOUMEIX, P. BLANC, Ph. LACROIX

Vos conseils depuis mon premier pas en cardiologie ont toujours été précieux.

Merci à vous trois.

Au Docteur F. GOBEAUX, au Docteur J.C. VOULTOURY

Aux Collègues et Amis de Réanimation Médicale

Pour leurs conseils judicieux, leur gentillesse et pour leur enseignement clinique qui bénéficie de toute leur expérience.

Soyez assurés de mes sentiments amicaux.

A mes amis de l'Internat

A tout le Personnel des services de Cardiologie et de Réanimation Médicale

Pour m'avoir supporté durant tous ces mois. Leurs qualités professionnelles et humaines ont embelli notre atmosphère de travail.

Au Professeur D. PATTE

Au Professeur O. POURRAT

Au Docteur R. ROBERT

et à tout le service de Réanimation Médicale de
Poitiers

Pour leur aide à mes débuts, leurs qualités
humaines, et parce que les premières heures
passées auprès d'un malade restent un
souvenir ancré.

Au Docteur J.M. DESCAMPS

Votre dynamisme, votre clarté de
raisonnement, votre rigueur clinique
restent pour moi des exemples précieux.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon
amitié.

P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

PROPRIETES DU FNA

- I - STRUCTURE BIOCHIMIQUE DU FNA
- II - SYNTHÈSE ET CLAIRANCE DU FNA
- III - REGULATION DE LA SECRETION DU FNA
- IV - ACTION DU FNA SUR LES ORGANES CIBLES

EFFETS DE LA PERFUSION DU FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE
(FNA) A DOSE PHYSIOLOGIQUE SUR LA NATRIURESE DU RAT ANESTHESIE
POUR DIFFERENTS NIVEAUX DE PRESSION ARTERIELLE

- I - BUT DE L'ETUDE
- II - MATERIELS ET METHODES
- III - RESULTATS
- IV - DISCUSSION
- V - CONCLUSION

FNA ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

- I - MODIFICATIONS NEURO-HORMONALES AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

II - FNA AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

FNA ET HYPERTENSION ARTERIELLE

I - CONCENTRATION PLASMATIQUE DE FNA DANS L'HYPERTENSION
ARTERIELLE HUMAINE

II - EFFETS DU FNA EXOGENE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

I - INDICATIONS POTENTIELLES DU FNA EN PATHOLOGIE CARDIO-
VASCULAIRE HUMAINE

II - VOIES DE RECHERCHE THERAPEUTIQUE

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

TABLE DES MATIERES

I N T R O D U C T I O N

La découverte du facteur natriurétique auriculaire (FNA) est l'une des plus importantes découvertes en physiologie et en pathophysiologie de ces dernières années.

Elle introduit un nouveau concept : celui de fonction endocrine du muscle cardiaque. En effet, le coeur sécrète cette hormone salidiurétique et vasorelaxante de façon régulée [93,95,121,160,184], et se protège ainsi des surcharges volémiques aiguës [130,160,213].

La dualité de structure contractile et sécrétoire est rencontrée à l'état normal au sein des cardiocytes auriculaires des mammifères, mais aussi dans les cardiocytes auriculaires et ventriculaires des vertébrés non mammifères (reptiles, amphibiens, oiseaux, certains poissons). Par ailleurs, la structure biochimique du FNA est remarquablement comparable dans toutes les espèces animales étudiées.

Ces constatations évoquent une stratégie fondamentale développée au cours de l'évolution, celle du maintien de la balance hydro-électrolytique.

Le FNA pourrait donc avoir un rôle important dans le maintien de l'homéostasie hydro-sodée en fonction de l'environnement ionique de chaque espèce [72].

H I S T O R I Q U E

La découverte du FNA est attribuée à DE BOLD et coll. [73] en 1981. Cependant, dès les années 50, de nombreux auteurs [29,76,150,163,173] ont pressenti que le coeur n'avait pas seulement une fonction hémodynamique. Il a donc fallu attendre 25 ans afin que le lien entre certaines constatations morphologiques et physiologiques soit établi.

Dès 1956, KISCH [173] constate la présence de granulations ("microbodies") dans l'appareil de Golgi des cardiocytes auriculaires de cobaye. Par la suite, BOMPIANI et coll. [29] décrivent plus précisément les granulations de l'oreillette droite de rat et les qualifient de "corps denses" dont le rôle biologique reste à déterminer. En 1964, JAMIESON et PALADE [163] les nomment "granules spécifiques" et concluent à leur fonction sécrétoire. En 1971, BENCOSME et BERGER [20] démontrent la constance de ces grains dans la paroi auriculaire des mammifères, leur absence dans le myocarde ventriculaire, alors qu'on les trouve dans tout le coeur chez le fœtus des mammifères et des vertébrés inférieurs.

La relation entre le degré de granulation des oreillettes de rat et la volémie est établie par l'équipe de HATT [203] en 1976. Celle-ci constate en effet que le nombre de granules de l'oreillette droite augmente chez les rats en restriction hydrosodée, et diminue au contraire après inflation hydrosodée. Les résultats sont confirmés par d'autres équipes [70,301] et en 1979, DE BOLD [70] évoque la possibi-

lité d'un rôle physiologique de ces "granules spécifiques" auriculaires dans la balance hydro-électrolytique des mammifères.

Parallèlement à ces études morphologiques qui ont largement bénéficié de l'apport de la microscopie électronique, de nombreuses recherches expérimentales sont menées sur l'existence d'un "troisième facteur" influençant l'excrétion sodée, et distinct de l'aldostérone identifiée en 1955 et du débit de filtration glomérulaire.

Dès 1956, HENRY et coll. [150] démontrent chez le chien anesthésié que la dilatation provoquée de l'oreillette gauche par un ballonnet obstruant l'orifice mitral, augmente la diurèse. Cette équipe évoque alors la participation de récepteurs auriculaires sensibles à l'étirement pariétal ("stretch receptors") dans le contrôle de la volémie [116,150].

Par ailleurs, DE WARDENER et coll. [76] démontrent en 1961 que la perfusion de sérum salé produit une augmentation de la diurèse et de la natriurèse chez le chien anesthésié, alors même que le débit de filtration glomérulaire est réduit et que les concentrations plasmatiques d'aldostérone et de vasopressine sont élevées. Cette équipe fait naître le concept de "troisième facteur", hormone natriurétique et vasorelaxante à demi-vie courte.

Cependant, il faut attendre les années 80 pour que les résultats des études morphologiques et physiologiques aboutissent à la découverte du FNA, puis à l'étude de sa structure et de ses propriétés.

C'est en effet en 1981 que DE BOLD et coll. [73] rapportent une expérience cruciale : l'injection intraveineuse d'extraits auriculaires chez le rat anesthésié entraîne une augmentation brutale (en 1 à 3 min) et de courte durée (10 à 20 min) de la diurèse, de la natriurèse, et de la kaliurèse ; le pic de sodium excrété atteint 30 à 40 fois la valeur basale ; la pression artérielle chute immédiatement après l'effort natriurétique, probablement en rapport avec une baisse de la volémie comme le témoigne l'élévation de l'hématocrite ; l'injection d'extraits ventriculaires reste sans effet [73]. Ces auteurs ont appelé l'agent natriurétique contenu dans les oreillettes de mammifères : **le facteur natriurétique auriculaire (FNA)**.

Ainsi initialement, le FNA paraissait avoir essentiellement une action sur l'excrétion sodée. Or il est actuellement clair que le FNA peut diminuer la pression artérielle et augmenter l'hématocrite par son effet vasculaire propre, en l'absence de perte liquidienne urinaire [306].

Rapidement, le FNA est retrouvé dans les oreillettes de nombreux mammifères, y compris chez l'homme [74], et en 1982, la relation définitive entre les "granules spécifiques" atriaux et l'activité diurétique et natriurétique des extraits d'oreillettes, est prouvée par GARCIA et

coll. [113], ainsi que par DE BOLD et coll. [71] : les "granules spécifiques" auriculaires sont bien le site de stockage du FNA.

Dans les trois ans qui suivent, le FNA est isolé et purifié, sa séquence en acides aminés est déterminée, et le polypeptide est synthétisé [8,169]. Le dosage radio-immunologique du FNA circulant est mis au point en 1984 par GUTKOWSKA et coll. [137].

Dès lors, le FNA dosé aussi bien chez l'homme [133,145] que chez l'animal se révèle être un groupe de polypeptides semblant dériver d'une même molécule protéique précurseur, et ayant un effet diurétique, natriurétique et vasorelaxant. Cependant, la multiplicité des formes isolées est probablement liée à une protéolyse non spécifique in vitro, au cours des manoeuvres d'extraction [12,184,194].

Par la suite, disposant de FNA de synthèse et de techniques de dosage fiables, de très nombreuses équipes ont étudié le rôle physiopathologique potentiel du peptide, notamment dans le domaine des maladies cardiovasculaires, et ses effets pharmacologiques, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Une très abondante littérature témoigne de l'intérêt qu'a suscité le FNA dans les années 80 (pour exemple quelques revues de la littérature : [8,13,14,33,92,121,194,209,210,224,225,321]).

P R O P R I E T E S D U F N A

Nous envisagerons successivement la structure du FNA, sa synthèse et sa clairance, ses mécanismes d'action cellulaire, la régulation de sa sécrétion, enfin ses effets cardiovasculaires, rénaux et endocriniens.

I - STRUCTURE BIOCHIMIQUE DU FNA

De très nombreuses appellations ont été employées pour désigner les différentes formes circulantes du FNA (auriculine, cardionatine, atrine, atriopeptine). Une nomenclature internationale [83] recommande actuellement d'appeler le peptide actif circulant : Atrial Natriuretic Factor (ANF), soit en français Facteur Atrial Natriurétique [Ser 99 - Tyr 126], ou Facteur Natriurétique Auriculaire (FNA) [99-126].

1 - Formes circulantes du FNA (figure 1)

Il existe chez l'homme trois polypeptides ayant une activité natriurétique inégale [169].

Le plus long est le gamma-FNA qui comporte 126 acides aminés (poids moléculaire 13 000 Daltons) et représente la forme de stockage de l'hormone contenue dans les granules des myocytes auriculaires [12]. Le FNA [1-126] est actuellement considéré comme une pro-hormone.

La forme circulante principale chez l'homme est l'alpha-FNA qui est formé de seulement 28 acides aminés (poids moléculaire : 3000 Daltons) et correspond à l'extrémité C-terminale du pro-peptide gamma-FNA. Cette région est hautement conservée dans les différentes espèces mammifères [213]. En effet, le FNA [99-126] apparaît identique chez l'homme, le chien, les porcins et les bovins, tandis que le FNA de rat, de souris et de lapin a uniquement une isoleucine en position 110 à la place d'une méthionine (le nombre d'acides aminés est donc identique : rat-ANF [99-126])¹.

Enfin, la forme bêta-FNA (poids moléculaire : 6000 Daltons) semble spécifique à l'homme [92,169]. Elle compte 56 acides aminés et comprend deux chaînes d'alpha-FNA antiparallèles réunies par deux ponts disulfures [92,169]. Son rôle est mal connu [213].

Les différents peptides auriculaires actifs qui ont été isolés présentent tous une même séquence de 21 amino-acides (Sér 103 - Arg 125) avec un pont disulfure entre deux cystéines [95].

Des expériences effectuées avec le peptide naturel ont montré que des longueurs variées sont actives à condition

¹ Alors que la séquence de l'ADNc prédit qu'un dipeptide Arg-Arg doit être exprimé à l'extrémité C-terminale du FNA de rat, un tel polypeptide n'a jamais été isolé, suggérant que les deux Arginines disparaissent durant la procédure qui suit la translocation [31].

que le fragment C-terminal soit présent [12,47]. Généralement, pour tous les organes-cibles étudiés, l'activité biologique du peptide est d'autant plus faible qu'il est plus long [47].

Ainsi chez l'homme, la forme circulante (FNA [99-126] ou alpha-FNA) a un pouvoir natriurétique au moins cinq fois supérieur à celui des formes bêta et gamma [169].

En résumé, bien que de nombreux peptides de tailles variables aient été identifiés, ils dérivent tous de l'extrémité C-terminale de la pro-hormone et semblent refléter différents degrés de protéolyse durant la procédure d'isolement.

Le FNA [99-126] est la forme circulante prédominante et la plus active chez l'homme et le rat [12].

2 - Relation structure-activité (figure 1)

L'activité biologique du FNA nécessite une structure cyclique formée par un pont disulfure entre les cystéines en positions 105 et 126 [12,194] et la présence des trois acides aminés C-terminaux Phe-Arg-Tyr en positions 124, 125 et 126 [33].

La réduction et la carboxyméthylation du pont disulfure abolit l'activité biologique du FNA [217]. De plus, l'absence des deux ou trois derniers acides aminés réduit

nettement les effets natriurétiques et vasorelaxants du peptide, sans complètement les anihiler [33,235].

Par ailleurs, l'extrémité N-terminale du polypeptide sus-jacente au pont disulfure n'est pas indispensable à l'action biologique du FNA. Cependant, l'allongement de la chaîne d'acides aminés jusqu'à l'obtention du gamma-FNA se solde par une perte progressive d'activité [12,235].

Enfin, MAACK et coll. [196] ont modifié la structure du FNA pour que celui-ci reconnaisse préférentiellement les récepteurs de clairance (voir ci-après).

II - SYNTHESE ET CLAIRANCE DU FNA CIRCULANT

I - Biosynthèse du FNA

Il semble, selon les données structurales en notre possession, que le FNA suive le schéma classique de biosynthèse d'une hormone (figure 2).

Dans un premier temps, l'ARN messenger - résultat de l'épissage du transcript primaire, produit par un gène unique situé sur le bras court du chromosome 1 chez l'homme [213] - est traduit en une préprohormone de 151 acides aminés. C'est sous cette forme que l'hormone est véhiculée à travers le réticulum endoplasmique du cardiocyte.

Le préprofFNA subit une protéolyse spécifique et libère ainsi du côté N-terminal le peptide signal (de 25 acides aminés chez l'homme), et la prohormone du côté C-terminal (figure 1).

Dans un deuxième temps, le profFNA qui est la forme de stockage du peptide dans les granules auriculaires, subit à son tour une protéolyse spécifique qui libère l'hormone active (FNA [99-126]), véhiculée par le sang jusqu'aux organes cibles. La ou les enzyme(s) responsable(s) de ce clivage du gamma-FNA en alpha-FNA ainsi que leur localisation précise font encore l'objet de recherche ; cependant, la conversion prohormone-hormone semble plutôt s'établir au niveau du tissu producteur au moment de la sécrétion, que dans le plasma [33,213].

2 - Localisation du stockage du FNA

2-1 Localisation cardiaque

Au niveau des oreillettes de rat, comme dans de nombreuses autres espèces, l'ARNm du préprofFNA constitue 0,5 à 3 p.100 de l'ARNm atrial, dans des conditions basales [274]. Dès 1984, GUTKOWSKA et coll. [137] avaient dosé beaucoup plus de FNA dans l'oreillette droite que dans l'oreillette gauche.

Chez l'homme, le FNA sécrété dans la circulation provient des deux oreillettes, même si la plupart des travaux initiaux ont porté sur l'oreillette droite, plus simple d'accès. En effet, l'examen histologique tant de l'oreillette droite que de l'oreillette gauche révèle la présence de granules de FNA. D'autre part, le dosage étagé du peptide confirme l'existence d'un gradient de concentration entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire, dû à la libération de FNA dans le sinus coronaire [153], et d'un gradient entre les veines pulmonaires et l'aorte, dû au passage de FNA dans la cavité auriculaire gauche par les veines de Thébésius [282].

Dans le ventricule normal de mammifère adulte, le FNA et son ARNm sont détectables en faible quantité.

En effet, le ventricule gauche de rat ne contient qu'environ 1,5 p.100 des quantités de FNA synthétisé par les oreillettes. Ce FNA est sécrété par le ventricule sans stockage préalable [226].

Chez l'homme, la synthèse ventriculaire du peptide qui est importante chez le fœtus, décroît progressivement au cours de la vie foetale, pour devenir faible chez le nouveau-né et presque nulle chez l'adulte [215].

La différence d'expression du gène du FNA entre le ventricule foetal et adulte est encore inexplicquée [209]. Pourtant, dans certains cas de surcharge chronique de travail

hémodynamique, le ventricule humain adulte présente une réexpression de type foetal de la synthèse du FNA. HATT [148] a été le premier à observer l'apparition de granules de sécrétion dans le ventricule soumis à une surcharge mécanique. Par la suite, la constatation d'une nette augmentation de l'ARNm du FNA et du peptide lui-même dans le ventricule hypertrophié [214] ou dans les cardiomyopathies au stade d'insuffisance cardiaque, et ce aussi bien chez l'animal [86,101] que chez l'homme [86,260,261], suggère la possibilité d'un stockage et d'une sécrétion ventriculaire participant aux concentrations élevées de FNA rencontrées dans ces conditions physiopathologiques. Il semble même exister un gradient de sécrétion du ventricule droit au ventricule gauche et de l'épicarde à l'endocarde, suivant l'importance de l'étirement pariétal [214].

2-2 Localisations extra-cardiaques

En dehors du coeur, le FNA est retrouvé dans les poumons où sa sécrétion semble accrue dans la cardiomyopathie expérimentale du hamster [134], dans l'hypophyse, dans l'hypothalamus (Brain FNA ou B-FNA) où il serait plutôt un neurotransmetteur, dans les reins, enfin au niveau de la crosse aortique [33,61].

3 - Clairance du FNA circulant

3-1 Demi-vie du FNA

La demi-vie du FNA injecté en intra-veineux est très brève, de l'ordre de deux à quatre minutes chez l'animal aussi bien que chez l'homme [320].

YANDLE et coll. [329] calculent la clairance du FNA à 2,4 l/min et son volume de distribution à 10,7 l ; BIOLLAZ et coll. [24] retrouvent des valeurs similaires, respectivement à 2,5 l/min et 17 l.

3-2 Concentration plasmatique normale du FNA

Les valeurs trouvées dans la littérature se situent dans des limites assez larges. Ce fait s'explique par le nombre de facteurs pouvant influencer le taux plasmatique au moment du prélèvement et le dosage radio-immunologique :

- le type d'anticorps utilisé
- la position (allongé, assis, debout) au moment du prélèvement sanguin
- le site du prélèvement. En effet, la concentration artérielle de FNA paraît être le double de sa concentration veineuse, qui elle-même varie en fonction du lieu de recueil sanguin [271]
- l'heure du prélèvement. Bien que les études sur le rythme nyctéméral de sécrétion du FNA soient parfois contra-

dictoires, la sécrétion du peptide paraît être "pulsatile", comme cela a déjà été décrit pour l'insuline ou le glucagon [139]

- les conditions du prélèvement : régime hydrosodé en cours [155,258,279], effort physique récent, niveau de stress...

- l'âge. Les concentrations sériques de FNA augmentent de 30 à 70 ans en l'absence d'insuffisance cardiaque, sans que le mécanisme soit clairement élucidé [231]

- l'espèce.

Quoiqu'il en soit, la majorité des auteurs s'accorde pour dire que la concentration basale normale de FNA chez l'homme est d'environ 10 à 70 pg/ml, soit 3,6 à 25 pmol/l [145,172,222,246,266,327].

Chez le rat, la normale est fixée entre 100 et 1000 pg/ml [72].

3-3 Mécanismes cellulaires de l'action biologique du FNA

Comme pour tout agoniste peptidique, le FNA se lie tout d'abord à des récepteurs membranaires stéréospécifiques à la surface des cellules cibles. Cette interaction entre hormone et récepteur déclenche la médiation d'un second messager intra-cellulaire capable de provoquer une cascade d'évènements biochimiques, incluant le plus souvent des phospho-

régulations protéiques et des mouvements calciques intracellulaires.

La réponse cellulaire finale rendra compte de l'action biologique du FNA sur l'organe cible.

3-3-1 Les types de récepteurs au FNA

Des sites de liaison spécifiques au FNA ont été révélés par techniques autoradiographiques au niveau des reins (réseau vasculaire, glomérule, médullaire), des vaisseaux (cellule musculaire lisse, cellule endothéliale), du système nerveux central, des surrénales (zone glomérulée, productrice d'aldostérone), du foie [33].

Il existe deux grandes catégories de récepteurs au FNA :

- les récepteurs "biologiques" : appelés récepteurs "B", qui sont biologiquement actifs
- les récepteurs "de clairance" ou "silencieux" : appelés récepteurs "C", nettement majoritaires tant au niveau des reins qu'au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, et qui sont des "accepteurs" (leur liaison à l'agoniste n'engendre pas d'évènement biologique).

3-3-1-1 Les récepteurs biologiques

(figure 3)

Ces récepteurs ont une grande spécificité pour le FNA [99-126]. Ils constituent le domaine extra-cellulaire d'une protéine transmembranaire dont le domaine intra-cellulaire porte l'activité guanylate-cyclase [33,119].

La fixation du FNA sur ces récepteurs active la guanylate-cyclase particulaire qui produit ainsi la guanosine 3'- 5' - monophosphate cyclique (GMPc) dans le milieu intra-cellulaire (figure 3).

3-3-1-2 Les récepteurs "de clairance"

Ils ont initialement été décrits par MAACK et coll. [196] en 1987. Ces récepteurs sont beaucoup moins sélectifs que les précédents puisqu'ils se lient également avec une grande affinité à des fragments de FNA [33] et à des analogues des peptides ayant perdu leur structure cyclique centrale [196]. Ils ne sont pas associés à une guanylate-cyclase membranaire, et il n'existe pas de preuve actuellement pour penser que leur liaison avec le FNA entraîne une réponse cellulaire quelconque [33].

En conséquence, le manque de spécificité pour le FNA [99-126], l'absence d'action biologique démontrée, et

l'abondance de ces récepteurs tant au niveau des reins que de l'endothélium vasculaire, suggèrent qu'ils modulent la concentration de FNA plasmatique en captant le peptide de la circulation [196] ; d'où leur appellation : "récepteurs de clairance".

3-3-2 GMPc : second messenger essentiel à l'action biologique du FNA

Le GMPc est unanimement reconnu comme le second messenger principal des effets du FNA [158,324].

Le nucléotide cyclique est produit dans la cellule par la guanylate-cyclase membranaire couplée au récepteur du FNA. Le signal est probablement un changement de conformation moléculaire dû à la fixation du FNA sur son récepteur. Le peptide stimule cette guanylate-cyclase particulière de façon dose-dépendante dans les tissus répondeurs [33].

L'élévation du taux de GMPc intra-cellulaire est le mécanisme d'action commun à d'autres substances vasodilatrices, telles que l'EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor) ou d'autres donneurs de monoxyde d'azote (NO) comme la nitroglycérine et le nitroprussiate de sodium. Cependant, celles-ci empruntent une voie différente de celle du FNA (figure 3), puisqu'elles activent la guanylate-cyclase soluble intra-cellulaire qui est une hémoprotéine cytosoli-

que [219]. C'est la raison pour laquelle l'effet vasodilatateur du FNA reste intact sur des vaisseaux présentant un phénomène d'échappement aux dérivés nitrés [219] et qu'il s'additionne à l'effet vasodilatateur obtenu avec le nitroprussiate de sodium.

En outre, le GMPC accumulé dans la cellule est dégradé par des phosphodestérases ou expulsé hors de la cellule par un mécanisme encore non élucidé [119]. Quoiqu'il en soit, cette propriété fait du GMPC un excellent marqueur biologique de l'action du FNA [219]. En effet, la concentration plasmatique de GMPC augmente après injection de FNA chez le volontaire sain [120], alors que son excrétion urinaire est étroitement corrélée à l'action rénale du peptide [324]. Cependant, cette propriété n'est pas spécifique du FNA : en pathologie par exemple, le GMPC augmente aussi bien dans l'insuffisance cardiaque où la concentration plasmatique du FNA est élevée que dans le choc endotoxinique où c'est l'EDRF qui semble être en cause.

3-3-3 Mécanismes d'action intra-cellulaire du FNA (figure 4)

Ils sont multiples et ont été particulièrement étudiés sur la cellule musculaire lisse vasculaire.

L'effet vasodilatateur direct du FNA est indépendant de l'endothélium [323] mais dépend en grande partie de l'élévation du GMPc intracellulaire par l'activation d'une guanylate-cyclase particulaire [324]. Le nucléotide cyclique stimule les protéines-kinases dépendantes du GMPc qui phosphorylent diverses protéines intra-cellulaires. Leurs effets sont multiples, et en particulier il se produit une déphosphorylation des chaînes légères de la myosine (activation de l'enzyme MLCP : Myosin Light Chain Phosphatase) ainsi qu'une réduction du calcium intracellulaire (activation des calcium-ATPases membranaires), aboutissant à la relaxation du muscle lisse vasculaire (figure 4). Par ailleurs, cette diminution du calcium intracellulaire semble être le moyen pour le FNA de s'opposer à la vasoconstriction induite par les agonistes calciques comme l'angiotensine II [33]. Ainsi le FNA aurait un rôle de véritable antagoniste calcique endogène [147].

Enfin, le FNA inhibe l'adénylate-cyclase sur certaines préparations tissulaires, sans qu'un effet réel in vivo ait été prouvé [33,219].

3-4 Dégradation tissulaire du FNA

Les reins [21,26] jouent un rôle majeur dans la dégradation enzymatique du FNA circulant [61]. En effet, les cellules épithéliales de la bordure en brosse du tube contourné proximal sont très riches en enképhalinases. D'autres

enzymes, tels la dipeptidylaminopeptidase (DAP IV) ou l'aminopeptidase M (AmM) participent au clivage du polypeptide. TANG et coll. [299] ont classé des homogénats tissulaires en fonction de leur pouvoir de dégradation du FNA : reins > foie > poumons > plasma > coeur.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les récepteurs de clairance jouent un rôle fondamental dans la régulation continue de la concentration sérique de FNA.

En résumé, le FNA a une demi-vie très courte de quelques minutes et sa concentration normale chez l'homme est inférieure à 70 pg/ml. Il agit par l'intermédiaire du GMPc intracellulaire qui est un fidèle marqueur biologique. La phosphorylation de nombreuses protéines intra-cellulaires par le GMPc semble être le mécanisme d'action du FNA au niveau des tissus répondeurs. Le FNA est dégradé par plusieurs enzymes, notamment au niveau des reins, mais les récepteurs de clairance ont un rôle important dans la régulation de la concentration plasmatique du peptide.

III - REGULATION DE LA SECRETION DU FNA

La sécrétion du FNA est induite par des stimuli mécaniques, humoraux [96] et pharmacologiques. Il semble exister deux types de réponse : l'une immédiate impliquerait une

conversion rapide de profFNA en FNA et/ou la libération du FNA stocké et qui se traduit par une dégranulation des cardiocytes ; l'autre qui lui succède entraînerait une synthèse accrue d'ARNm codant pour le préprofFNA, donc des niveaux plus importants de profFNA et de FNA [33].

1 - Facteurs mécaniques

Ils sont essentiels, et expliquent l'importance du FNA en pathologie cardiovasculaire.

1-1 Concept initial : l'expansion volémique

LANG et coll. [182] furent les premiers à démontrer qu'à côté du réflexe d'inhibition centrale à point de départ auriculaire et transitant par le pneumogastrique [150], l'expansion volémique chez le rat entraînait une augmentation de la concentration plasmatique de FNA corrélée à l'élévation des pressions dans l'oreillette droite, grâce à des récepteurs d'étirement auriculaire (stretch receptors). Ce phénomène est confirmé par la suite aussi bien chez l'animal [78] que chez l'homme [78,258,283,327].

D'autre part, les modifications relatives de la volémie par les changements posturaux influencent la sécrétion de FNA.

En effet, le passage du sang du secteur intrathoracique vers le secteur périphérique entraîne une baisse de la concentration sérique de FNA. Celle-ci diminue chez l'homme sain lors du passage de la position allongée à la position assise [263], puis à l'orthostatisme [111,155,263].

A l'inverse, lors d'une redistribution du sang du secteur périphérique vers le secteur intrathoracique, la concentration plasmatique de FNA s'élève. C'est ainsi que l'immersion dans l'eau jusqu'au cou de volontaires sains [90] et le port d'un pantalon anti-G [111] augmente la concentration du peptide, alors même que le sujet est en position assise [90] ou debout [111].

Enfin, la perfusion de solutions hyperosmotiques entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de FNA. Les osmorécepteurs centraux peuvent jouer un rôle dans la sécrétion du peptide [96]. Cependant, l'hyperosmolarité induit un transfert rapide des fluides dans le secteur intra-vasculaire ; ESKAY et coll. [91] suggèrent donc que l'étirement pariétal des oreillettes ainsi créé est à l'origine de l'élévation du FNA circulant.

1-2 Nouveau concept : la distension auriculaire

Les études concernant la stimulation de la sécrétion de FNA par remplissage vasculaire retrouvent rarement une corrélation étroite entre la pression intra-auriculaire droite et la concentration plasmatique de peptide [210].

Dès 1984, DIETZ [77] démontre, grâce à une préparation coeur-poumons de rat permettant de faire varier la précharge, que la diurèse et la natriurèse n'augmentent qu'en présence d'une pression veineuse centrale élevée. Celle-ci est en effet responsable d'une majoration du volume auriculaire et d'un étirement pariétal qui stimulent la sécrétion de FNA [77].

Ainsi, la variabilité des concentrations de FNA chez des individus ayant des pressions intra-auriculaires identiques peut être, au moins en partie, expliquée par la discordance entre la pression atriale intra-cavitaire et l'importance de l'étirement pariétal [255]. En effet, le degré d'étirement pariétal dépend non seulement de la pression intra-auriculaire, mais aussi de la taille de l'oreillette, et de son élasticité [255]. C'est pourquoi il convient de raisonner en termes de pression transmurale [210].

Les travaux de MANCINI et coll. [200] et d'EDWARDS et coll. [88] confirment ce nouveau concept de distension auriculaire, à la base de la sécrétion du FNA.

En utilisant un modèle expérimental de tamponnade qui augmente parallèlement la pression intra-péricardique et la pression intra-auriculaire, donc maintient constante la pression transmurale, MANCINI et coll. [200] démontrent chez le chien qu'il n'y a pas d'élévation de la concentration du FNA et que la tamponnade empêche la sécrétion du peptide en

réponse à un remplissage vasculaire rapide. EDWARDS et coll. [88] confirment ce résultat, en utilisant le même modèle expérimental, mais en mesurant les pressions auriculaires transmurales.

Des constatations identiques ont été faites chez des patients souffrant d'une tamponnade [75] : la concentration plasmatique de FNA est basse avant le drainage de l'épanchement péricardique, et s'élève dès la première heure suivant le geste thérapeutique.

Une autre illustration de ce phénomène est l'évolution de la concentration plasmatique du FNA au cours des rétrécissements mitraux purs accessibles à une valvuloplastie percutanée ; DUSSAULE et coll. [82] ont étudié 24 malades atteints de rétrécissement mitral serré avec oreillette gauche dilatée dont 15 étaient en rythme sinusal et 9 en fibrillation auriculaire permanente. La première constatation est que la concentration plasmatique de FNA est élevée en dehors de toute insuffisance cardiaque (environ 10 fois la valeur normale) et qu'elle chute immédiatement après valvulopathie par ballonnet. La deuxième constatation est la corrélation entre les concentrations sériques en peptide et les pressions intra-auriculaires gauches aussi bien avant qu'après valvulotomie. La troisième constatation est que la perte d'une systole auriculaire organisée modifie cette relation entre pression auriculaire gauche et concentration plasmatique de FNA ; en effet dans le groupe de malades en

arythmie complète par fibrillation auriculaire permanente, cette concentration ne diminue pas après la valvulotomie, alors même que l'effet de la procédure sur les pressions en amont de la sténose mitrale est identique à celui obtenu chez les patients en rythme sinusal [82]. Un autre paramètre que la pression intra-auriculaire gauche semble donc intervenir dans la sécrétion du FAN chez les patients ayant perdu une systole auriculaire organisée : la distension auriculaire ou la fréquence élevée de contraction auriculaire.

En effet, NAKAOKA et coll. [222] notent une élévation de la concentration de FNA chez les patients arythmiques, en l'absence même d'insuffisance cardiaque.

Enfin, l'utilisation d'une pression positive télé-expiratoire au cours de la ventilation mécanique représente également un modèle d'étude intéressant. En effet, ce mode ventilatoire entraîne une élévation de la pression intrathoracique supérieure à l'élévation des pressions intra-auriculaires, donc une baisse de la pression transmurale et de la concentration plasmatique de FNA.

L'équipe de LEMAIRE [55] suggère que la chute de la diurèse observée dans ces situations est due, au moins en partie, à la diminution de sécrétion du peptide. Cette opinion est contestée par d'autres auteurs [242], la multiplicité des désordres organiques des malades de réanimation pouvant expliquer la divergence des résultats concernant les variations du FNA circulant.

En résumé bien que de rares auteurs [123] contestent ce nouveau concept, le stimulus mécanique principal de la sécrétion du FNA paraît être la distension auriculaire, et non la simple valeur de la pression intra-cavitaire. Le mécanisme précis n'est pas élucidé [33]. Il est possible qu'à la suite d'une tension pariétale, les granules de stockage migrent rapidement à la périphérie de la cellule pour être excrétés en quelques secondes [96]. La distension d'une oreillette n'entraîne qu'une sécrétion locale de FNA, et non une libération bilatérale de peptide [211].

1-3 Tachycardie

Dès 1985, SCHIFFRIN et coll. [265] ainsi que YAMAJI et coll. [325] retrouvent une élévation de la concentration plasmatique de FNA lors des tachycardies supraventriculaires, et suggèrent que le peptide pourrait être responsable de la fréquente polyurie survenant au décours des accès de tachycardie paroxystique.

Cependant, ces troubles du rythme entraînent une distension de l'oreillette gauche et une élévation des pressions droites, lorsqu'ils s'installent sur une période assez prolongée. En l'occurrence, l'augmentation de la concentration du FNA au cours des dysrythmies supraventriculaires, apparaît actuellement plus comme la conséquence des

modifications hémodynamiques encourues (même infracliniques) que comme l'expression d'une action directe de la fréquence cardiaque sur la sécrétion du peptide [227,317].

Cette hypothèse est corroborée par le fait que les tachycardies ventriculaires induites chez l'homme entraînent, elles aussi, une élévation du FNA plasmatique [89,106]. L'importante élévation des pressions auriculaires est, dans ces cas-là, la cause principale de la sécrétion du FNA ; il est peu probable en effet, que les ventricules pauvres en FNA puissent sécréter le peptide en telle quantité.

MEBAZAA et coll. [208] ont en revanche démontré récemment chez des patients électro-entraînés à 150/min dans l'oreillette droite, que la concentration de FNA doublait malgré la baisse des pressions auriculaires obtenue par le dégonflage rapide d'un pantalon anti-G (préalablement gonflé).

La question reste donc débattue.

Enfin, l'exercice physique est connu pour entraîner une sécrétion de FNA proportionnelle à l'exercice effectué [298]. Cet effet est probablement dû à une action conjointe de la distension des oreillettes et de la tachycardie [210].

Le même phénomène est retrouvé chez les malades atteints de cardiopathie [100,205]. L'élévation des

pressions auriculaires, notamment gauche, semble être dans ce cas le principal stimulus de la sécrétion de FNA, plus que l'augmentation de la noradrénaline circulante [205].

2 - Facteurs humoraux

In vitro, de nombreux facteurs humoraux semblent influencer la sécrétion de FNA.

Les glucocorticoïdes pourraient stimuler la sécrétion de FNA en agissant sur la transcription de l'ARNm codant pour l'hormone, étant donné qu'ils ont un site de liaison sur le gène du FNA [33].

L'acétylcholine, l'adrénaline et la vasopressine induisent la sécrétion du peptide par le tissu atrial de rat in vitro [33].

Enfin, le FNA est excrété par l'oreillette isolée de rat, en réponse à l'augmentation de la concentration en sodium et à l'hypoxie [33].

In vivo, l'administration intraveineuse de vasopressine, d'angiotensine II et de phényléphrine augmente la concentration plasmatique de FNA chez le rat, probablement par l'intermédiaire de l'élévation de la pression artérielle moyenne [56,179,201].

Par ailleurs, l'endothéline - puissant vasoconstricteur récemment découvert par YANAGISAWA [328] et sécrété par les cellules endothéliales en réponse à un stress pariétal et à

certaines substances [34,161] - stimule la sécrétion de FNA [232,292]. L'endothéline pourrait agir directement sur le myocyte auriculaire, indépendamment de son effet hypertenseur ; la sécrétion de l'endothéline au cours de l'étirement auriculaire pourrait ainsi servir d'intermédiaire à la sécrétion du FNA [232].

Chez l'homme, l'angiotensine II, l'adrénaline et la noradrénaline augmentent la concentration plasmatique de FNA [311,312]. La perfusion d'angiotensine II à dose non hypertensive (2 ng/kg/min) chez des volontaires sains, reste sans effet sur le FNA circulant, alors qu'une dose hypertensive l'augmente ; un résultat similaire est obtenu avec la noradrénaline [312].

3 - Facteurs pharmacologiques

La morphine fut la première substance pharmacologique reconnue pour stimuler la sécrétion de FNA [157]. Les récepteurs morphiniques semblent être impliqués dans ce phénomène puisque l'administration de naloxone inverse complètement les effets des opioïdes, et diminue la concentration plasmatique du FNA [135]. Ainsi, la sécrétion de peptides opiacés endogènes au cours de l'exercice musculaire pourrait participer à l'élévation du FNA plasmatique [192].

Par ailleurs, de nombreux anesthésiques augmentent la concentration plasmatique de FNA [157].

Les sympathomimétiques alpha et bêta augmentent également le FNA circulant. Leur mécanisme d'action reste controversé [209].

Notons de plus que sans être une substance influençant la sécrétion de FNA, l'héparine réduit l'action du FNA in vivo aussi bien sur la pression artérielle que sur la natriurèse [319].

Au total, le stimulus essentiel de la sécrétion du FNA est la distension auriculaire et non la valeur de la pression intracavitaire. La tachycardie pourrait avoir également un rôle direct. De nombreux agents pharmacologiques élèvent la concentration plasmatique de peptide, ce qui doit être pris en compte dans les études menées chez l'homme.

Enfin, l'innervation cardiaque n'est pas nécessaire à la sécrétion du FNA et ne régule pas celle-ci, comme le prouvent les différentes études chez les transplantés cardiaques qui gardent intacts leur mécanismes de sécrétion [210].

IV - ACTION DU FNA SUR LES ORGANES CIBLES

Nous envisagerons essentiellement les effets cardiovasculaires, rénaux et endocriniens du FNA.

1 - Effets cardiovasculaires du FNA (figure 5)

L'effet essentiel est la diminution de la pression artérielle, tant systolique que diastolique. Cet effet est obtenu par la perfusion courte de doses pharmacologiques de FNA mais aussi par des perfusions longues de peptide permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques qui restent dans les limites atteintes par la sécrétion endogène [128].

Les mécanismes évoqués incluent la diminution du débit cardiaque, la baisse des résistances vasculaires périphériques, l'hypovolémie. Leur importance relative varie selon les conditions expérimentales, l'état d'hydratation, le tonus du système nerveux autonome, et tous les paramètres pouvant modifier la réponse cardiovasculaire finale au FNA [33].

1-1 Résistances vasculaires périphériques

Le FNA a un effet vasodilatateur artériel direct comme le prouve la relaxation des cellules musculaires lisses in vitro [65] et l'augmentation du flux sanguin régional après injection intra-artérielle de FNA chez le volontaire sain [28]. De plus, le FNA semble surtout exercer son action vasorelaxante lorsqu'une vasoconstriction a été préalablement initiée par l'angiotensine II [111,174], la noradrénaline [111,174] ou la vasopressine [216]. En revanche, le FNA

reste inefficace lorsque la contraction musculaire lisse a été obtenue par un bain riche en potassium [114]. Cet effet vasodilatateur mime celui du nitroprussiate de sodium [323] ou des dérivés nitrés [209]. De fait, tous ces produits agissent par l'intermédiaire de guanylate-cyclases, comme l'atteste l'augmentation du GMPc. Les effets vasodilatateurs du FNA et du nitroprusside de sodium sont additifs [28] puisqu'ils agissent par l'intermédiaire de guanylate-cyclases différents.

Cependant, les résultats contradictoires concernant les modifications des résistances artérielles périphériques in vivo sont probablement dûs au fait que la réponse vasculaire au FNA dépend du tonus sympathique basal [33]. En effet, après blocage sympathique, le FNA abaisse les résistances artérielles périphériques [107].

Même dans les cas où les résistances périphériques augmentent après administration de FNA en raison de l'activité du baroréflexe, il faut considérer que le tonus vasculaire aurait pu augmenter encore plus en l'absence de l'effet vasodilatateur du FNA [33].

1-2 Débit cardiaque

Chez l'animal, le FNA perfusé à des doses supérieures à 100 mg/kg/min entraîne une diminution du débit cardiaque [23,87,144].

Le mécanisme de la chute du débit cardiaque n'est pas univoque.

La fréquence cardiaque tend à chuter, ou s'élève peu après l'administration de FNA, probablement par augmentation du tonus vagal ; cependant l'atropine à dose suffisante pour éviter les modifications de fréquence cardiaque ne prévient pas la chute de pression artérielle et la baisse du débit cardiaque après administration de FNA [303]. Par ailleurs, la baisse de la pression artérielle tend à stimuler l'activité sympathique.

Ainsi, l'activité basale du système nerveux autonome détermine si la réponse sympathique du FNA est une stimulation, une inhibition, ou est indifférente [33]. En effet, chez l'animal intact, le FNA inhibe l'activité sympathique en augmentant le tonus vagal, et la stimule à la fois par l'intermédiaire du baroréflexe, en abaissant la pression artérielle [303].

D'autres facteurs que la fréquence cardiaque ou le système nerveux autonome expliquent donc la baisse du débit cardiaque causée par le FNA.

Le FNA diminue la précharge du ventricule gauche, comme le reflète la baisse de la pression veineuse centrale [55]. Quatre mécanismes sont évoqués : la vasodilatation du

système veineux capacitif, la redistribution du flux sanguin dans les circuits plus compliants, la transsudation plasmatique du secteur intravasculaire vers les tissus interstitiels, l'augmentation des résistances post-capillaires au retour veineux [33].

Les effets veineux du FNA sont beaucoup moins importants que ses effets artériels. Ainsi, la veinocstriction induite par la noradrénaline sur une veine saphène humaine isolée n'est pas levée par le FNA [159]. En outre, il n'existe pas de redistribution du flux sanguin vers les organes splanchniques [55].

La baisse de la pression veineuse centrale induite par le FNA précède généralement l'effet diurétique et est observée également chez les rats anéphriques [99] ; elle s'accompagne d'une élévation de l'hématocrite et de la protidémie ; il existe donc une baisse de la volémie par transsudation plasmatique hors du secteur vasculaire, en rapport avec une élévation de la perméabilité capillaire et/ou une modification du rapport entre pression hydrostatique (favorisant la fuite plasmatique) et pression oncotique (favorisant sa réabsorption). La perfusion de FNA s'accompagnant d'une élévation de la protidémie, la transsudation plasmatique excessive semble donc être liée à l'augmentation de la perméabilité capillaire et/ou à l'augmentation du gradient de pression hydraulique transcapillaire [33].

Par ailleurs, le FNA entraîne une élévation des résistances post-capillaires [55]. Ce phénomène semble avoir un rôle déterminant dans les effets du peptide sur le débit cardiaque.

Enfin, le FNA réduirait le flux sanguin intracoronaire sur coeur isolé et aurait un effet inotrope négatif dans certaines expérimentations animales, sans que ces constatations isolées aient été largement confirmées [33]. Quoiqu'il en soit, l'injection du FNA à des sujets sains ne provoque aucun effet inotrope négatif [162].

1-3 Effets du FNA sur la vascularisation pulmonaire

Le FNA entretient des rapports étroits avec les poumons qui sont très riches en récepteurs pour le peptide, et participent à sa protéolyse grâce à une endopeptidase endothéliale.

In vitro aussi bien qu'in vivo, le FNA entraîne une vasorelaxation artérielle pulmonaire. De plus, le peptide atténue la vasoconstriction artérielle pulmonaire induite par l'hypoxie aiguë ou chronique et par la plupart des agents pharmacologiques [1].

La perfusion de FNA de synthèse à faible dose (10, 30 et 100 ng/kg/min) chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive avec hypertension artérielle pulmonaire secondaire, abaisse la pression artérielle pulmonaire et les résistances vasculaires pulmonaires, l'effet étant lié à la dose [2].

Par ailleurs, la perfusion continue de FNA chez des rats exposés à une hypoxie chronique réduit le degré d'HTAP, atténue l'hypertrophie ventriculaire droite et prévient partiellement les modifications structurales des vaisseaux pulmonaires [166].

Grâce à ses propriétés vasorelaxantes notamment en cas d'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique, et grâce à son rôle préventif potentiel dans la survenue d'anomalies architecturales secondaires, le FNA semble être un mécanisme d'adaptation protecteur de la circulation pulmonaire.

Au total, le FNA abaisse le débit cardiaque en diminuant la précharge du ventricule gauche (augmentation des résistances au retour veineux, transsudation plasmatique capillaire) sans qu'une veinodilatation, une séquestration sanguine splanchnique, un effet inotrope négatif direct n'aient été prouvés. L'action du FNA sur la fréquence cardiaque et les résistances vasculaires périphériques dépend du tonus sympathique basal.

Le résultat de ces effets variés et interdépendants est une baisse de la pression artérielle qui est la propriété cardiovasculaire dominante du FNA.

Au niveau pulmonaire, le FNA entraîne une vasodilatation marquée et préviendrait la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

2 - Effets rénaux du FNA (figure 6)

La perfusion de FNA entraîne une diurèse et une natriurèse importantes, à l'origine de son appellation [73], mais également une augmentation marquée de l'excrétion du phosphore, du calcium, du chlore, du magnésium et du GMPc notamment lorsque des doses pharmacologiques sont employées ; elle a peu d'effets sur l'expression de potassium. En revanche, lorsque des doses plus faibles permettant d'obtenir des concentrations physiologiques de FNA (comparables à celles atteintes par la sécrétion endogène) sont utilisées, la réponse rénale au peptide est moins franche, en raison de l'activité d'autres systèmes neurohormonaux impliqués dans la régulation de l'excrétion hydrosodée ; néanmoins, une diurèse et une natriurèse soutenues sont conservées si l'on prend soin d'éviter une déplétion volémique [33].

Le FNA a des effets hémodynamiques et tubulaires rénaux qui concourent à ses propriétés diurétiques et natriurétiques [9,14,30,33,186,194,287].

Les effets du FNA sur l'hémodynamique intra-rénale sont bipolaires : ils concernent aussi bien la circulation glomérulaire que la circulation médullaire. Alors que le FNA est apparu dès 1984 comme une substance vasodilatatrice puissante au niveau du rein [235], son action hémodynamique apparaît actuellement complexe et encore imparfaitement connue [194]. Le FNA semble augmenter la filtration glomérulaire et redistribuer le flux sanguin rénal du cortex vers la medulla.

D'autre part, le FNA paraît avoir une action tubulaire directe, distale plus que proximale.

Nous envisagerons successivement les sites et les mécanismes d'action du FNA tout au long du néphron, à l'origine de ses propriétés natriurétiques.

2-1 Augmentation de la filtration glomérulaire

L'augmentation soutenue et réversible de la filtration glomérulaire induite par le FNA semble être l'action hémodynamique rénale prédominante du peptide [194].

De nombreux auteurs [14,19,38,58,81,190,204,269] pensent en effet que l'action diurétique et natriurétique du FNA est essentiellement dépendante de l'élévation de la filtration glomérulaire. En effet, le maintien de celle-ci à une valeur proche de la normale diminue nettement voire

abolit les propriétés diurétiques et natriurétiques du FNA [40,42,44,290,291].

Certaines études cependant ne retrouvent pas cette augmentation de la filtration glomérulaire [67,87,220,245,256,278,295]. Les conditions expérimentales différentes [194], la possible surestimation de la filtration glomérulaire par le calcul des clairances [16], la dose de FNA utilisée [33] peuvent expliquer ces discordances. En particulier si l'augmentation de la filtration glomérulaire n'apparaît pas significative avec de faibles doses de FNA, elle est beaucoup plus marquée avec des doses plus élevées de peptide [33,241].

Les mécanismes de cette augmentation de filtration glomérulaire après administration de FNA sont multiples.

Le flux sanguin rénal ne paraît pas être en cause car le FNA ne le modifie pas [186].

Les résistances vasculaires rénales sont augmentées in vitro par le FNA en l'absence de vasoconstricteur ; en revanche, le FNA abaisse celles-ci lorsque la préparation est initialement mise en contact avec des vasoconstricteurs tels l'angiotensine II, la noradrénaline ou la vasopressine [43,194]. Ainsi, les résistances vasculaires rénales ne semblent pas avoir un rôle déterminant dans l'effet natriurétique du FNA, mais le peptide protège le rein d'une vaso-

constriction excessive due à certains agents endogènes antinatriurétiques [186].

La fraction filtrée, définie comme étant le rapport entre le débit de filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal, est donc augmentée après administration de FNA.

Le FNA entraîne une élévation de la pression de perfusion glomérulaire grâce à son effet vasoconstricteur sur l'artériole efférente et vasodilatateur [14,81,186,194,269] ou indifférent [186] sur l'artériole afférente initialement décrit par MARIN-GREZ et coll. [204]. Cette propriété inhabituelle pour une substance vasorelaxante, est un moyen supplémentaire de régulation du débit de filtration glomérulaire.

Enfin, le coefficient de filtration augmente in vitro lorsqu'on perfuse un glomérule de chien avec du FNA [69,105]. De même, des glomérules de rat isolés précontractés par l'angiotensine II se relaxent lorsqu'ils sont exposés au FNA [22] ; ceci est lié à l'antagonisme entre le FNA et l'angiotensine II sur la contractilité des cellules mésangiales [69]. Le FNA augmente donc le coefficient de filtration glomérulaire en accroissant la surface de filtration disponible par l'intermédiaire d'une relaxation des cellules mésangiales [33]. Les glomérules contiennent des récepteurs de haute affinité pour le FNA [15,22].

En résumé, l'augmentation de la filtration glomérulaire est l'effet hémodynamique rénal majeur du FNA. Il est lié essentiellement à l'augmentation de la pression de perfusion glomérulaire et à l'accroissement du coefficient de filtration glomérulaire.

2-2 Diminution de la réabsorption sodée au niveau du tube contourné proximal

Elle semble liée essentiellement aux modifications des forces de Starling péritubulaires induites par la perfusion de FNA plutôt qu'à une action tubulaire proximale directe du peptide.

2-2-1 Modification des forces de Starling péritubulaires

Parallèlement à son action sur la filtration glomérulaire, le FNA redistribue le flux sanguin rénal du cortex vers la medulla. Cet accroissement considérable du flux sanguin dans les capillaires péritubulaires [212] et dans les vasa recta [287] semble jouer un rôle important dans l'effet natriurétique du FNA, en modifiant les forces de Starling péritubulaires [212].

En effet, le gradient de pression hydraulique s'oppose à la réabsorption au niveau du tube contourné proximal, puisque l'élévation de la pression hydrostatique intratubulaire due à l'augmentation de la filtration glomérulaire est proportionnellement moins importante que l'élévation de la pression hydrostatique intracapillaire péritubulaire due aux modifications hémodynamiques induites par le FNA.

Par ailleurs, la perfusion de FNA entraîne aussi une augmentation de la pression oncotique intracapillaire puisque la fraction de filtration est élevée [14]. L'équilibre glomérulo-tubulaire au niveau des néphrons superficiels est conservé durant l'administration de FNA [9] : la réabsorption proximale absolue tend à augmenter.

Cependant, l'importance du gradient de pression hydrostatique et de la charge sodée filtrée par le glomérule expliquent que la quantité de chlorure de sodium délivrée à l'anse de Henlé est accrue, en raison d'une réduction globale de la réabsorption tubulaire proximale [14]. Or 80 p.100 du sodium et de l'eau filtrés par le glomérule sont normalement réabsorbés au niveau du tube contourné proximal. La diminution de cette capacité de réabsorption peut donc entraîner une augmentation importante de l'excrétion hydro-sodée par le rein [186].

2-2-2 Effet tubulaire proximal direct

Devant l'importance de l'excrétion du sodium, du chlore, du calcium, du phosphore, et du magnésium induite par le FNA, la possibilité d'un effet tubulaire proximal direct a été évoquée [38,58,141,206].

Cependant, les études utilisant les techniques de microponction sont contradictoires : certaines attribuent la diminution de la réabsorption sodée proximale à l'inhibition de l'effet de l'angiotensine II [35,143] alors que d'autres ne confèrent au FNA aucun effet tubulaire direct proximal [18,191]. Bien qu'aucun récepteur au FNA n'ait été mis en évidence au niveau du tube contourné proximal [33], l'augmentation de la fraction excrétée de phosphore et de lithium chez l'animal normal durant une perfusion de FNA ne permet pas d'exclure une action directe du peptide sur le tubule proximal des néphrons profonds [38]. Le FNA pourrait interférer avec le transport du sodium à travers la cellule tubulaire, ou avec l'entrée de sodium dans les capillaires péritubulaires [186].

Au total, il semble donc que la diminution de la réabsorption sodée proximale durant la perfusion de FNA soit plus en rapport avec des modifications d'hémodynamique intrarénale qu'avec un effet tubulaire direct du peptide.

2-3 Redistribution du flux sanguin rénal au profit de la médullaire

L'augmentation brutale du flux sanguin au niveau des capillaires péritubulaires concerne également par voie de conséquence les vasa recta. D'autre part, la quantité importante de chlorure de sodium délivrée à la sortie du tube contourné proximal modifie le comportement de l'anse de Henlé.

2-3-1 Augmentation du flux sanguin dans les vasa recta

Ce phénomène est la conséquence directe de l'action vasodilatatrice du FNA au niveau de l'artériole glomérulaire afférente, le peptide étant sans action ou entraînant une vasoconstriction modérée au niveau de l'artériole glomérulaire efférente.

L'augmentation du débit sanguin de la médullaire a une double conséquence. Tout d'abord, il crée un véritable "lavage" de l'interstitium médullaire qui aboutit à la disparition du gradient osmotique cortico-médullaire [287]. DAVIS et BRIGGS [68] ont démontré que la perte du gradient osmotique durant l'administration de FNA est due avant tout à une réduction du contenu médullaire en urée et non en chlorure de sodium. La disparition de ce gradient osmotique corticomédullaire entrave donc la capacité du rein à concentrer les urines [186].

L'augmentation du flux sanguin dans les vasa recta élève leur pression hydrostatique. Celle-ci reste cependant supérieure à la pression hydraulique de l'anse de Henlé et des tubes collecteurs, pourtant élevée par l'augmentation de la fraction de filtration lors de la perfusion de FNA [14]. Le gradient de pression hydrostatique ainsi créé entre l'anse de Henlé et les vasa recta favorise le passage d'eau et de sel du tissu interstitiel médullaire vers les tubes collecteurs et ralentit l'absorption sodée par ces derniers.

2-3-2 Augmentation du chlorure de sodium intratubulaire

Le FNA augmente la quantité de chlorure de sodium (NaCl) délivrée à l'anse de Henlé en augmentant la fraction filtrée et en réduisant la réabsorption tubulaire proximale. Cette charge sodée accrue favorise le transport local actif du NaCl vers l'interstitium ; de plus l'élévation de la pression hydraulique au sein des vasa recta s'oppose au passage des fluides dans la lumière vasculaire.

La conséquence de ces modifications est l'enrichissement de l'interstitium médullaire et des papilles en NaCl. Ainsi, le gradient de NaCl entre le milieu interstitiel et les tubes collecteurs d'une part, et le gradient de pression hydraulique entre les vasa recta et les tubes collecteurs d'autre part, favorisent le transfert du liquide interstitiel riche en sel vers les tubes collecteurs [14]. Ainsi, le

rééquilibrage des forces de Starling en perfusant de l'albumine concentrée qui augmente la pression oncotique intravasculaire au niveau des capillaires péri-tubulaires et des vasa recta, atténue franchement la natriurèse induite par le FNA [212].

Aucune étude n'a actuellement démontré une action directe du FNA au niveau de l'anse de Henlé ou du tube contourné distal [301]. En revanche, certains auteurs insistent sur le fait que les tubes collecteurs de la médullaire interne et des papilles sont un site d'action important pour le FNA [35,79,206,288].

2-4 Action sur le tube collecteur

Outre les conséquences des modifications hémodynamiques déjà citées, le FNA semble diminuer la réabsorption d'eau [79] et de sel [288] au niveau des tubes collecteurs distaux. Le peptide pourrait même augmenter la perméabilité des tubes collecteurs au sodium provenant de l'interstitium [14,30].

Il existe en effet des récepteurs au FNA de haute affinité au niveau des tubes collecteurs [132]. Le FNA pourrait agir directement sur les cellules des tubes collecteurs de la médullaire interne en inhibant le transport transépithélial du sodium [334].

Enfin, l'aldostérone stimule la réabsorption sodée au niveau des tubes collecteurs de la médullaire interne [164,287]. Le FNA, en inhibant la sécrétion d'aldostérone, augmente ainsi son action natriurétique [334].

Au total, les propriétés diurétiques et natriurétiques du FNA sont le résultats de multiples effets du peptide tout au long du néphron. Les effets vasculaires (augmentation du débit de filtration glomérulaire et modification des forces de Starling péri-tubulaires) sont dominants. Cependant, les effets tubulaires (surtout distaux) du peptide contribuent à augmenter l'excrétion sodée finale.

3 - Effets hormonaux du FNA

Le FNA a des interactions multiples avec d'autres systèmes hormonaux, notamment avec ceux qui participent à la régulation de la balance hydrosodée, tels le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système nerveux sympathique et la vasopressine [184].

3-1 Système rénine-angiotensine-aldostérone

(figure 7)

Le FNA entraîne aussi bien chez l'animal que chez l'homme une baisse simultanée de l'activité rénine plasmatique et de la concentration d'aldostérone [10,57].

L'inhibition de la sécrétion de rénine est d'autant plus marquée que le niveau basal de production est élevé [10], et existe pour des concentrations circulantes physiologiques de FNA [32].

Les mécanismes expliquant l'action du FNA sur la rénine ne sont pas encore bien définis. OPGENORTH et coll. [234] confirment chez le chien normal l'effet inhibiteur du FNA sur la sécrétion de rénine, initialement décrit par BURNETT et coll. [38] et concluent par ailleurs à l'absence d'effet en cas de reins non filtrants. Pour ces auteurs [234], l'effet inhibiteur du FNA est indirect et passe par une augmentation de la distribution du sodium à la macula densa. A l'inverse, VILLAREAL et coll. [316] notent une baisse de la sécrétion de rénine sous FNA aussi bien chez les chiens à rein unique filtrant que chez les chiens à rein unique non filtrant dénervé. Cette équipe conclut que le FNA agit en l'occurrence par l'intermédiaire de son action vasculaire intrarénale [316]. De plus, il est démontré un effet inhibiteur direct du FNA sur les cellules juxtaglomérulaires (sécrétrices de rénine) médié par le GMPc et le calcium intracellulaire [38,316].

Le FNA inhibe la production d'aldostérone par un effet direct au niveau de la zone glomérulée de la cortico-surrénale. Cette propriété existe in vitro dès 10^{-11} M [7]

et in vivo pour des concentrations plasmatiques physiologiques de FNA [32]. De plus, le FNA inhibe la sécrétion d'aldostérone stimulée par l'angiotensine II, indépendamment de tout effet sur l'activité rénine plasmatique, la kaliémie ou l'ACTH [7].

En revanche, si l'action du FNA sur la sécrétion de corticostérone basale ou stimulée par l'ACTH semble avoir été discutée sur les cellules cortico-surrénaliennes de la couche fasciculée [7], ce fait semble maintenant bien établi sur différents modèles.

En résumé, le FNA modulerait l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone par plusieurs voies (figure 7) [184] :

- la réduction de la sécrétion de rénine
- le blocage de la sécrétion d'aldostérone [7]
- l'inhibition de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II
- l'opposition à la rétention hydrosodée de l'aldostérone, par ses propriétés rénales.

Ces différentes actions ne sont évidemment pas seules responsables de la natriurèse brutale observée, mais peuvent avoir un rôle important à plus long terme dans la régulation de la balance hydrosodée [184].

3-2 Système nerveux sympathique

Chez le chien, une faible dose de FNA (ne modifiant pas la pression artérielle) diminue la concentration plasmatique des catécholamines, probablement par inhibition de la sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale [156] ; en revanche, une forte dose (induisant une hypotension artérielle) donne des résultats inverses, dûs à la stimulation du système nerveux sympathique par l'intermédiaire des barorécepteurs artériels [156].

Chez l'homme, le FNA entraîne généralement une élévation des concentrations plasmatiques de noradrénaline, probablement secondaire à l'activation des barorécepteurs [320].

3-3 Arginine-vasopressine (AVP)

Seules quelques études mettent en évidence une diminution de la sécrétion de l'AVP par le FNA chez l'animal et chez l'homme [209] par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur central [33].

EFFETS DE LA PERFUSION DU FACTEUR
NATRIURETIQUE AURICULAIRE (FNA) A
DOSE PHYSIOLOGIQUE SUR LA
NATRIURESE DU RAT ANESTHESIE
POUR DIFFERENTS NIVEAUX DE
PRESSION ARTERIELLE

Les principales propriétés du FNA - baisse de la pression artérielle et augmentation de la natriurèse - laissent supposer que ce peptide détient un rôle physiologique important dans la régulation de la balance hydrosodée [4,13,14,26,42,43,53,62,65,70,74,77,90,93,113,155,176,195,252,252,253,255,258] et de la pression artérielle [26,93,176,195,263,312].

Cependant, la plupart des études initiales ont utilisé des doses **pharmacologiques** de FNA, produisant des taux plasmatiques nettement supérieurs à ceux atteints par la libération endogène du peptide [285]. C'est pourquoi le rôle physiologique du FNA sur l'excrétion sodée et la régulation de la pression artérielle est encore discuté par certains auteurs [121,122,130,286]. Enfin, les mécanismes par lesquels le FNA accroît la natriurèse restent controversés [14,33,194,224], et les facteurs modulant la réponse natriurétique induite par le peptide sont multiples [26] : la pression de perfusion rénale semble être un paramètre capital [40,42,44,67,98,140,241,252,278,290,291,295].

I - BUT DE L'ETUDE

En conséquence, nous nous sommes proposés dans le présent travail, d'étudier chez le rat anesthésié les effets d'une perfusion intraveineuse de faibles doses de FNA

(permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques de peptide situées dans des limites physiologiques) sur la natriurèse, en fonction du niveau de pression artérielle systémique que l'on fait varier en administrant un agent vasoconstricteur : l'angiotensine II (ANGII).

II - MATERIEL ET METHODE

Le protocole expérimental est stéréotypé et peut être résumé comme suit :

1 - Animaux

L'étude a été réalisée sur des rats Wistar Kyoto mâles (n = 177), pesant entre 250 et 300 grammes. Les animaux sont soumis à un régime normosodé avec boissons libres.

2 - Produits administrés

- Facteur natriurétique auriculaire de rat : r-ANF (1-28) (Novabiochem)
- angiotensine II (ANG II, Sigma).

3 - Modèle expérimental

On distingue trois phases successives : l'anesthésie et la préparation de l'animal, la période de stabilisation et la période d'expérimentation proprement dite.

3-1 Anesthésie

Les rats sont anesthésiés par voie intra-péritonéale avec de l'Uréthane à 12 p.100 à la dose de 120 mg/kg. L'Uréthane proprement dit, ou carbamate d'éthyle, est un hypnotique [124,189,267] agissant sans altérer la respiration, la circulation, ou les réflexes [267]. Il est utilisé essentiellement pour l'anesthésie des petits animaux de laboratoire [193].

3-2 Préparation de l'animal

Chaque animal dûment anesthésié est appareillé comme suit :

- introduction d'un micro-cathéter dans la veine fémorale droite pour la perfusion du véhicule seul, ou mélangé au(x) produit(s) administré(s)

- pose d'un cathéter vésical et ligature du penis à la racine pour le recueil urinaire

- mise en place d'un cathéter préalablement hépariné dans la carotide primitive gauche, qui est relié à une tête

de pression permettant d'obtenir une mesure continue de la pression artérielle moyenne (GOULD° Brush 2400).

Tout animal présentant une défaillance respiratoire et/ou circulatoire était exclu de l'étude. Aucune trachéotomie n'a été effectuée.

3-3 Période de stabilisation

Elle dure trente minutes pendant lesquelles le rat ne reçoit que le véhicule (sérum salé à 9 g/l), à raison de 2 ml en intraveineux direct, suivi d'une perfusion de 2 ml/100 g/heure au pousse-seringue électrique.

Les urines ne sont pas conservées.

Cette période permet d'obtenir une pression artérielle stable.

3-4 Période d'expérimentation

Les rats reçoivent le véhicule au même débit, seul ou associé au(x) produit(s) à différentes doses.

Cette période dure soixante minutes pendant lesquelles la diurèse est déterminée par méthode pondérale.

Enfin, au terme de l'expérimentation, l'animal est sacrifié au moyen d'une saignée par voie carotidienne. Un échantillon de sang est immédiatement prélevé, centrifugé, et congelé pour le dosage du r-ANF plasmatique.

4 - Répartition des animaux en groupe

Les 177 rats ont été répartis en neuf groupes d'effectifs comparables, selon le(s) produit(s) perfusé(s). L'ordre de répartition est volontairement aléatoire, cependant tous les rats recevront au moins le véhicule.

On distingue ainsi :

- le groupe I (n=16) : rats "témoins" recevant le véhicule seul
- le groupe II (n=15) : rats recevant r-ANF à 30 ng/kg/min.
- le groupe III (n=20) : rats recevant r-ANF à 100 ng/kg/min.
- le groupe IV (n=21) : rats recevant ANG II à 400 ng/kg/min.
- le groupe V (n=21) : rats recevant ANG II à 800 ng/kg/min.
- le groupe VI (n=22) : rats recevant ANG II à 400 ng/kg/min.
et r-ANF à 30 ng/kg/min.
- le groupe VII (n=20) : rats recevant ANG II à 400 ng/kg/min.
et r-ANF à 100 ng/kg/min.
- le groupe VIII (n=20) : rats recevant ANG II à 800 ng/kg/min.
et r-ANF à 30 ng/kg/min.
- le groupe IX (n=22) : rats recevant ANG II à 800 ng/kg/min.
et r-ANF à 100 ng/kg/min.

5 - Paramètres étudiés

Quel que soit le groupe, nous avons étudié les paramètres suivants :

- pression artérielle moyenne en début de période d'expérimentation (exprimée en millimètres de mercure : mmHg)

- diurèse et natriurèse pendant la période d'expérimentation (exprimées respectivement en microlitres par heure : $\mu\text{l/h}$, et en micromoles par heure : $\mu\text{mol/l}$)

- concentration plasmatique de r-ANF en fin de période d'expérimentation (exprimée en picogrammes par millilitre : pg/ml).

6 - Dosages

6-1 r-ANF plasmatique

Brièvement, 3 ml de plasma sont extraits sur cartouche de phase inverse (C18 sep-pak, Millipores-Waters Associates) à pH 4. Après évaporation de l'extrait sous courant d'azote pour éliminer la phase organique (Acétonitrile 60 p.100), la phase aqueuse est lyophilisée et le résidu sec repris par du tampon phosphate salin à pH 7,4. La quantité de r-ANF est déterminée par dosage radio-immunologique en déséquilibre, utilisant la méthode du double anticorps pour séparer les fractions libres et liées (IgG de chèvre - anti-immunoglobuline de lapin entraînée par le PEG à 6,25 p.100). L'anticorps anti-r-ANF utilisé est constitué par un anti-sérum de lapin que nous avons produit chez New Zealand White en l'immunisant avec le r-ANF couplé à la thyroglobuline

bovine par la carbodiimide. Le titre anticorps était au 1/10000.

Le traceur du r-ANF est constitué du peptide marqué sur la thyrosine 28 avec l'iode 125, par la méthode de la chloramine T, en omettant la réduction par le métabisulfite pour éviter la rupture du pont disulfure de la molécule de FNA. Sa purification est réalisée sur une cartouche d'octadécylsilane : après lavage de l'iode non réactif avec l'acide trifluoro-acétique 0,1 p.100, le FNA est séparé par un gradient discontinu d'acétonitrile de 20 à 80 p.100. L'¹²⁵I-alpha-h-FNA éluait à 35 p.100 d'acétonitrile avec une activité spécifique de 800 Ci/mmol. La sensibilité du dosage est de 1,2 pmol/l, et le coefficient de variation intra et inter-essai est respectivement de 6 p.100 et 9 p.100.

6-2 Sodium urinaire

Le dosage était réalisé par potentiométrie indirecte (Technicon°).

7 - Etude statistique

Les résultats pour chaque groupe de rats sont exprimés en moyenne avec l'écart standard à la moyenne ($m \pm SEM$). Le test t de Student est considéré comme significatif lorsque $p < 0,05$.

Des études de corrélations entre les différents paramètres ont été effectuées au sein de plusieurs populations rassemblant différents groupes.

Nous avons employé le calcul des droites de régression linéaires et dans certains cas, les pentes des droites ont été comparées par le test t de Student.

Enfin, nous avons utilisé le calcul des corrélations partielles afin d'établir les liaisons respectives entre plusieurs paramètres quantitatifs.

III - RESULTATS

Nous analyserons les résultats en trois phases successives : comparaison groupe à groupe des paramètres étudiés par le test t de Student, comparaison des populations de rats recevant ou non le FNA, et étude de la population de rats rendus hypertendus par l'ANG II.

1 - Comparaison groupe à groupe des paramètres étudiés

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau I.

1-1 Poids

Il ne varie pas de façon significative entre les différents groupes.

1-2 Diurèse

Pour l'ensemble des groupes, elle évolue parallèlement à la natriurèse avec laquelle elle est étroitement corrélée : $r = 0,948$, $p < 0,001$ (figure 8), mais constitue un paramètre moins sensible (résultats non montrés).

Nous considérerons donc essentiellement la natriurèse horaire.

1-3 Natriurèse

Les groupes I (ou témoin) et II (ou r-ANF 30 ng/kg/min) ont une natriurèse comparable. Par contre, le groupe III (ou r-ANF 100 ng/kg/min) a une natriurèse supérieure, sans atteindre le seuil de significativité.

Les deux groupes de rats recevant l'angiotensine II seule (groupe IV ou ANGII 400 ng/kg/min, groupe V ou ANGII 800 ng/kg/min) ont une natriurèse supérieure à celle du groupe témoin. Cependant, il n'y a pas de différence de réponse entre les deux doses utilisées, et seul le groupe IV atteint le seuil de significativité ($p < 0,05$).

Les rats qui sont perfusés par les deux produits simultanément (groupes VI à IX inclus) ont une natriurèse toujours significativement supérieure à celle du groupe

témoin (groupe I). Bien que l'association des deux produits ait un effet sur la natriurèse plus important que chaque produit perfusé isolément (quelle que soit la dose), le seuil de significativité n'est cependant pas toujours atteint.

Il n'existe pas d'effet de réponse liée à la dose avec le r-ANF ou l'ANGII perfusés seuls. Cependant, l'association des produits aux doses les plus élevées (groupe IX ou ANGII 800 ng/kg/min + r-ANF 100 ng/kg/min) permet d'obtenir une natriurèse supérieure à celle de tous les autres groupes ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

1-4 Pression Artérielle Moyenne (PAM)

Les rats témoins ont une PAM légèrement supérieure à celle rencontrée habituellement chez le rat Wistar-Kyoto (PAM = 115 ± 14 mmHg). Le débit de perfusion du véhicule entraîne en effet une expansion volémique modérée.

Cependant, on enregistre dans le groupe III une PAM inférieure au groupe témoin ($p < 0,01$), permettant d'évoquer un éventuel effet vasorelaxant du r-ANF perfusé à 100 ng/kg/min.

L'effet vasopresseur de l'ANGII est responsable d'une élévation significative de la PAM dépendante de la dose

(groupes IV et V). La perfusion simultanée de r-ANF ne diminue pas l'effet hypertenseur de l'ANGII, excepté dans le groupe VIII (ou ANGII 400 ng/kg/min + r-ANF 100 ng/kg/min) où le niveau de PAM est comparable à celui du groupe témoin.

1-5 Concentration plasmatique de r-ANF

La concentration plasmatique obtenue après perfusion de r-ANF seul (groupes II et III) est supérieure à celle du groupe témoin, sans que la différence soit statistiquement significative.

Le r-ANF administré dans cette étude a permis d'obtenir un taux circulant qui reste dans les limites physiologiques.

Par ailleurs, la quantité de r-ANF circulant est plus basse dans les groupes de rats recevant de l'ANGII seule (groupes IV et V) que dans le groupe témoin ($p < 0,01$).

Enfin, parmi les animaux recevant les deux produits simultanément, la concentration plasmatique de r-ANF est supérieure à celle des rats témoins dans les groupes VIII et IX concernant des rats qui reçoivent le peptide à la dose de 100 ng/kg/min ($p < 0,001$).

2 - Comparaison de deux populations de rats : ceux recevant du r-ANF et ceux n'en recevant pas

2-1 Relation pression-natriurèse

La corrélation PAM/natriurèse est significative pour l'ensemble des rats ($n = 58$) ne recevant pas de r-ANF (groupes I, IV, V) : $p < 0,001$. Le coefficient de corrélation r est égal à 0,5 et la pente de la droite de régression est calculée à $2,44 \pm 0,56$ (figure 9).

La corrélation est également significative pour l'ensemble des rats ($n = 119$) recevant le r-ANF (groupes II, III, VI, VII, VIII, IX) : $p < 0,001$. Le coefficient de corrélation r est égal à 0,3 et la pente de la droite de régression est calculée à $3 \pm 0,89$ (figure 10).

La comparaison des droites de régression permet d'affirmer que leurs pentes ne sont pas statistiquement distinctes ($p = 0,7$), alors que les valeurs de leurs intersections avec l'axe des abscisses sont significativement différentes ($+ 94$ mmHg contre $+ 65$ mmHg : $p < 0,02$).

La droite de corrélation PAM/natriurèse des rats recevant le r-ANF est décalée vers les valeurs basses de PAM par rapport à celle des rats recevant le véhicule et l'ANGII seuls, et ceci de manière significative ($p < 0,02$) (figure 11).

2-2 Comparaison de la natriurèse et de la concentration plasmatique de r-ANF de ces deux populations (tableau II)

La natriurèse fait plus que doubler dans la population de rats recevant le r-ANF ($165 \pm 19 \mu\text{mol/h}$ contre $81 \pm 10 \mu\text{mol/h}$: $p < 0,01$), alors que la PAM est significativement plus basse ($120 \pm 2 \text{ mmHg}$ contre $127 \pm 2 \text{ mmHg}$: $p < 0,02$).

Les concentrations plasmatiques de r-ANF restent dans des limites physiologiques, même si le niveau de r-ANF est significativement plus élevé chez les rats recevant le peptide ($367 \pm 30 \text{ pg/ml}$ contre $131 \pm 22 \text{ pg/ml}$: $p < 0,001$).

2-3 Relation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse

Il n'existe pas de corrélation entre concentration plasmatique de r-ANF et natriurèse dans les deux populations de rats qu'ils reçoivent ou non le r-ANF.

2-4 Relation concentration plasmatique de r-ANF/PAM

Il n'existe pas non plus de corrélation entre concentration plasmatique de r-ANF et PAM quelle que soit la population considérée.

3 - Etude de la relation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse selon le niveau de PAM dans la population de rats rendus hypertendus par l'angiotensine II (ANGII)

La corrélation est significative pour l'ensemble des rats (n = 126) recevant de l'ANGII : $p < 0,02$ (figure 12).

3-1 Définition des ensembles de rats selon leur PAM

La moyenne des PAM de cette population est égale à 129 ± 1 mmHg. Cependant, le nombre de rats est maximum dans la fourchette de PAM : 130-134 mmHg (figure 13). C'est pourquoi nous avons choisi comme limite de PAM : 135 mmHg, permettant ainsi de définir deux sous-populations de taille équivalente, réparties de part et d'autre de ce chiffre :

- groupe A (n = 74) : rats dont la PAM est inférieure ou égale à 134 mmHg

- groupe B (n = 52) : rats dont la PAM est supérieure ou égale à 135 mmHg

Il faut par ailleurs noter qu'il n'existe pas de différence significative entre les PAM des rats recevant l'ANGII seule (131 ± 2 mmHg) et l'ANGII associée au r-ANF ($128 \pm 1,5$ mmHg), ce qui permet de fusionner les différents groupes établis initialement (groupes IV à IX).

3-2 Corrélation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse selon le niveau de PAM

La corrélation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse pour l'ensemble des rats du groupe A (PAM inférieure ou égale à 134 mmHg) n'est pas étroite ($r = 0,24$), mais reste statistiquement significative ($p < 0,05$). La droite de régression a une pente calculée à $0,093 \pm 0,045$ (figure 14).

Cette corrélation est également significative ($p < 0,001$) mais plus étroite ($r = 0,46$) pour l'ensemble des rats du groupe B (PAM supérieure ou égale à 135 mmHg). La droite de régression a une pente calculée à $0,456 \pm 0,13$ (figure 15).

La comparaison de ces droites permet d'affirmer que la pente de la droite de régression concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse est plus élevée ($p < 0,05$) dans la sous-population à PAM haute (groupe B) que dans la sous-population à PAM basse (groupe A) (figure 16).

3-3 - Comparaison de la natriurèse et de la concentration plasmatique de r-ANF de ces deux sous-populations (tableau III)

La PAM est bien entendu supérieure dans le groupe B puisqu'elle représente le facteur discriminant (143 ± 1 mmHg contre 120 ± 1 mmHg : $p < 0,001$).

La natriurèse est significativement plus élevée dans la sous-population à haut niveau de PAM (225 ± 37 μ mol/h contre 133 ± 18 μ mol/h : $p < 0,02$).

Le taux de r-ANF circulant n'est pas statistiquement différent entre les deux sous-populations. Cependant, la concentration plasmatique de peptide est moindre pour les rats du groupe B (221 ± 40 pg/ml contre 333 ± 40 pg/ml : NS).

3-4 Calcul des corrélations partielles pour l'ensemble des rats recevant l'ANGII

Elle permet d'établir les liaisons respectives entre plusieurs paramètres quantitatifs corrélés entre eux deux à deux. En effet, le calcul des corrélations partielles permet d'étudier la corrélation entre deux paramètres quantitatifs en supposant que le troisième soit constant [272].

Soit x : la natriurèse, y : la PAM, z : la concentration plasmatique en r-ANF ; le coefficient de corrélation entre x et y pour z constant est : $r_{xy, z} = 0,282$. Le test des corrélations partielles est : $t(111 \text{ ddl}) = 3,09$, soit $p < 0,01$. Donc, pour un niveau de r-ANF circulant donné, la corrélation PAM/natriurèse est significative.

Le coefficient de corrélation entre x et z pour y constant est : $r_{xz, y} = 0,02$. Le test des corrélations partielles est : $t(111 \text{ ddl}) = 0,211$, soit NS. Donc, pour un niveau de PAM donné, la corrélation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse n'est pas significative.

Le taux circulant de r-ANF et la natriurèse sont donc corrélés entre eux par le biais de la PAM. En conséquence, les effets de FNA sur la natriurèse passent, au moins en partie, par une relation statistiquement significative ($p < 0,01$) entre PAM et natriurèse.

IV - DISCUSSION

Nous étudions donc les effets chez l'animal entier du FNA perfusé à faibles doses, aboutissant à des taux circulants habituellement atteints par la sécrétion endogène dans des conditions physiologiques. Notre démarche repose sur deux étapes essentielles : tout d'abord, étude de l'influence du FNA sur la relation pression-natriurèse, et son rôle

potentiel dans le système de régulation de la pression artérielle décrit initialement par GUYTON et coll. [138] ; ensuite, étude des effets du peptide sur l'excrétion sodée en fonction du niveau de PAM que l'on fait varier par un apport d'ANGII exogène.

1 - Validation du modèle expérimental

L'Urethane intra-péritonéal a permis d'obtenir une anesthésie stable et durable sans chute tensionnelle (groupe témoin : 115 ± 4 mmHg). D'autre part, cet anesthésique ne stimule pas la sécrétion endogène de FNA [157].

Le débit de perfusion du véhicule (2 ml/100 g/h) a été choisi pour maintenir une diurèse basale facilement mesurable par méthode pondérale, en ne créant chez tous les rats qu'une hypervolémie modérée.

Le dosage du r-ANF plasmatique confirme que l'on a obtenu des concentrations de peptide qui restent dans des limites physiologiques pour le rat. Ces limites sont estimées différemment selon les auteurs. FIRTH [98] les fixe à 140-2800 pg/ml. TANAKA et coll. [297] ainsi que GUTKOWSKA et coll. [136] évaluent le taux physiologique de FNA aux alentours de 280 à 2800 pg/ml, tandis que l'équipe de TRIPPUDO [144] estime que la concentration physiopathologique de FNA chez le rat oscille entre 500 et 1000 pg/ml.

Nous n'avons pratiquement pas noté de concentration excédant 1000 pg/ml sur l'ensemble des rats étudiés (n = 177).

Les effets des différents produits ont été mesurés à court terme, sur une période de 60 minutes. CAMPBELL et coll. [45] démontrent chez le rat conscient perfusé pendant quatre heures par du FNA humain, que la diurèse et la natriurèse sont maximales entre la 30ème et la 60ème minute, puis retournent à leur niveau basal à la 120ème minute. BIE et coll. [23] situent le pic de natriurèse entre la 40ème et la 60ème minute de perfusion de FNA chez le chien anesthésié.

Nos constatations rejoignent celles de BIE et coll. [23] en ce qui concerne l'ensemble des rats recevant du r-ANF.

Enfin, nous n'avons pas employé d'injection intraveineuse directe mais des perfusions continues, afin d'obtenir une réponse stable et soutenue aux différents produits [183].

2 - Comparaison groupe à groupe des paramètres étudiés

2-1 Analyse des effets liés au r-ANF perfusé isolément

Le seuil natriurétique du FNA varie selon l'espèce animale, la volémie, les modèles expérimentaux, et le peptide administré. SOEJIMA et coll. [285] retrouvent un effet natriurétique avec une perfusion de FNA synthétique humain inférieure à 10 ng/kg/min chez le rat Sprague-Dawley anesthésié en hypervolémie, et entre 10 et 20 ng/kg/min en euvolémie. Dans d'autres études chez le rat anesthésié, HIRATA et coll. [152] fixent le seuil natriurétique entre 40 et 80 ng/kg/min tandis que HAMMOND et coll. [141] le situent en deçà de 70 ng/kg/min.

C'est pourquoi nous avons perfusé deux doses de r-ANF : l'une faible (30 ng/kg/min) et l'autre plus importante (100 ng/kg/min). Dans notre étude, les natriurèses des groupes II (r-ANF 30 ng/kg/min) et I (témoin) sont identiques. Cependant, la natriurèse du groupe III (r-ANF 100 ng/kg/min) est plus élevée que celle du groupe I, même si le seuil de significativité n'est pas atteint (tableau I). Nous trouvons donc un seuil natriurétique du r-ANF situé entre 30 et 100 ng/kg/min.

En fait, si l'on considère le taux circulant de FNA et non plus la quantité perfusée, les concentrations plasmati-

ques obtenues dans notre étude sont comparables à celles rapportées par SOEJIMA et coll. [285]. D'ailleurs, ces auteurs notent une élévation de la natriurèse pour un taux de FNA plasmatique multiplié par 1,8 par rapport au contrôle [285] ; dans notre étude, ce rapport est calculé à 1,6 entre les groupes III et I (tableau I).

Il semble donc qu'il faille raisonner en terme de quantité circulante de FNA et non en terme de quantité perfusée, la demi-vie de l'hormone exogène pouvant varier d'un animal à l'autre pour une même dose administrée selon les taux d'enzymes de dégradation et de récepteur de clairance [196].

Ajoutons que le site de prélèvement sanguin pour doser le FNA est important : en effet, d'après SCHUTTEN et coll. [271], la concentration artérielle du peptide chez l'homme sain est en moyenne le double de sa concentration veineuse, et le taux de FNA est très variable selon la topographie du recueil sanguin. Dans notre modèle expérimental, le sang destiné au dosage plasmatique du r-ANF était toujours prélevé au niveau de l'artère carotide primitive gauche.

La concentration plasmatique de r-ANF dans le groupe témoin est plus élevée que les valeurs habituellement rencontrées chez le rat Wistar-Kyoto : la stimulation de la sécrétion du FNA endogène par l'hypervolémie modérée induite, en est probablement la cause [176]. Quoiqu'il en soit, le rôle joué par cette fraction de FNA endogène dans la réponse natriurétique globale semble négligeable [168].

Comme il a été rapporté dans plusieurs études antérieures [23,144,195,296], le FNA perfusé à 100 ng/kg/min entraîne une chute de la pression artérielle (tableau I). Il semble exister plusieurs mécanismes mais l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse ne paraît pas en cause [128,137,313,330] comme initialement supposé par DE BOLD [73]. En effet, certains auteurs ont insisté sur la possibilité d'une chute du débit cardiaque [23,,87,144] et d'un effet vasodilatateur [23,144,330].

2-2 Analyse des effets liés à l'ANGII perfusée isolément

L'hypertension artérielle induite par l'ANGII est immédiate et dépend de la dose perfusée (tableau I). Le niveau de PAM est augmenté respectivement de 11 p.100 pour le groupe IV (ANGII 400 ng/kg/min) et de 15 p.100 pour le groupe V (ANGII 800 ng/kg/min).

La natriurèse des rats recevant l'ANGII seule (n = 42) est supérieure à celle des rats témoins ou recevant le r-ANF seul (n = 35) (tableau I).

L'ANGII perfusée isolément a des effets variables sur la natriurèse selon la dose administrée [105,142,180,212,233 270]. En effet, à faibles doses perfusées (généralement inférieure à 100 ng/kg/min), l'ANGII a un effet antinatriu-

rétique [142,180,207,233,247,264,270,284], probablement dû à la stimulation directe de la réabsorption sodée par le tube contourné proximal [142,270] d'une part, et à la stimulation de la sécrétion d'aldostérone d'autre part. Des récepteurs à l'angiotensine II ont été mis en évidence au niveau de la membrane cellulaire des tubes contournés proximaux [142]. En revanche, avec des doses perfusées plus importantes, l'ANGII augmente la natriurèse par rapport à des rats témoins [199,307]

Les expériences de OLSEN et coll. [233] ont montré que cet effet natriurétique dépendait de la pression de perfusion rénale, car la natriurèse n'augmentait pas malgré des doses très importantes d'ANG II (pouvant atteindre 1215 µg/kg/min) si la pression de perfusion rénale était maintenue à un niveau normal. Des doses beaucoup moins importantes de l'ordre de 45 µg/kg/min s'avèrent natriurétiques à l'inverse, si la pression de perfusion rénale peut s'élever sans entrave. Ainsi, l'effet global de l'ANGII sur l'excrétion hydrosodée dépend de l'équilibre entre son action tubulaire favorisant la résorption sodée d'un côté, et l'élévation de la pression de perfusion rénale induite par l'effet vasoconstricteur de l'autre [233]. Le mécanisme de l'action natriurétique des fortes doses d'ANGII n'est pas univoque. A l'évidence, la part hémodynamique est importante, car l'élévation de la pression de perfusion rénale est indispensable pour que la propriété natriurétique de l'ANGII s'exprime et, par ailleurs, l'ANGII est capable d'augmenter le débit de

filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole efférente et vasodilatation de l'artériole afférente [204]. Cependant, une inhibition directe de la réabsorption tubulaire proximale par l'ANGII ne peut être exclue [142,233].

La nécessité d'une pression de perfusion rénale élevée pour que survienne un effet natriurétique a également été démontrée dans d'autres modèles d'hypertension, qu'il s'agisse de perfusion d'adrénaline ou d'occlusion carotidienne avec vagotomie [178].

Selon certains auteurs [56,179], la perfusion d'une dose hypertensive d'ANGII (200-300 ng/kg/min à 800ng/kg/min) augmente la concentration plasmatique de FNA chez le rat, probablement plus par l'élévation des pressions gauches - pression auriculaire gauche [56] et pression télédiastolique du ventricule gauche [179] - que par l'élévation de la pression auriculaire droite [56,179]. Or, nous obtenons un effet inverse (tableau I). La pression artérielle de notre lot témoin est en moyenne plus élevée que celle des études sus-citées, alors que le niveau final d'hypertension induit par l'ANGII est comparable. La réduction du gain sur le niveau de PAM entre les groupes I et IV-V peut rendre compte d'une moindre augmentation de FNA circulant, mais non expliquer une diminution de ce dernier.

2-3 Analyse des effets liés à la perfusion conjugée d'ANGII et de r-ANF

La natriurèse obtenue par la perfusion concomittante de r-ANF et d'ANGII (groupes VI à IX : n = 84) est toujours plus importante que lorsqu'un seul des deux produits est administré isolément (tableau I). En particulier, la perfusion d'ANGII associée au r-ANF augmente nettement plus la natriurèse que l'administration isolée d'ANGII à fortes doses, alors que le niveau de PAM - dont dépend étroitement la pression de perfusion rénale - est comparable (tableau I).

Ces résultats concordent avec ceux rapportés par d'autres équipes [87,212,307]. L'élévation de la PAM, donc de la pression de perfusion rénale, par l'ANGII à fortes doses n'explique pas à elle seule l'augmentation de la natriurèse induite par le FNA. En effet, lorsque le même niveau tensionnel est obtenu par l'adrénaline ou la noradrénaline, l'effet du FNA sur l'excrétion sodée est moindre [307].

Une interaction rénale directe entre l'ANGII et le FNA est peu probable car l'ANGII n'entre pas en compétition avec le FNA au niveau de ses sites récepteurs [15,22]. Cependant, l'action de ces deux produits au niveau du néphron semble divergente [69,129,247] : le FNA inhiberait la réabsorption sodée proximale alors que l'ANGII à faible dose la faciliterait [129,247], et par ailleurs le FNA bloque la synthèse de

l'aldostérone qui est stimulée par l'ANGII [247]. Ces deux systèmes biologiques apparemment opposés, semblent en fait avoir une certaine complémentarité d'action au niveau des reins [69,207,212,264,280,284]. En effet, le FNA modifie l'hémodynamique intrarénale et le comportement tubulaire (pour revues détaillées voir références : 9,14,30,33,186, 287), ce qui laisse supposer l'existence de nombreuses interactions locales avec le système rénine-angiotensine-aldostérone. Pour MENDEZ et coll. [212], le FNA induit une natriurèse marquée chez le rat rendu hypertendu par l'ANGII sans modification du débit de filtration glomérulaire. Ces auteurs évoquent la possibilité d'une réduction du tonus préglomérulaire liée au FNA qui permet la transmission d'une fraction plus importante de la pression artérielle systémique (élevée par l'ANGII) aux capillaires glomérulaires et péri-tubulaires ; l'augmentation de la pression hydraulique au sein des capillaires péri-tubulaires entrave la réabsorption d'une charge sodée accrue et prédispose à majorer la diurèse et la natriurèse [212].

Tout se passe comme si l'ANGII intrarénale, par ses faibles concentrations physiologiques, modulait l'action du FNA sur l'excrétion sodée du FNA [264,280], et si le FNA protégeait le rein contre les effets antinatriurétiques de l'ANGII à faible concentration sérique [284]. Selon les doses respectives administrées, les actions de ces deux produits peuvent se potentialiser, l'ANGII élevant la pression de perfusion rénale et le FNA déclenchant ses propriétés

intrarénales spécifiques. En effet, les propriétés natriurétiques de l'ANGII à ces fortes doses et du FNA à doses physiologiques ne sont pas ici additives mais bien synergiques (tableau I).

L'hypertension induite par l'ANGII n'est pas altérée par le FNA, excepté dans le groupe VIII (tableau I).

Alors que l'on connaît l'effet vasorelaxant du FNA sur les muscles lisses vasculaires précontractés par la norépinéphrine ou l'ANGII in vitro [65,114,174], son effet vasodilatateur paraît moins évident in vivo.

Effectivement, UEHLINGER et coll. [313] chez l'homme, ainsi que GRANGER et coll. [126] chez le chien, ne montrent aucune efficacité du FNA sur l'hypertension artérielle induite par l'ANGII. Chez l'homme, le FNA semble interagir préférentiellement avec le système noradrénergique [313].

YASUJIMA et coll. [331] ont démontré chez le rat qu'une perfusion de 100 ng/kg/min de FNA pouvait limiter l'hypertension induite par la norépinéphrine, en l'absence même de tout effet rénal significatif.

Les doses administrées sont évidemment prépondérantes dans l'expression de l'antagonisme des deux produits sur le muscle lisse vasculaire. En effet, nous observons une chute de PAM essentiellement dans le groupe VIII des rats qui reçoivent l'ANGII à la plus faible dose (400 ng/kg/min) et le r-ANF à la plus forte dose (100 ng/kg/min). Ce résultat

est en accord avec l'étude de YASUJIMA et coll. [330] qui ont employé des perfusions comparables (ANGII 600 ng/kg/min + r-ANF 100 ng/kg/min).

3 - Comparaison des populations de rats recevant du r-ANF ou non

La corrélation PAM/natriurèse est significative ($p < 0,001$) pour la population de rats ne recevant pas de r-ANF (figure 9). Plusieurs études ont mis en évidence l'augmentation de la natriurèse lorsque le niveau de PAM, donc de pression de perfusion rénale, s'élève [78,275]. L'auto-régulation de l'hémodynamique rénale est conservée (débit de filtration glomérulaire et flux plasmatique rénal constants) malgré des variations de PAM entre 88 et 184 mmHg [275]. Le rôle des facteurs physiques et hémodynamiques dans la relation pression-natriurèse demeure incertain [223]. Certains auteurs ont donc soulevé l'hypothèse qu'un ou plusieurs mécanisme(s) humoral(ux) intrarénal(ux) puisse(nt) être responsable(s) de ce phénomène [223]. Parmi ceux-ci, les prostaglandines [223] et le FNA sont au premier plan. GUYTON et coll. [138] ont depuis longtemps insisté sur l'importance du rein dans la régulation de la pression artérielle, notamment par l'intermédiaire de la relation pression-natriurèse. En effet, selon cette théorie, le rein est capable d'ajuster sa pression de perfusion de manière à adapter la natriurèse aux apports hydrosodés. Ce mécanisme,

parfait dans sa finalité homéostasique, présente une contrepartie désastreuse dans ses conséquences cardio-vasculaires puisqu'il est responsable d'une élévation de la pression artérielle systémique. Un des buts du présent travail a été d'étudier les effets du r-ANF sur la relation pression-natriurèse.

Cette relation est également vérifiée dans notre population de rats recevant du r-ANF : la corrélation PAM/natriurèse est effectivement significative ($p < 0,001$) (figure 10). De plus, comme il est montré sur la figure 11, la droite de régression est décalée vers la gauche, donc vers les bas niveaux de PAM, par rapport à celle des rats ne recevant pas de r-ANF, alors que leurs pentes ne sont pas statistiquement différentes ($2,44 \pm 0,56$ contre $3 \pm 0,89$: NS).

En conséquence, la perfusion de r-ANF à dose physiologique permet d'obtenir une diurèse équivalente en évitant le recours à l'élévation de la pression artérielle. Ces résultats sont en accord avec ceux de TAKEZAWA et coll. [295,296] qui ont employé les mêmes doses de FNA chez le rat Sprague-Dawley, dont les influences neuro-hormonales sur la fonction rénale étaient maîtrisées (dénervation rénale et surrénalectomie bilatérales, perfusion de vasopressine, d'aldostérone, de corticostérone, de norépinéphrine, et d'ANGII pour maintenir des taux sériques physiologiques stables).

Cependant, d'autres auteurs [45,241] évoquent une augmentation de la pente de la droite de corrélation PAM/natriurèse chez l'animal perfusé par le FNA, mais avec des doses plus importantes [45,241] ou perfusées directement dans l'artère rénale [241]. On peut concevoir que le FNA augmente la pente de la relation pression-natriurèse lorsqu'il est perfusé à doses pharmacologiques. En effet, TAKEZAWA et coll. [295,296] ne retrouvent un tel phénomène qu'avec une dose de 500 ng/kg/min, tandis que PAUL et coll. [241] donnent des concentrations intra-artérielles rénales de FNA très élevées (14000 à 28000 pg/ml) ; enfin, CAMPBELL et coll. [45] notent un taux de FNA circulant en fin d'expérimentation à 1936 ± 35 pg/ml, soit le quintuple de la concentration plasmatique de r-ANF dans notre population correspondante (367 ± 30 pg/ml).

Nous démontrons donc, en comparant les paramètres étudiés entre les populations de rats recevant ou non du r-ANF, que le peptide perfusé à dose physiologique induit une natriurèse significativement plus élevée que chez les rats contrôles ($p < 0,01$), alors même que la PAM est statistiquement plus basse ($p < 0,02$) (tableau II).

En déplaçant la droite de corrélation pression-natriurèse vers les bas niveaux de PAM, le FNA pourrait éviter aux reins d'avoir recours au mécanisme d'hyperpression de perfusion pour maintenir une natriurèse adaptée aux apports hydrosodés. Cependant, un facteur

limitant apparaît d'emblée : celui du seuil de pression de perfusion rénale, en deçà duquel le FNA à concentration sérique physiologique reste sans effet sur la natriurèse.

En effet, si l'on considère l'intersection des droites de corrélation PAM/natriurèse avec l'axe des abscisses, on constate qu'en l'absence de r-ANF, la natriurèse s'annule pour une tension artérielle de 94 mmHg (figure 9), alors qu'en présence du peptide, celle-ci s'annule pour une PAM de 65 mmHg (figure 10). De nombreux auteurs ont effectivement insisté sur ce phénomène : si la pression de perfusion rénale que l'on diminue par clampage artériel, chute au dessous de 74 mmHg [241], 75 mmHg [44], 77 mmHg [42], 80-90 mmHg [67,98,278,290,291], l'action du FNA sur l'excrétion dosée est complètement abolie.

C'est pourquoi un autre but de notre travail a été d'étudier les effets de concentrations plasmatiques physiologiques de r-ANF sur la natriurèse, en fonction du niveau de pression artérielle dont dépend étroitement la pression de perfusion rénale, en faisant varier la PAM grâce à l'administration d'ANGII.

4 - Etude de la relation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse dans la population de rats rendus hypertendus par l'ANGII

La pression artérielle de cette population a une répartition gaussienne (figure 13). D'autre part, que les rats reçoivent l'ANGII seule ou associée au r-ANF, leur niveau de PAM n'est pas statistiquement différent (131 ± 2 mmHg contre $128 \pm 1,5$ mmHg : NS). Ceci confirme la constatation que le FNA est incapable d'abaisser l'hypertension induite par l'ANGII [126,313], aux doses que nous avons utilisées.

La corrélation entre la concentration plasmatique de r-ANF et la natriurèse est significative dans les deux groupes : A (dont la PAM est inférieure ou égale à 134 mmHg) (figure 14), et B (dont la PAM est supérieure ou égale à 135 mmHg) (figure 15). Cependant, la droite de régression du groupe B a une pente significativement plus élevée que celle du groupe A ($0,456 \pm 0,13$ contre $0,093 \pm 0,045$: $p < 0,05$) (figure 16). Ceci démontre qu'à taux circulant de FNA identique, la natriurèse est d'autant plus importante que la pression artérielle est plus élevée.

Le niveau de pression de perfusion rénale est donc capital pour que l'effet du FNA sur l'excrétion sodée puisse se manifester [9,27,40,42,44,67,98,140,212,241,252,278,290,291,296]. TAKEZAWA et coll. [296] retrouvent chez le rat une natriurèse plus élevée lorsque la pression de perfusion

rénale est à 150 mmHg, que lorsque celle-ci est à 125 mmHg. Dans cette étude, l'effet du FNA disparaît lorsque la pression de perfusion rénale chute à 100 mmHg, quelle que soit la dose de peptide administrée (30, 100 ou 500 ng/kg/min). PAUL et coll. [241] concluent également que le FNA produit une excrétion sodée accrue chez les chiens dont le niveau de PAM est proche de la normale (environ 130 mmHg), alors que cet effet s'amenuise avec la diminution du niveau tensionnel (de 100 à 75 mmHg).

BLAINE et coll. [27] démontrent chez le singe en euvo-lémie que de fortes doses de FNA (supérieure à 280 µg/kg/min) entraînent une chute de la pression artérielle et une baisse de l'excrétion sodée. En revanche, l'expansion volémique ou la perfusion associée d'ANGII permettent aux propriétés rénales du FNA de s'exprimer [27] grâce à la restauration d'une pression artérielle normale.

Dans notre étude (tableau III), la comparaison des paramètres biologiques entre les groupes A et B met en évidence une natriurèse significativement supérieure chez les rats ayant une PAM élevée (225 ± 37 µmol/h contre 133 ± 18 µmol/h : $p < 0,02$), alors même que les taux circulants de r-ANF ne sont pas différents entre les deux groupes (221 ± 40 pg/ml contre 333 ± 40 pg/ml : NS). La concentration plasmatique de r-ANF est même plus élevée dans le groupe A, dont la PAM est plus basse. Ceci pourrait être lié à une diminu-

tion de la dégradation rénale de r-ANF chez les rats à plus bas niveaux de pression artérielle.

Enfin, dans le but de déterminer d'éventuels liens entre les différents paramètres étudiés, nous avons calculé les corrélations partielles. Les résultats nous permettent d'affirmer que la concentration de r-ANF n'est corrélée avec la natriurèse que par l'intermédiaire de la pression artérielle. Ce fait permet d'expliquer des résultats apparemment paradoxaux observés dans notre étude. En effet, il n'existe pas de corrélation entre la concentration plasmatique de r-ANF et la natriurèse dans les populations de rats recevant le peptide ou non, et nous sommes en accord sur ce point avec d'autres auteurs [23,26]. Or, cette corrélation devient significative lorsque nous considérons uniquement la population de rats rendus hypertendus par l'ANGII (figures 14 et 15), par l'intermédiaire de l'augmentation de la PAM.

Ainsi, nous pouvons penser que l'augmentation de l'excrétion sodée induite par le FNA dépend de nombreux facteurs, au premier rang desquels se trouve la pression de perfusion rénale. Le taux plasmatique de FNA est évidemment un paramètre déterminant, mais non exclusif. En effet, le volume extracellulaire, l'activité du sympathique rénal et du système rénine-angiotensine-aldostérone, le nombre de

récepteurs au FNA, sont autant de variables mises en jeu [26].

V - CONCLUSION

1 - La perfusion de r-ANF à dose physiologique chez le rat anesthésié, déplace la courbe de relation pression-natriurèse vers les valeurs de plus basses PAM.

2 - Par ailleurs, elle induit une natriurèse d'autant plus marquée que le niveau de PAM est élevé.

Il apparaît donc qu'au moins deux conditions doivent être réunies pour que l'effet du FNA sur l'excrétion dosée soit optimal :

- une pression de perfusion rénale adéquate
- une concentration plasmatique de peptide adéquate.

3 - Ces résultats expérimentaux suggèrent que l'utilisation du FNA à visée thérapeutique paraît limitée par plusieurs facteurs :

- le niveau de pression de perfusion rénale : abaissé au cours de certaines maladies s'accompagnant de rétention hydrosodée, donc pouvant potentiellement bénéficier d'un apport de FNA exogène ; ce sont par exemple l'insuffisance cardiaque congestive et la cirrhose oedémato-ascitique. Cependant le FNA peut également diminuer la pression de

perfusion rénale par son effet vasodilatateur propre lorsqu'il est utilisé à trop forte dose ou de façon prolongée [9].

- l'activité des autres systèmes neuro-hormonaux : ainsi par exemple, une hypertension artérielle volodépendante devrait être plus sensible aux effets du FNA qu'une hypertension artérielle rénine-dépendante.

- la voie d'administration : exclusivement en perfusion intra-veineuse continue, avec pour certains auteurs, apparition d'un phénomène d'échappement en utilisation chronique [45]. D'où l'intérêt des voies de recherche actuelles (inhibiteurs des enzymes de dégradation du FNA, occupation des récepteurs de clairance, inhibiteurs de la dégradation du cGMP).

LE FNA ET
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque se définit comme l'incapacité de la pompe cardiaque à assurer un débit suffisant aux besoins de l'organisme.

Le coeur insuffisant ne pourra perfuser convenablement le cerveau, le myocarde, et les muscles respiratoires qu'après la mise en jeu et/ou l'exacerbation des réponses neuro-hormonales visant à préserver l'homéostasie circulatoire [51,213].

Chez le sujet normal, les réponses neuro-hormonales constituent des mécanismes d'adaptation permanents agissant à court et moyen termes, qui permettent de maintenir un débit cardiaque et une pression artérielle adéquats lors de différentes situations (changements positionnels, effort physique, variations des apports hydrosodés) [213]. Ces systèmes neuro-hormonaux assurent en effet des conditions de fonctionnement optimal au myocarde, en modulant directement la contractilité intrinsèque du ventricule et en modifiant les conditions de charge par le biais d'un contrôle sur le contenant (réseau artériel résistif et réseau veineux capacitif) ainsi que sur le contenu (volémie et balance hydrosodée).

Une adaptation à court terme du système cardiovasculaire face à toute perturbation de son équilibre nécessite des systèmes de régulations complémentaires, parfois opposés.

Dans des situations pathologiques, ceux-ci entrent en compétition et l'évolution de la maladie effectue entre eux une certaine hiérarchie, la grandeur régulée en dernier ressort étant toujours la pression artérielle [213].

Les quatre principaux systèmes sont ainsi organisés deux à deux : d'une part les systèmes sympathique et parasympathique ; d'autre part, le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système du FNA. Cependant, d'autres facteurs neuro-hormonaux sont également impliqués : l'arginine vasopressine (AVP), les prostaglandines (PG), le neuropeptide Y, ainsi que semble-t-il l'endothéline et le facteur relaxant dérivé de l'endothélium ou Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) [102,112].

I - MODIFICATIONS NEURO-HORMONALES AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Chronologiquement, deux périodes sont à distinguer dans l'insuffisance cardiaque [51] :

- L'incompétence myocardique compensée : la surcharge de pression, la surcharge de débit, l'amputation de la masse contractile, où les anomalies de relaxation entraînent des modifications myocardiques structurales (étirement des fibres musculaires liés à une dilatation, fibrose, hypertrophie). A ce stade, des anomalies cardiaques peuvent être

détectées, mais elles ne s'accompagnent pas de perturbations circulatoires importantes. Cependant, la pérennisation des réponses neuro-hormonales exacerbées, destinée à maintenir une pression artérielle adéquate, finit par avoir des conséquences néfastes car elle aggrave les conditions de travail du myocarde, par ses effets cardiaques et périphériques.

- L'insuffisance cardiocirculatoire : la progression de la maladie cardiaque et la faillite progressive des adaptations cardiovasculaires entraînent une répartition nouvelle du faible volume éjecté, privilégiant les perfusions cérébrale et coronaire aux dépens des circulations cutanée, musculaire et rénale.

1 - Les systèmes vasoconstricteurs

L'activation des systèmes vasoconstricteurs est à la fois responsable des symptômes de la maladie et agent de son aggravation [213].

Ces systèmes vasoconstricteurs incluent : le système nerveux noradrénergique, le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système arginine-vasopressine [102], et probablement le neuropeptide Y [198].

La concentration plasmatique de **noradrénaline** est élevée au cours de l'insuffisance cardiaque [54,302] et corrélée avec sa sévérité [104,177], aussi bien fonction-

nelle qu'hémodynamique [177]. Elle représente un critère pronostique puissant [60]. L'augmentation de la sécrétion de noradrénaline serait liée à une hypoperfusion [51] voire à une dysfonction des barorécepteurs [154], aboutissant à une levée de l'inhibition sympathique.

Le système **rénine-angiotensine-aldostérone** est activé au cours des poussées d'insuffisance cardiaque alors que l'activité rénine plasmatique est peu modifiée lorsque la cardiopathie est équilibrée [84] ou quand il s'agit d'une insuffisance ventriculaire gauche pauci ou asymptomatique [103]. La sécrétion de rénine stockée dans les cellules myoépithélioïdes des artérioles afférentes aux glomérules, est stimulée par : l'accroissement du tonus sympathique rénal (bêta-adrénergique), la diminution de la pression de perfusion rénale (bas débit cardiaque) et les modifications de la composition de l'urine au niveau du tube contourné distal.

Le système **arginine-vasopressine (AVP)** est activé précocement dans l'insuffisance cardiaque [103]. Il renforce la vasoconstriction induite par les systèmes précédemment cités et rend la membrane basale des cellules épithéliales des tubes collecteurs du néphron plus perméable à l'eau [160], expliquant l'hyponatrémie observée dans les phases terminales de l'insuffisance cardiaque. Les activateurs de la sécrétion d'AVP par les neurones hypothalamiques dans l'insuffisance cardiaque ne semblent pas être des facteurs

osmotiques, mais plutôt une diminution de perfusion voire une dysfonction des barorécepteurs [54] d'une part, et l'élévation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II d'autre part [51,102,213].

Au stade avancé de la déchéance myocardique, les systèmes vasoconstricteurs sont activés en permanence pour maintenir une pression artérielle la plus proche possible des valeurs habituelles. Le système cardiovasculaire ne possède alors plus aucune liberté d'action face à un événement nouveau (effort physique, surcharge hydrosodée...) et devient lui-même le propre agent de sa défaillance [213]. En effet, l'activation soutenue des systèmes vasoconstricteurs a une triple conséquence : diminution de perfusion de certains organes (notamment le rein), création et entretien de la rétention sodée, enfin et surtout augmentation des contraintes systoliques et diastoliques du ventricule gauche [51]. Cependant, ces modifications neuro-hormonales sont à la base de la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque qui visera à rompre ce cercle auto-entretenu [63,213,237].

2 - Les systèmes vasodilatateurs

Face à cet emballement des systèmes vasoconstricteurs de l'organisme, une contre-régulation se met en place par l'intermédiaire des systèmes vasodilatateurs et natriurétiques. Deux d'entre eux semblent actuellement avoir un rôle

important : les prostaglandines vasodilatatrices et le facteur natriurétique auriculaire (figure 17). Par ailleurs, le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF) pourrait avoir un rôle de régulateur de la vasomotricité locale.

Les prostaglandines vasodilatatrices (PGE₂, PGI₂) sont élevées (concentration plasmatique pouvant atteindre trois à dix fois la normale) au cours de l'insuffisance cardiaque, et elles semblent avoir un rôle important dans la régulation locale de la vasomotricité [85]. En effet, le blocage de leur synthèse par l'administration d'indométacine (inhibiteur de la cyclo-oxygénase) provoque chez l'insuffisant cardiaque en hyponatrémie une diminution de l'index cardiaque, une élévation des pressions capillaires pulmonaires et des résistances artérielles périphériques, alors qu'elle n'entraîne pas de modification hémodynamique significative chez les insuffisants cardiaques normonatrémiques. Les auteurs [85] concluent que la sous-population des insuffisants cardiaques décompensés en hyponatrémie est très sensible au déséquilibre de la balance hormonale entre les systèmes vasoconstricteurs et vasodilatateurs. De plus, les prostaglandines semblent jouer un rôle important dans la relation pression-natriurèse [50] et dans la régulation du débit de filtration glomérulaire, particulièrement lorsque la pression artérielle est basse, aux alentours de 80 mmHg [268].

La concentration plasmatique de **facteur natriurétique auriculaire (FNA)** est augmentée chez l'homme en insuffisance cardiaque, quelle qu'en soit la cause, dès le stade II de la New York Heart Association (NYHA) [39,109,222,266,304] : ce qui prouve l'installation précoce des mécanismes de contre-régulation. Cette augmentation importante de sécrétion ne permet pas pour autant d'éviter l'évolution spontanée vers les stades plus sévères de la maladie. Cependant, une étude expérimentale conduite par DREXLER et coll. [80] chez le rat en insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde, montre que l'injection d'anticorps anti-FNA diminue la natriurèse observée après une charge orale en sel, d'autant plus que l'insuffisance cardiaque est plus marquée.

L'**EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor)** a été décrit pour la première fois en 1980 par FURCHGOTT et ZANADZKI [108] comme étant une substance d'origine endothéliale douée d'une puissante action vasodilatatrice ; en effet, les préparations d'aorte de lapin ne se relaxent plus lors de l'addition d'acétylcholine mais au contraire se contractent si l'endothélium est supprimé [108]. Cette substance diffusible, appelée EDRF, n'est pas une prostaglandine car l'indométacine ne bloque pas la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine [34].

L'EDRF semble ubiquitaire puisqu'il a été mis en évidence au niveau des artères, des veines, et de la microcirculation [34]. Initialement décrite avec l'acétylcholine

[108], la libération d'EDRF a été par la suite démontrée avec de nombreuses autres substances ; citons par exemple l'adénosine di- et triphosphate (ADP et ATP), la thrombine, l'acide arachidonique, la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, qui nécessitent l'intégrité de l'endothélium pour exercer un effet vasorelaxant [34]. L'EDRF active directement la guanylate-cyclase soluble [34], comme les dérivés nitrés, et son effet vasorelaxant est inhibé par l'hémoglobine qui fixe par ailleurs les radicaux libres de monoxyde d'azote (NO.). Ces constatations ont amené PALMER et coll. [239] à démontrer que l'EDRF était de l'oxyde nitrique. Un acide aminé, la L-arginine, serait le précurseur de l'oxyde nitrique [238].

L'importance physiologique et physiopathologique de l'EDRF reste à préciser. Son inactivation très rapide par l'hémoglobine circulante dès sa libération dans la lumière vasculaire (demi-vie de quelques secondes) laisse supposer que l'EDRF pourrait avoir un rôle dans le contrôle local de la perfusion du tissu [161], et non pas à distance.

L'hyperactivité des systèmes vasodilatateurs qui s'oppose en théorie aux effets délétères des systèmes vasoconstricteurs sur les conditions de charge du ventricule gauche, semble insuffisante pour rompre le cercle auto-entretenu déjà institué. Cependant, les taux élevés de ces substances vasodilatatrices, et notamment de FNA endogène, semblent jouer un rôle important dans l'homéostasie du sys-

tème cardiovasculaire au cours de l'insuffisance cardiaque, ce qui a conduit à de nombreuses études aussi bien chez l'animal que chez l'homme, et à de multiples essais thérapeutiques.

II - FNA AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque représente un modèle physiopathologique particulièrement intéressant, par les perturbations hémodynamiques et les modifications neuro-hormonales qu'elle engendre, quand on sait que toute distension auriculaire par modification de la volémie ou de la pression intracavitaire entraîne une libération de FNA.

1 - Concentration plasmatique de FNA au cours de l'insuffisance cardiaque

Au cours de l'insuffisance cardiaque, la concentration plasmatique de FNA est augmentée de façon significative [39,49,57,109,177,188,218,222,246,266,279,304]. Ainsi, elle est généralement supérieure à 100 pg/ml et oscille en règle entre 250 et 500 pg/ml. Cependant, il existe une grande variabilité individuelle puisque des concentrations plasmatiques de FNA supérieures à 2000 pg/ml ont été rapportées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive [230].

Cette élévation de la concentration de peptide est probablement due à une augmentation de sa production, puisque des études pratiquées chez l'insuffisant cardiaque montre que la demi-vie du FNA reste inchangée [64,218]. Bien que les principales cardiopathies [181] entraînent une libération accrue de FNA en modifiant les pressions intracavitaires, l'insuffisance cardiaque congestive est responsable des concentrations plasmatiques les plus élevées [49,181].

Ceci suggère que le FNA joue un rôle important dans l'insuffisance cardiaque. En effet, il pourrait moduler les résistances vasculaires régionales, et ainsi maintenir le débit cardiaque et la fonction rénale excrétrice [218,332].

2 - Relation entre la symptomatologie fonctionnelle, les paramètres hémodynamiques, et la concentration plasmatique de FNA. Signification pronostique

Après la première étude de TIKKANEN et coll. [304], de nombreux travaux ont forgé l'opinion unanimement admise que la concentration plasmatique du FNA était significativement augmentée chez les insuffisants cardiaques par rapport à celle des volontaires sains [49,57,64,78,172,177,218,222,230,246,254,266,279].

2-1 Relation entre la symptomatologie fonctionnelle et la concentration plasmatique de FNA

La dyspnée, symptôme majeur de l'insuffisance cardiaque congestive, est à la base de la classification fonctionnelle de la NYHA [300]. Cette séparation subjective en quatre classes (tableau IV) demeure en clinique le moyen habituel d'évaluer par un simple interrogatoire l'importance de la gêne fonctionnelle occasionnée par l'incompétence myocardique.

La concentration plasmatique du FNA est significativement différente entre les classes de la NYHA, avec des valeurs plus élevées à mesure que l'on progresse dans la classification [125,177,222,230,262,304]. Cependant, les insuffisants cardiaques appartenant à la classe I (NYHA) ont des concentrations plasmatiques de FNA comparables à celles des sujets témoins [222]. Le niveau de peptide circulant permet en revanche de séparer la population paucisymptomatique (classes I-II) de la population souffrant d'une cardiopathie invalidante (classes III-IV) [125,177,222,230,262,304]. Les étiologies des insuffisances cardiaques recrutées dans ces études étaient variées, mais comportaient en grande majorité des cardiomyopathies primitives, des valvulopathies et des coronaropathies évoluées.

Après traitement, KATOH et coll. [170] constatent chez l'insuffisant cardiaque une diminution de la concentration plasmatique de FNA, parallèlement à l'amélioration de la symptomatologie comme l'atteste la régression dans la classification de la NYHA ; les modalités thérapeutiques ne sont pas précisées. HARTTER et coll. [146] font la même constatation et pensent que la baisse de la pression auriculaire droite sous traitement est à l'origine de la diminution de sécrétion de FNA.

Comme chez l'adulte sain [100], la sécrétion de FNA demeure stimulée par l'exercice chez l'insuffisant cardiaque en classe I, II ou III de la NYHA [78,171,188,244]. De plus, l'élévation à l'effort physique de la concentration plasmatique de FNA est plus importante chez les insuffisants cardiaques que chez les volontaires sains [171,244]. Les mécanismes impliqués peuvent être multiples [100] : tachycardie, augmentation de la noradrénaline circulante et stimulation directe de la sécrétion de FNA, élévation de la pression artérielle, enfin et surtout majoration de la précharge au cours de l'effort physique. En effet, la pression auriculaire gauche semble être le stimulus essentiel de la sécrétion du FNA pendant l'exercice [171].

Afin de quantifier objectivement la symptomatologie fonctionnelle d'une part et les capacités d'exercice physique d'autre part, PATTERSON et coll. [240] ont proposé dès

1972 la mesure du pic de consommation d'oxygène (VO₂) à l'effort, appelé consommation d'oxygène maximale (VO₂ max) à l'effort. Une nouvelle classification des capacités d'exercice des insuffisants cardiaques, objective et paramétrique, a été établie par WEBER et JANICKI [318]. Elle est basée sur la détermination de la VO₂ max et du seuil anaérobie (tableau V).

La mesure de la consommation d'oxygène à l'effort chez l'insuffisant cardiaque permet, outre une classification plus fiable, une évaluation des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque et probablement une approche pronostique en fournissant une information quantitative sur la réserve cardiaque et circulatoire [59]. C'est pourquoi LEINONEN et coll. [188] ont confronté chez des patients ayant une cardiopathie dilatée idiopathique traitée, les concentrations plasmatiques de FNA au repos et les valeurs de VO₂ max. Ces paramètres quantitatifs sont corrélés entre eux ($r = -0,71$; $p < 0,05$), en revanche la corrélation entre la concentration plasmatique de FNA au maximum de l'effort et la VO₂ max n'a pas pu être établie [188].

En résumé, la concentration plasmatique de FNA représente un index fiable de la gravité fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque [].

2-2 Relation entre les perturbations hémodynamiques et la concentration plasmatique de FNA

Plusieurs corrélations sont retrouvées entre les concentrations plasmatiques de FNA (veineuses périphériques ou centrales, artérielles) et différents paramètres hémodynamiques reflétant l'altération de la fonction systolique du ventricule gauche ou le retentissement de l'insuffisance cardiaque sur les pressions pulmonaires et les cavités droites.

En effet, KOMAJDA et coll. [177] notent une relation significative entre la concentration veineuse périphérique du FNA et la pression télédiastolique du ventricule gauche ($r = 0,68$), la pression pulmonaire bloquée, la pression artérielle pulmonaire moyenne, le volume télédiastolique du ventricule gauche et l'index cardiaque. Par ailleurs, GOTTLIEB et coll. [125] retrouvent les anomalies hémodynamiques (pression télédiastolique du ventricule gauche, index cardiaque) les plus marquées dans la sous-population d'insuffisants cardiaques ayant une concentration veineuse de FNA élevée (>125 pg/ml). Il existe également une corrélation inverse entre la concentration de peptide et la fraction d'éjection du ventricule gauche [41,172,230,266].

Le stimulus prédominant dans la sécrétion de FNA au cours de l'insuffisance cardiaque semble être l'élévation des pressions centrales. En effet, KELLER et coll. [172] ont

démontré chez des insuffisants cardiaques en stade II-III (NYHA) que la pression artérielle pulmonaire et la pression capillaire pulmonaire sont corrélées avec la concentration artérielle pulmonaire de FNA, avant et après administration sublinguale de 0,5 mg de nitroglycérine. La sécrétion du peptide suit instantanément les variations de la précharge [172]. Ces résultats sont en accord avec ceux de RAINE et coll. [246] qui trouvent une relation linéaire entre pression et concentration peptidique auriculaires droites d'une part et entre pression pulmonaire bloquée et concentration artérielle systémique de FNA d'autre part. La sécrétion de FNA dans l'insuffisance cardiaque est donc, au moins en partie, régulée par les pressions intra-auriculaires droites et gauches [17,151,230,246].

Cependant, certains auteurs [125,177,218] ne retrouvent pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques de FNA et la pression artérielle pulmonaire bloquée [218] ou la pression auriculaire droite [125,177,218]. Plusieurs hypothèses sont avancées :

- Le rôle de la tension pariétale auriculaire et de l'étirement est peut-être plus important que la pression intra-auriculaire pour stimuler la sécrétion du peptide [218].

- Le recrutement de patients atteints de cardiopathie gauche sans retentissement important sur le coeur droit, ainsi que le traitement par diurétiques et vasodilatateurs, peuvent fausser le profil hémodynamique [177].

- La concentration veineuse périphérique de FNA pourrait ne pas refléter les concentrations intracavitaires droites d'un peptide à demi-vie courte, et le FNA pourrait être sécrété de façon prépondérante au niveau des cavités gauches dans l'insuffisance cardiaque [177].

Quoiqu'il en soit, CAIDAHL et coll. [41] ont retrouvé des concentrations veineuses périphériques de FNA significativement élevées dans les insuffisances cardiaques sévères, et non dans les formes moyennes, au sein d'un échantillon d'hommes âgés de 67 ans, souffrant d'une dyspnée d'origine cardiaque et recrutés dans une population générale (Gothenburg, Suède).

De plus, HIRATA et coll. [151] retrouvent la même corrélation entre la concentration plasmatique de FNA et les pressions droites, qu'entre la concentration de GMPC (son second messager intra-cellulaire) et ces mêmes pressions.

En résumé, le nombre de corrélations existant entre les concentrations plasmatiques de FNA et les paramètres hémodynamiques habituellement mesurés, suggère que la simple détermination de la concentration veineuse périphérique du peptide reflète la sévérité hémodynamique de l'insuffisance cardiaque [177,230,249].

2-3 Signification pronostique de la concentration plasmatique de FNA

L'étude de GOTTLIEB et coll. [125] fait référence. Ces auteurs ont mesuré les concentrations veineuses de FNA, de noradrénaline, de rénine, d'aldostérone et d'arginine-vasopressine ainsi que la fonction d'éjection du ventricule gauche, et ont enregistré les épisodes d'arythmie ventriculaire sur électrocardiogramme ambulatoire chez 102 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV, NYHA).

L'équipe de GOTTLIEB [125] conclut que les sujets dont la concentration plasmatique de FNA est élevée (> 125 pg/ml ; $n = 51$) ont une mortalité plus élevée ($p = 0,01$) au terme d'un suivi de 13 à 25 mois, que celle des patients dont la concentration de peptide est plus basse (< 125 pg/ml ; $n = 51$). Cette constatation s'explique par le fait que les fortes concentrations de FNA sont en relation avec la sévérité des symptômes, l'altération des performances cardiaques, la survenue d'arythmies ventriculaires, l'importance des taux circulants de vasoconstricteurs (noradrénaline, activité rénine plasmatique) [125], autant de facteurs qui sont liés à une mortalité élevée [60,187,314].

Par ailleurs, LEINONEN et coll. [188] considèrent la concentration plasmatique de FNA au repos comme un index de mauvais pronostic corrélé avec la VO_2 max.

De plus, HIRATA et coll. [151] concluent que les concentrations plasmatiques de GMPc et de FNA sont étroitement corrélées et qu'elles sont en relation directe avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

En résumé, la concentration veineuse de FNA dans l'insuffisance cardiaque congestive est un facteur pronostique au moins aussi puissant [125] que le dosage des neuro-hormones vasoconstrictives [60,187]. Elle reflète la sévérité des facteurs de mortalité établis chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche évoluée [125].

3 - Efficacité potentielle du FNA endogène chez l'insuffisant cardiaque

Il semble paradoxal de constater chez l'insuffisant cardiaque d'une part des concentrations élevées de FNA, et d'autre part une vasoconstriction périphérique associée à une rétention hydrosodée.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce phénomène :

- l'insuffisance et l'inadaptation de la biosynthèse auriculaire du FNA

- l'absence de régulation de la synthèse d'emblée maximale du FNA

- la libération dans la circulation de formes inactives de FNA
- l'insensibilité des récepteurs au FNA et/ou la diminution de leur densité par un phénomène de régulation négative ("down-regulation")
- la prédominance de systèmes vasoconstricteurs.

3-1 Synthèse auriculaire et ventriculaire

La diminution de la synthèse auriculaire par adaptation à une distension atriale chronique [221] paraît peu probable. De même, un déficit de sécrétion de FNA dû à l'altération du tissu musculaire auriculaire, qu'il s'agisse de calcifications ou de fibrose rencontrées au cours des cardiopathies dilatées évoluées [218], est incertain.

Certes, CANTIN et coll. [48] constatent une diminution de nombre, de taille et de contenu en FNA des granules de stockage auriculaires au cours de l'évolution de la cardiomyopathie primitive des hamsters. Mais parallèlement, ces mêmes auteurs [48] notent un recrutement des ventricules pour la biosynthèse du FNA, la déplétion des réserves auriculaires étant considérée comme la conséquence d'une sécrétion tissulaire maximale [17,48]. Ce recrutement des myocytes ventriculaires pour la synthèse du FNA est tout-à-fait inhabituelle chez l'adulte, et est probablement due à l'élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche dans l'insuffisance cardiaque congestive, donc à l'étirement des cardiocytes ventriculaires.

En conséquence, la synthèse auriculaire du FNA loin d'être diminuée, est au contraire maximale au cours de l'insuffisance cardiaque, et les ventricules participent aux concentrations élevées de FNA rencontrées dans cette pathologie. De plus, une production ectopique pulmonaire du peptide est possible [134].

3-2 Régulation de la biosynthèse

Certains auteurs [246] considèrent que la biosynthèse du FNA est d'emblée maximale au cours de l'insuffisance cardiaque, et donc qu'elle n'est plus stimulable.

Cependant, la majorité des études infirment cette conclusion. En effet, la sécrétion du FNA augmente à l'exercice physique chez l'insuffisant cardiaque [78,171,188,244].

D'autre part, la corrélation entre la progression des anomalies hémodynamiques au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque et l'élévation graduelle de la concentration plasmatique de FNA confirme que le coeur garde une régulation intacte de la sécrétion du peptide.

3-3 Formes circulantes du FNA

Il est possible qu'au cours de l'insuffisance cardiaque, le coeur libère, notamment au niveau de ses ventricules, des formes moléculaires voisines du FNA (donc détectées

par les dosages radio-immunologiques) biologiquement moins efficaces voire totalement inefficaces [6,17,49,177].

En effet, la forme gamma-FNA qui est la pro-hormone de 126 acides aminés est retrouvée dans le plasma de sujets insuffisants cardiaques, ce qui laisse supposer que lors d'une libération importante de FNA, les capacités de l'enzyme qui clive la pro-hormone peuvent être dépassées.

D'autre part, la forme bêta-FNA est retrouvée en quantité anormalement élevée au cours de l'insuffisance cardiaque [293].

3-4 Phénomène de régulation négative ("down-regulation")

Les récepteurs biologiques du FNA pourraient subir une désensibilisation progressive, ou décroître en nombre par un phénomène de régulation négative, étant donnée la présence de concentrations plasmatiques de FNA élevées en permanence chez les insuffisants cardiaques [49,57,177,309]. Ainsi TSUNOKA et coll. [310] ont décrit une diminution des sites de liaison au FNA dans la médullaire rénale des rats victimes d'insuffisance cardiaque chronique d'origine ischémique.

3-5 Prédominance des systèmes vasoconstricteurs

La prédominance des systèmes vasoconstricteurs et anti-natriurétiques au cours de l'insuffisance cardiaque peut expliquer la compensation adaptée mais insuffisante du FNA dans la régulation de l'équilibre hydrosodé [17,177,246].

En effet, localement, l'action du système rénine-angiotensine intrarénal [280] et de l'innervation sympathique [175] entravent les effets du FNA.

3-6 Rôle du FNA circulant chez l'insuffisant cardiaque

Même si le FNA ne contre-carre que partiellement l'emballement des systèmes vasoconstricteurs au cours de l'insuffisance cardiaque, sa synthèse accrue est une réponse adaptée qui contribue au rétablissement de l'homéostasie.

En effet, l'injection d'anticorps spécifiques anti-r-FNA à des rats victimes d'un infarctus myocardique expérimental, inhibe l'excrétion hydrosodée [11,80]. En l'absence d'hypersécrétion de FNA, la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque serait plus importante [33,309]. Ce fait confirme le rôle important joué par le système du FNA au sein des réponses neuro-hormonales induites par l'insuffisance cardiaque.

Enfin, la concentration plasmatique et urinaire de GMPc est élevée chez l'insuffisant cardiaque ; la capacité de production du GMPc, stimulée par le FNA, est ainsi conservée dans l'insuffisance cardiaque.

4 - Effets de l'administration de FNA exogène chez l'insuffisant cardiaque

Dès 1985, TIKKANEN et coll. [304] perfusent du FNA de synthèse à des volontaires sains (100 à 125 µg sur 30 min) et obtiennent une augmentation de la diurèse, de la natriurèse ainsi qu'une chute tensionnelle brutale avec des concentrations plasmatiques de peptide excédant 100 pg/ml. Les auteurs évoquent donc le rôle important que le FNA pourrait avoir dans l'insuffisance cardiaque [304].

Par la suite, de nombreuses équipes [57,64,97,218,254,262,332] ont étudié les effets du FNA de synthèse administré chez l'insuffisant cardiaque.

Malgré des concentrations plasmatiques de FNA endogène élevées en permanence dans l'insuffisance cardiaque, la perfusion intraveineuse continue de FNA exogène semble avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement du ventricule gauche [64,97,218,254,262].

Cependant, il existe une grande variabilité individuelle dans la réponse de l'insuffisant cardiaque à l'apport de FNA de synthèse [33,57].

4-1 Effets bénéfiques du FNA exogène dans l'insuffisance cardiaque

Ils sont logiquement liés au tropisme de l'hormone pour les muscles lisses vasculaires, les reins et de nombreux systèmes endocriniens.

4-1-1 Effets hémodynamiques

Les résultats obtenus sur les paramètres hémodynamiques dans les différentes études humaines sont tout-à-fait comparables.

La perfusion de FNA chez l'insuffisant cardiaque (classe II à IV, NYHA) entraîne une baisse de la pression pulmonaire bloquée [57,64,97,218,262], de la pression artérielle moyenne [64,97], de la pression auriculaire droite [64,97,218] ainsi qu'une baisse des résistances vasculaires systémiques [57,254,262].

L'amélioration des conditions de charges résultant de ces propriétés hémodynamiques explique, au moins en partie, l'amélioration des paramètres de fonction systolique du ventricule gauche, qu'il s'agisse du volume d'éjection systolique [262] du débit cardiaque [64,254], ou de l'index cardiaque [57,97,218]. En effet, tous sont augmentés pendant la perfusion de FNA de synthèse (en règle à la dose de 100 à 300 ng/kg/min).

Le corrolaire de ces modifications hémodynamiques bénéfiques pour le travail ventriculaire gauche, est la fréquence de la chute de la pression artérielle systémique moyenne (de quelques millimètres à 10 voire 20 millimètres de mercure), sans qu'une relation avec l'utilisation de doses particulièrement importantes de FNA ait pu être établie [64,97,218,254,262]. Dans la majorité des cas, la fréquence cardiaque reste stable, allant à l'encontre d'une stimulation sympathique importante par l'intermédiaire des barorécepteurs.

La comparaison des effets hémodynamiques du FNA chez l'insuffisant cardiaque et le sujet sain est particulièrement intéressante.

En effet, le peptide perfusé aux mêmes doses chez l'homme dont la fonction cardiaque est normale, n'entraîne pas de modification hémodynamique significative en dehors d'une baisse inconstante de la pression artérielle moyenne [25,250,320] ; la pression pulmonaire bloquée a pu baisser modérément quand elle a été mesurée [57,262], mais le volume d'éjection systolique n'a jamais augmenté [262].

L'intensité des effets hémodynamiques liés à l'administration de FNA varie donc considérablement selon la fonction systolique ventriculaire gauche basale de l'individu, alors même que la concentration plasmatique du peptide est tout-à-fait comparable. Le tonus vasculaire avant la perfusion de FNA semble crucial [218]. En effet, les pressions de

remplissage élevées, le fait que le ventricule gauche se situe sur la portion escarpée de la courbe de relation pression-volume, le profil hormonal favorisant la vasoconstriction, sont autant de facteurs qui augmentent la réponse de l'insuffisant cardiaque congestif à l'administration de FNA [57,97].

Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque congestive, le FNA induit une réduction de la précharge qui diminue la dilatation ventriculaire [97] mais le peptide entraîne aussi une baisse des résistances vasculaires systémiques [57,254,262] qui peut être due à un effet relaxant direct du FNA sur les cellules musculaires lisses du réseau vasculaire résistif [57,262]. La conséquence bénéfique de ces modifications hémodynamiques est une amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche, sans qu'existe aucun effet inotrope positif direct du FNA [276].

Cet effet thérapeutique est en de nombreux points analogue à celui des vasodilatateurs employés dans la prise en charge des insuffisances cardiaques congestives [57]. Il s'intègre d'autre part dans le concept établi que les vasodilatateurs mixtes (veineux et artériels) produisent une amélioration de la fonction systolique du ventricule gauche plus importante chez l'insuffisant cardiaque que chez le sujet sain [236].

Le mécanisme de la réduction de la précharge par le FNA exogène dans l'insuffisance cardiaque n'est pas univoque.

Certains auteurs [57,218,262] émettent l'hypothèse d'une veinodilatation. En effet, une augmentation de la perméabilité de la paroi veineuse à l'origine d'un transfert de plasma du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel paraît peu probable chez l'insuffisant cardiaque. D'ailleurs, on n'observe pas chez l'insuffisant cardiaque d'élévation de l'hématocrite ou de la protidémie après administration de FNA [57], à l'inverse de ce qui a été décrit chez le sujet sain.

En résumé, la perfusion de FNA chez l'insuffisant cardiaque améliore la performance ventriculaire gauche systolique, au moins en partie en modifiant favorablement les conditions de charge. Le FNA semble ainsi se comporter comme un vasodilatateur mixte dans l'insuffisance cardiaque.

4-1-2 Effets rénaux

Ils sont globalement atténués lorsqu'on perfuse du FNA à un insuffisant cardiaque. Initialement, cette constatation fût faite expérimentalement par SCRIVEN et coll. [273]. Par la suite, les études menées chez l'homme ont montré une tendance à l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse qui n'est cependant pas significative² [57,64,218,254,262], et reste toujours nettement inférieure à celle obtenue chez les

volontaires sains [4,25,62,250,331].

² Les petites populations étudiées expliquent en partie que le seuil de significativité ne soit pas atteint

De plus, il n'existe aucune corrélation entre la diurèse et la baisse de la pression capillaire bloquée durant l'administration de FNA de synthèse [262].

En conséquence, les effets rénaux du FNA exogène ne semblent pas participer de façon importante à la diminution de la précharge du ventricule gauche chez l'insuffisant cardiaque [262].

Il est particulièrement intéressant de rechercher les raisons de la mauvaise réponse rénale au FNA exogène au cours de l'insuffisance cardiaque.

La persistance d'une action vasculaire extrarénale du FNA exogène au cours de l'insuffisance cardiaque plaide contre la saturation des récepteurs biologiques spécifiques du peptide, malgré des concentrations hormonales plasmatiques élevées en permanence [262]. Une diminution du nombre et/ou de la sensibilité de ces récepteurs (régulation négative) au niveau des reins a été évoquée dans deux circonstances : d'une part expérimentalement sur le rat en insuffisance cardiaque chronique [310], d'autre part chez l'homme insuffisant cardiaque [218] en raison d'une augmentation du GMPc urinaire moins importante que ne l'aurait voulu l'élévation de la concentration plasmatique du FNA. L'hypothèse d'une régulation beaucoup plus complexe des récepteurs B et C a également été émise. Enfin, une anomalie

de réponse intracellulaire en aval du GMPc qui reste un bon marqueur biologique du FNA dans l'insuffisance cardiaque est possible.

L'antagonisme entre l'hyperactivité des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone rénaux et le FNA peut également expliquer en partie la diminution de l'action rénale du FNA.

En fait, la donnée maîtresse dont dépend l'effet natriurétique du FNA au cours de l'insuffisance cardiaque, paraît être le niveau de pression artérielle moyenne dont dépend étroitement la pression de perfusion rénale. La pression artérielle systolique des patients atteints d'insuffisance cardiaque est fréquemment aux environs de 100 mmHg, et une redistribution de la vascularisation au profit des coronaires et du cerveau et aux dépens des reins et des autres organes tente de compenser la chute du débit cardiaque. Ces phénomènes concourent à l'abaissement de la pression de perfusion rénale [37].

Le FNA produisant une natriurèse importante en grande partie grâce à ses effets sur l'hémodynamique intrarénale, on conçoit aisément que la baisse de la pression de perfusion rénale amende cette propriété [64,254]. Cette hypothèse est corroborée par les résultats expérimentaux développés dans le chapitre précédent, qui prouvent que, chez le rat anesthésié, l'administration de FNA induit une natriurèse d'autant plus importante que la pression artérielle (dont dépend la pression de perfusion rénale) est élevée.

En outre, la perfusion de FNA exogène peut diminuer encore plus la pression de perfusion rénale enregistrée chez l'insuffisant cardiaque, en abaissant la pression artérielle systémique. FIFER et coll. [97] obtiennent chez des insuffisants cardiaques (classes II à IV, NYHA) une meilleure réponse rénale avec un faible débit de perfusion de FNA (100 ng/kg/min) qu'avec un débit plus élevé (300 ng/kg/min). Par ailleurs, BURNETT et coll. [37] suggèrent que la perfusion de FNA à faible dose puisse améliorer la fonction rénale des sujets insuffisants cardiaques par une vasodilatation rénale, sans retentissement hémodynamique systémique. Il semble en effet que l'action natriurétique du FNA soit liée à la dose lorsque celle-ci reste faible et qu'au contraire le peptide perde ses propriétés rénales lorsqu'une dose beaucoup plus importante est utilisée [9].

En présence d'une pression de perfusion rénale basse, au niveau ou au-dessous de la limite inférieure de l'auto-régulation rénale, l'artériole afférente est alors dilatée au maximum et le FNA ne peut pas induire d'augmentation de la filtration glomérulaire. Par conséquent, les modifications de l'hémodynamique intrarénales à l'origine de l'action natriurétique du FNA, ne pourront pas s'effectuer. Ce n'est qu'en restaurant une pression de perfusion rénale normale ou haute que le FNA pourra à nouveau dilater l'artériole afférente du glomérule, transmettre à celui-ci la pression artérielle systémique et augmenter ainsi le débit de filtration glomérulaire [248].

En résumé, la diminution des effets rénaux du FNA exogène au cours de l'insuffisance cardiaque semble dépendre prioritairement de l'hypoperfusion rénale qui empêche toute modification de l'hémodynamique intrarénale. De fortes doses de FNA accentueraient ce phénomène en abaissant la pression artérielle. La difficulté réside donc dans l'adaptation individuelle de la dose de FNA à perfuser, qui doit permettre d'obtenir un compromis entre ses effets hémodynamiques, intrarénaux et systémiques.

4-1-3 Effets endocriniens

Ils sont également atténués chez l'insuffisant cardiaque auquel on perfuse du FNA de synthèse.

Le FNA diminue l'aldostéronémie [57,218,254,262], souvent de façon moins nette que chez l'homme sain. Les concentrations élevées d'angiotensine II circulante en sont probablement la cause.

En revanche, le FNA ne modifie pas significativement l'activité rénine plasmatique [57,64,97,218,254]. Cette constatation unanime corrobore le fait que l'insuffisant cardiaque soit réfractaire aux effets rénaux du FNA. En effet, la sécrétion de rénine n'est pas inhibée par l'ANF exogène chez l'insuffisant cardiaque, suggérant que le peptide n'a pas pu augmenter suffisamment la charge sodée au

niveau de la macula densa [57] et qu'il n'a pas diminué la production de rénine par les cellules myoépithélioïdes rénales.

Enfin, la concentration de noradrénaline reste stable [64,254] ou ne diminue que très peu [97,262] au cours de l'administration de FNA chez l'insuffisant cardiaque. Cet effet modeste n'est pas surprenant étant donné la fréquente hyperactivité sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque.

Au total, le FNA de synthèse produit chez l'insuffisant cardiaque une amélioration de la fonction systolique du ventricule gauche, en se comportant comme un vasodilatateur mixte. Ses effets natriurétique et inhibiteur de la sécrétion d'aldostérone ne jouent qu'un rôle secondaire [218,262].

5 - Le cas particulier de la transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque représente un modèle d'étude privilégié de la sécrétion du FNA, du fait de l'absence d'innervation cardiaque extrinsèque du coeur greffé.

Des concentrations plasmatiques élevées de FNA ont été rapportées chez les patients transplantés indemnes d'insuffisance cardiaque [281]. En effet, malgré la restauration de conditions hémodynamiques satisfaisantes, la concentration

plasmatique de FNA se maintient durant plusieurs années à des valeurs deux à cinq fois supérieures à la normale [210].

Plusieurs hypothèses ont été émises [210] :

- la taille importante des oreillettes, due à l'anastomose d'une partie de l'oreillette du receveur à celle du donneur. Cependant, l'ablation totale de l'oreillette du receveur selon une nouvelle technique de transplantation cardiaque [94] n'empêche pas l'augmentation du FNA après le geste chirurgical.

- le traitement immunosuppresseur : les corticoïdes peuvent stimuler la sécrétion de FNA ; la ciclosporine peut diminuer la dégradation rénale de l'hormone.

- le maintien de l'activité sympathique

- le rejet [149]. Actuellement, aucune relation n'a été retrouvée chez l'homme entre la concentration plasmatique de FNA et les épisodes de rejet.

Enfin, le coeur transplanté continue de sécréter du FNA en réponse à une distension auriculaire comme le fait un coeur qui a conservé son innervation extrinsèque.

F N A E T
H Y P E R T E N S I O N A R T E R I E L L E

L'action hypotensive et natriurétique du FNA suggère que ce peptide joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. De plus, le FNA peut contrebalancer la rétention sodée et la vasoconstriction induites par l'angiotensine II et la noradrénaline.

I - CONCENTRATION PLASMATIQUE DE FNA DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE HUMAINE

Les concentrations plasmatiques de FNA sont extrêmement variables selon les études, notamment en ce qui concerne l'hypertension artérielle essentielle, et selon l'étiologie de l'hypertension.

1 - Hypertension artérielle essentielle

La plupart des équipes [185,326,333] ne trouve pas de concentrations de FNA plus élevées chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle non compliquée par rapport aux sujets normotendus. L'absence d'augmentation du FNA circulant chez l'hypertendu est en accord avec le fait que la concentration de GMPC, marqueur de l'activité biologique du FNA, n'est pas élevée chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle [308].

En revanche, d'autres études [259,294] rapportent des concentrations de FNA élevées chez les hypertendus, comparées à celles d'un groupe de témoins, même si cette augmentation est modeste. En cas d'hypertension artérielle, la sécrétion de FNA demeure stimulée par les facteurs habituels, qu'il s'agisse des apports sodés [257] ou de la distension auriculaire [315]. De plus, SONNENBERG et coll. [289] évoquent dès 1983 une déplétion des réserves auriculaires de FNA chez le rat spontanément hypertendu, compatible avec une hypersécrétion chronique de peptide.

Ces résultats divergents viennent probablement du fait que les groupes de patients hypertendus étudiés ne sont pas homogènes, et pas toujours définis avec précision [46]. Ainsi, la concentration plasmatique de FNA est normale chez les patients ayant une hypertension artérielle limite à légère, et peut être élevée dans un quart à un tiers des hypertensions artérielles modérées à sévères, d'autant plus qu'il surviendra une insuffisance cardiaque congestive [118]. Il existe d'ailleurs une corrélation étroite entre le degré d'hypertrophie ventriculaire gauche d'une part et l'élévation du FNA circulant d'autre part [115]. Les équipes ayant rapporté des concentrations élevées de FNA dans les cas d'hypertension essentielle non compliquée (notamment d'hypertrophie ventriculaire gauche) et peu sévère, n'ont pas noté de dosage excédant 200 pg/ml. Ces modestes augmentations peuvent être attribuées au quart ou au tiers des malades ayant des concentrations élevées de FNA [118].

Alors qu'une élévation minime des pressions intra-auriculaires a été rapportée chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée [118], il semble paradoxal que la sécrétion de FNA ne soit pas constamment augmentée. Ce phénomène est peut-être lié à une distension auriculaire insuffisante pour stimuler la sécrétion hormonale, ou à une réponse moindre du tissu atrial aux stimuli habituels [118].

Au total, la concentration plasmatique de FNA est le plus souvent normale dans l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. Ceci confirme que le rein doit augmenter sa pression de perfusion, donc la pression artérielle, pour excréter le sel proportionnellement aux apports [305], et que physiologiquement, le FNA lui éviterait d'avoir recours à ce phénomène aux lourdes conséquences. Au stade avancé de l'hypertension artérielle avec retentissement viscéral (notamment hypertrophie cardiaque), le FNA circulant a tendance à s'élever en réponse à ses stimuli habituels, sans atteindre généralement les concentrations dosées chez les insuffisants cardiaques congestifs.

2 - Hypertension artérielle secondaire

L'hyperaldostéronisme primaire entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de FNA, probablement en raison de l'hypervolémie qu'il induit [326].

De plus, le FNA semble directement impliqué dans le phénomène d'échappement (absence de rétention hydrosodée au long cours), observé dans cette maladie. En effet, lorsque le phénomène d'échappement survient, aussi bien chez l'animal [127] que chez l'homme [110,335], la concentration plasmatique de FNA est élevée [110,127,335].

II - EFFETS DU FNA EXOGENE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Généralement, le FNA de synthèse perfusé chez l'animal ou chez l'homme hypertendu a un effet hypotenseur et natriurétique plus important que chez le témoin normotendu [33].

En effet, la perfusion de FNA de synthèse chez les patients atteints d'une hypertension artérielle essentielle entraîne une nette augmentation de la diurèse et la natriurèse (six fois la valeur basale) qui peut être soutenue [251]. L'élévation de la pression de perfusion rénale est déterminante [202] comme l'indique la corrélation entre le niveau de la pression artérielle avant l'injection de FNA (100 µg en intraveineuse directe), et l'importance de la

natriurèse induite par le peptide [251]. Nous avons par ailleurs démontré chez le rat rendu hypertendu par l'angiotensine II que la natriurèse était significativement plus élevée dans le groupe d'animaux à haut niveau de pression artérielle que dans celui à pression artérielle plus basse ($p < 0,05$), alors même que les quantités perfusées de FNA étaient physiologiques (voir chapitre précédent). En outre, il faut noter que la natriurèse induite par le furosémide est au contraire identique ou inférieure chez les patients hypertendus par rapport aux sujets normotendus [197]. Ce constat confirme que le FNA est un produit natriurétique original de part son action hémodynamique intrarénale.

Enfin, l'administration de FNA au cours de l'échappement de l'hyperaldostéronisme primaire entraîne chez l'homme des effets rénaux plus puissants qu'en période basale [110] ; l'hypervolémie peut être une explication.

Plus que les effets rénaux, ce sont les effets vasculaires du FNA qui sont recherchés chez l'hypertendu. Or ces derniers sont globalement moins marqués que les modifications rénales [202,251]. Cependant, le FNA à fortes doses (perfusion de 0,5 à 1 $\mu\text{g}/\text{min}$) a pu entraîner une hypotension artérielle symptomatique chez l'hypertendu en déplétion sodée [165]. Les mécanismes d'action sont comparables à ceux du sujet normotendu : baisse du débit cardiaque essentiellement par diminution de la précharge, absence d'inotropisme négatif, baisse des résistances vasculaires périphériques [243].

Quant aux modifications hormonales, celles-ci paraissent mineures. En effet, que l'hypertension artérielle soit associée à une activité rénine plasmatique élevée, normale ou basse, aucune variation significative de l'aldostéronémie n'est enregistrée après la perfusion de FNA [202]. Par ailleurs, d'autres auteurs [66,251] notent une diminution modérée de l'aldostéronémie. L'ensemble de ces résultats permet de conclure que l'activité natriurétique du peptide n'est pas liée en majeure partie à un effet sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris dans les cas d'hyperaldostéronisme primaire [202].

Au total, la concentration plasmatique de FNA n'est généralement pas augmentée au cours de l'hypertension artérielle non compliquée. Le FNA semble incriminé dans le phénomène d'échappement de l'hyperaldostéronisme primaire. La perfusion de FNA de synthèse chez les patients hypertendus a des effets rénaux plus marqués que chez les sujets normotendus. Par contre, les effets vasculaires du FNA qui auraient un intérêt thérapeutique évident dans l'hypertension artérielle essentielle, semblent moins marqués chez l'hypertendu que chez le volontaire sain.

P E R S P E C T I V E S T H E R A P E U T I Q U E S

Le FNA possède des propriétés natriurétiques, vasodilatrices et hormonales qui en font un peptide potentiellement utile dans les circonstances où le capital sodé de l'organisme et le tonus vasomoteur sont simultanément accrus.

Les indications potentielles pourraient être l'insuffisance cardiaque, certaines hypertensions artérielles, la cirrhose avec ascite, certaines néphropathies aussi bien aiguës que chroniques.

I - INDICATIONS POTENTIELLES DU FNA EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE HUMAINE

L'utilisation thérapeutique du FNA se heurte à plusieurs difficultés :

- la nécessité d'une administration intraveineuse en raison de la protéolyse intestinale du peptide interdisant la voie orale ; la voie nasale est également inefficace.

- la nécessité d'une administration continue, étant donnée sa courte demi-vie.

- l'index thérapeutique étroit, l'effet secondaire majeur étant une hypotension artérielle parfois sévère accompagnée d'une bradycardie ; une origine vagale n'a pas été prouvée [36].

- la grande variabilité individuelle de réponse [218] ; elle rend compte de l'efficacité inégale du FNA chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou une hypertension artérielle idiopathique ; elle explique également qu'une dose habituellement dépourvue d'effet tensionnel peut être responsable chez une personne donnée, d'une hypotension artérielle symptomatique [36].

C'est pourquoi la posologie du FNA est difficilement codifiable, ce d'autant qu'il n'existe pas actuellement de paramètres hémodynamiques ou humoraux permettant de prédire si un malade donné va répondre ou non au peptide.

1 - Insuffisance cardiaque congestive : indication potentielle la plus étudiée

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque congestive se prête tout particulièrement à l'utilisation du FNA.

Dans l'insuffisance cardiaque légère à modérée, le FNA semble intéressant puisqu'il pourrait, à une phase précoce de la maladie, inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone (et à un moindre degré les autres systèmes vasoconstricteurs), prévenir la vasoconstriction périphérique excessive, enfin et surtout préserver la perfusion rénale. Ces effets seraient globalement bénéfiques malgré la possibilité d'une baisse de la pression artérielle. Dans ces formes d'insuffisance cardiaque, les inhibiteurs des enké-

phalinases ou de la phosphodiesterase du GMPc pourraient également être utiles, seuls ou associés à la perfusion de FNA de synthèse pour potentialiser leurs effets respectifs [322].

Dans l'insuffisance cardiaque sévère, le FNA voit ses effets biologiques considérablement diminués. En particulier, la réponse rénale est inhibée en raison au moins en partie de la chute de la pression de perfusion rénale. L'efficacité thérapeutique paraît moins évidente à ce stade avancé de la maladie.

2 - Facteurs pouvant limiter l'efficacité du FNA de synthèse dans l'insuffisance cardiaque congestive

Ils sont d'autant plus nombreux que la maladie a évolué et que ses désordres neuro-humoraux se sont installés. C'est encore insister sur l'intérêt potentiel d'une utilisation précoce du FNA afin d'entraver l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque congestive est un syndrome hétérogène, et selon les réponses neuro-humorales, la fonction rénale, la sensibilité au FNA, de grandes variations individuelles dans l'efficacité thérapeutique du peptide peuvent survenir [218]. En effet, il n'existe pas de relation directe entre la concentration plasmatique de FNA et son action hémodynamique, et ce aussi bien chez l'insuffisant cardiaque que chez le sujet sain [162].

De même, les propriétés rénales du FNA ne sont pas strictement liée à la dose administrée. Le principe même de l'action natriurétique du FNA reposant en grande partie sur les modifications de l'hémodynamique rénale, donne un rôle capital à la pression de perfusion rénale.

Ainsi, il faut trouver un compromis entre le fait que le FNA à faible posologie induise une natriurèse dépendante de la dose chez le sujet normal, et le fait qu'à plus forte posologie il abaisse brutalement la pression de perfusion rénale - déjà compromise par le bas débit rénal chez l'insuffisant cardiaque - ce qui réduit considérablement l'efficacité du FNA sur le rein.

Enfin, la durée prolongée de perfusion du FNA pourrait être responsable d'un véritable échappement thérapeutique dont les mécanismes ne sont pas élucidés [16].

II - VOIES DE RECHERCHE THERAPEUTIQUE

Les essais d'utilisation thérapeutique du FNA se sont heurtés à plusieurs contraintes : nécessité d'une perfusion intraveineuse continue, incertitude quant à son efficacité sur une période prolongée, limitation de son efficacité par l'atténuation de l'action rénale du peptide chez les insuf-

fisants cardiaques. C'est pourquoi de nouveaux axes de recherche ont été développés dans le double but d'obtenir des produits actifs par voie orale d'une part, et augmenter la concentration plasmatique de FNA endogène d'autre part.

Il s'agit essentiellement des inhibiteurs des enzymes protéolytiques dégradant le FNA, mais aussi des inhibiteurs de la dégradation du GMPC et des bloqueurs des récepteurs de clairance.

1 - Inhibiteurs des enzymes catabolisant le FNA

Les études actuelles portent essentiellement sur les inhibiteurs de l'enképhalinase (l'enképhalinase qui dégrade aussi le FNA est l'endopeptidase neutre 24-11).

SEYMOUR et coll. [277] démontrent que le SQ 29,072, inhibiteur de la neutral endopeptidase, potentialise l'hypotension et la natriurèse induite par le FNA chez le rat spontanément hypertendu conscient, et prolonge l'activité du FNA in vivo. Ces résultats sont confirmés par NORTHBRIDGE et coll. [228] grâce à une autre inhibiteur de l'endopeptidase 24-11, l'UK 69578.

Chez le volontaire sain, GROS et coll. [131] en utilisant un troisième inhibiteur, l'acétorphan, notent une élévation de la concentration plasmatique du FNA endogène, ainsi qu'une augmentation de la diurèse et de la natriurèse. NORTHBRIDGE et coll. [228] concluent de plus à une prolongation des effets rénaux après administration de UK 69578 chez

l'homme normal. Enfin, la concentration plasmatique de FNA atteinte est tout à fait comparable à celle obtenue après la perfusion de faibles doses de peptide pratiquée par d'autres équipes [206,253].

Plusieurs études ont été menées sur des modèles animaux d'insuffisance cardiaque [3,52]. En 1989, ALABASTER et coll. [3] rapportent une augmentation du FNA circulant et de la natriurèse chez le chien en insuffisance cardiaque modérée ayant reçu un inhibiteur de l'endopeptidase. L'année suivante, CAVERO et coll. [52] confirment ces résultats et dosent des concentrations de FNA plasmatiques identiques, que l'animal reçoive l'inhibiteur de l'endopeptidase (SQ 28,603) ou une perfusion de FNA au débit de 100 ng/kg/min.

Les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre ont également été évalués chez des patients en insuffisance cardiaque modérée [167,228,229] puisqu'ils appartenaient tous à la classe II (NYHA). Ces auteurs [167,228] concluent au bénéfice apporté par l'UK 69578 [228] ou le sinorphan [167] bien que les concentrations basales de FNA soient élevées et la réponse rénale au peptide diminuée, dès ce stade de la maladie. En effet, après administration de l'inhibiteur de l'endopeptidase, la concentration plasmatique du FNA triple, l'excrétion sodée augmente significativement et l'activité rénine plasmatique tend à baisser [167,228]. Sur le plan hémodynamique, il n'existe pas d'augmentation du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque ni de chute de la pression artérielle [167,228]. En revanche, les auteurs rappor-

tent une baisse de la pression pulmonaire bloquée significative et prolongée [167,228].

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre ne semble pas comporter uniquement une élévation du FNA circulant. En effet, CAVERO et coll. [52] n'ont pas noté d'augmentation de la filtration glomérulaire durant l'administration de SQ 28603, un inhibiteur de l'endopeptidase. Ils émettent alors l'hypothèse que l'inhibiteur de l'endopeptidase utilisé augmente la concentration de FNA le long du néphron en bloquant la dégradation du peptide au niveau de la bordure en brosse du tube contourné proximal [52].

Il faut enfin noter que toutes ces études ont été effectuées avec des inhibiteurs de l'endopeptidase injectés en intra-veineuse lente. Des prodrogues actives par voie orale seront prochainement disponibles (Cadoxatril-PFIZER).

2 - Inhibiteurs de la dégradation de GMPC

Un autre moyen de potentialiser l'action du FNA sans pour autant freiner sa dégradation, est de prolonger son effet biologique intracellulaire, en inhibant la dégradation du GMPC cytosolique par les phosphodiesterases.

WILKINS et coll. [322] ont récemment rapporté une expérience d'un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase du GMPC, le M+ B22948. Ces auteurs [322] constatent que le produit est capable de potentialiser la réponse rénale d'une

faible dose de FNA exogène ; des débits de perfusion de FNA supérieurs à 600 ng/kg/min associés à l'inhibiteur de la phosphodiesterase n'augmentent pas plus la natriurèse. L'avantage de cette association est qu'elle permet d'obtenir des effets rénaux comparables à ceux induits par une dose élevée de FNA perfusée isolément. De plus, les doses minimales de FNA employée dans cette association thérapeutique est sans conséquence délétère sur la pression artérielle systémique et la pression de perfusion rénale [322].

Ainsi, l'administration simultanée de faibles doses de FNA et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase du GMPc, ou l'administration isolée d'un tel inhibiteur quand la concentration plasmatique de FNA endogène est déjà très élevée en permanence (comme par exemple dans l'insuffisance cardiaque), pourraient devenir une nouvelle stratégie dans la prise en charge de certaines rétentions hydrosodées.

3 - Blocage des récepteurs de clairance

L'occupation des récepteurs de clairance par une molécule proche de l'ANF permettrait d'augmenter par voie de conséquence la concentration plasmatique du peptide, donc potentiellement majorerait ses effets biologiques.

Enfin, des recherches sont actuellement menées afin de trouver une molécule capable d'inhiber à la fois l'endopep-

tidase 24-11 (responsable de la protéolyse du FNA) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (responsable de la formation de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I).

C O N C L U S I O N

Le coeur sécrète le facteur natriurétique auriculaire (FNA), hormone polypeptidique qui est l'effecteur terminal d'une boucle de régulation de la précharge des ventricules.

Le FNA a un rôle physiologique important ; il évite au rein d'avoir recours à une augmentation de sa pression de perfusion, donc à une élévation de la pression artérielle systémique, pour maintenir une natriurèse adaptée aux apports sodés. En effet, le FNA perfusé à dose physiologique chez le rat anesthésié déplace la relation pression-natriurèse vers des valeurs plus basses de pression artérielle.

Nous avons démontré par ailleurs que les effets natriurétiques du FNA sont d'autant plus marqués que la pression artérielle est élevée.

R E F E R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1 - ADNOT S.

Facteur natriurétique auriculaire et hypertension artérielle pulmonaire.

Med. Hyg. 1991, 49 : 1072-1074

2 - ADNOT S., ANDRIVET P. CHABRIER P.E., PIQUET J., PLAS P.,
BRAQUET P., ROUDOT-THORAVAL F., BRUN-BUISSON C.

Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. Physiological correlates and response to peptide infusion.

J. Clin. Invest. 1989, 83 : 986-993

3 - ALABASTER C.T., MACHIN I., BARCLAY P.L., SAMUELS G.M.R.

The effect of UK-69,578, an atriopeptidase inhibitor, in a conscious dog model of cardiac insufficiency.

J. Amer. Coll. Cardiol. 1989, 13 : 75A (abstract)

4 - ANDERSON J.V., DONCKIER J., PAYNE N.N., BEACHAM J.,
SLATER J.D.H., BLOOM S.R.

Atrial natriuretic peptide : evidence of action as a natriuretic hormone at physiological plasma concentrations in man.

Clin. Sci. 1987, 72 : 305-312

- 5 - ANDRIVET P., ADNOT S., BRUN-BUISSON C., CHABRIER P.E.,
DARMON J.Y., BRAQUET P., LEMAIRE F.

Involvement of ANF in the acute antidiuresis during
PEEP ventilation.

J. Appl. Physiol. 1988, 65 : 1967-1974

- 6 - ARDENT R.M., GERBES A.L., RITTER D., STANGL E.

Molecular weight heterogeneity of plasma PNA in
cardiovascular disease.

Klin. Wochenschr. 1986, 64 (suppl. V) : 97-102

- 7 - ATARASHI K., MULROW P.J., FRANCO-SAENZ R.

Effect of atrial peptides on aldosterone production.

J. Clin. Invest. 1985, 76 : 1807-1811

- 8 - ATLAS S.A., KLEINERT H.D., CARMARGO M.J.,

JANUSZEWICZ A., SEALEY J.E., LARAGH J.H.,

SCHILLING J.W., LEWICKI J.A., JOHNSON L.K., MAACK T.

Purification, sequencing and synthesis of natriuretic
and vasoactive rat atrial peptide.

Nature 1984, 309 : 717-720

- 9 - ATLAS S.A., LARAGH J.H.

Atrial natriuretic factor and its involvement in
hypertensive disorders. (vol 1 : 861-883)

In : LARAGH J.H., BRENNER B.M., Hypertension :
pathophysiology, diagnosis and management, Raven

Press, Ltd., New-York, 1990

- 10 - ATLAS S.A., VOLPE M., SOSA R.E., LARAGH J.H.,
CAMARGO M.J.F., MAACK T.

Effects of atrial natriuretic factor on blood
pressure and the renin-angiotensin-aldosterone
system.

Fed. Proceed. 1986, 45 : 2115-2121

- 11 - AWAZU M., IMIDA T., KON V., INAGAMI T., ICHIKAWA I.
Role of endogenous atrial natriuretic peptide in
congestive heart failure.

Amer. J. Physiol. 1989, 257 : R641-R646

- 12 - BALLERMANN B.J., BRENNER B.M.

Biologically active atrial peptides.

J. Clin. Invest. 1985, 76 : 2041-2048

- 13 - BALLERMANN B.J., BRENNER B.M.

Role of atrial peptide in body fluid homeostasis.

Circ. Res. 1986, 58 : 619-630

- 14 - BALLERMANN B.J., BRENNER B.M.

Atrial natriuretic peptide and the kidney.

Amer. J. Kid. Dis. 1987, 10 (Suppl. 1) : 7-12

- 15 - BALLERMANN B.J., HOOVER R.L., KARNOVSKY M.J.,
BRENNER B.M.

Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide
receptors in rat renal glomeruli.

J. Clin. Invest. 1985, 76 : 2049-2056

- 16 - BANKS R.O.

Effects of a physiological dose of ANP on renal
function in dogs.

Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F907-F910

- 17 - BATES E.R., SHENKER Y., GREKIN R.J.

The relationship between plasma levels of
immunoreactive atrial natriuretic hormone and
hemodynamic function in man.

Circulation 1986, 73 : 1155-1161

- 18 - BAUM M., TOTO R.D.

Lack of a direct effect of atrial natriuretic factor
in the rabbit proximal tubule.

Amer. J. Physiol. 1986, 250 : F66-F69

- 19 - BEASLEY D., MALVIN R.L.

Atrial extracts increase glomerular filtration rate
in vivo.

Amer. J. Physiol. 1985, 248 : F24-F30

- 20 - BENCOSME S.A., BERGER J.M.

Specific granules in mammalian and non-mammalian vertebrate cardiocytes.

Meth. Achievm. Exp. Pathol. 1971, 5 : 173-213

- 21 - BERG J.A., HAYASHI M., FUJII Y., KATZ A.I.

Renal metabolism of atrial natriuretic peptide in the rat.

Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F466-F473

- 22 - BIANCHI C., GUTKOWSKA J., THIBAUT G., GARCIA R., GENEST J., CANTIN M.

Distinct localization of atrial natriuretic factor and angiotensin II binding sites in the glomerulus.

Amer. J. Physiol. 1986, 251 : F594-F602

- 23 - BIE P., WANG B.C., LEADLEY R.J., GOETZ K.L.

Hemodynamic and renal effects of low-dose infusions of atrial peptide in awake dogs.

Amer. J. Physiol. 1988, 254 : R161-R169

- 24 - BIOLLAZ J., CALLAHAN III L.T., NUSSBERGER J., WAEBER B., GOMEZ H.J., BLAINE E.H., BRUNNER H.R.

Pharmacokinetics of synthetic atrial natriuretic peptides in normal men.

Clin. Pharmacol. Ther. 1987, 41 : 671-677

- 25 - BIOLLAZ J., NUSSBERGER J., PORCHET M.,
BRUNNER-FERBER F., OTTERBEIN E.S., GOMEZ H., WAEBER B.,
BRUNNER H.R.

Four-hour infusions of synthetic atrial natriuretic peptide in normal volunteers.

Hypertension 1986, 8 (suppl. II) : II-96-II-105

- 26 - BLAINE E.H.

Atrial natriuretic factor plays a significant role in body fluid homeostasis.

Hypertension 1990, 15 : 2-8

- 27 - BLAINE E.H., HEINEL L.A., SCHORN T.W., MARSH E.A.,
WHINNERY M.A.

The character of the atrial natriuretic response : pressure and volume effects.

J. Hypertension 1986, 4 (Suppl. 2) : S17-S24

- 28 - BOLLI P., MULLER F.B., LINDER L., RAINE A.E.G.,
RESINK T.J., ERNE P., KIOWSKI W., RITZ R., BUHLER F.R.

The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man.

Circulation 1987, 75 : 221-228

- 29 - BOMPIANI G.D., ROUILLER C., HATT P.Y.

Le tissu de conduction du coeur chez le rat. Etude au microscope électronique.

Arch. Mal. Coeur Vaisseaux 1959, 52 : 1257-1274

- 30 - BOURGOIGNIE J.J.

Natriuretic hormones : comparison of renal effects.

Klin. Wochenschr. 1987, 65 (Suppl. VIII) : 14-20

- 31 - BOUY P.R.

Structure activity in the atrial natriuretic peptide (ANP) family.

Med. Res. Rev. 1990, 10 : 115-142

- 32 - BRANDS M.W., FREEMAN R.H.

Aldosterone and renin inhibition by physiological levels of atrial natriuretic factor.

Amer. J. Physiol. 1988, 254 : R1011-R1016

- 33 - BRENNER B.M., BALLERMAN B.J., GUNNING M.E., ZEIDEL M.L.

Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide.

Physiol. Rev. 1990, 70 : 665-699

- 34 - BRENNER B.P., TROY J.L., BALLERMANN B.J.
Endothelium-dependent vascular responses : mediators
and mechanisms.
J. Clin. Invest. 1989, 84 : 1373-1378
- 35 - BRIGGS J.P., STEIPE B., SCHUBERT G., SCHNERMANN J.
Micropuncture studies of the renal effects of atrial
natriuretic substance.
Pflügers Arch. 1982, 395 : 271-276
- 36 - BRUNNER H.R., BIOLLAZ J., WAEBER B., NUSSBERGER J.
Expériences cliniques avec le facteur natriurétique
auriculaire.
Schweiz. Med. Wschr. 1987, 117 : 1937-1940
- 37 - BURNETT J.C., EDWARDS B.S., SCHWAB T.R.,
ZIMMERMAN R.S., SMITH R.D., GERSH B.J., HEUBLEIN D.M.,
PUETZ P.A.
Low-dose atrial natriuretic factor is a selective
renal vasodilator in humans with congestive heart
failure.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1988, 11 : 239A (abstract)

- 38 - BURNETT J.C., GRANGER J.P., OPGENORTH T.J.
Effects of synthetic atrial natriuretic factor on
renal function and renin release.
Amer. J. Physiol. 1984, 247 : F863-F866
- 39 - BURNETT J.C., KAO P.C., HU D.C. et coll.
Atrial natriuretic peptide elevation in congestive
heart failure in the human.
Science 1986, 231 : 1145-1147
- 40 - BURNETT J.C., OPGENORTH T.J., GRANGER J.P.
The renal action of natriuretic peptide during
control of glomerular filtration.
Kidney Int. 1986, 30 : 16-19
- 41 - CAIDAHL K., HEDNER J., HEDNER T.
Atrial natriuretic peptide and catecholamines in
peripheral blood as indication of cardiac dysfunction
in the general population.
Clin. Sci. 1988, 74 : 587-594
- 42 - CAMARGO M.J.F., ATLAS S.A., MAACK T.
Role of increased GFR in atrial natriuretic factor-
induced natriuresis in the rat.
Life Sci. 1986, 38 : 2397-2404

- 43 - CAMARGO M.J.F., KLEINERT H.D., ATLAS S.A., SEALEY J.E.,
LARAGH J.H., MAACK T.

Ca-dependant hemodynamic and natriuretic effects of
atrial extract in isolated rat kidney.

Amer. J. Physiol. 1984, 246 : F447-F456

- 44 - CAMARGO M.J.F., MAACK T.

Renal hemodynamic effects of atrial natriuretic
factor (ANF) account for its natriuretic action.

Physiologist 1985, 28 : 286 (Abstract)

- 45 - CAMPBELL H.T., LIGHTFOOT B.O., SKLAR A.H.

Four hour atrial natriuretic peptide infusion in
conscious rats : effects on urinary volume, sodium
and cyclic GMP (42813).

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1988, 189 : 317-324

- 46 - CANTIN M., GARCIA R., THIBAUT G., KUCHEL O.,
GUTKOWSKA J., LAROCHELLE P., HAMET P., SCHIFFRIN E.L.,
GENEST J.

Atrial natriuretic factor (ANF) in experimental and
human hypertension.

Clin. Invest. Med. 1987, 10 : 561-567

47 - CANTIN M., GENEST J.

Le coeur, une glande endocrine.

Medecine/Sciences 1985, I : 294-299

48 - CANTIN M., THIBAUT G., DING J., GUTKOWSKA J.,
GARCIA R., JASMIN G., HAMET P., GENEST J.

ANF in experimental congestive heart failure.

Amer. J. Pathol. 1988, 130 : 552-558

49 - CARAYON A.

Le facteur atrial natriurétique en pathologie
cardiovasculaire.

Ann. Cardiol. Angeiol. 1988, 37 : 587-593

50 - CARMINES P.K., BELL P.D., ROMAN R.J., WORK J.,
NAVAR L.G.

Prostaglandins in the sodium excretory response to
altered renal arterial pressure in dogs.

Amer. J. Physiol. 1985, 248 : F8-F14

51 - CASTAIGNE A., DUVAL-MOULIN A.M., DUBOIS-RANDE J.L.,
MERLET P., HITTINGER L.

Perturbations neuro-endocriniennes au cours de
l'insuffisance cardiaque : conséquences
thérapeutiques.

Rev. Prat. (Paris) 1988, 38 : 1264-1268

- 52 - CAVERO P.G., MARGULIES K.B., WINAVER J., SEYMOUR A.A.,
DELANEY N.G., BURNETT J.C.

Cardiorenal actions of neutral endopeptidase
inhibition in experimental congestive heart failure.
Circulation 1990, 82 : 196-201

- 53 - CHARLES C.J., ESPINER E.A., CAMERON V.A., RICHARDS A.M.

Hemodynamic, renal, and endocrine actions of ANF in
sheep : effect of 24-h, low-dose infusions.
Amer. J. Physiol. 1990, 258 : R1279-R1285

- 54 - CHIDSEY C.A., BRAUNWALD E., MORROW A.G.

Catecholamine excretion and cardiac stores of
norepinephrine in congestive heart failure.
Amer. J. Med. 1965, 39 : 442-451

- 55 - CHIEN Y.W., FROHLICH E.D., TRIPPODO N.C.

Atrial natriuretic peptide increases resistance to
venous return in rats.
Amer. J. Physiol. 1987, 252 : H894-H899

- 56 - CHRISTENSEN G., ILEBEKK A., KIIL F.

Release of atrial natriuretic factor during infusion
of isoproterenol and angiotensin II.
Amer. J. Physiol. 1989, 257 : R896-R900

- 57 - CODY R.J., ATLAS S.A., LARAGH J.H., KUBO S.H.,
COVIT A.B., RYMAN K.S., SHAKNOVICH A., PANDOLFINO K.,
CLARK M., CAMARGO M.J.F., SCARBOROUGH R.M.,
LEWICKI J.A.

Atrial natriuretic factor in normal subjects and
heart failure patients.

J. Clin. Invest. 1986, 78 : 1362-1374

- 58 - COGAN M.G.

Atrial natriuretic factor can increase renal solute
excretion primarily by raising glomerular filtration.

Amer. J. Physiol. 1986, 250 : F710-F714

- 59 - COHEN-SOLAL A., GOURGON R.

Mesure de la consommation d'oxygène à l'effort chez
l'insuffisant cardiaque.

Ann. Cardiol. Angéiol. 1988, 37 : 601-608

- 60 - COHN J.N., LEVINE B., OLIVARI M.T., GARBERG V.,
LURA D., FRANCIS G.S., SIMON A.B., RECTOR T.

Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in
patients with chronic congestive heart failure.

N. Engl. J. Med. 1984, 311 : 819-823

- 61 - CONDRA C.L., LEYDY E.A., BUNTING P., COLTON C.D.,
NUTT R.F., ROSENBLATT M., JACOBS J.W.

Clearance and early hydrolysis of atrial natriuretic factor in vivo. Structural analysis of cleavage sites and design of an analogue that inhibits hormone cleavage.

J. Clin. Invest. 1988, 81 : 1348-1354

- 62 - COTTIER C., MATTER L., WEIDMANN P., SHAW S.,
GNADINGER M.P.

Renal response to low-dose infusion of atrial natriuretic peptide in normal man.

Kidney Int. 1988, 34 (Suppl. 25) : S72-S78

- 63 - CREAGER M.A., FAXON D.P., CUTLER S.S., KOHLMANN O.,
RYAN T.J., GAVRAS H.

Contribution of vasopressine to vasoconstriction in patients with congestive heart failure : comparisons with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system.

J. Amer. Coll. Cardiol. 1986, 7 : 758-765

- 64 - CROZIER I.G., IKRAM H., GOMEZ H.J., NICHOLLS M.G.,
ESPINER E.A., WARNER N.J.

Haemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure.

Lancet 1986, II : 1242-1245

- 65 - CURRIE M.G., GELLER D.M., COLE B.R., BOYLAN J.G.,
YUSHENG W., HOLMBERG S.W., NEEDLEMAN P.
Bioactive cardiac substances : potent vasorelaxant
activity in mammalian atria.
Science 1983, 221 : 71-73
- 66 - CUSSON J.R., HAMET P., GUTKOWSKA J., KUCHEL O.,
GENEST J., CANTIN M., LAROCHELLE P.
Effects of atrial natriuretic factor on natriuresis
and cGMP in patients with essential hypertension.
J. Hypertension 1987, 5 : 435-443
- 67 - DAVIS C.L., BRIGGS J.P.
Effect of reduction in renal artery pressure on
atrial natriuretic peptide-induced natriuresis.
Amer. J. Physiol. 1987, 252 : F146-F153
- 68 - DAVIS C.L., BRIGGS J.P.
Effect of atrial natriuretic peptides on renal
medullary solute gradients.
Amer. J. Physiol. 1987, 253 : F679-F684
- 69 - DE ARRIBA G., BARRIO V., OLIVERA A, RODRIGUEZ-PUYOL D.,
LOPEZ-NOVOA J.M.
Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin II-
induced contraction of isolated glomeruli and
cultured glomerular mesangial cells of rats : the
role of calcium.
J. Lab. Clin. Med. 1988, 111 : 466-474

70 - DE BOLD A.J.

Heart atria granularity : effects of changes in
water-electrolyte balance.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1979, 161 : 508-511

71 - DE BOLD A.J.

Tissue fractionation studies on the relationship
between an atrial natriuretic factor and specific
atrial granules.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982, 60 : 324-330

72 - DE BOLD A.J.

Atrial natriuretic factor : a hormone produced by the
heart.

Science 1985, 230 : 767-770

73 - DE BOLD A.J., BORENSTEIN H.B., VERESS A.T.,
SONNENBERG H.

A rapid and potent natriuretic response to
intravenous injection of atrial myocardial extract in
rats.

Life Sci. 1981, 28 : 89-94

74 - DE BOLD A.J., SALERNO T.A.

Natriuretic activity of extracts obtained from hearts
of different species and from various rat tissues.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982, 61 : 127-130

- 75 - DE GROOTE P., MILLAIRE A., DALMAS S., VANTYGHEN M.C.,
TISON E., DUCLOUX G.
Le facteur atrial natriurétique dans les épanchements
péricardiques.
Presse Méd. 1990, 19 : 265
- 76 - DE WARDENER H.E., MILLS I.H., CLAPHAM W.F., HAYTER C.J.
Studies on the efferent mechanism of the sodium
diuresis which follows the administration of
intravenous saline in the dog.
Clin sci. 1961, 21 : 249-258
- 77 - DIETZ J.R.
Release of natriuretic factor from rat heart-lung
preparation by atrial distension.
Amer. J. Physiol. 1984, 247 : R1093-R1096
- 78 - DIETZ R., HAASS M., KUBLER W.
Atrial natriuretic factor : its possible role in
hypertension and congestive heart failure.
Amer. J. Hypertens. 1989, 2 : 29S-33S
- 79 - DILLINGHAM M.A., ANDERSON R.J.
Inhibition of vasopressin action by atrial
natriuretic factor.
Science 1986, 231 : 1572-1573

80 - DREXLER H., HIRTH C., STASCH J.P. et coll.

Natriuretic effect of endogenous ANP in chronic heart failure as determined by monoclonal ANP-antibodies. Circulation 1988, 78 (Suppl. II) : 586

81 - DUNN B.R., ICHIKAWA I., PFEFFER J.M., TROY J.L., BRENNER B.M.

Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. Circ. Res. 1986, 59 : 237-246

82 - DUSSAULE J.C., VAHANIAN A., MICHEL P.L., SOULIER I., CEZKALSKI S., ACAR J., ARDAILLOU R.

Plasma atrial natriuretic factor and cyclic GMP in mitral stenosis treated by balloon valvulotomy, effect of atrial fibrillation. Circulation 1988, 78 : 276-285

83 - DZAU V.J., BAXTER J.D., CANTIN M., DE BOLD A., GANTEN D., GROSS K., HUSAIN A., INAGAMI T., MENARD J., POOLE S., ROBERTSON J.I.S., TANG J., YAMAMOTO K.

International Society of Hypertension, The American Heart Association, and the World Health Organization. N. Engl. J. Med. 1987, 316 : 1278-1279

- 84 - DZAU V.J., COLLUCI W.S., HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H.
Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system
to clinical state in congestive heart failure.
Circulation 1981, 63 : 645-651
- 85 - DZAU V.J., PACKER M., LILLY L.S., SWARTZ S.L.,
HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H.
Prostaglandins in severe congestive heart failure :
relation to activation of the renin-angiotensin
system and hyponatremia.
N. Engl. J. Med. 1984, 310 : 347-352
- 86 - EDWARDS B.S., ACKERMANN D.M., LEE M.E., REEDER G.S.,
WOLD L.E., BURNETT J.C.
Identification of atrial natriuretic factor within
ventricular tissue in hamsters and humans with
congestive heart failure.
J. Clin. Invest. 1988, 81 : 82-86
- 87 - EDWARDS B.S., SCHWAB T.R., ZIMMERMAN R.S.,
HEUBLEIN D.M., JIANG N.S., BURNETT J.C.
Cardiovascular, renal, and endocrine response to
atrial natriuretic peptide in angiotensin II mediated
hypertension.
Circ. Res. 1986, 59 : 663-667

- 88 - EDWARDS B.S., ZIMMERMAN R.S., SCHWAB T.R.,
HEUBLEIN D.M., BURNETT J.C.

Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor.

Circ. Res. 1988, 62 : 191-195

- 89 - ELLENBOGEN K.A., ROGERS R., WALSH M., MOHANTY P.K.

Increased circulating atrial natriuretic factor release during induced ventricular tachycardia.

Amer. Heart J. 1988, 116 : 1233-1238

- 90 - EPSTEIN M., LOUTZENHISER R., FRIEDLAND E., ACETO R.M.,
CAMARGO M.J.F., ATLAS S.A.

Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans.

J. Clin. Invest. 1987, 79 : 738-745

- 91 - ESKAY Y.R., ZUKOLOSKA-GRJEC Z., HAAS M., DAVE J.R.,
ZAMIR N.

Circulating atrial natriuretic peptides in conscious rats : regulation of release by multiple factors.

Science 1986, 232 : 636-638

- 92 - ESPINER E.A., NICHOLLS H.G.

Human atrial natriuretic peptide.

Rev. Clin. Endocrinol. 1987, 26 : 637-650

93 - ESPINER E.A., RICHARDS A.M.

Atrial natriuretic peptide : an important factor in sodium and blood pressure regulation.

Lancet 1989, II : 707-710

94 - FARGE D., COUETIL J.P., JEBARA V et coll.

Orthotopic heart transplantation with total excision of the recipient atria : technique and preliminary results.

Eur. Surg. Res. 1990, 22 : 40

95 - FARGE D., PAYEN D.

Facteur natriurétique auriculaire (ANF) : aspects physiologiques et physiopathologiques.

Réanim. Soins Intens. Med. Urg. 1989, 5 : 63-69

96 - FERRARI R., AGNOLETTI G.

Review. Atrial natriuretic peptide : its mechanism of release from the atrium.

Int. J. Cardiol. 1989, 24 : 137-149

97 - FIFER M.A., MOLINA C.R., QUIROZ A.C., GILES T.D.,
HERRMANN H.C., DE SCHEERDER I.R., CLEMENT D.L.,
KUBO S., CODY R.J., COHN J.N., FOWLER M.B.

Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure.

Amer. J. Cardiol. 1990, 65 : 211-215

- 98 - FIRTH J.D., RAINE A.E.G., LEDINGHAM J.G.G.

Low concentrations of ANP cause pressure-dependent natriuresis in the isolated kidney.

Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F391-F396

- 99 - FLUCKINGER J.R., WAEBER B., MATSUEDA G., DELALOYE B., NUSSBERGER J., BRUNNER H.R.

Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats.

Amer. J. Physiol. 1986, 251 : H880-H883

- 100 - FOLLENIUS M., BRANDEBERGER G.

Increase in atrial natriuretic peptide in response to physical exercise.

Eur. J. Appl. Physiol. 1988, 57 : 159-162

- 101 - FRANCH H.A., DIXON R.A.F., BLAINE E.H., SIEGL P.K.S.

Ventricular atrial natriuretic factor in the cardiomyopathic hamster model of congestive heart failure.

Circ. Res. 1988, 62 : 31-36

- 102 - FRANCIS G.S.

Neuroendocrine activity in congestive heart failure.

Amer. J. Cardiol. 1990, 66 : 33D-39D

- 103 - FRANCIS G.S., BENEDICT C., JOHNSTONE D., KIRLIN P.,
NEUBERG G., KUBO S., HOSKINS J., LIANGE C.S., YUSUF S.
Differences in neurohumoral activation in patients
with left ventricular dysfunction (abstract).
J. Amer. Coll. Cardiol. 1989, 13 : 246A
- 104 - FRANCIS G.S., GOLDSMITH S.R., COHN J.N.
Relationship of exercise capacity to resting left
ventricular performance and basal plasma
norepinephrine levels in patients with congestive
heart failure.
Amer. Heart J. 1982, 104 : 725-731
- 105 - FRIED T.A., Mc COY R.N., OSGOOD R.W., STEIN J.H.
Effect of atriopeptin II on determinants of
glomerular filtration rate in the in vitro perfused
dog glomerulus.
Amer. J. Physiol. 1986, 250 : F1119-F1122
- 106 - FROMER M., RAZI M., DUBUC M., BICHET D., SHENAZA M.
Effect of induced ventricular tachycardia on atrial
natriuretic peptide in humans.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1988, 12 : 1395-1399
- 107 - FUJIOKA S., TAMAKI T., FUKUI K., OKAHARA T., ABE Y.
Effects of a synthetic atrial natriuretic polypeptide
on regional blood flow in rats.
Eur. J. Pharmacol. 1985, 109 : 301-304

- 108 - FURGHGOTT R.F., ZAWADZKI J.V.

The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.

Nature 1980, 288 : 373-376

- 109 - FYHRQUIST F., TIKKANEN I.

Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure.

Amer. J. Cardiol. 1988, 62 : 20A-24A

- 110 - GAILLARD C.A., KOOMANS H.A., RABELINK T.J., BRAAM B.,
BOER P., MEES E.J.D.

Enhanced natriuretic effect of atrial natriuretic factor during mineralocorticoid escape in humans.

Hypertension 1988, 12 : 450-456

- 111 - GALEN F.X., LOUISY F., HABRIOUX G., LARTIGUE M.,
GUEZENNEC C.Y.

Influence de la redistribution des volumes liquidiens sur le facteur natriurétique auriculaire.

Pathol. Biol. 1988, 36 : 983-987

- 112 - GANTEN D., PAUL M., LANG R.E.

The role of neuropeptides in cardiovascular regulation.

Cardiovasc. Drugs Ther. 1991, 5 : 119-130

- 113 - GARCIA R., CANTIN M., THIBAUT G., GENEST J.
Relationship of specific granules to the natriuretic
and diuretic activity of rat atria.
Experientia 1982, 38 : 1071-1073
- 114 - GARCIA R., THIBAUT G., CANTIN M., GENEST J.
Effect of a purified atrial natriuretic factor on rat
and rabbit vascular strips and vascular beds.
Amer. J. Physiol. 1984, 247 : R34-R39
- 115 - GARCIA R., THIBAUT G., CANTIN M.
Correlation between cardiac hypertrophy and plasma
levels of atrial natriuretic factor in non-
spontaneous models of hypertension in the rat.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1987, 145 : 532-541
- 116 - GAUER O.H., HENRY J.P., SIEKER H.O.
Cardiac receptors and fluid volume control.
Prog. Cardiovasc. Dis. 1961, 4 : 1-26
- 117 - GENEST J.
The atrial natriuretic factor.
Br. Heart J. 1986, 56 : 302-316
- 118 - GENEST J.
The atrial natriuretic factor in hypertension.
Mayo Clin. Proc. 1988, 63 : 514-516

- 119 - GERZER R., HEIM J.M., SCHUTTE B., WEIL J.
Cellular mechanisms of action of atrial natriuretic factor.
Klin. Wochenschr. 1987, 65 (Suppl. VIII) : 109-114
- 120 - GERZER R., WITZGALL H., TREMBLAY J., GUTKOWSKA J.,
HAMET J.
Rapid increase in plasma and urine CGMP after bolus injection of atrial natriuretic factor in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1985, 61 : 1217-1219
- 121 - GOETZ K.L.
Physiology and pathophysiology of atrial peptides.
Amer. J. Physiol. 1988, 254 : E1-E15
- 122 - GOETZ K.L.
Evidence that atriopeptin is not a physiological regulator of sodium excretion.
Hypertension 1990, 15 : 9-19
- 123 - GOETZ K.L., WANG B.C., BIE P., LEADLEY R.J., GEER P.G.
Natriuresis during atrial distension and a concurrent decline in plasma atriopeptin.
Amer. J. Physiol. 1988, 255 : R259-R267
- 124 - GOODMAN and GILMAN
The pharmacological basis of therapeutics.
4ème édition, p. 128

- 125 - GOTTLIEB S.S., KUKIN M.L., AHERN D., PACKER M.
Prognostic importance of atrial natriuretic peptide
in patients with chronic heart failure.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1989, 13 : 1534-1539
- 126 - GRANGER J.P., BLAINE E.H., STACY D.L., LA ROCK M.J.
Effects of long-term increases in plasma ANP on
angiotensin II-induced hypertension.
Amer. J. Physiol. 1990, 258 : H1427-H1431
- 127 - GRANGER J.P., BURNETT J.C., ROMERO J.C.,
OPGENORTH T.J., SALAZAR J., JOYCE M.
Elevated levels of atrial natriuretic peptide during
aldosterone escape.
Amer. J. Physiol. 1987, 252 : R878-R882
- 128 - GRANGER J.P., OPGENORTH T.J., SALAZAR J., ROMERO J.C.,
BURNETT J.C.
Long-term hypotensive and renal effects of atrial
natriuretic peptide.
Hypertension 1986, 8 (Suppl. II) : II-112-II-116
- 129 - GRANGER J.P., SOLHAUG M.J., SCOTT J.W.
Interaction of angiotensin II and physiological
levels of ANF in control of sodium excretion in dogs.
FASEB J. (abstract) 1989, 1 : A697

- 130 - GREENWALD J.E., SAKATA M., MICHENER M.L., SIDES S.D.,
NEEDLEMAN P.

Is atriopeptin a physiological or pathophysiological
substance ? Studies in auto-immune rats.

J. Clin. Invest. 1988, 81 : 1036-1041

- 131 - GROS C., SOUQUE A., SCHWARTZ J.C., DUCHIER J.,
COURNOT A., BAUMER P., LECOMTE J.M.

Protection of atrial natriuretic factor against
degradation : diuretic and natriuretic responses
after in vivo inhibition of enkephalinase (EC
1.4.24.11) by acetorphan.

Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86 : 7580-7584

- 132 - GUNNING M.E., BALLERMANN B.J., SILVA P., BRENNER B.M.,
ZEIDEL M.L.

Characterization of ANP receptors in rabbits inner
medullary collecting duct cells.

Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F324-F330

- 133 - GUTKOWSKA J., BONAN R., ROY D.

Atrial natriuretic factor in human plasma.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1986, 139 : 287-295

- 134 - GUTKOWSKA J., NEMER M., SOLE M.J., DROUIN J., SIROIS P.

Lung is an important source of atrial natriuretic
factor in experimental cardiomyopathy.

J. Clin. Invest. 1989, 83 : 1500-1504

- 135 - GUTKOWSKA J., RACZ K., GARCIA R., THIBAUT G.,
KUCHEL O., GENEST J., CANTIN M.
The morphine effect on plasma ANF.
Eur. J. Pharmacol. 1986, 131 : 91-94
- 136 - GUTKOWSKA J., THIBAUT G., JANUSZEWICZ P., CANTIN M.,
GENEST J.
Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984, 122 : 593-601
- 137 - GUTKOWSKA J., THIBAUT G., MILNE R.W., JANUSZEWICZ P.,
SHILLER P.W., CANTIN M., GENEST J.
Radioimmunoassay of atrial natriuretic factor (ANF)
in rat atria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1984, 176 : 105-108
- 138 - GUYTON A.C., COLEMAN T.G., COWLEY A.W., SCHEEL K.W.,
MANNING R.D., NORMAN R.A.
Arterial pressure regulation : overriding dominance
of the kidney in long-term regulation and in
hypertension.
Amer. J. Med. 1972, 52 : 584-594
- 139 - HAAK T., JUNGMANN E., SCHOFFLING K.
24-hour variation in atrial natriuretic peptide.
Lancet 1990, I : 167-168

- 140 - HALL J.E., GUYTON A.C., COLEMAN T.G., MIZELLE H.L.,
WOODS L.L.
Regulation of arterial pressure : role of pressure
natriuresis and diuresis.
Fed. Proc. 1986, 45 : 2897-2903
- 141 - HAMMOND T.G., YUSUFI A.N.K., KNOX F.G., DOUSA T.P.
Administration of atrial natriuretic factor inhibits
sodium-coupled transport in proximal tubules.
J. Clin. Invest. 1985, 75 : 1983-1989
- 142 - HARRIS P.J., NAVAR L.G.
Tubular transport responses to angiotensin.
Amer. J. Physiol. 1985, 248 : F621-F630
- 143 - HARRIS P.J., THOMAS D., MORGAN T.O.
Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-
stimulated proximal tubular sodium and water
reabsorption.
Nature 1987, 326 : 697-698
- 144 - HARRISON-BERNARD L.M., VARI R.C., HOLLEMAN W.H.,
TRIPPODO N.C., BARBEE R.W.
Chronic vs acute hemodynamic effects of atrial
natriuretic factor in conscious rats.
Amer. J. Physiol. 1991, 260 : R247-R254

145 - HARTTER E.

Radioimmunoassay of ANP in human plasma.

Clin. Chem. 1986, 32 : 441-445

146 - HARTTER E., WEISSEL M., STUMMVOLL H.K., WOLOSZCZUK W.,
PUNZEN-GRUBER C., LUDVIK B.

Atrial natriuretic peptide concentrations in blood
from right atrium in patient with severe right heart
failure.

Lancet 1985, II : 93-94

147 - HASSID A.

Atriopeptin II decreases cytosolic free Ca in
cultured vascular smooth muscle cells.

Amer. J. Physiol. 1986, 251 : C681-C686

148 - HATT P.Y.

Cellular changes and damage in mechanically
overloaded hearts (pp 325-333)

In : Recent advances in studies on cardiac structure
and metabolism. A Fleckenstein, G. Rona. Baltimore,
University Park Press, 1975

149 - HAUG C.E., SHAPIRO J.I., COSBI R.L., CHAN L., WEIL R.

Atrial natriuretic factor levels are elevated in rats
bearing rejecting heart-lung allografts.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1987, 146 : 625-629

150 - HENRY J.P., GAUER O.H., REEVES J.L.

Evidence of the atrial location of receptors
influencing urine flow.

Circ. Res. 1956, 4 : 85-90

151 - HIRATA Y., ISCHII M., MATSUOKA H., SUGIMOTO T.,
IIZUKA M., UCHIDA Y., SERIZAWA T., SATO H.,
KOHMOTO O., MOCHIZUKI T., SUGIMOTO T., MIYATA A.,
KANGAWA K., MATSUO H;

Plasma concentrations of alpha-human atrial
natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients
with heart disease.

Amer. Heart J. 1987, 113 : 1463-1469

152 - HIRATA Y., ISCHII M., SUGIMOTO T., MATSUOKA H.,
KANGAWA K., MATSUO H.

The effects of human atrial 28-amino acid peptide on
systemic and renal hemodynamics in anesthetized rats.

Circ. Res. 1985, 57 : 634-639

153 - HIRATA Y., SERIZAWA T., KOHMOTO O., SUGIMOTO T.,
MATSUOKA H., LIZUKA M., ISHII M., SUGIMOTO T.,
MIYATA A., KANGAWA K., MATSUO H.

Estimation of the secretion rate of atrial
natriuretic peptide from the coronary sinus in
coronary artery disease.

Amer. J. Cardiol. 1988, 62 : 56-58

- 154 - HIRSCH A.T., DZAU V.J., CREAGER M.A.
Baroreceptor function in congestive heart failure :
effect on neurohumoral activation and regional
vascular resistance.
Circulation 1987, 75 (Suppl. IV) : IV-36-IV-48
- 155 - HOLLISTER A.S., TANAKA I., IMADA T., ONROT J.,
BIAGGIONI I., ROBERTSON D., INAGAMI T.
Sodium loading and posture modulate human atrial
natriuretic factor plasma levels.
Hypertension 1986, 8 (Suppl. II) : II-106-II-111
- 156 - HOLTZ J., SOMMER O., BASSENGE E.
Inhibition of sympathoadrenal activity by atrial
natriuretic factors in dogs.
Hypertension 1987, 9 : 350-354
- 157 - HORKY K., GUTKOWSKA J., GARCIA R., THIBAUT G.,
GENEST J., CANTIN M.
Effect of different anesthetics on immunoreactive
atrial natriuretic factor concentrations in rat
plasma.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1985, 129 : 651-657
- 158 - HUANG C.L., IVES H.E., COGAN M.G.
In vivo evidence that cGMP serves as the second
messenger for atrial natriuretic factor.
Proc. Natl. Acad. Sci. 1986, 83 : 8015-8018

- 159 - HUGUES A., THOM S., GOLDBERG P., MARTIN G., SEVER P.
Direct effect of alpha-human atrial natriuretic
peptide on human vasculature in vivo and in vitro.
Clin. Sci. 1988, 74 : 207-211
- 160 - HUMPHREYS M.H., LIN S.Y.
Peptide hormones and the regulation of sodium
excretion.
Hypertension 1988, 11 : 397-410
- 161 - IGNARRO L.J
Biological actions and properties of endothelium-
derived nitric oxide formed and released from artery
and vein.
Circ. Res. 1989, 65 : 1-21
- 162 - INDOLFI C., PISCIONE F., VOLPE M., FOCACCIO A.,
LEMBO G., TRIMARCO B., CONDORELLI M., CHIARIELLO M.
Cardiac effects of atrial natriuretic peptide in
subjects with normal left ventricular function.
Amer. J. Cardiol. 1989, 63 : 353-357
- 163 - JAMIESON J.D., PALADE G.E.
Specific granules in atrial muscle cells.
J. Cell. Biol. 1964, 23 : 151-172

- 164 - JAMISON R.L., SONNENBERG H., STEIN J.H.
Questions and replies : role of the collecting tubule
in fluid, sodium and potassium balance.
Amer. J. Physiol. 1979, 237 : F247-F261
- 165 - JANSSEN W.M.T., DE JONG P.E., VAN DER HEM G.K.,
DE ZEEUW D.
Effect of human atrial natriuretic peptide on blood
pressure after sodium depletion in essential
hypertension.
Br. Med. J. 1986, 293 : 351-353
- 166 - JIN H., YANG R.H., CHEN Y.F., JACKSON R.M., OPARIL S.
Atrial natriuretic factor attenuates the development
of pulmonary hypertension in rats adapted to chronic
hypoxia.
J. Clin. Invest. 1990, 85 : 115-120
- 167 - KAHN J.C., PATEY M., DUBOIS-RANDE J.L., MERLET P.,
CASTAIGNE A., LIM-ALEXANDRE C., LECOMTE J.M.,
DUBOC C., GROS C., SCHWARTZ J.C.
Effect of sinorphan on plasma atrial natriuretic
factor in congestive heart failure.
Lancet 1990, I : 118-119

- 168 - KANEKO K., OKADA K., ISHIKAWA S.E., KUZUKA T.,
SAITO T.
Role of atrial natriuretic peptide in natriuresis in
volume -expanded rats.
Amer. J. Physiol. 1987, 253 : R877-R882
- 169 - KANGAWA K., MATSUO H.
Purification and complete amino-acid sequence of
alpha-human atrial natriuretic peptide.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984, 118 : 131-139
- 170 - KATOH Y., KUROSAWA T., TAKEDA S., KUROSAWA S.,
SAKAMOTOM H., MARUMO F., KIWADA R.
Atrial natriuretic peptide levels in treated
congestive heart failure.
Lancet 1986, I : 851
- 171 - KELLER N., LARSEN J., SYKULSKI R., STORM T.,
THAMSBORG G.
Atrial natriuretic factor during exercise in patients
with congestive heart failure.
Acta Endocrinol. 1988, 118 : 168-172

- 172 - KELLER N., SYKULSKI R., THAMSBORG G., STORM T.,
LARSEN J.
Changes in atrial natriuretic factor during preload
reduction with nitroglycerin in patients with
congestive heart failure.
Clin. Physiol. 1988, 8 : 57-64
- 173 - KISCH B.
Electron microscopy of the atrium of the heart. I -
Guinea Pig. Exp. Med. Surg. 1956, 114 : 99-112
- 174 - KLEINERT H.D., MAACK T., ATLAS S.A., JANUSZEWICZ A.,
SEALEY J.E., LARAGH J.H.
Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-,
norepinephrine-, and postassium-induced vascular
contractility.
Hypertension 1984, 6 (Suppl. I) : I-143-I-147
- 175 - KOEPKE J.P., DIBONA G.F.
Blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in
chronic sodium-restraining disorders.
Amer. J. Physiol. 1987, 252 : F865-F871
- 176 - KOHNO M., CLEGG K.B., SAMBHI M.P.
Effects of volume change on circulating
immunoreactive atrial natriuretic factor in rats.
Hypertension 1987, 10 : 171-175

- 177 - KOMAJDA M., CARAYON A., NGUYEN J.P., MAISTRE G.,
DROBINSKI G., LEGRAND S., LANDAULT C., LEGRAND J.C.,
GROSGOGEAT Y.

Facteur atrial-natriurétique, catécholamines et
système rénine-angiotensine dans l'insuffisance
cardiaque. Relation avec les paramètres
hémodynamiques.

Arch. Mal. Coeur 1988, 81 : 845-853

- 178 - KUNAU R.T., LAMEIRE N.H.

The effect of an increase in renal perfusion pressure
on sodium transport in the rat kidney.

Circ. Res. 1976, 39 : 689-695

- 179 - LACHANCE D., GARCIA R.

Atrial natriuretic factor release by angiotensin II
in the conscious rats.

Hypertension 1988, 11 : 502-508

- 180 - LAMEIJER L.D.F., SOGHIKIAN K., DE GRAEFF J.

The effect of angiotensin on renal sodium excretion :
studies in normal dogs and in dogs with experimental
renal artery stenosis.

Clin. Sci. 1966, 30 : 529-541

- 181 - LANG R.E., DIETZ R., MERKEL A., UNGER T., RUSKOAHO H.,
GANTEN D.

Plasma atrial natriuretic peptide values in cardiac
disease.

J. Hypertension 1986, 4 (suppl. 2) : S119-S123

- 182 - LANG R.E., THOLKEN H., GANTEN D., LUFT F.C.,
RUSKOAHO H., UNGER T.

Atrial natriuretic factor : a circulating hormone
stimulated by volume loading.

Nature 1985, 314 : 264-266

- 183 - LAPPE R.W., TODT J.A., WENDT R.L.

Hemodynamic effects of infusion versus bolus
administration of atrial natriuretic factor.

Hypertension 1986, 8 : 866-873

- 184 - LARAGH J.H.

Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone
axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis.

N. Engl. J. Med. 1985, 313 : 1330-1340

- 185 - LAROCHELLE P., CUSSON J.R., GUTKOWSKA J.,
SCHIFFRIN E.L., HAMET P., KUCHEL O., GENEST J.,
CANTIN M.

Plasma atrial natriuretic factor concentrations in
essential and renovascular hypertension.

Br. Med. J. 1987, 294 : 1249-1252

186 - LECKIE B.

Atrial natriuretic peptide : how the heart rules the kidneys.

Nature 1987, 326 : 644-645

187 - LEE W.H., PACKER M.

Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure

Circulation 1986, 2 : 257-267

188 - LEINONEN H., NAVERI H., TIKKANEN I., SOVIJARVI A., FYHRQUIST F.

Basal and exercise plasma levels of atrial natriuretic factor in congestive heart failure.

Amer. Heart J. 1988, 116 : 209-211

189 - LESPAGNOL A.

Chimie des médicaments.

Tome I, 1979, p. 125

190 - LEVENS N.R., PEACH M.J., CAREY R.M.

Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function.

Circ. Res. 1981, 48 : 157-167

191 - LIU F.Y., COGAN M.G.

Atrial natriuretic factor does not inhibit basal or angiotensin II-stimulated proximal transport.

Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F434-F437

192 - LOUISY F., GUEZENNEC C.Y., LARTIGUE M., ALDIGIER J.C.,
GALEN F.X.

Influence of endogenous opioids on atrial natriuretic factor release during exercise in man.

Eur. J. Appl. Physiol. 1989, 59 : 34-38

193 - LUMB W.V.

Small animal anesthesia.

1963, p. 200

194 - MAACK T., CAMARGO M.J.F., KLEINERT H.D., LARAGH J.H.,
ATLAS S.A.

Atrial natriuretic factor : structure and functional properties.

Kidney Int. 1985, 27 : 607-615

195 - MAACK T., MARION D.N., CAMARGO M.J.F., KLEINERT H.D.,
LARAGH J.H., VAUGHAN E.D., ATLAS S.A.

Effects of auriculin (Atrial Natriuretic Factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs.

Amer. J. Med. 1984, 77 : 1069-1075

- 196 - MAACK T., SUZUKI M., ALMEIDA F.A., NUSSENZVEIG D.,
SCARBOROUGH R.M., Mc ENROE G.A., LEWICKI J.A.
Physiological role of silent receptors of atrial
natriuretic factor.
Science 1987, 238 : 675-678
- 197 - MACKAY I.G., NATH K., CUMMING A.D., MUIR A.L.,
WATSON M.L.
Haemodynamic and endocrine responses of the kidney to
furosemide in mild essential hypertension.
Clin. Sci. 1985, 68 : 159-164
- 198 - MAISEL A.S., SCOTT N.A., MOTULSKY H.J., MICHEL M.C.,
BOUBLIK J.H., RIVIER J.E., ZIEGLER M., ALLEN R.S.,
BROWN M.R.
Elevation of plasma neuropeptide Y levels in
congestive heart failure.
Amer J. Med. 1989, 86 : 43-48
- 199 - MALVIN R.L., VANDER A.J.
Effects of angiotensin infusion on renal function in
the unanesthetized rat.
Amer. J. Physiol. 1967, 213 : 1205-1208

- 200 - MANCINI G.B.J., Mc GILLEM M.J., BATES E.R.,
WEBER A.B., DEBOE S.F., GREKIN R.J.
Hormonal responses to cardiac tamponade : inhibition
of release of atrial natriuretic factor despite
elevation of atrial pressures.
Circulation 1987, 76 : 884-890
- 201 - MANNING P.T., SCHWARTZ D., KATSUBE N.C.,
HOLMBERG S.W., NEEDLEMAN P.
Vasopressin-stimulated release of atriopeptin :
endocrine antagonists in fluid homeostasis.
Science 1985, 229 : 395-397
- 202 - MANTERO F., ROCCO S., PERTILE F., CARPENE G.,
FALLO F., MENEGUS A.
Alpha-R-ANP injection in normals, low renin
hypertension and primary aldosteronism.
J. Steroid. Biochem. 1987, 27 : 935-940
- 203 - MARIE J.P., GUILLEMOT H., HATT P.Y.
Le degré de granulation des cardiocytes
auriculaires : étude planimétrique au cours de
différents apports d'eau et de sodium chez le rat.
Pathol. Biol. (Paris) 1976, 24 : 549-554

- 204 - MARIN-GREZ M., FLEMING J.T., STEINHAUSEN M.
Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular
vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction
in rat kidney.
Nature 1986, 324 : 473-477
- 205 - MATSUBARA H., NISHIKAWA M., UMEDA Y., TANIGUCHI T.,
IWASAKA T., KURIMOTO T., YAMANE Y., INADA M.
The role of atrial pressure in secreting atrial
natriuretic polypeptides.
Amer. Heart J. 1987, 113 : 1457-1463
- 206 - Mc MURRAY J., SEIDELIN P.H., STRUTHERS A.D.
Evidence for a proximal and distal nephron action of
atrial natriuretic factor in man.
Nephron 1989, 51 : 39-43
- 207 - Mc MURRAY J., STRUTHERS A.D.
Effects of angiotensin II and atrial natriuretic
peptide alone and in combinason on urinary water and
electrolyte excretion in man.
Clin. Sci 1988, 74 : 419-425
- 208 - MEBAZAA A., MAISTRE G., PAYEN D.
Direct effect of tachycardia on release of ANF in
man.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1990, 15 : 17A

209 - MEBAZAA A., PAYEN D.

Le facteur atrial natriurétique. Revue générale.
Ann. Franç. Anesth. Réanim. 1990, 9 : 153-168

210 - MEBAZAA A., PAYEN D.

Le facteur atrial natriurétique chez l'homme.
Ann. Franç. Anesth. Réanim. 1991, 10 : 179-190

211 - MEIKLE A.D.S., KAUFMAN S.

Stretch-induced reduction in atrial content of
natriuretic factor is locally mediated.
Amer. J. Physiol. 1988, 254 : R284-R288

212 - MENDEZ R.E., DUNN B.R., TROY J.L., BRENNER B.M.

Modulation of the natriuretic response to atrial
natriuretic peptide by alterations in peritubular
Starling forces in the rat.
Circ. Res. 1986, 59 : 605-611

213 - MERCADIER J.J., MICHEL J.B.

Modifications hormonales dans l'hypertrophie et
l'insuffisance cardiaques.
B. Swynghedaw éditeur, p. 523-562, Editions INSERM,
John Libbey Eurotext, London-Paris, 1990

- 214 - MERCADIER J.J., SAMUEL J.L., MICHEL J.B.,
ZONGAZO M.A., DE LA BASTIE D., LOMPRES A.M.,
WISNEWSKY C., RAPPAPORT L., LEVY B., SCHWARTZ K.
Atrial natriuretic factor gene expression in rat
ventricle during experimental hypertension.
Amer. J. Physiol. 1989, 257 : H979-H987
- 215 - MERCADIER J.J., ZONGAZO M.A., WISNEWSKY C.,
BUTLER-BROWN G., GROS D., CARAYON A., SCHWARTZ K.
Atrial natriuretic factor messenger ribonucleic acid
and peptide in the human during ontogenic
development.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 159 : 777-782
- 216 - MEYER-LEHNERT H., CAMELO C., TSAI P., SCHRIER R.W.
Interaction of atriopeptin III and vasopressin on
calcium kinetics and contraction of aortic smooth
muscle cells.
J. Clin. Invest. 1988, 82 : 1407-1414
- 217 - MISONO K., FUKUMI H., GRAMMER R.T., INAGAMI T.
Rat atrial natriuretic factor : complete amino acid
sequence and disulfide linkage essential for
biological activity.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984, 119 : 524-529

- 218 - MOLINA C.R., FOWLER M.B., Mc CRORY S., PETERSON C.,
MYERS B.D., SCHROEDER J.S., MURAD F.
Hemodynamic, renal and endocrine effects of atrial
natriuretic peptide infusion in severe heart failure.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1988, 12 : 175-186
- 219 - MURAD F.
Cyclic granoline monophosphate as a mediator of
vasodilation.
J. Clin. Invest. 1986, 78 : 1-5
- 220 - MURRAY R.D., ITOH S., INAGAMI T., MISONO K., SETO S.,
SCICLI A.G., CARRETERO O.A.
Effects of synthetic atrial natriuretic factor in the
isolated perfused rat kidney.
Amer. J. Physiol. 1985, 249 : F603-F609
- 221 - NAKAMURA N., TAKESHITA A., NORAYASHI H., HIGASHI H.,
SASAKI T., IMAIZUMI T.
Adaptation in release of atrial natriuretic peptide
(ANP) during atrial stretch.
Circulation 1986, 74 (Suppl. II) : 463 (abstract)
- 222 - NAKAOKA H., IMATAKA K., AMANO M., FUJII J.
Plasma levels of atrial natriuretic factor in
patients with congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 1985, 313 : 892-893

- 223 - NAVAR L.G., PAUL R.V., CARMINES P.K., CHOU C.L.,
MARSH D.J.
Intrarenal mechanisms mediating pressure
natriuresis : role of angiotensin and prostaglandins.
Fed. Proc. 1986, 45 : 2885-2891
- 224 - NEEDLEMAN P., ADAMS S.P., COLE B.R., CURRIE M.G.,
GELLER D.M., MICHENER M.L., SAPER C.B., SCHWARTZ D.,
STANDAERT D.G.
Atriopeptins as cardiac hormones.
Hypertension 1985, 7 : 469-482
- 225 - NEEDLEMAN P., BLAINE E.H., GREENWALD J.E.,
MICHENER M.L., SAPER C.B., STOCKMANN P.T.,
TOLUNAY H.E.
The biochemical pharmacology of atrial peptides.
Annu. Rev. Pharm. Tox. 1989, 29 : 23-54
- 226 - NEMER M., LAVIGNE J.P., DROWIN J., THIBAUT G.,
GANNON M., ANTAKLY T.
Expression of atrial natriuretic factor gene in heart
ventricular tissue.
Peptides 1986, 7 : 1147-1152

- 227 - NICKLAS J.M., DICARLO L.A., KOLLER P.T., MORADY F.,
DILTZ E.A., SHENKER Y., GREKIN R.J.
Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic
factor increase during supraventricular tachycardia.
Amer. Heart J. 1986, 112 : 923-928
- 228 - NORTHRIDGE D.B., ALABASTER C.T., CONNELL J.M.,
DILLY S.G., LEVER A.F., JARDINE A.G., BARCLAY P.L.,
DARGIE H.J., FINDLAY I.N., SAMUELS G.M.R.
Effects of UK 69578 : a novel atriopeptidase
inhibitor.
Lancet 1989, II : 591-593
- 229 - NORTHRIDGE D.B., FINDLEY I.N., JARDINE A., DILLY S.G.,
DARGIS H.G.
Acute effects of atriopeptidase inhibition on plasma
atrial natriuretic factor in chronic heart failure.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1989, 13 : 76A (abstract)
- 230 - OGAWA K., ITO T., HASHIMOTO H., SATAKE T.
Plasma level of atrial natriuretic peptide in
congestive heart failure : correlation with
hemodynamic indices.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1987, 9 : 32A (abstract)

- 231 - OHASHI M., FUJIO N., NAWATA H., KATO K.I.,
IBAYASHI H., KANGAWA K., MATSUO H.
High plasma concentrations of human atrial
natriuretic polypeptide in aged men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64 : 81-85
- 232 - OHMAN K.P., HOFFMAN A., KEISER H.R.
Endothelin-induced vasoconstriction and release of
atrial natriuretic peptides in the rats.
Acta Physiol. Scand. 1990, 138 : 549-556
- 233 - OLSEN M.E., HALL J.E., MONTANI J., GUYTON A.L.,
LANGFORD H.G., CORNELL J.E.
Mechanisms of angiotensin II natriuresis and
antinatriuresis.
Amer. J. Physiol. 1985, 249 : F299-F307
- 234 - OPGENORTH T.J., BURNETT J.C., GRANGER J.P.,
SCRIVEN T.A.
Effects of atrial natriuretic peptide on renin
secretion in non filtering kidney.
Amer. J. Physiol. 1986, 250 : F798-F801
- 235 - OSHIMA T., CURRIE M.G., GELLER D.M., NEEDLEMAN P.
An atrial peptide is a potent renal vasodilator
substance.
Circ. Res. 1984, 54 : 612-616

236 - PACKER M., LE JEMTEL T.H.

Physiologic and pharmacologic determinants of vasodilator response : a conceptual framework for rational drug therapy for chronic heart failure. Prog. Cardiovasc. Dis. 1982, 24 : 175

237 - PARCKER M., LEE W.H., KESSLER P.D., GOTTLIEB S.S., BERNSTEIN J.L., KUKIN M.L.

Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1987, 75 : IV-80-IV-92

238 - PALMER R.M.J., ASHTON D.S., MONCADA S.

Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988, 333 :664-666

239 - PALMER R.M.J., FERRIGE A.G., MONCADA S.

Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987, 327 : 524-526

240 - PATTERSON J.A., NAUGHTON I., DIETRAS R.J., GUNNAR R.M.

Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac diseases. Amer. J. Cardiol. 1972, 30 : 757-762

- 241 - PAUL R.V., KIRK K.A., NAVAR L.G.
Renal autoregulation and pressure natriuresis during ANF-induced diuresis.
Amer.J. Physiol. 1987, 253 : F424-F431
- 242 - PAYEN D.
PEEP antidiuresis : an alternative hypothesis.
Anesthesiology 1987, 67 : 608-609
- 243 - PETTERSON A., RICKSTEN S.E., HEDNER J., HEDNER T.,
Differential haemodynamic effects of atrial natriuretic peptide (ANP) in normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Acta Physiol. Scand. 1988, 134 : 247-251
- 244 - PETZL D.H., HARTTER E., OSTERODE W., BOHM H.,
WOLOSZCZUK W.
Atrial natriuretic peptide release due to physical exercise in healthy persons and in cardiac patients.
Klin Wochenschr. 1987, 87 : 194-196
- 245 - POLLOCK D.M., ARENDSHORST W.J.
Effect of atrial natriuretic factor on renal hemodynamics in the rat.
Amer. J. Physiol. 1986, 251 : F795-F801

- 246 - RAINE A.E.G., PHIL D., ERNE P., BURGISSER E.,
MULLER F.B., BOLLI P., BURKART F., BUHLER F.R.
Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in
patients with congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 1986, 315 : 533-537
- 247 - RAKUGI H., OGIHARA T., NAKAMARU M., SAITO H.,
SHIMA J., SAKAGUCHI K., KUMAHARA Y.
Role of angiotensin II in the renal response to
atrial natriuretic peptide in normal subjects.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989, 13 (Suppl. 6) : S55-
S58
- 248 - REDFIELD M.M., EDWARDS B.S., HEUBLEIN D.M.,
BURNETT J.C.
Restoration of renal response to atrial natriuretic
factor in experimental low-output heart failure.
Amer. J. Physiol. 1989, 257 : R917-R923
- 249 - RICHARDS A.M., CLEALAND J.G.F., TONOLO G.,
Mc INTYRE G.D., LECKIE B.J., DARGIE H.J., BALL S.G.,
ROBERTSON J.I.S.
Plasma alpha-natriuretic peptide in cardiac
impairment.
Br. Med. J. 1986, 293 : 409-412

- 250 - RICHARDS A.M., IKRAM H., YANDLE T.G., NICHOLLS M.G.,
WEBSTER M.W.I., ESPINER E.A.

Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human
alpha atrial natriuretic peptide in healthy
volunteers.

Lancet 1985, I : 545-548

- 251 - RICHARDS A.M., NICHOLLS M.G., ESPINER E.A., IKRAM H.,
YANDLE T.G., JOYCE S.L., CULLENS M.M.

Effects of alpha-human atrial natriuretic peptide in
essential hypertension.

Hypertension 1985, 7 : 812-817

- 252 - RICHARDS A.M., Mc DONALD D., FITZPATRICK M.A.,
NICHOLLS M.G., ESPINER E.A., IKRAM H., JANS S.,
GRANT S., YANDLE T.

Atrial natriuretic hormone has biological effects in
man at physiological plasma concentrations.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, 67 : 1134-1139

- 253 - RICHARDS A.M., TONOLO G., MONTORSI P., FINLAYSON J.,
FRASER R., INGLIS G., TOWRIE A., MORTON J.J.

Low dose infusions of 26- and 28-amino acid human
atrial natriuretic peptides in normal man.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, 66 : 465-472

- 254 - RIEGGER G.A.J., KROMER E.P., KOCHSIEK K.
Human atrial natriuretic peptide : plasma levels,
hemodynamic, hormonal and renal effects in patients
with severe congestive heart failure.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986, 8 : 1107-1112
- 255 - RODEHEFFER R.J., TANAKA I., IMIDA T., HOLLISTER A.S.,
ROBERTSON D., INAGAMI T.
Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic
factor into the human central circulation.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1986, 8 : 18-26
- 256 - ROY D.R.
Effect of synthetic ANP on renal and loop of Henle
functions in the young rat.
Amer. J. Physiol. 1986, 251 : F220-F225
- 257 - SAGNELLA G.A., MARKANDU N.D., BUCKLEY M.G.,
SINGER D.R.J., SUGDEN A.L., SHORE A.C., Mc GREGOR G.A.
Plasma atrial natriuretic peptide in essential
hypertension : effects of changes in dietary sodium.
Br. Med. J. 1987, 295 : 417-418

- 258 - SAGNELLA G.A., SHORE A.C., MARKANDU N.D.,
Mc GREGOR G.A.
Effects of changes in dietary sodium intake and
saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic
peptide in human plasma.
Lancet 1985, II : 1208-1210
- 259 - SAGNELLA G.A., SHORE A.C., MARKANDU N.D.,
Mc GREGOR G.A.
Raised circulating levels of atrial natriuretic
peptides in essential hypertension.
Lancet 1986, I : 179-181
- 260 - SAITO Y., NAKAO K., ARAI H., NISHIMURA K., OKUMURA K.,
OBATA K., TAKEMURA G., FUJIWARA H., SUGAWARA A.,
YAMADA T., ITOH H., MUKOYAMA M., HOSOKA K., KAWAI C.,
BAN T., YASUE H., IMURA H.
Augmented expression of atrial natriuretic
polypeptide gene in ventricle of human failing heart.
J. Clin. Invest. 1989, 83 : 298-305
- 261 - SAITO Y., NAKAO K., HIROSHI A., SUGAWARA A., MORII N.,
YAMADA T., ITOH H., SHIONO S., MUKOYAMA M., OBATA K.
YASUE H., OHKUBO H., NAKANISHI S., IMURA H.
Atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human
ventricle : increased gene expression of ANP in
dilated cardiomyopathy.
Biochem. Biophys. Res. Commun 1987, 148 : 211-214

- 262 - SAITO Y., NAKAO K., NISHIMURA K., SUGAWARA A.,
OKUMURA K., OBATA K., SONODA R., BAN T., YASUE H.,
IMURA H.
Clinical application of atrial natriuretic
polypeptide in patients with congestive heart
failure : beneficial effects on left ventricular
function.
Circulation 1987, 76 : 115-124
- 263 - SAKURAI H., NARUSE M., NARUSE K., OBANA K.,
HIGASHIDA T., KURIMOTO F., DEMURA H., INAGAMI T.,
SHIZUME K.
Postural suppression of plasma atrial natriuretic
polypeptide concentrations in man.
Clin. Endocrinol. 1987, 26 : 173-178
- 264 - SALAZAR F.J., GRANGER J.P., FIKSEN-OLSEN M.J.,
BENTLEY M.D., ROMERO J.C.
Possible modulatory role of angiotensin II on atrial
peptide-induced natruresis.
Amer. J. Physiol. 1987, 253 : F880-F883
- 265 - SCHIFFRIN E.L., GUTKOWSKA J., KUCHEL O., CANTIN M.,
GENEST J.
Plasma concentration of atrial natriuretic factor in
a patient with proxymal atrial tachycardia.
N. Engl. J. Med. 1985, 312 : 1197

- 266 - SCHIFFRIN E.L., TAILLEFER R.
Correlation of left ventricular ejection fraction and plasma atrial natriuretic peptide in congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 1986, 315 : 765-766
- 267 - SCHMITT H.
Eléments de pharmacologie.
7ème édition, 1980, p. 295
- 268 - SCHNERMANN J., BRIGGS J.P., WEBER P.C.
Tubuloglomerular feedback, prostaglandins and angiotensin in the autoregulation of glomerular filtration rate.
Kidney Int. 1984, 25 : 53-64
- 269 - SCHNERMANN J., MARIN-GREZ M., BRIGGS J.P.
Filtration pressure response to infusion of atrial natriuretic peptides.
Pflügers Arch. 1986, 406 : 237-239
- 270 - SCHUSTER V.L., KOKKO J.P., JACOBSON H.R.
Angiotensin II directly stimulates sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules.
J. Clin. Invest. 1984, 73 : 507-515

- 271 - SCHUTTEN H.J., HENRIKSEN J.H., WARBERG J.
Organ extraction of atrial natriuretic peptide (ANP)
in man. Significance of sampling site.
Clin. Physiol. 1987, 7 : 125-132
- 272 - SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des
biologistes.
Flammarion-Médecine Science, 3ème édition
- 273 - SCRIVEN T.A., BURNETT J.C.
Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on
renal function and renin release in acute
experimental heart failure.
Circulation 1985, 72 : 892-897
- 274 - SEIDMAN C.E., BLOCH K;D., ZISFEIN J., SMITH J.A.,
HABER E., HOMCY C., DUBY A.D., CHOI E., GRAHAM R.M.,
SEIDMAN J.G.
Molecular studies of the atrial natriuretic factor
gene.
Hypertension 1985, 7 (Suppl. I) : I-31-I-34
- 275 - SELKURT E.E.
Effect of pulse pressure and mean arterial pressure
modification on renal hemodynamics and electrolyte
and water excretion.
Circulation 1951, 4 : 541-551

- 276 - SEMIGRAN M.J., ARONEY C.N., DEC G.W., HERRMANN H.C.,
BOUCHER C.A., FIFER M.A.
Lack of inotropic effect of atrial natriuretic factor
in humans with heart failure : demonstration by left
ventricular end-systole pressure-volume analysis.
J. Amer. Coll. Cardiol. 1989, 13 : 9A (abstract)
- 277 - SEYMOUR A.A., FENNELL S.A., SWERDEL J.N.
Potentiation of renal effects of atrial natriuretic
factor (99-126) by SQ 29,072.
Hypertension 1989, 14 :87-97
- 278 - SEYMOUR A.A., SMITH III S.G., MAZACK E.K.
Effects of renal perfusion pressure on the
natriuresis induced by atrial natriuretic factor.
Amer.J. Physiol. 1987, 253 : F234-F238
- 279 - SHENKER Y., SIDER R.S., OSTAFIN E.A., GREKIN R.J.
Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic
factor in healthy subjects and in patients with
edema.
J. Clin. Invest. 1985, 76 : 1684-1687
- 280 - SHOWALTER C.J., ZIMMERMAN R.S., SCHWAB T.R.,
EDWARDS B.S., OPGENORTH T.J., BURNETT J.C.
Renal response to atrial natriuretic factor is
modulated by intra-renal angiotensin II.
Amer. J. Physiol. 1988, 254 : R453-R456

- 281 - SINGER D.R.J., BUCKLEY M.G., Mc GREGOR G.A.,
KHAGHANI A., BANNER N;R., YACOUB M.H.
Raised concentrations of plasma atrial natriuretic
peptide in cardiac transplant recipients.
Br. Med. J. 1986, 293 : 1391-1392
- 282 - SINGER D.R.J., DEAN J.N., BUCKLEY M.G., SAGNELLA G.A.,
Mc GREGOR G.A.
Secretion of atrial natriuretic peptide from the
heart in man.
Br. Heart J. 1987, 58 : 24-28
- 283 - SINGER D.R.J., SHORE A.C., MARKANDU N.D.,
BUCKLEY M.G., SAGNELLA G.A., Mc GREGOR G.A.
Dissociation between plasma atrial natriuretic
peptide levels and urinary sodium excretion after
intravenous saline infusion in normal man.
Clin. Sci. 1987, 73 : 285-289
- 284 - SIRAGY H.M., LAMB N.E., ROSE C.E., PEACH M.J.,
CAREY R.M.
Angiotensin II modulates the intra-renal effects of
atrial natriuretic peptide.
Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F545-F551

- 285 - SOEJIMA H., GREKIN R.J., BRIGGS J.P., SCHNERMANN J.
Renal response of anesthetized rats to low-dose
infusion of atrial natriuretic peptide.
Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F449-F455
- 286 - SONNENBERG H.
On the physiological role of atrial natriuretic
factor.
Klin. Wochenschr. 1987, 65 (Suppl VIII) : 8-13
- 287 - SONNENBERG H.
Renal effects of atrial natriuretic factor.
ISI Atlas of Science : pharmacology 1988 : 171-174
- 288 - SONNENBERG H., HONRATH U., CHONG C.K., WILSON D.R.
Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport
in medullary collecting duct.
Amer. J. Physiol. 1986, 250 : F963-F966
- 289 - SONNENBERG H., MILOJEVIC S., CHONG C.K., VERESS A.T.
Atrial natriuretic factor : reduced cardiac content
in spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 1983, 5 : 672-675

- 290 - SOSA R.E., VOLPE M., MARION D., ATLAS S.A.,
LARAGH J.H., VAUGHAN E.D., MAACK T.
Relationship between renal hemodynamic and
natriuretic effects of atrial natriuretic factor.
Amer. J. Physiol. 1986, 250 : F520-F524
- 291 - SOSA R.E., VOLPE M., MARION D., VAUGHAN E.D.,
ATLAS S.A., LARAGH J.H., MAACK T.
Prevention of atrial natriuretic factor (ANF)-induced
renal hemodynamic effects abolishes its natriuretic
action.
Clin. Res. 1985, 33 (2) : abstract
- 292 - STASCH J.P., HIRTH-DIETRICH C., KAZDA S., NEUSER D.
Endothelin stimulates release of atrial natriuretic
peptides in vitro and in vivo.
Life Sci. 1989, 45 : 869-875
- 293 - SUGAWARA A., NAKAO K., MORIRI N., YAMADA T., ITO H.,
SHIONO T.
An increase of beta human atrial natriuretic
polypeptide in failing hearts.
In : BRENNER B.M., LARAGH J.H., Advances in atrial
peptides research, New-York, Raven Press, 1988,
(pp 483-488)

- 294 - SUGAWARA A., NAKAO K., SAKAMOTO M., MORII N.,
YAMADA T., ITOH H., SHIONO SHOZO, IMURA H.
Plasma concentration of atrial natriuretic
polypeptide in essential hypertension.
Lancet 1985, II : 1426-1427
- 295 - TAKEZAWA K., COWLEY A.W., ROMAN R.J.
Atrial natriuretic factor potentiates the pressure
diuretic natriuretic response. (Abstract)
Physiologist 1985, 28 : 285
- 296 - TAKEZAWA K., COWLEY A.W., SKELTON M., ROMAN R.J.
Atriopeptin III alters renal medullary hemodynamics
and the pressure-diuresis response in rats.
Amer. J. Physiol. 1987, 252 : F992-F1002
- 297 - TANAKA I., MISORO K.S., INAGAMI T.
Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria
and plasma : determination by specific
radioimmunoassay.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984, 124 : 815-821
- 298 - TANAKA H., SHINDO M., GUTKOWSKA M., KINOSHITA A.,
URATA H., IKEDA M., ARAKANA K.
Effect of acute exercise on plasma immunoreactive
atrial natriuretic factor.
Life Sci. 1986, 39 : 1685-1693

- 299 - TANG J., WEBBER R.J., CHANG D., CHANG J.K., KIANG J.,
WEI E.T.

Depressor and natriuretic activities of several
atrial peptides.

Regul. Pept. 1984, 9 : 53-59

- 300 - THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW-YORK ASSOCIATION
Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature
and criteria for diagnosis.

6th ed., Boston, Little Brown, 1953, p. 112

- 301 - THIBAUT G., GARCIA R., CANTIN M., GENEST J.

Atrial natriuretic factor. Characterization and
partial purification.

Hypertension 1983, 5 : 74-80

- 302 - THOMAS J.A., MARKS B.H.

Plasma norepinephrine in congestive heart failure.

Amer. J. Cardiol. 1978, 41 : 233-243

- 303 - THOREN P., MARK A.L., MORGAN D.A., O'NEILL T.P.,
NEEDLEMAN P., BRODY M.J.

Activation of vagal depressor reflexes by
atriopeptins inhibits renal sympathetic nerve
activity.

Amer. J. Cardiol. 1986, 251 : H1252-H1259

- 304 - TIKKANEN I., METSARINNE K., FYHRQUIST F., LEIDENIUS R.
Plasma atrial natriuretic peptide on cardiac disease
and during infusion in healthy volunteers.
Lancet 1985, II : 66-69
- 305 - TOBIAN L., JOHNSON M.A., LANGE J., MAGRAW S.
Effect of varying perfusion pressures on output of
sodium and renin and the vascular resistance in
kidneys of rats with "post-salt" hypertension and
Kyoto spontaneous hypertension.
Circ. Res. 1975, 36 (suppl. I) : I-162-I-170
- 306 - TRIPPODO N.C., COLE F.E., FROHLICH E.D., MAC PHEE A.A.
Atrial natriuretic peptide decreases circulatory
capacitance in areflexic rats.
Circ. Res. 1986, 59 : 291-296
- 307 - TRIPPODO N.C., MAC PHEE A.A., COLE F.E.
Natriuretic response to atrial natriuretic factor
enhanced by angiotensin II and vasopressin.
J. Hypertens. 1984, 2 (Suppl. 3): 289-291
- 308 - TSUCHIGA S., OGAWA K., SATHKA K.
Plasma levels of cyclic nucleotides in patients with
essential hypertension.
Jpn Heart J. 1980, 21 : 803-815

- 309 - TSUNODA K., HODSMAN P., SUMITHRAN E., JOHNSTON C.I.
Atrial natriuretic peptide in chronic heart failure
in the rat : a correlation with ventricular
dysfunction.
Circ. Res. 1986, 59 : 256-261
- 310 - TSUNODA K., MENDELSON F.A., SEXTON P.M., HODSMAN G.P.,
JOHNSTON C.L., CHAI S.Y.
Decreased atrial natriuretic peptide binding in renal
medulla in rats with chronic heart failure.
Circ. Res. 1988, 62 :151-161
- 311 - TUNNY T.J., BACHMANN A.W., GORDON R.D.
Response to atrial natriuretic peptide to adrenaline
and noradrenaline infusion in man.
Clin. Experim. Pharmacol. Physiol. 1988, 15 : 229-303
- 312 - TUNNY T.J., KLEMM S.A., GORDON R.D.
Effects of angiotensin and noradrenaline on atrial
natriuretic peptide levels in man.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1987, 14 : 221-225
- 313 - UEHLINGER D.E., WEIDMANN P., GNADINGER M.P., SHAW S.
Effects of human atrial natriuretic peptide on the
pressor action of noradrenaline and angiotensin II in
normal subjects.
J. Hypertens. 1985, 3 (Suppl. 3) : S319-S321

- 314 - UNVERFERTH D.V., MAGORIEN R.D., MOESCHBERGER M.L.,
BAKER P.B., FETTERS J.K., LEIER C.V.
Factors influencing the one-year mortality of dilated
cardiomyopathy.
Amer. J. Cardiol. 1984, 54 : 147-152
- 315 - VERBURG K.M., FREEMAN R.H., VILLAREAL D., BRANDS M.W.
Atrial natriuretic factor in dogs with one kidney,
one-clip Goldblatt hypertension.
Amer. J. Physiol. 1987, 253 : H1623-H1627
- 316 - VILLAREAL D., FREEMAN R.H., DAVIS J.O., VERBURG K.M.,
VARI R.C.
Renal mechanisms for suppression of renin secretion
by atrial natriuretic factor.
Hypertension 1986, 8 (suppl. II) : II-28-II-35
- 317 - WALSH K.P., WILLIAMS T.D.M., SPITERI C., PITTS E.,
LIGHTMAN S.L., SUTTON R.
Role of atrial pressure and rate in release of atrial
natriuretic peptide.
Amer. J. Physiol. 1988, 254 : R607-R610
- 318 - WEBER K.T., KINASEWITZ G.T., JANICKI J.S.,
FISHMAN A.P.
Oxygen utilization and ventilation during exercise in
patients with chronic cardiac failure.
Circulation 1982, 65 : 1213-1223

- 319 - WEI Y., HOLMBERG S.W., LEAHY K.M., OLINS P.O.,
DEVINE C.S., NEEDLEMAN P.
Heparin interferes with the biological effectiveness
of atriopeptin.
Hypertension 1987, 9 : 607-610
- 320 - WEIDMANN P., HASLER L., GNADINGER M.P., LANG R.E.,
UEHLINGER D.E., SHAW S., RASCHER W., REUBI F.C.
Blood levels and renal effects of atrial natriuretic
peptide in normal man.
J. Clin. Invest. 1986, 77 : 734-742
- 321 - WEIDMANN P., SAXENHOFER H., FERRIER C., SHAW S.G.
Atrial natriuretic peptide in man.
Amer. J. Nephrol. 1988, 8 : 1-14
- 322 - WILKINS M.R., SETTLE S.L., NEEDLEMAN P.
Augmentation of the natriuretic activity of exogenous
and endogenous atriopeptin in rats by inhibition of
guanosine 3',5'-cyclic monophosphate degradation.
J. Clin. Invest. 1990, 85 : 1274-1279
- 323 - WINQUIST R.J., FAISON E.P., WALDMAN S.A., SCHWARTZ K.,
MURAD F., RAPPAPORT R.M.
Atrial factor elicits an endothelium-independant
relaxation and activates particulate granulate
cyclase in vascular smooth muscle.
Proc. Natl. Acad. Sci 1984, 81 : 7661-7664

- 324 - WONG K.R., XIE M.H., SHI L.B., LIU F.Y., HUANG C.L.,
GARDNER D.G., COGAN M.G.

Urinary cGMP vs biological marker of the renal
activity of atrial natriuretic factor.

Amer. J. Physiol. 1988, 255 : F1220-F1224

- 325 - YAMAJI T., ISHIBASHI M., NAKAOKA H., IMATAKA K.,
AMANO M., FUJII J.

Possible role for atrial natriuretic peptide in
polyuria associated with paroxysmal atrial
arrhythmias.

Lancet 1985, I : 1211

- 326 - YAMAJI T., ISHIBASHI M., SEKIHARA H., TAKAKU F.,
NAKAOKA N., FUJII J.

Plasma levels of atrial natriuretic peptide in
primary aldosteronism and essential hypertension.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63 : 815-818

- 327 - YAMAJI T., ISHIBASHI M., TAKAKU F.

Atrial natriuretic factor in human blood.

J. Clin. Invest. 1985, 76 : 1705-1709

- 328 - YANAGISAWA M., KURIHARA H., KIMURA S., TOMOBE Y.,
KOBAYASHI M., MITSUI Y., YAZAKI Y., GOTO K., MASAKI T.

A novel potent vasoconstrictor peptide produced by
vascular endothelial cells.

Nature 1988, 332 : 411-415

- 329 - YANDLE T.G., RICHARDS A.M., NICHOLLS M.G., CUNEO R.,
ESPINER E.A., LIVESEY J.H.

Metabolic clearance rate and plasma half live of
alpha-human atrial natriuretic peptide in man.

Life Sci. 1986, 36 : 1827-1833

- 330 - YASUJIMA M., ABE K., KOHZUKI M., TANNO M., KASAI Y.,
SATO M., OMATA K., KUDO K., TAKEUCHI K., HIWATARI M.,
KIMURA T., YOSHINAGA K., INAGAMI T.

Effect of atrial natriuretic factor on angiotensin
II-induced hypertension in rats.

Hypertension 1986, 8 : 748-753

- 331 - YASUJIMA M., ABE K., KOHZUKI M., TANNO M., KASAI Y.,
SATO M., OMATA K., KUDO K., TSUNODA K., TAKEUCHI K.,
YOSHINAGA K., INAGAMI T.

Atrial natriuretic factor inhibits the hypertension
induced by chronic infusion of norepinephrine in
conscious rats.

Circ. Res. 1985, 57 : 470-474

- 332 - YOSHIHIKO S., KAZNA N., ZAZUNOBU N. et coll.

Clinical application of atrial natriuretic
polypeptide in patients with congestive heart
failure : beneficial effects on left ventricular
function.

Circulation 1987, 76 : 115-124

333 - ZACHARIAH P.K., BURNETT J.C., RITTER S.G., STRONG C.G.

Atrial natriuretic peptide in human essential hypertension.

Mayo Clin. Proc. 1987, 62 : 782-786

334 - ZEIDEL M.L.

Renal actions of atrial natriuretic peptide : regulation of collecting duct sodium and water transport.

Annu. Rev. Physiol. 1990, 52 : 747-759

335 - ZIMMERMAN R.S., EDWARDS B.S., SCHWAB T.R.,

HEUBLEIN D.M., BURNETT J.C.

Atrial natriuretic peptide during mineralocorticoid escape in the human.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64 : 624-627

A N N E X E S

Tableau I : Comparaison des paramètres étudiés groupe à groupe par le test t de Student

GROUPES	POIDS (g)	DIURESE (µl/h)	NATRIURESE (µmol/h)	PRESSION ARTERIELLE MOY. (mmHg)	[rANF] PLASMATIQUE (pg/ml)
I (n=16)	275 ± 4	635 ± 169	52 ± 11	115 ± 4	229 ± 62
II (n=15)	279 ± 5	576 ± 186	52 ± 14	112 ± 3	257 ± 69
III (n=20)	273 ± 2	598 ± 74	65 ± 9	89 ± 4 I****,II****	361 ± 54
IV (n=21)	276 ± 3	614 ± 99	97 ± 17 I*	129 ± 3 I***	86 ± 9 I***
V (n=21)	278 ± 2	583 ± 75	86 ± 19	134 ± 3 I****	102 ± 31 I*,IV****
VI (n=22)	277 ± 2	978 ± 122 IV*	155 ± 28 I***,II****	131 ± 2 I****,II****	250 ± 57 IV****
VII (n=20)	276 ± 3	598 ± 73 VI***	88 ± 17 I*,VI*	132 ± 3 I****,II****	166 ± 18
VIII (n=20)	276 ± 3	1199 ± 335	204 ± 58 I*,III**	115,5 ± 3 III****,IV****	624 ± 94 I****,III** IV****
XI (n=22)	275 ± 3	1935 ± 290 I**** III**** V****	376 ± 62 I**** III**** V****,VIII*	133 ± 3 I**** III****	544 ± 66 I**** III**** V****,VIII**

Seuls les résultats significatifs utiles pour l'étude sont ici rapportés.

p < 0,05 : retenue comme limite de significativité

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,02 ; *** : p < 0,01 ; **** : p < 0,001

Pour exemple : 89 ± 4 ; I**** signifie que la pression artérielle moyenne du groupe III est significativement inférieure à celle du groupe I (p < 0,001)

Tableau II : Comparaison des paramètres étudiés par le test t de Student entre les populations de rats recevant ou non le r-ANF

	PAM (mmHg)	NATRIURESE (μ mol/h)	[rANF] PLASMATIQUE (pg/ml)
Rats ne recevant pas r-ANF (n = 58)	127 \pm 2	81 \pm 10	131 \pm 22
Rats recevant r-ANF (n = 119)	120 \pm 2	165 \pm 19	367 \pm 30
p	< 0,02	< 0,01	< 0,001

PAM : pression artérielle moyenne

[rANF] : concentration plasmatique de r-ANF

Tableau III : Comparaison des paramètres étudiés par le test t de Student entre deux sous-populations de rats rendus hypertendus par l'angiotensine II

	PAM (mmHg)	NATRIURESE (μ mol/h)	[rANF] PLASMATIQUE (pg/ml)
Groupe A (n=74) PAM < 134 mmHg	120 \pm 1	133 \pm 18	333 \pm 40
Groupe B (n=47) PAM > 135 mmHg	143 \pm 1	225 \pm 37	221 \pm 40
p	< 0,001	< 0,02	NS

PAM : pression artérielle moyenne

[rANF] : concentration plasmatique de r-ANF

NS : non significatif

Tableau IV : Les classifications de la NYHA

- I - Aucune limitation des activités chez un sujet porteur d'une cardiopathie

- II - Légère limitation des activités physiques ;
dyspnée à la suite d'activités ordinaires très prononcées

- III - Limitation marquée des activités physiques ;
dyspnée à la suite d'activités ordinaires légères

- IV - Incapacité d'exécuter toute activité physique sans dyspnée (= gêne au repos)

Tableau V : Classification des capacités d'exercice des insuffisants cardiaques (d'après WEBER et coll. [])

Classe fonctionnelle	Gêne fonctionnelle	VO ₂ max (ml/min/Hg)	SA (ml/min/Hg)	ICmax (l/min/m ²)
A	Absente ou modeste	> 20	> 14	> 8
B	Modérée	16 à 20	11 à 14	6 à 8
C	Modeste à sévère	10 à 16	8 à 11	4 à 6
D	Sévère	< 10	< 8	2 à 4

SA : seuil anaerobie

IC : index cardiaque

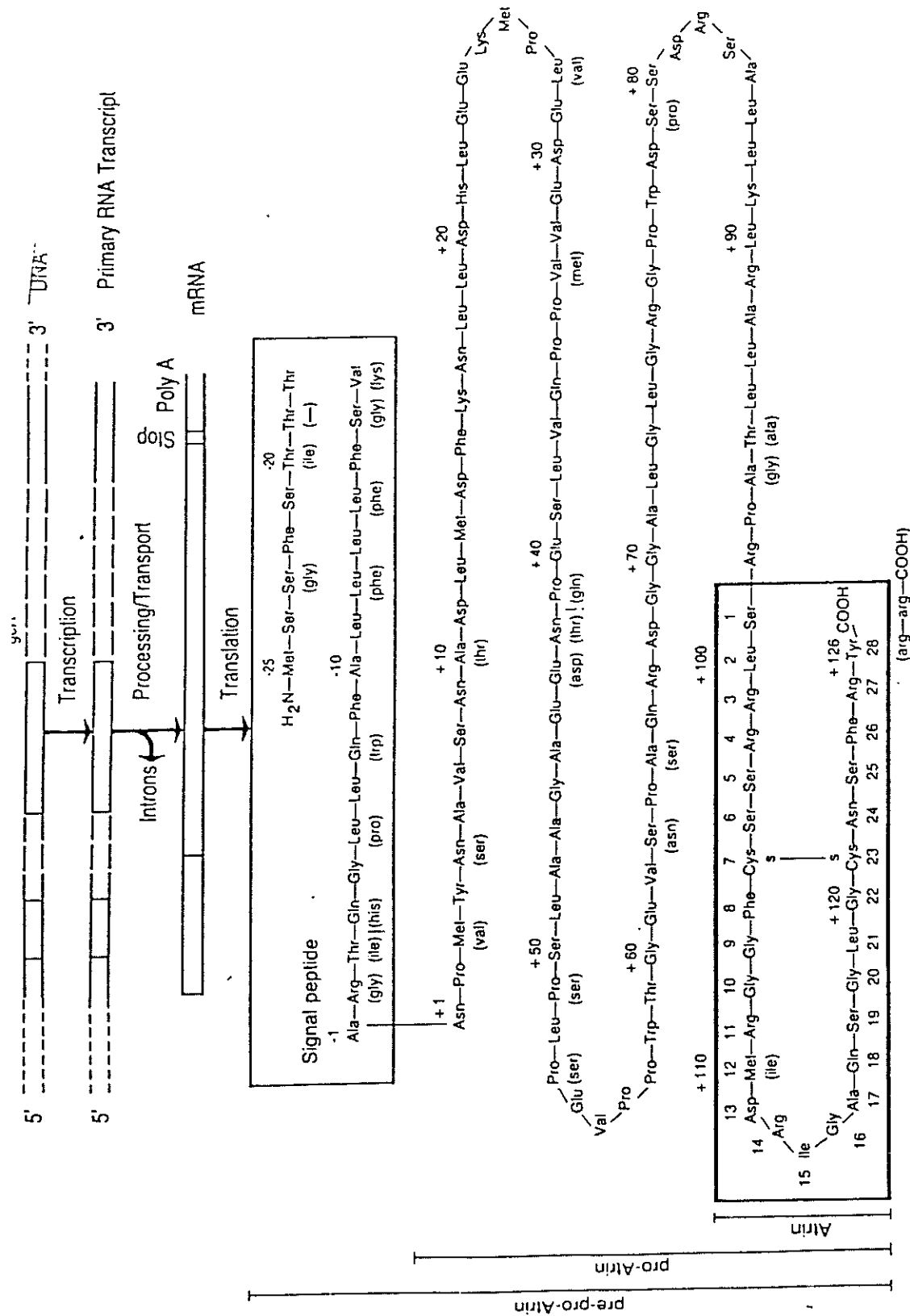


FIGURE 1 : Séquence en acides aminés du FNA et de ses précurseurs, d'après BALLERMANN et coll.(12).

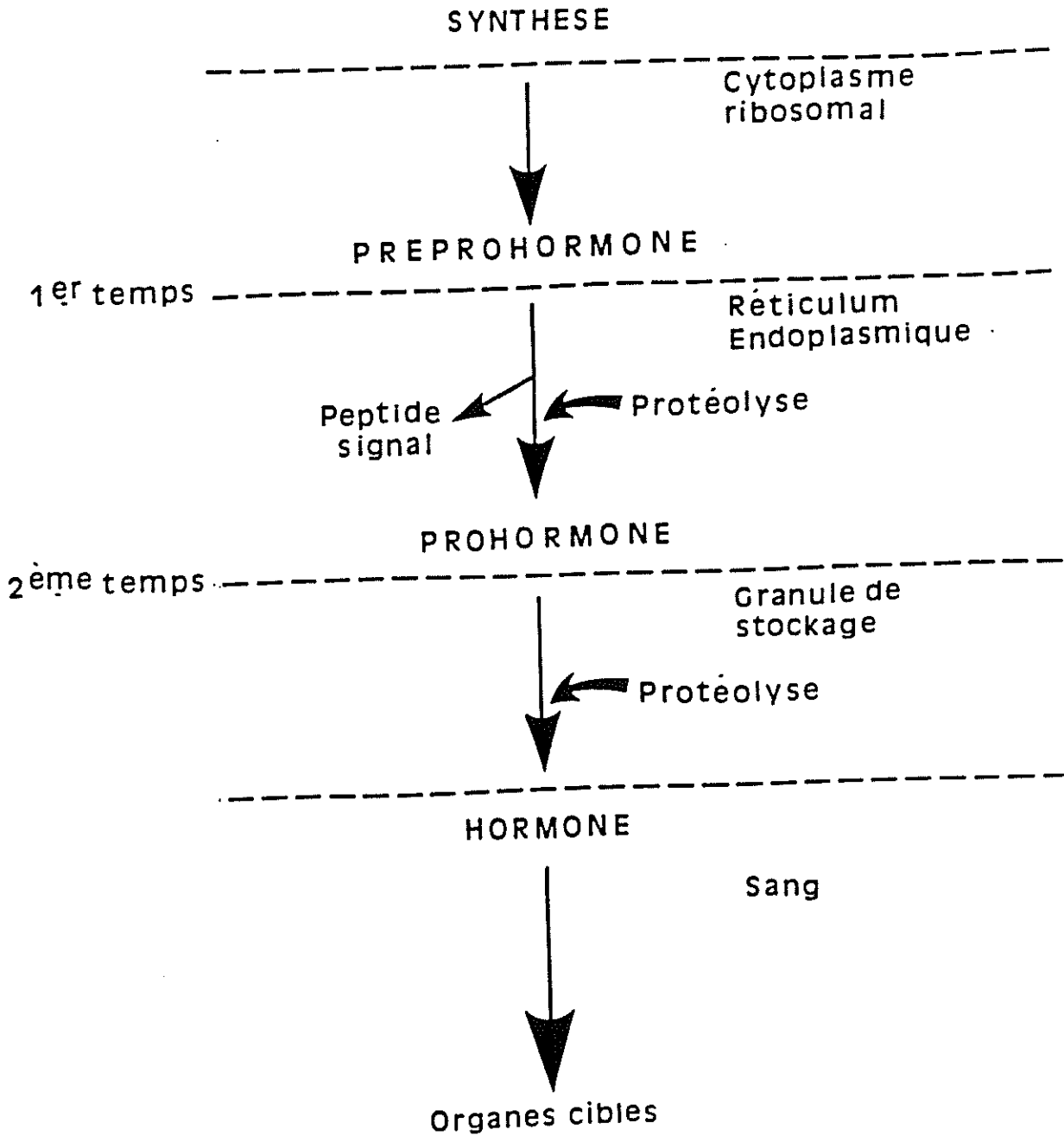


FIGURE 2 : Les grandes étapes de la synthèse d'une hormone au niveau cellulaire et microcellulaire.

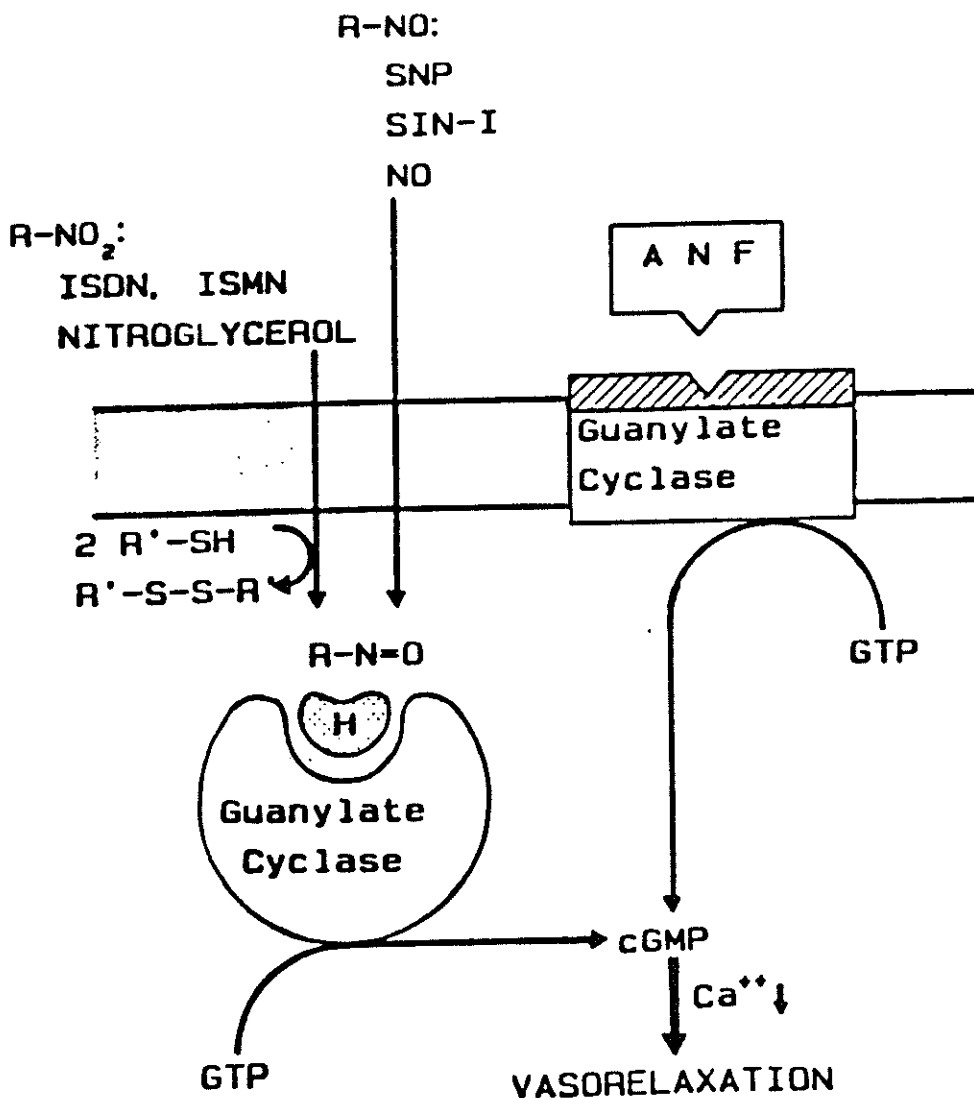


FIGURE 3 : Régulation de la formation de GMPC par l'ANF et les vasodilatateurs nitrés grâce à l'activation de deux guanylate-cyclases différentes, d'après GERZER et coll.(119).

Le FNA active une guanylate-cyclase particulière membranaire, alors que les vasodilatateurs nitrés activent une guanylate-cyclase soluble cytosolique. Ces deux enzymes productrices de GMPC sont régulées de façon indépendante.

R-NO : composés contenant de l'oxyde d'azote ; SNP : nitroprussiate de sodium ; SIN-1 : métabolite actif de la molsidomine ; NO : oxyde nitrique ; R-NO₂ : composé contenant du dioxyde d'azote ; ISDN : dinitrate d'isosorbide ; ISMN : mononitrate d'isosorbide ; ANF : facteur natriurétique auriculaire.

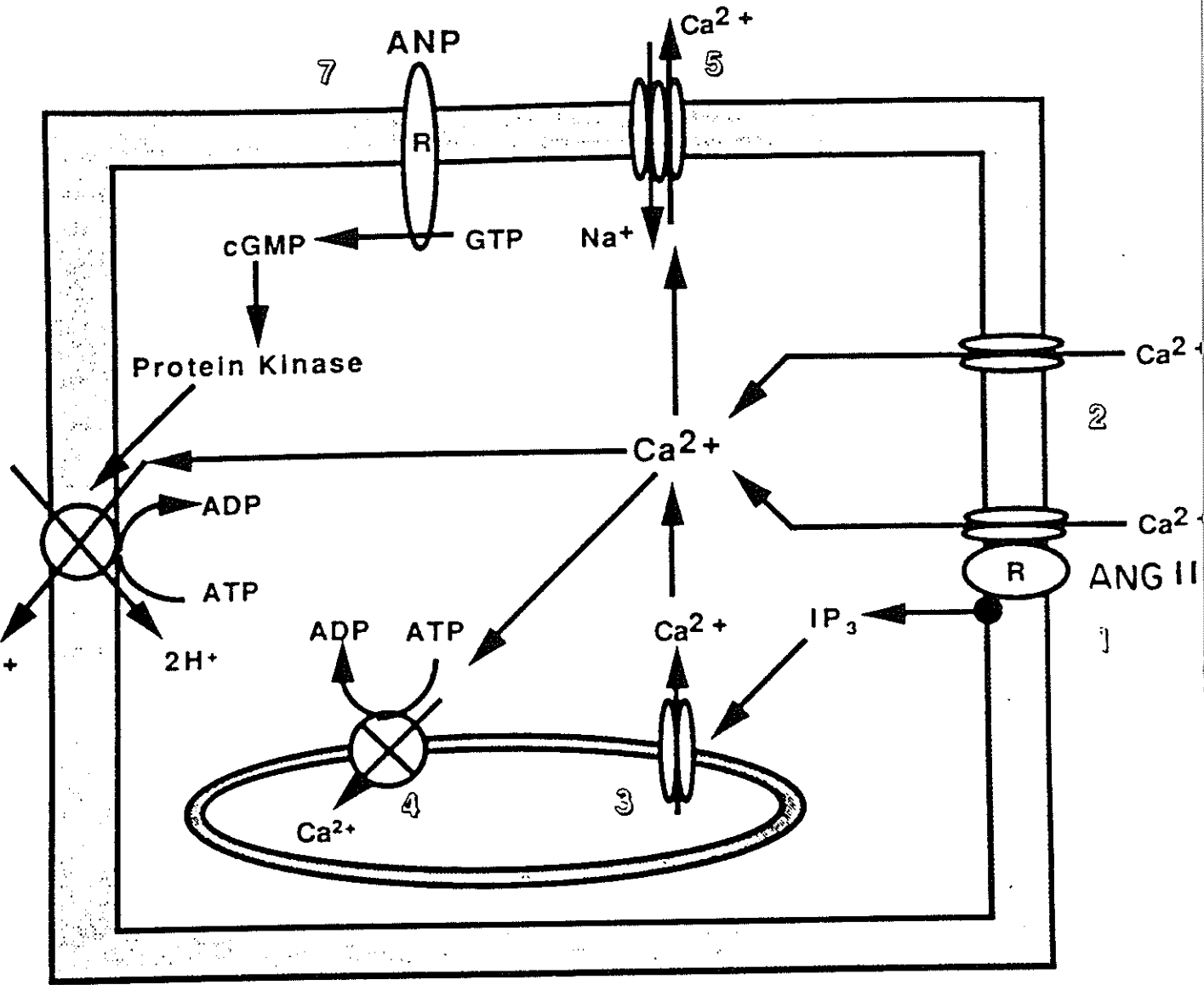


FIGURE 4 : Mécanismes de transport transcellulaire et intracellulaire de calcium. Site d'action du FNA, d'après BRENNER et coll.(33).

1 : canal calcique couplé au récepteur (ROC) ; 2 : canal calcique sensible au voltage (VOC) ; 3 : canal calcique du reticulum endoplasmique (sensible à l'IP₃) ; 4 : pompe calcium-ATPase sarcoplasmique ; 5 : échangeur calcium/sodium ; 6 : pompe calcium-ATPase membranaire ; 7 : ensemble trans-membranaire récepteur à l'ANF/guanylate-cyclase particulaire.

ANGII : angiotensine II ; IP₃ : inositol triphosphate.

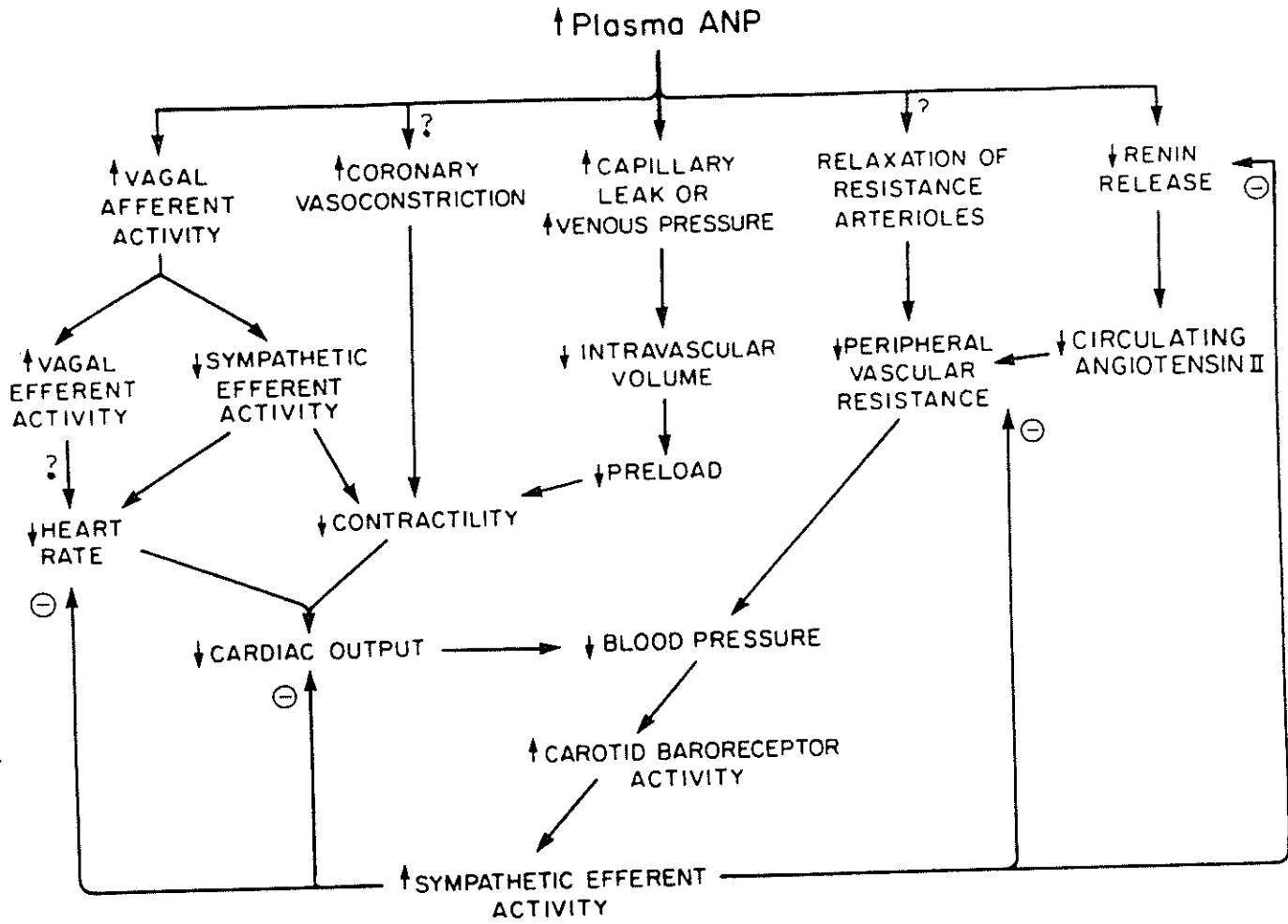


FIGURE 5 : Schéma résumant les effets du FNA sur l'appareil cardio-vasculaire, d'après BRENNER et coll.(33).

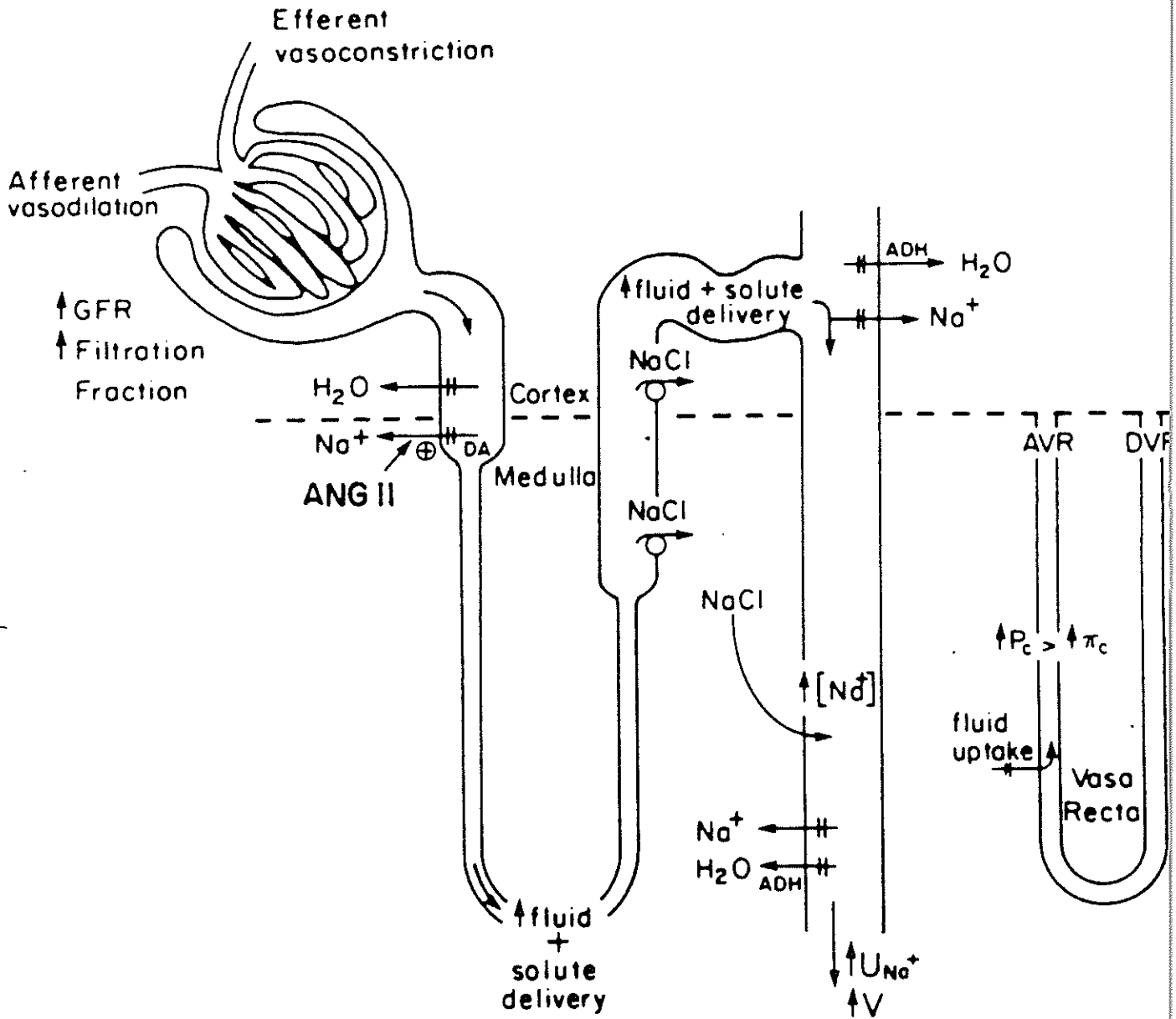


FIGURE 6 : Schéma résumant les effets rénaux du FNA, d'après BRENNER et coll.(33).

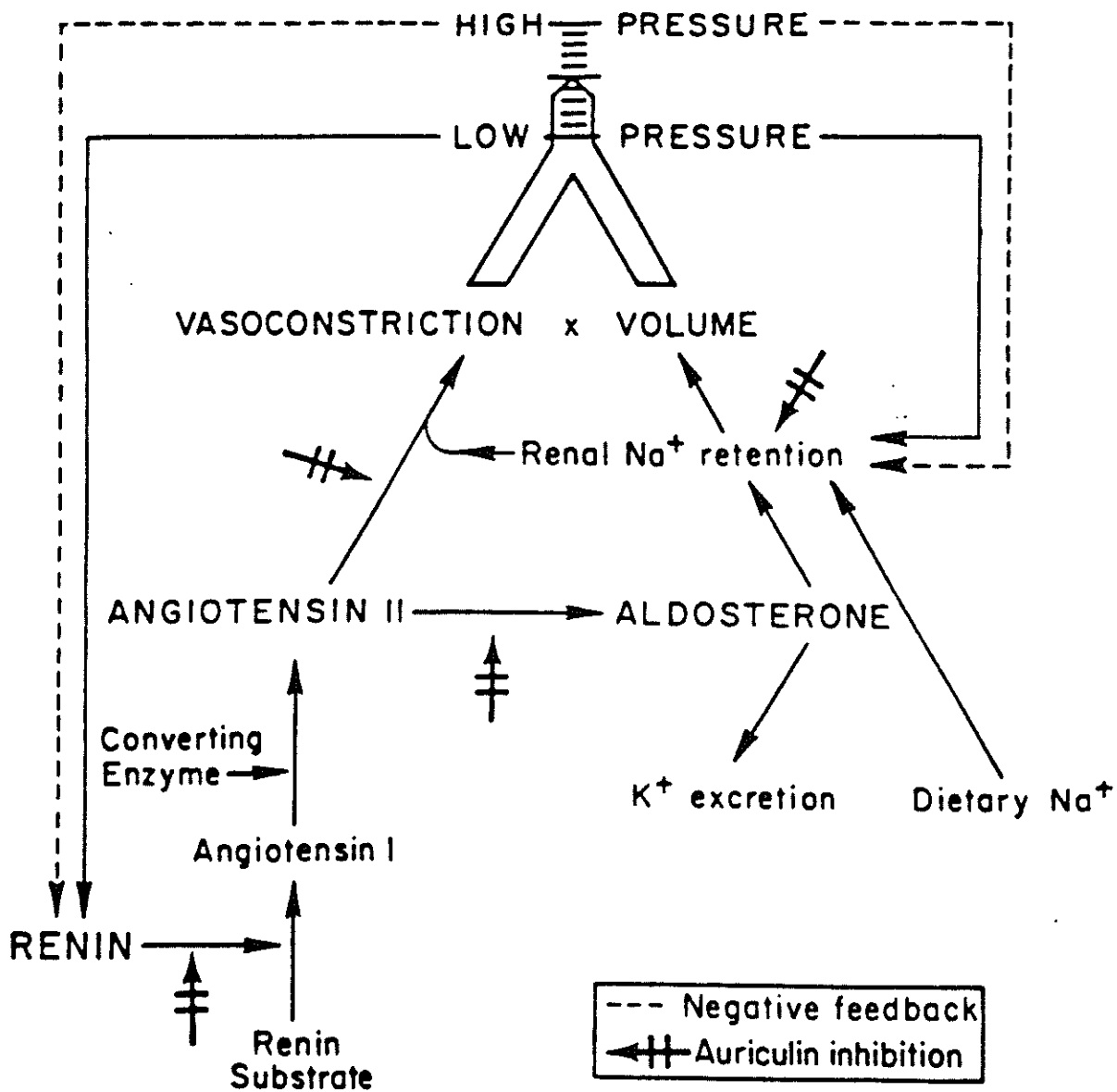


FIGURE 7 : FNA et système rénine-angiotensine-aldostérone, d'après LARAGH (184).

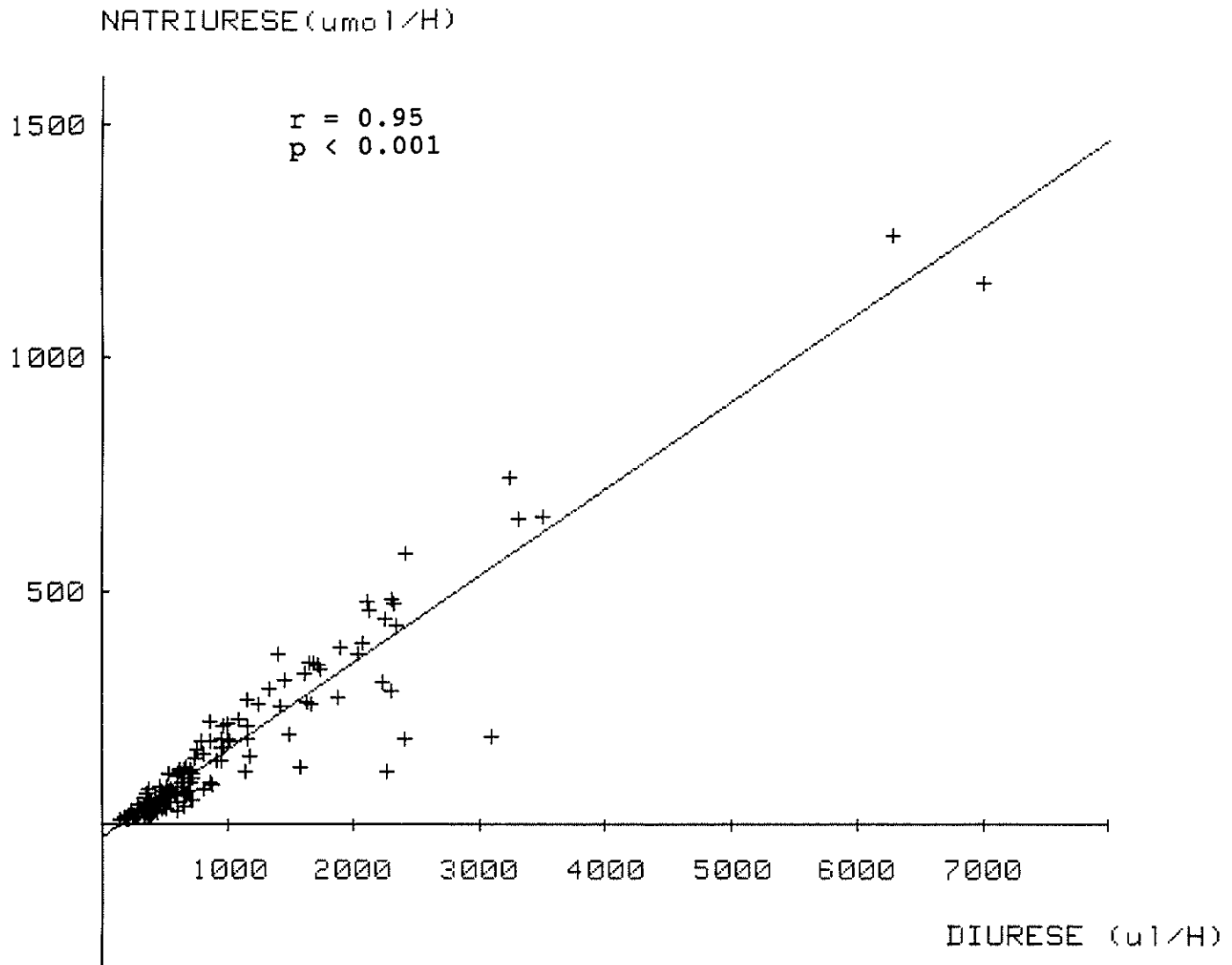


FIGURE 8 : Corrélation diurèse / natriurèse pour l'ensemble des rats (n = 177).

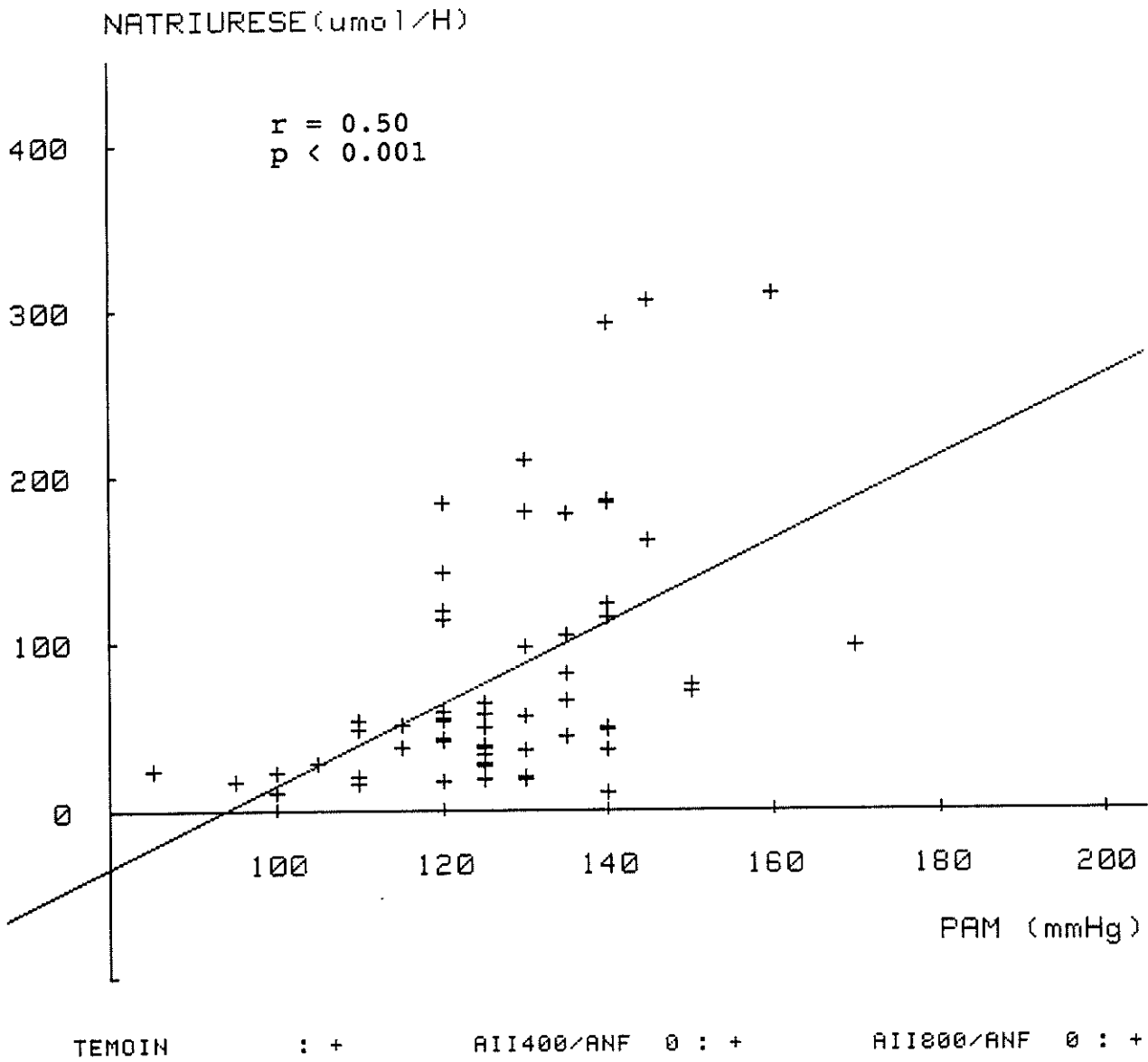


FIGURE 9 : Corrélation PAM / natriurèse pour la population des rats ne recevant pas le r-ANF (n = 58).

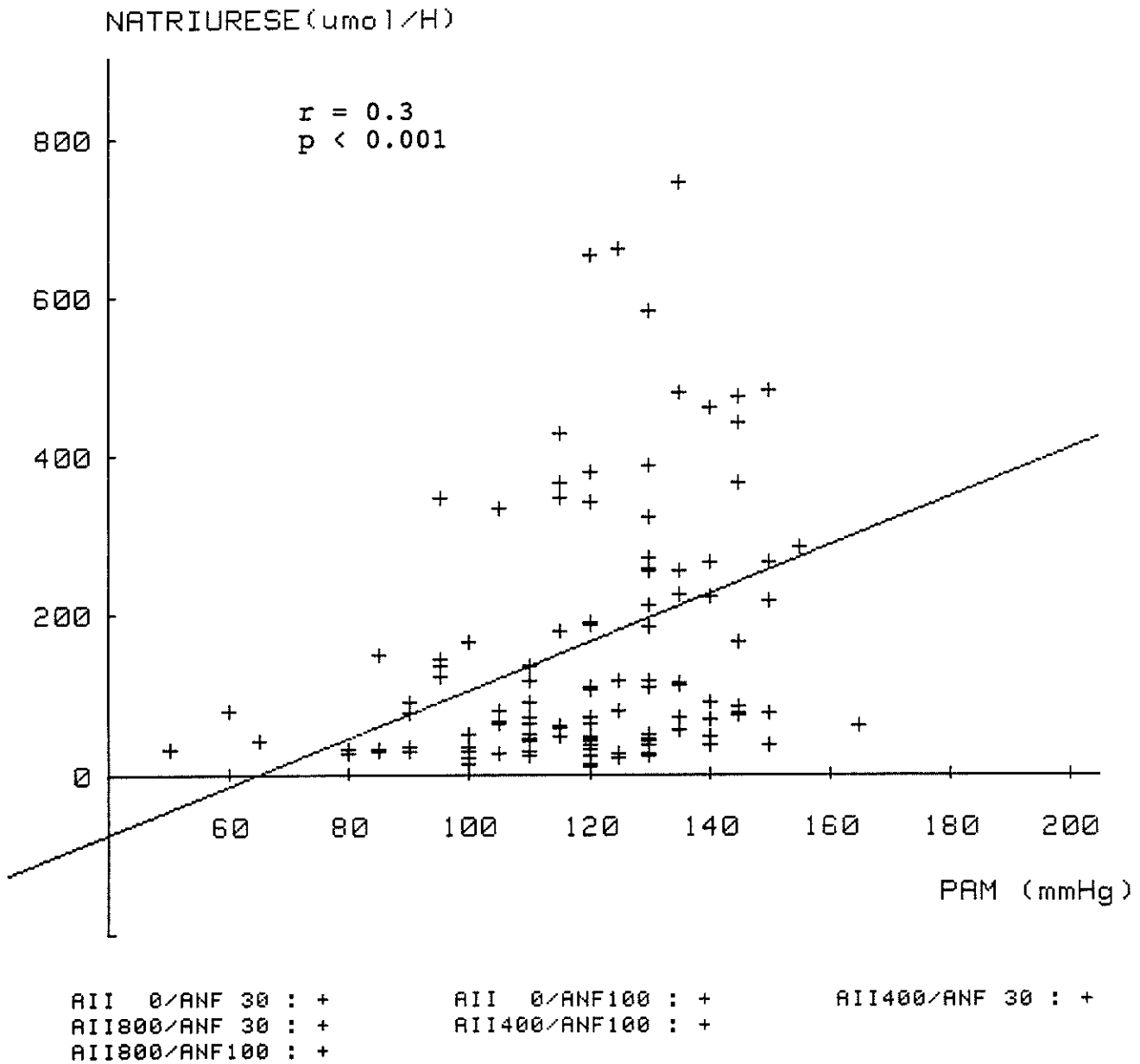
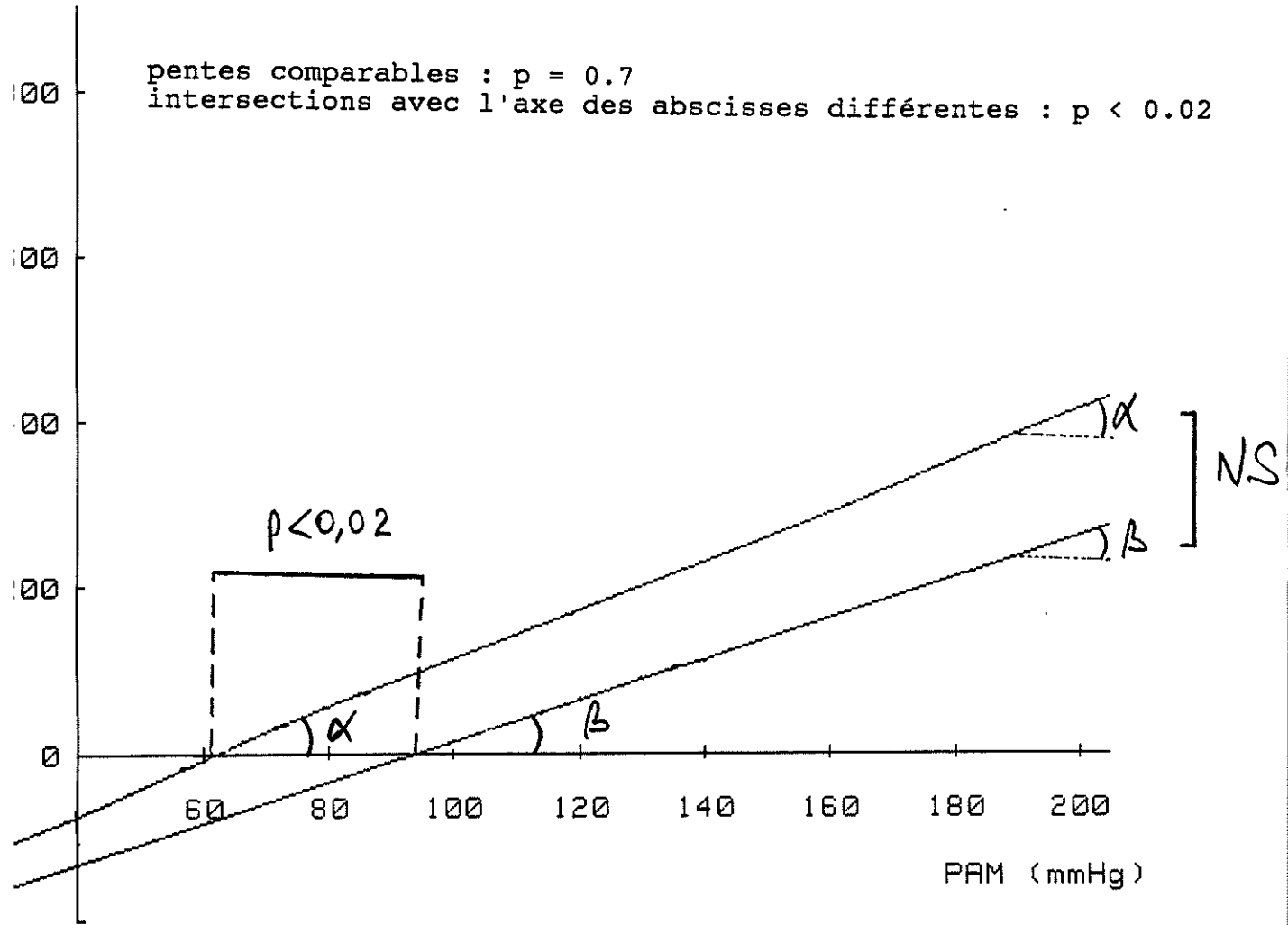


FIGURE 10 : Corrélation PAM / natriurèse pour la population des rats recevant le r-ANF (n = 119).

NATRIURESE (umol/H)

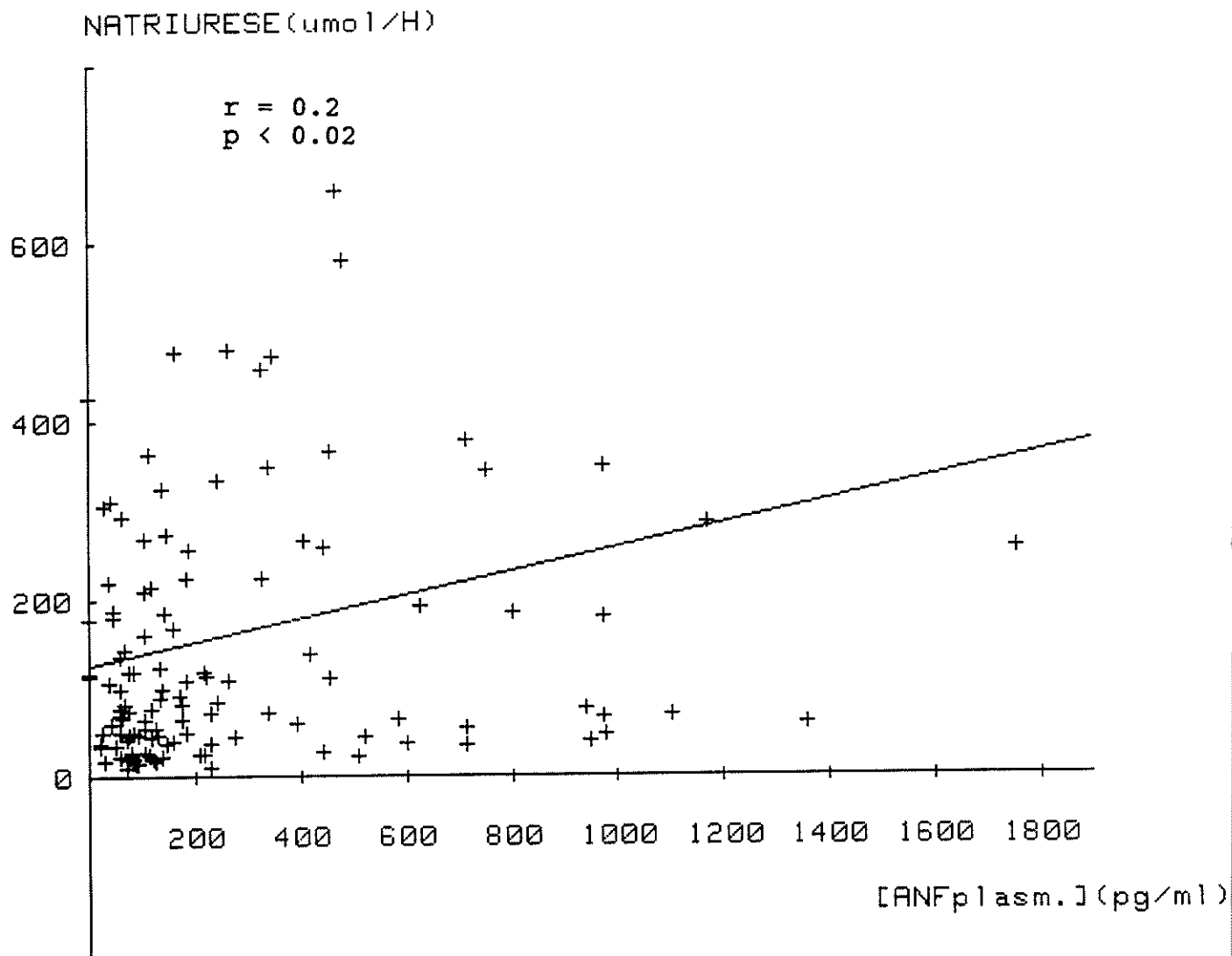
pentas comparables : $p = 0.7$

intersections avec l'axe des abscisses différentes : $p < 0.02$



TEMOIN : + AII400/ANF 0 : + AII800/ANF 0 : +

FIGURE 11 : Comparaison des droites de régression PAM / natriurèse selon que les rats reçoivent du r-ANF ou non (n = 177).



AII400/ANF 0 : +
AII800/ANF 30 : +
AII800/ANF100 : +

AII800/ANF 0 : +
AII400/ANF100 : +

AII400/ANF 30 : +

FIGURE 12 : Corrélation concentration plasmatique de r-ANF / natriurèse pour l'ensemble des rats qui reçoivent de l'ANG II (n = 126).

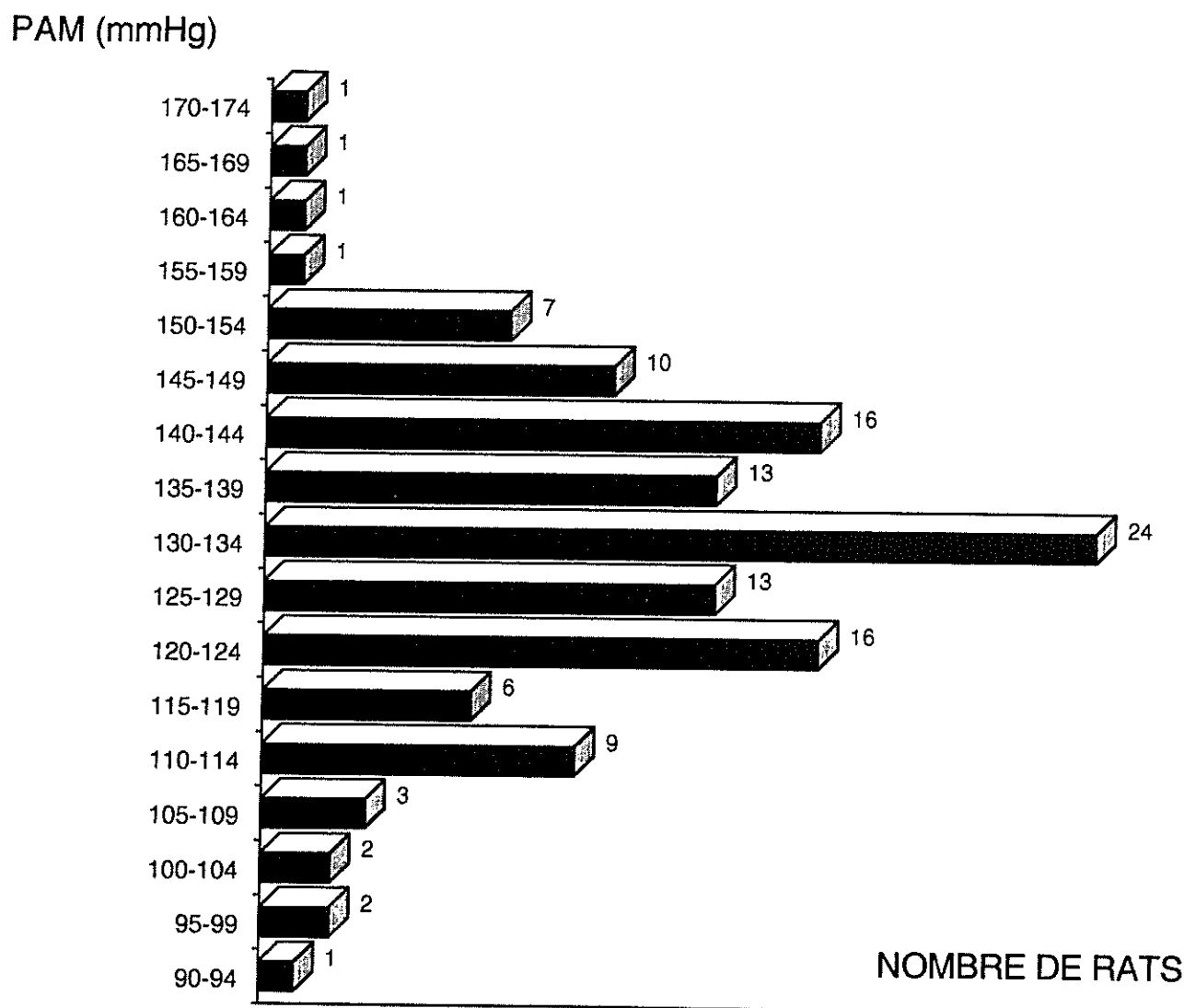
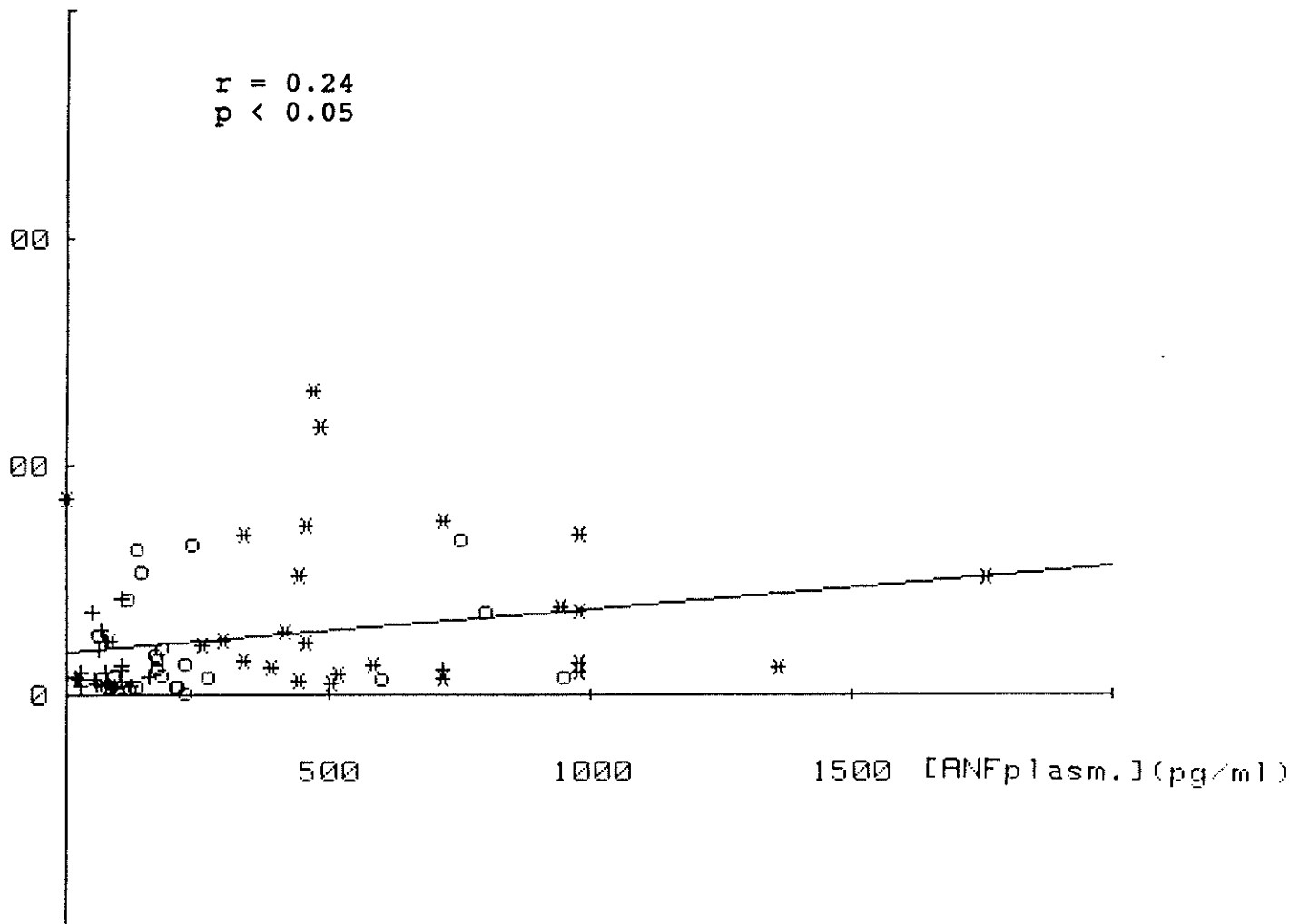


FIGURE 13 : Répartition de la PAM dans la population de rats rendus hypertendus par l'ANG II (n = 126).

NATRIURESE ($\mu\text{mol}/\text{H}$)

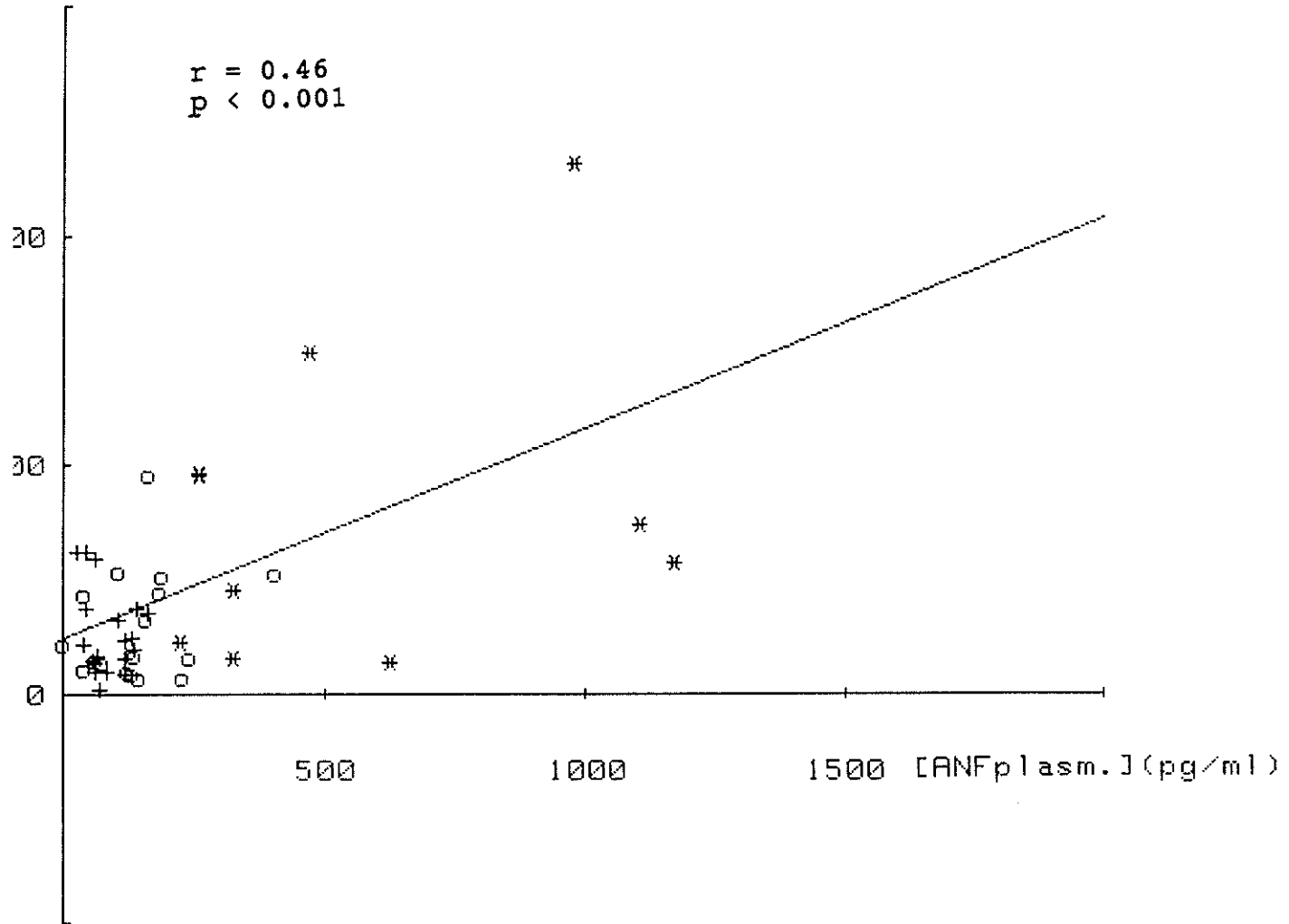


AII400/ANF 0 : + AII800/ANF 0 : + AII400/ANF 30 : o
AII800/ANF 30 : o AII400/ANF100 : *
AII800/ANF100 : *

FIGURE 14 : Corrélation concentration plasmatique de r-ANF / natriurèse pour la sous-population des rats du groupe A (PAM < ou = 134 mmHg : n = 74).

NATRIURESE ($\mu\text{mol}/\text{H}$)

$r = 0.46$
 $p < 0.001$



RII400/ANF 0 : +
RII800/ANF 30 : o
RII800/ANF100 : *

RII800/ANF 0 : +
RII400/ANF100 : *

RII400/ANF 30 : o

FIGURE 15 : Corrélation concentration plasmatique de r-ANF / natriurèse pour la sous-population des rats du groupe B (PAM > ou = 135 mmHg : n = 52).

NATRIURESE (umo l⁻¹ h⁻¹)

pente du groupe B (PAM > ou = 135 mmHg) plus élevée que celle du groupe A (PAM < ou = 134 mmHg) : $p < 0.05$.

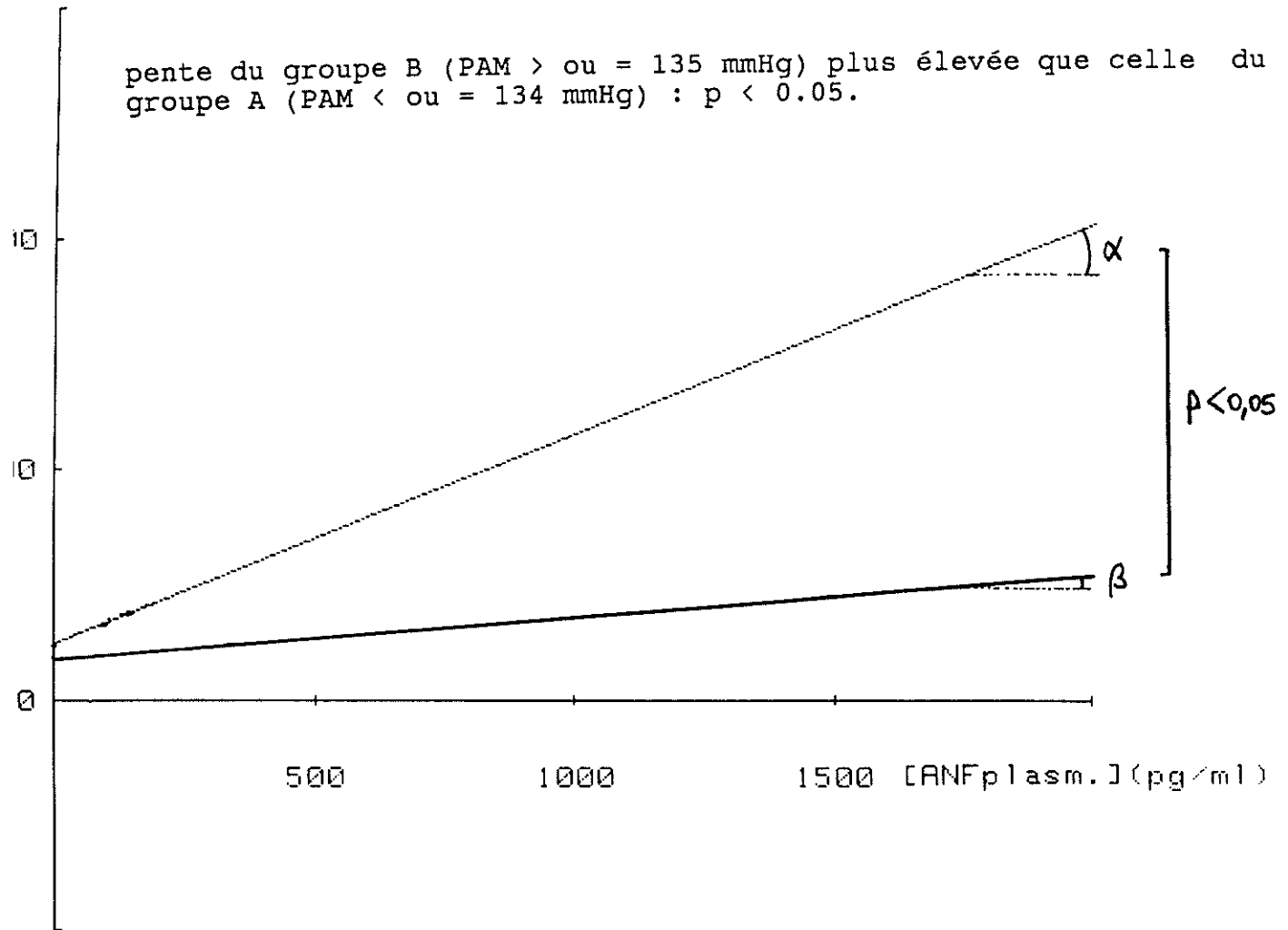


FIGURE 16 : Comparaison des droites de régression concentration plasmatique de FNA / natriurèse entre les groupes A et B des rats rendus hypertendus par l'angiotensine II (n = 126).

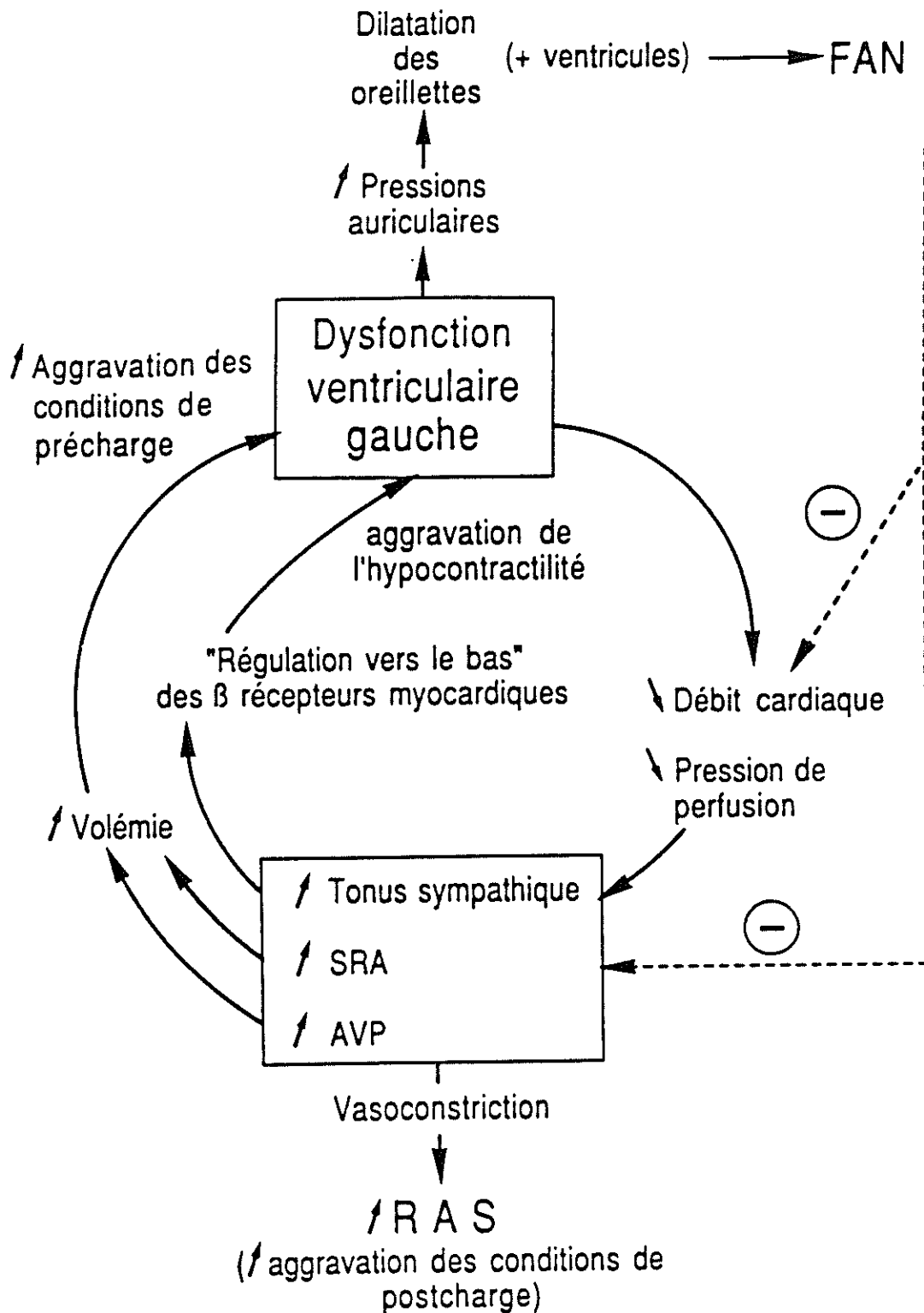


FIGURE 17 : Cercle auto-entretenu observé au cours de l'insuffisance cardiaque par la mise en jeu des systèmes vasoconstricteurs, d'après MERCADIER et MICHEL (213).

- SRA : système rénine-angiotensine-aldostérone
- AVP : arginine vasopressine
- RAS : résistances artérielles systémiques
- FNA : facteur natriurétique auriculaire.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION.....	5
HISTORIQUE.....	7
PROPRIETES DU FNA.....	12
I - <u>STRUCTURE BIOCHIMIQUE DU FNA</u>	13
1 - <u>Formes circulantes du FNA</u>	13
2 - <u>Relation structure-activité</u>	15
II - <u>SYNTHESE ET CLAIRANCE DU FNA</u>	16
1 - <u>Biosynthèse du FNA</u>	16
2 - <u>Localisation du stockage du FNA</u>	17
3 - <u>Clairance du FNA circulant</u>	20
III - <u>REGULATION DE LA SECRETION DU FNA</u>	27
1 - <u>Facteurs mécaniques</u>	28
2 - <u>Facteurs humoraux</u>	35
3 - <u>Facteurs pharmacologiques</u>	36
IV - <u>ACTION DU FNA SUR LES ORGANES CIBLES</u>	37
1 - <u>Effets cardiovasculaires du FNA</u>	38
2 - <u>Effets rénaux du FNA</u>	44

3 - Effets hormonaux du FNA..... 54

EFFETS DE LA PERFUSION DU FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE
(FNA) A DOSE PHYSIOLOGIQUE SUR LA NATRIURESE DU RAT ANESTHE-
SIE POUR DIFFERENTS NIVEAUX DE PRESSION ARTERIELLE..... 58

I - BUT DE L'ETUDE..... 59

II - MATERIELS ET METHODES..... 60

1 - Animaux..... 60

2 - Produits administrés..... 60

3 - Modèle expérimental..... 61

4 - Répartition des animaux en groupes..... 63

5 - Paramètres étudiés..... 63

6 - Dosages..... 64

7 - Etude statistique..... 65

III - RESULTATS..... 66

1 - Comparaison groupe à groupe des paramètres étu-
diés..... 66

2 - Comparaison de deux populations de rats : ceux
recevant du r-ANF et ceux n'en recevant pas.... 70

3 - Etude de la relation concentration plasmatique
de r-ANF/natriurèse selon le niveau de PAM dans
la population de rats rendus hypertendus par
l'angiotensine II (ANGII)..... 72

IV - DISCUSSION..... 75

1 - Validation du modèle expérimental..... 76

2 - <u>Comparaison groupe à groupe des paramètres étudiés</u>	78
3 - <u>Comparaison des populations de rats recevant du r-ANF ou non</u>	86
4 - <u>Etude de la relation concentration plasmatique de r-ANF/natriurèse dans la population de rats rendus hypertendus par l'ANGII</u>	90
V - <u>CONCLUSION</u>	93
FNA ET INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	95
I - <u>MODIFICATIONS NEURO-HORMONALES AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</u>	97
1 - <u>Les systèmes vasoconstricteurs</u>	98
2 - <u>Les systèmes vasodilatateurs</u>	100
II - <u>FNA AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</u>	104
1 - <u>Concentration plasmatique de FNA au cours de l'insuffisance cardiaque</u>	104
2 - <u>Relation entre la symptomatologie fonctionnelle, les paramètres hémodynamiques et la concentration plasmatique de FNA. Signification pronostique</u>	105
3 - <u>Efficacité potentielle du FNA endogène chez l'insuffisant cardiaque</u>	113
4 - <u>Effets de l'administration de FNA exogène chez l'insuffisant cardiaque</u>	118
5 - <u>Le cas particulier de la transplantation cardiaque</u>	127

FNA ET HYPERTENSION ARTERIELLE.....	129
I - <u>CONCENTRATION PLASMATIQUE DE FNA DANS L'HYPERTENSION</u> <u>ARTERIELLE HUMAINE</u>	130
1 - <u>Hypertension artérielle essentielle</u>	130
2 - <u>Hypertension artérielle secondaire</u>	133
II - <u>EFFETS DU FNA EXOGENE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE</u>	133
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	136
I - <u>INDICATIONS POTENTIELLES DU FNA EN PATHOLOGIE CARDIO-</u> <u>VASCULAIRE HUMAINE</u>	137
1 - <u>Insuffisance cardiaque congestive : indication</u> <u>potentielle la plus étudiée</u>	138
2 - <u>Facteurs pouvant limiter l'efficacité du FNA de</u> <u>synthèse dans l'insuffisance cardiaque conges-</u> <u>tive</u>	139
II - <u>VOIES DE RECHERCHE THERAPEUTIQUE</u>	140
1 - <u>Inhibiteurs des enzymes catabolisant le FNA</u>	141
2 - <u>Inhibiteurs de la dégradation du GMPC</u>	143
3 - <u>Blocage des récepteurs de clairance</u>	144
CONCLUSION.....	146

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 148

ANNEXES..... 221

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.