

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

.....

.....

Partie 1 : Description du système rénine-angiotensine - aldostérone chez le chien sain

.....

I. Description, synthèse de la rénine et principaux effets chez le chien sain ...

- A. Sécrétion de la rénine et régulation de sa sécrétion
 - 1. L'appareil juxtaglomérulaire rénal : centre de sécrétion de la rénine.....
 - 2. Régulation de la sécrétion de rénine.....
 - a. Régulation de la sécrétion de rénine par la pression artérielle
 - b. Régulation de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II
 - c. Régulation de la sécrétion de rénine par le sodium
 - d. Régulation de la sécrétion de rénine par le système nerveux sympathique
 - e. Autres facteurs de régulation de la sécrétion de rénine
 - 3. Mécanisme d'action de la sécrétion de rénine
- B. Biosynthèse de la rénine
 - 1. De la prépro-rénine à la rénine : exemple de la souris
 - 2. Autres sites de synthèse de la rénine
 - 3. Contrôle de la synthèse de la rénine
- C. Rôle de la rénine : formation d'angiotensine II

II. Description, synthèse de l'angiotensine II et principaux effets chez le chien sain

.....

.....

- A. Synthèse et métabolisme de l'angiotensine II
 - 1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine et synthèse de l'angiotensine II
 - 2. Dégradation des angiotensines

B. F
i
x
a
t
i
o
n

d
e

l
,
a
n
g
i
o
t
e
n
s
i
n
e

I
I

s
u
r

d
e
s

r
é
c
e
p
t
e
u
r
s

	spécifiques	38
	1. Les récepteurs de type I : AT ₁	38
	2. Les récepteurs de type II : AT ₂	
	C. Effets de l'angiotensine II sur les différents organes et augmentation de la pression artérielle et de la rétention hydro-sodée	39
	1. Augmentation de la pression artérielle et de la rétention hydro-sodée par l'angiotensine II	39
	a. Mise en évidence de l'augmentation de la pression artérielle par l'angiotensine II	39
21		
23		
23		
23		
23		
26		
26		
27		
27		
27		
28		
28		
29		
29		
32		
32		
33		
36		
36		
36		
37		
38		

b. I
n
f
l
u
e
n
c
e

d
e

l
,
a
p
p
o
r
t

d
e

s
e
l

s
u
r

l
,
h
y
p
e
r

- tension
 - 2. Effets de l'angiotensine II sur le rein
 - a. Angiotensine II et vasoconstriction rénale
 - b. Action de l'angiotensine II sur le glomérule rénal
 - c. Action de l'angiotensine II sur le tubule
 - 3. Effets de l'angiotensine II sur les vaisseaux sanguins
 - a. Rappels de la structure de la paroi artérielle
 - b. Mise en évidence de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II
 - c. La cellule musculaire lisse: élément cellulaire clé de la vasoconstriction
 - 4. Effets de l'angiotensine II sur le cœur
 - a. Mise en évidence de l'action de l'angiotensine II sur le cœur
 - b. Importance des ions calcium et effet inotrope positif de l'angiotensine II
 - 5. Effets de l'angiotensine II sur le système nerveux central
 - 6. Effets de l'angiotensine II sur la glande surrénale
- D. Mécanisme d'action par lequel l'angiotensine II exerce ses effets sur les cellules cibles
- 1. Activation de la voie des phosphoinositols
 - 2. Activation de la voie du GMPc

III. Description, synthèse de l'aldostérone et principaux effets chez le chien sain

-
-
- A. Synthèse et circulation de l'aldostérone
 - 1. Site de synthèse de l'aldostérone
 - 2. Etapes de la synthèse de l'aldostérone
 - 3. Circulation de l'aldostérone
 - 4. Métabolisme de l'aldostérone
- B. Régulation de la synthèse de l'aldostérone
 - 1. L'angiotensine II et synthèse de l'aldostérone
 - 2. La kaliémie et synthèse de l'aldostérone
 - a. Mise en évidence de l'influence de la kaliémie sur la synthèse de l'aldostérone
 - b. Mode d'action du potassium
 - 3. L'ACTH et synthèse de l'aldostérone
 - 4. La natrémie et synthèse de l'aldostérone
- C. Rôles de l'aldostérone
 - 1. Aldostérone et rétention hydro-sodée
 - a. Mise en évidence de la rétention hydro-sodée
 - b. Phénomène d'échappement à l'aldostérone

	
	3. Aldostérone et métabolisme du potassium	
	a. Aldostérone et excrétion du potassium	
39		
40		
40		
41		
42		
42		
42		
43		
44		
45		
45		
46		
46		
46		
47		
47		
49		
52		
52		
52		
52		
53		
54		
54		
54		
54		
54		
54		
55		
55		
56		
57		
57		
57		
58		
60		
60		
61		
62		
	4. Aldostérone et fonction cardiaque	
	D. Mécanisme d'action de l'aldostérone	

**IV. L
e
s

s
y
s
t
è
m
e
s

r
é
n
i
n
e
-
a
n
g
i
o
t
e
n
s**

ine tissulaires chez le chien sain	65
A. Production d'angiotensines par les systèmes rénine-angiotensine tissulaires et indépendance de ces systèmes tissulaires	66
1. Production d'angiotensine II dans le milieu interstitiel	66
2. Origine de l'angiotensinogène présente dans le milieu interstitiel	66
3. Origine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine présente dans le milieu interstitiel	67
B. Interdépendance des systèmes rénine-angiotensine tissulaires avec le système rénine-angiotensine plasmatique	67
1. Rôle central du rein et synthèse et sécrétion de la rénine	68
2. Diffusion de la rénine et de la prorénine d'origine plasmatique dans le milieu interstitiel	68
3. Existence d'isoformes de la rénine	69
	70

PARTIE 2 : Etapes de l'activation du système rénine - angiotensine - aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque

I. Anatomophysiologie cardiaque : structure et fonction du cœur	75
A. Anatomie du cœur	75
1. Caractères généraux et conformation du cœur	75
2. Structure du cœur	77
a. Le myocarde "banal" ou tissu musculaire strié cardiaque	77
b. Myocarde spécifique ou système de conduction cardiaque	77
3. Innervation du cœur	78
a. Innervation motrice sympathique	79
b. Innervation motrice parasympathique	79
c. Innervation sensitive	80
d. Plexus cardiaques	80
B. Fonctionnement cardiaque : la fonction contractile du myocarde	82
1. Propriétés à l'origine de la fonction contractile du myocarde	82
a. La mécanique ventriculaire	82
b. L'automatisme cardiaque	83
c. L'apport d'oxygène et d'éléments énergétiques	83
d. Les valves anti-reflux	83
2. Les paramètres de la fonction contractile du myocarde	83
a. Le débit cardiaque (DC)	83
b. La précharge	83
	84

62

63

c. L
a

postcharge	
d. La fraction d'éjection	
e. Les pressions	
C. Contrôle neurohormonal de la pression artérielle systémique	
1. Système nerveux autonome et régulation de la pression artérielle	
a. Système nerveux autonome et fonction cardiocirculatoire : généralités	
b. Importance des systèmes baroréflexes dans la régulation de la pression artérielle	
c. Le système nerveux sympathique et adaptations cardiaque et périphérique en cas d'hypotension	
2. Barorécepteurs, système nerveux autonome et autres systèmes vasoconstricteurs	

II. L'insuffisance cardiaque chez le chien : aspects cliniques et étiologiques

.....	
.....	
A. L'insuffisance cardiaque : rappels généraux	
1. Définition de l'insuffisance cardiaque	
2. Classification sémiologique des insuffisances cardiaques	
B. Etiologie des insuffisances cardiaques	
1. Les surcharges mécaniques du ventricule	
a. Les surcharges de pression	
b. Les surcharges de volume	
2. Les atteintes du myocarde	
3. La diminution de la précharge	

III. Etapes de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque

A. Insuffisance cardiaque, hypotension et activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone
1. Activation du système nerveux sympathique
2. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone
B. Dysfonctionnement des barorécepteurs et activation neuro-hormonale dans	...

l
,
i
n
s
u
f
f
i
s
a
n
c
e

c
a
r
d
i
a
q
u
e

...
...
...
...
...

-
1. Mise en évidence du dysfonctionnement des barorécepteurs
 2. Conséquences du dysfonctionnement des barorécepteurs **Parti**
 - a. Activation chronique du système nerveux sympathique
 - b. Stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

84
84
84
85
85
85
86
88
90
90
90
90
91
91
91
91
91
91
92
93
94
94
94
94
95
96
96
97
97
98

Rapport-Gratuit.com

e
3
:
E
f
f
e
t
s
d
e
l
,
a
c
t
i
v
a
t
i
o
n
d
u
s
y
s
t
è
m
e

**rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien
insuffisant cardiaque**

B. V
a
s
o
c
o
n
s
t
r
i
c
t
i
o
n

i
n
d
u
i
t
e

p
a
r

l
e

s
y
s
t
è
m
e

r
é
n
i
n
e
-
a
n
g
i
o
t
e
n
s
i
n
e
-
a
l
d
o
s
t
é
r
o
n
e

I. Effet bénéfique de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque : maintien de la pression artérielle

A. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et maintien de la pression artérielle

1. Angiotensine II et maintien de la pression artérielle
2. Volume intravasculaire et maintien de la pression artérielle

B. Principaux mécanismes mis en jeu pour le maintien de la pression artérielle lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et vasoconstriction
2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et rétention hydro-sodée ...
3. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et augmentation de la prise de boisson

C. Interactions du système rénine-angiotensine-aldostérone avec d'autres systèmes neuro-hormonaux

1. Les systèmes vasoconstricteurs
- a. **Le système nerveux sympathique**
.....
- b. **Le système arginine vasopressine**
.....
- c. **L'endothéline**
.....
2. Systèmes vasodilatateurs
- a. **Les peptides natriurétiques**
.....
- b. **Les prostaglandines**
.....
- c. **Le système des kinines**
.....

II. Effets délétères de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque directement liés à l'effort du maintien de la pression artérielle systémique

A. Vasoconstriction induite par le système rénine-angiotensine-aldostérone et exercice musculaire chez le chien insuffisant cardiaque

1. Exercice musculaire chez un chien sain et augmentation du débit cardiaque
2. Exercice musculaire chez un chien souffrant d'insuffisance cardiaque ...
 - a. Anomalies hémodynamiques centrales
 - b. Anomalies des circulations périphériques

iotensine-aldostérone et hémodynamique rénale chez le chien insuffisant 118
cardiaque

1. Rappel des paramètres de l'hémodynamique rénale

a. Le débit sanguin rénal

.....

b. Le débit de filtration

glomérulaire

101

101

101

102

103

104

104

105

106

109

109

109

109

110

112

112

113

113

114

115

115

115

116

116

117

117

117

2. M
o
d
i
f
i
c
a
t
i
o
n

d
e
s

p
a
r
a
m
è
t
r
e
s

h
é
m
o
d
y
n
a
m
i
q
u
e
s

r
é
n
a
u
x

et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone	2.	H
a. Chute du débit sanguin rénal et vasoconstriction des artérioles efférentes		y
b. Conservation du débit de filtration glomérulaire et rétroaction tubuloglomérulaire		p
c. Chute du débit de filtration glomérulaire et vasoconstriction excessive		o
C. Vasoconstriction et rétention hydro-sodée induites par le système rénine-angiotensine-aldostérone et apparition de signes congestifs chez le chien insuffisant cardiaque		n
D. Vasoconstriction et rétention hydro-sodée induites par le système rénine-angiotensine-aldostérone et altérations de la fonction cardiaque chez le chien insuffisant cardiaque		a
III. Autres effets délétères de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque		t
A. Remodelage cardiaque et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque		r
1. Généralités sur la fibrose myocardique		é
a. Définition de la fibrose		m
b. Relations entre hypertrophie cardiaque et fibrose cardiaque		i
c. Mise en place des différents types de fibrose cardiaque		e
2. Rôle de l'aldostérone dans la mise en place de la fibrose myocardique ..		e
a. Aldostérone et mise en place des différents types de fibrose myocardique		t
b. Mode d'action de l'aldostérone		à
3. Rôle de l'angiotensine II dans la mise en place de la fibrose myocardique		m
a. Angiotensine II et mise en place des différents types de fibrose myocardique		e
b. Mode d'action de l'angiotensine II		r
4. Conséquences du remaniement cardiaque		é
B. Déséquilibres hydro-électriques et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque		n
1. Hypokaliémie et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone		i
		n
		e
		-
		a
		n
		g
		i
		o

tensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque **Parti**

.....

119

120

120

121

122

123

126

126

126

126

127

128

128

129

129

129

130

132

133

133

133

e

4

:

V

a

r

i

a

t

i

o

n

s

d

e

l

,

a

c

t

i

v

a

t

i

o
n
s
d
e
l
,
a
c
t
i
v
a
t
i
o
n
d
u
s
y
s
t
è
m

e rénine- angiotensine-aldostérone chez le chien	139
insuffisant cardiaque	
.....	140
I. Variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien en fonction de la cardiopathie à l'origine de l'insuffisance cardiaque	141
.....	142
A. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et insuffisance mitrale chez le chien	142
.....	143
1. Activation tardive du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance mitrale	143
.....	
2. Activation tardive du système rénine-angiotensine-aldostérone, facteur atrial natriurétique et fonction systolique	143
.....	
a. Facteur atrial natriurétique et activation du système rénine- angiotensine-aldostérone	146
.....	
b. Fonction systolique et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone	146
.....	146
B. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et cardiomyopathie dilatée chez le chien	146
.....	146
II. Variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les chiens en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque	146
.....	
A. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, phases asymptomatique et symptomatique de l'insuffisance cardiaque	148
.....	150
B. Intensité de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque	155
.....	
1. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et stade clinique de l'insuffisance cardiaque	156
.....	
2. Diminution de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et phases d'amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque
3. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et pression artérielle systémique
CONCLUSION
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES : 10 volumes, 1 CD-Rom

TABLE DES ILLUSTRATIONS

-	Figure 1 : L'appareil juxtaglomérulaire, centre de sécrétion de la rénine	24
-	Figure 2 : Photographies de cellules juxtaglomérulaires	25
-	Figure 3 : Activité plasmatique de la rénine (PRA) en fonction de la pression de perfusion rénale (RPP) selon un apport élevé en sodium (HSI) ou un apport bas en sodium (LSI)	26
-	Figure 4 : Activité plasmatique de la rénine avant et après l'administration intrarénale de noradrénaline chez des chiens	27
-	Figure 5 : Schéma simplifié de la structure de la préprorenine rénale de souris	30
-	Figure 6 : Photographie de cellules juxtaglomérulaires tumorales humaines au microscope électronique	30
-	Figure 7 : Deux voies possibles d'évolution de la rénine au sein de la cellule juxtaglomérulaire	31
-	Figure 8 : Etapes de la biosynthèse de la rénine rénale de souris	32
-	Figure 9 : Le système rénine-angiotensine: formation d'angiotensine II	33
-	Figure 10 : Principales voies de régulation de la sécrétion de rénine et rôle de la rénine dans la production de l'angiotensine II.....	35
-	Figure 11 : Synthèse et dégradation de l'angiotensine II	37
-	Figure 12 : Diminution du débit sanguin rénal chez des chiens sains recevant des injections intra- artérielles rénales d'angiotensine II à des doses croissantes avant et après l'administration d'un antagoniste à l'angiotensine II	41
-	Figure 13 : Pression artérielle et résistance vasculaire en fonction de la dose d'angiotensine II administrée dans l'artère brachiale chez des chiens sains	43
-	Figure 14 : Mobilisation du calcium dans la cellule musculaire lisse par l'activation de la voie des phosphoinositols par l'angiotensine II et par l'activation des canaux calciques.....	45
-	Figure 15 : Activation de la voie des phosphoinositols suite à la fixation de l'angiotensine II sur son récepteur membranaire AT ₁	48
-	Figure 16 : Antagonisme entre la voie des phosphoinositols et la voie du GMPc....	49
-	Figure 17 : Effets de l'angiotensine II sur les principaux organes et augmentation de la pression artérielle chez le chien sain.....	51
-	Figure 18 : Etapes de la synthèse de l'aldostérone.....	53
-	Figure 19 : Sécrétion d'aldostérone en fonction de la kaliémie selon trois niveaux de perfusion d'angiotensine II.....	55
-	Figure 20 : Concentrations plasmatiques d'aldostérone et d'angiotensine II sous un régime sodé différent.....	57
-	Figure 21 : Relation entre la quantité d'aldostérone administrée et le volume extracellulaire de sodium.....	58
-	Figure 22 : Phénomène d'échappement à l'aldostérone.....	59
-	Figure 23 : Relations entre la concentration plasmatique en potassium et l'excrétion rénale du potassium à différents niveaux d'aldostérone.....	61
-	Figure 24 : Effets de l'augmentation des entrées de potassium sur son excrétion urinaire.....	62
-	Figure 25 : Principaux effets de l'aldostérone chez le chien sain et régulation de sa synthèse.....	65

-	Figure 26 : Compartimentation des systèmes rénine-angiotensine plasmatique et tissulaires.....	72
-	Figure 27 : Régulation de la synthèse des composants du système rénine-angiotensine-aldostérone et principaux effets chez le chien sain.....	74
-	Figure 28 : Conformation externe d'un cœur de chien en face auriculaire.....	76
-	Figure 29 : Représentation schématique des cellules du myocarde.....	78
-	Figure 30 : Nerfs du cœur du chien du côté gauche.....	81
-	Figure 31 : Organisation anatomique du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique.....	82
-	Figure 32 : Courbe de Franck Starling.....	85
-	Figure 33 : Importance de la stimulation des barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques dans le rétablissement de la pression artérielle systémique en situation d'hypotension.....	88
-	Figure 34 : Activation du système nerveux sympathique et adaptations cardiaque et périphérique en cas d'hypotension.....	89
-	Figure 35 : Principaux facteurs stimulant la sécrétion de rénine chez le chien insuffisant cardiaque.....	96
-	Figure 36 : Effet de la constriction de la veine cave caudale chez des chiens sur la pression artérielle, la sécrétion de rénine et le volume intravasculaire.....	102
-	Figure 37 : Résistance vasculaire systémique et pression artérielle systémique chez des chiens insuffisants cardiaques en fonction de la concentration en angiotensine II.....	105
-	Figure 38 : Effet de l'angiotensine II sur l'excrétion urinaire en sodium chez des chiens présentant une insuffisance cardiaque expérimentale.....	106
-	Figure 39 : Consommation d'eau en fonction de la concentration plasmatique en angiotensine II chez des chiens présentant une insuffisance cardiaque expérimentale.....	107
-	Figure 40 : Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et rétablissement de la pression artérielle chez le chien présentant une insuffisance cardiaque avec chute du débit cardiaque.....	108
-	Figure 41 : Interactions entre le système rénine-angiotensine-aldostérone et les autres systèmes vasoconstricteurs activés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque.....	111
-	Figure 42 : Prédominance d'action des systèmes vasoconstricteurs par rapport aux systèmes vasodilatateurs chez le chien insuffisant cardiaque.....	113
-	Figure 43 : Représentation schématique des facteurs qui régissent la pression de filtration au niveau du glomérule rénal.....	119
-	Figure 44 : Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et hémodynamique rénale.....	121
-	Figure 45 : Effets du changement de la résistance des artérioles efférentes sur le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire.....	122
-	Figure 46 : Effets délétères de la vasoconstriction et de l'augmentation du volume intravasculaire suite à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque.....	125
-	Figure 47 : Le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque.....	135
-	Figure 48 : Effets de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque.....	137
-	Figure 49 : Evolution des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone chez des chiens souffrant d'insuffisance mitrale à différents stades.....	141

- **Figure 50 :** Evolution de la concentration plasmatique du facteur atrial natriurétique chez des chiens souffrant d'insuffisance mitrale à différents stades.....142
- **Figure 51 :** Activité plasmatique de la rénine et concentration plasmatique en aldostérone chez des chiens atteints de cardiomyopathie dilatée à des stades différents.....144
- **Figure 52 :** Concentration plasmatique en aldostérone chez des chiens à différents stades d'insuffisance cardiaque.....147
- **Figure 53 :** Diminution de l'activité plasmatique de la rénine et de la concentration plasmatique en angiotensine II avec l'amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque.....149
- **Figure 54 :** Effet de l'augmentation de la pression artérielle systémique sur l'activité plasmatique de la rénine.....150
- **Figure 55 :** Représentation schématique de l'intensité de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en fonction de l'évolution de l'insuffisance cardiaque (performance cardiaque et signes cliniques de décompensation cardiaque).....153

INTRODUCTION

Avec l'avancée de la médecine vétérinaire au cours des dernières décennies, on observe un rallongement de l'espérance de vie de nos animaux de compagnie. Ainsi, certaines affections liées à l'âge, notamment les cardiopathies, sont devenues l'un des principaux motifs de consultation. Par ailleurs, la sélection génétique dans les races canines a également engendré des prédispositions raciales importantes : la prévalence des insuffisances mitrales est supérieure à 90% chez les chiens Cavaliers King Charles de plus de 10 ans.

Ces maladies sont chroniques, invalidantes et aboutissent généralement à une insuffisance cardiaque sévère. La connaissance et le traitement des cardiopathies sont donc devenus un enjeu à la fois scientifique comme modèle des cardiopathies humaines, affectif pour les propriétaires des animaux atteints et économique pour les vétérinaires et les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires.

Parallèlement, la compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes de l'insuffisance cardiaque a permis d'améliorer la prise en charge de ces animaux.

Longtemps limité aux diurétiques et aux digitaliques, l'arsenal thérapeutique disponible en médecine vétérinaire s'est ainsi enrichi il y a une quinzaine d'années d'une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), qui ont révolutionné le traitement de l'insuffisance cardiaque chez le chien. Ces molécules agissent sur l'un des principaux mécanismes adaptateurs du fonctionnement cardiaque : le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

L'efficacité clinique de ces molécules a été clairement démontrée chez le chien. Toutefois, les mécanismes exacts de cette efficacité ne sont pas tous élucidés, et de nombreuses études chez l'Homme et chez le chien portent sur ce système complexe et son rôle dans l'insuffisance cardiaque et les cardiopathies. En effet, sa connaissance aussi bien chez l'individu sain que chez l'individu insuffisant cardiaque est à la base de la compréhension de l'intérêt et de l'utilisation raisonnée des IECA.

Ce travail a donc pour but de présenter la base du fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone, système endocrinien complexe chez le chien sain, en étudiant successivement les acteurs de ce système et leur rôle.

Puis nous verrons, comment le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé en parallèle à d'autres systèmes compensateurs au cours de l'installation de l'insuffisance cardiaque chez le chien et quels sont ses effets bénéfiques et délétères. Enfin, nous nous attarderons à comprendre à quel moment dans la mise en place et le développement de l'insuffisance cardiaque, il est activé et s'il existe une variation dans l'intensité de son activation au cours de l'évolution de la maladie.

PARTIE 1 : Description du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien sain

Cette première partie a pour but de présenter les différents acteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone : nous allons ainsi envisager la synthèse, la régulation et les principaux effets de la rénine, de l'angiotensine II et de l'aldostérone chez le chien sain. Puis, nous verrons le cas particulier des systèmes rénine-angiotensine tissulaires.

Cette première partie qui envisage le système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien sain permettra de mieux comprendre son implication et son importance chez le chien insuffisant cardiaque.

I. Description, synthèse de la rénine et principaux effets chez le chien sain

La rénine est une enzyme synthétisée majoritairement par le rein appartenant à la classe des aspartylprotéases (275).

A. Sécrétion de la rénine et régulation de sa sécrétion

1. L'appareil juxtaglomérulaire rénal : centre de sécrétion de la rénine

La rénine est sécrétée dans le rein par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire (82, 64, 178, 63).

L'appareil juxtaglomérulaire est constitué par (63) :

- les cellules de la macula densa de la partie initiale du tubule distal; ce sont des cellules épithéliales tubulaires rénales situées au contact des artérioles afférentes et efférentes,
- les cellules juxtaglomérulaires de la paroi des artérioles afférentes et efférentes.

Cf. Figure 1.

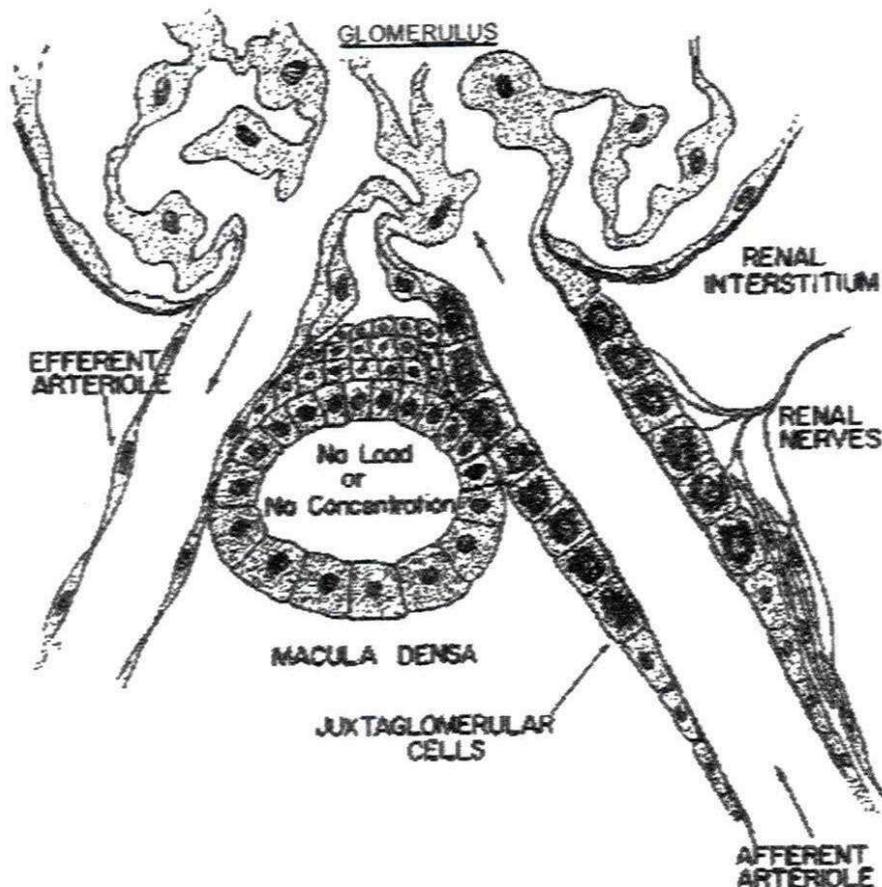


Figure 1 : L'appareil juxtaglomérulaire, centre de sécrétion de la rénine (d'après 63).

La sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires est corrélée à l'état de granulation et au nombre des cellules. L'hyperplasie et l'importante granulation rendent compte de l'augmentation de l'activité des cellules juxtaglomérulaires.

En effet, en cas de stimulation chronique de l'appareil juxtaglomérulaire, par exemple en cas d'hypotension ou de diminution de la concentration de sodium, on note une augmentation de la biosynthèse, du stockage et de la sécrétion de rénine qui apparaît sous forme d'une hyperplasie et d'une hypergranulation de l'appareil juxtaglomérulaire (64, 257).

Cf. Figure 2.

Au microscope électronique, des cellules fortement granulées, à phénotype sécrétoire avec un réticulum endoplasmique abondant, un appareil de Golgi développé, de nombreux protogranules et granules et de gros noyaux à chromatine dispersée sont décrites. Ces grains de sécrétion sont reconnus par les anticorps antirénine (236, 178).

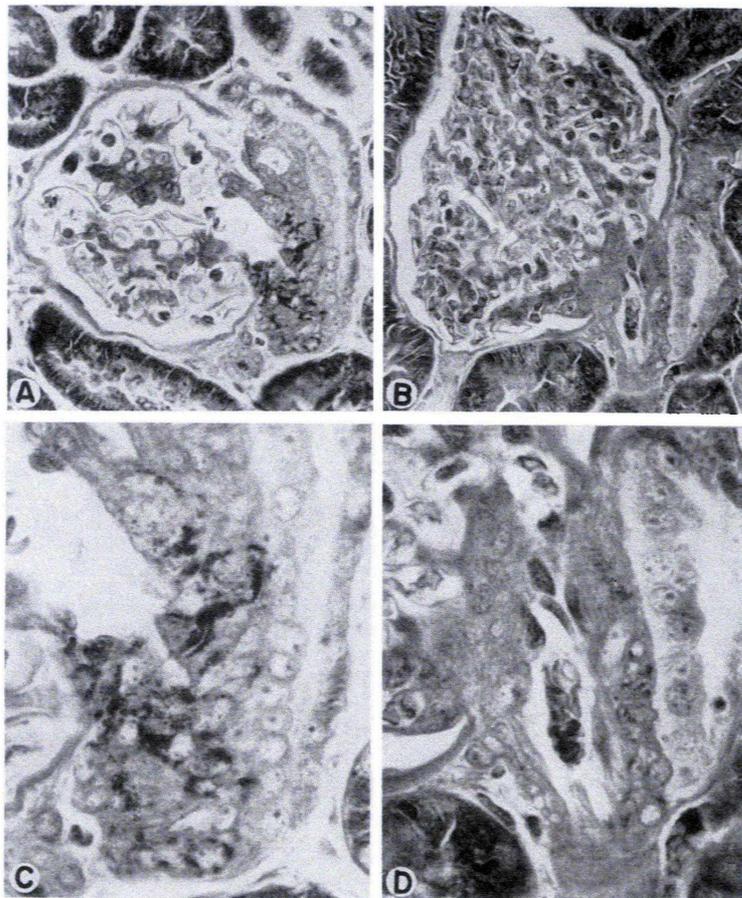


Figure 2 : Photographies de cellules juxtaglomérulaires (d'après 64).

- (A) : Chez un chien ayant une constriction aortique. Présence de nombreux granules dans les cellules juxtaglomérulaires ($\times 450$).
- (C) : Grossissement des cellules juxtaglomérulaires ($\times 1100$). On note l'hyperplasie et l'hypergranulation des cellules juxtaglomérulaires.
- (B) : Chez un chien normal. Les granules des cellules juxtaglomérulaires sont moins visibles ($\times 450$).
- (D) : Grossissement des cellules juxtaglomérulaires ($\times 450$). Les granules sont petits, moins nombreux.

La sécrétion et la libération de la rénine au niveau des cellules juxtaglomérulaires sont essentiellement sous le contrôle de quatre grands mécanismes (cf. infra) :

- une diminution de la pression de perfusion au niveau rénal détectée par des barorécepteurs rénaux,
- une augmentation de la concentration en angiotensine II,
- une diminution de la concentration en sodium au niveau du tubule distal,
- une augmentation de l'activité nerveuse sympathique au niveau rénal.

2. Régulation de la sécrétion de rénine

a. Régulation de la sécrétion de rénine par la pression artérielle

La pression artérielle est un facteur important de la régulation de la sécrétion de rénine. En effet, une augmentation ou une diminution de la pression artérielle est à l'origine de variations de la sécrétion de rénine. Ainsi, une diminution de la pression artérielle est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de rénine en quelques minutes. Inversement, la sécrétion de rénine diminue avec une augmentation de la pression artérielle (288, 331, 225, 291, 287).

L'étude de Seeliger montre la diminution de l'activité plasmatique de la rénine quand on augmente la pression au niveau rénal (291).

Cf. Figure 3.

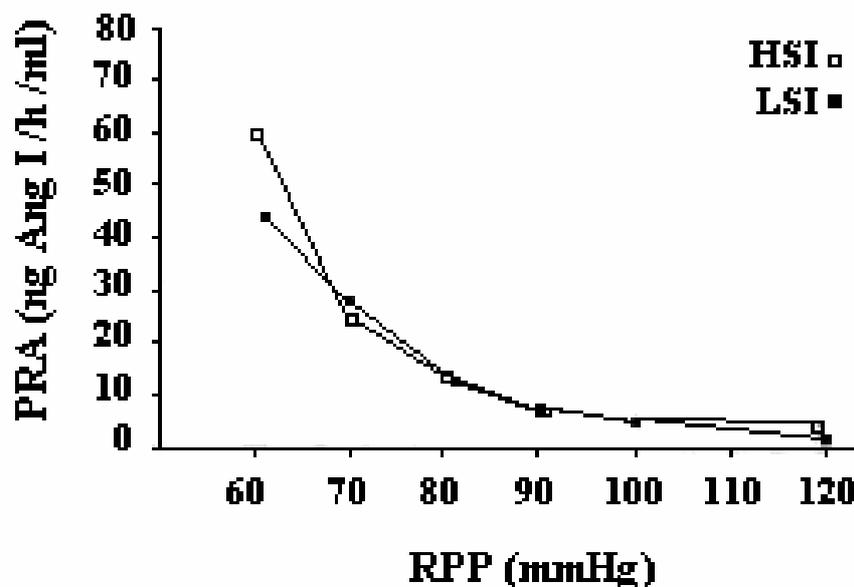


Figure 3 : Activité plasmatique de la rénine (PRA) en fonction de la pression de perfusion rénale (RPP) selon un apport élevé en sodium (HSI) ou un apport bas en sodium (LSI) (d'après 291).

La stimulation de la sécrétion de rénine en cas d'hypotension est associée à l'activation du système nerveux sympathique et la libération d'hormones comme l'ocytocine, hormone libérée dans les situations d'hypotension et d'hypovolémie, par l'intermédiaire de récepteurs β -adrénergiques (149, 331).

b. Régulation de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II

L'angiotensine II est un des facteurs importants de la régulation de la sécrétion de rénine. En effet, l'angiotensine II exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine par l'intermédiaire de récepteurs à l'angiotensine AT_1 présents à la surface des cellules juxtaglomérulaires (105, 176, 58).

Ainsi, l'étude de Cowley montre qu'une perfusion continue d'angiotensine II à 5 ng/kg/min chez des chiens recevant un apport de sodium de 40mEq/jour est à l'origine d'une diminution de la sécrétion de rénine dès 30 minutes après le début de la perfusion. Cette diminution est brutale : la sécrétion de rénine a chuté de 70% environ entre la sixième et la huitième heure de perfusion et devient indétectable après 24 heures de perfusion. Cette diminution de la sécrétion de rénine est plus marquée quand la quantité d'angiotensine II perfusée augmente (58).

Au niveau cellulaire, l'angiotensine II exerce son effet sur la sécrétion de rénine par l'intermédiaire de la voie des phosphoinositols qui est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium (cf. partie I.II.D.1).

c. Régulation de la sécrétion de rénine par le sodium

Le sodium régule également la sécrétion de rénine (187, 291, 303, 58, 192). Cette régulation fait intervenir les cellules de la macula densa (303).

Une diminution de l'apport en sodium provoque une augmentation de la sécrétion de rénine (170, 187) alors qu'une augmentation de l'apport en sodium provoque une diminution de la sécrétion de rénine (170, 47).

Cela a été démontré par Skott et collaborateurs en utilisant une préparation contenant un glomérule, l'artériole afférente et un segment tubulaire portant la macula densa. Des solutés contenant des concentrations sodées variables sont perfusés dans le segment tubulaire et on mesure la sécrétion de rénine. Ainsi, une faible concentration en sodium stimule la sécrétion de rénine et inversement une concentration élevée en sodium diminue la sécrétion de rénine (303).

Cette régulation de la sécrétion de rénine par le sodium au niveau de la macula densa fait intervenir les prostaglandines (COX-1) (144).

d. Régulation de la sécrétion de rénine par le système nerveux sympathique

L'administration intrarénale de noradrénaline chez des chiens est à l'origine d'une augmentation importante de l'activité plasmatique de la rénine (202).

Cf. Figure 4.

L'appareil juxtaglomérulaire et les artérioles rénales sont innervés par des fibres nerveuses sympathiques. Une augmentation de l'activité sympathique au niveau rénal est à l'origine d'une stimulation de la sécrétion de rénine par l'intermédiaire de récepteurs β -adrénergiques au niveau des cellules juxtaglomérulaires (72).

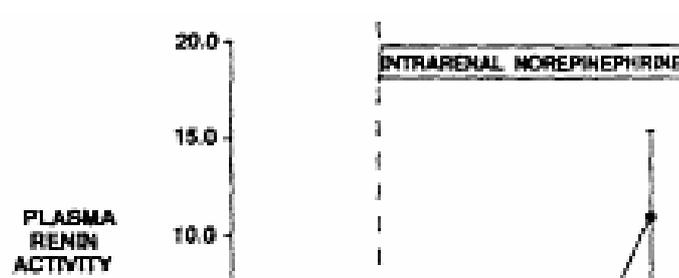


Figure 4 : Activité plasmatique de la rénine avant et après l'administration intrarénale de noradrénaline chez des chiens (d'après 202).

e. Autres facteurs de régulation de la sécrétion de rénine

La vasopressine qui est sécrétée par l'hypophyse (118), le facteur atrial natriurétique (207), l'endothéline (197) ainsi que l'adénosine (9) modulent la concentration plasmatique de rénine par leur effet inhibiteur sur la sécrétion de rénine.

Ainsi, dans une étude menée en 1995, si on atténue les effets inhibiteurs du facteur atrial natriurétique sur la sécrétion de rénine chez des chiens présentant une insuffisance cardiaque, on observe une augmentation de l'activation du système rénine-angiotensine (162).

3. Mécanisme d'action de la sécrétion de rénine

Il existe différents seconds messagers au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales qui interviennent dans le mécanisme de la régulation de la sécrétion de rénine, avec parmi eux, l'AMPc, le GMPc, le monoxyde d'azote (NO) et le calcium (48, 67, 250).

L'AMPc, le GMPc et le NO interviennent dans la stimulation de la sécrétion de rénine alors que le calcium intervient dans l'inhibition (67, 250).

Les facteurs qui stimulent la sécrétion de rénine, à savoir la stimulation du système nerveux sympathique ou la diminution de la pression artérielle entraînent une augmentation de la production d'AMPc. En effet, l'AMPc entraîne la stimulation de la sécrétion de rénine par l'intermédiaire de la protéine kinase A (98).

Par ailleurs, le GMPc stimule également la sécrétion de rénine. En effet, il inhibe la phosphodiesterase 3 qui dégrade l'AMPc (98, 283, 46). Le monoxyde d'azote (NO) est une source importante de production de GMPc (283).

Au contraire, les facteurs qui inhibent la synthèse et la sécrétion de rénine comme une augmentation de la pression artérielle ou de la concentration circulante en angiotensine II agissent en provoquant une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium (124, 250).

Des canaux calciques voltage-dépendants ont été mis en évidence au niveau des cellules juxtaglomérulaires. Leur activation inhibe la production d'AMPc et donc la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires (99).

B. Biosynthèse de la rénine

1. De la prépro-rénine à la rénine : exemple de la souris

La souris est l'espèce chez laquelle la biosynthèse de la rénine a été la plus étudiée. En effet, la rénine sous-maxillaire de souris est celle qui a été la plus étudiée car elle est présente en grande quantité dans la glande sous-maxillaire qui la synthétise. Cette isoforme de la rénine a été découverte en 1972 par Cohen chez la souris Swiss (53).

Elle est codée par un gène : Ren 2 indépendant de celui codant pour la rénine rénale appelé Ren 1. Ces deux gènes Ren 1 et Ren 2 sont très proches : ils ont environ 90% d'homologie chez la souris (90). Il existe un dimorphisme sexuel pour le gène Ren 2 que l'on ne trouve exprimé que chez le mâle de souche Swiss.

L'ARNm codant pour la rénine sous-maxillaire de souris possède 1600 nucléotides et code pour une protéine dont le poids moléculaire est de 45000 kDa. L'enzyme mature, la rénine a un poids moléculaire de 36500 kDa et est constituée de deux chaînes reliées par un pont disulfure :

- une chaîne lourde constituée de 288 acides aminés, avec un poids moléculaire de 31036 kDa.
- une chaîne légère constituée de 48 acides aminés, avec un poids moléculaire de 5428 kDa.

Une étude de 1991 a permis de préciser la structure de la rénine rénale de souris : la rénine rénale a un poids moléculaire de 39000kDa. Elle est également constituée de deux chaînes reliées par un pont disulfure : une chaîne lourde de 36000kDa et une chaîne légère de 3000 kDa (166).

La rénine chez le chien comme chez la souris est biosynthétisée sous une forme inactive comportant un segment pré-, un segment pro-, et l'enzyme elle-même.

Cf. Figure 5.

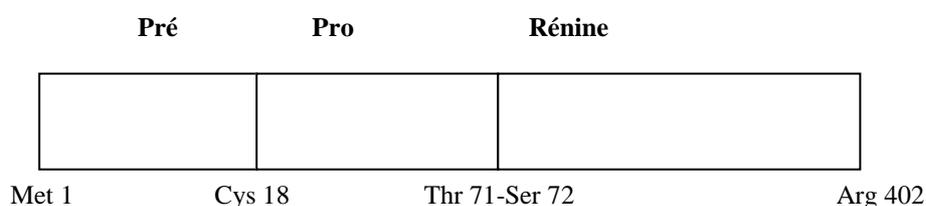


Figure 5 : Schéma simplifié de la structure de la prépro-rénine rénale de souris (d'après 166).

La traduction de l'ARNm donne la prépro-rénine. Elle a un temps de demi-vie très court.

Elle est rapidement transformée en pro-rénine par clivage de la séquence d'acides aminés « pré ». La pro-rénine représente la forme inactive de stockage de la rénine dans les protogranules ou granules immatures des cellules juxtaglomérulaires des reins. Les protogranules sont des organites anguleux où la maturation finale de la rénine se déroule. Ils évoluent en granules matures, organites sphériques et denses (102).

Cf. Figure 6.

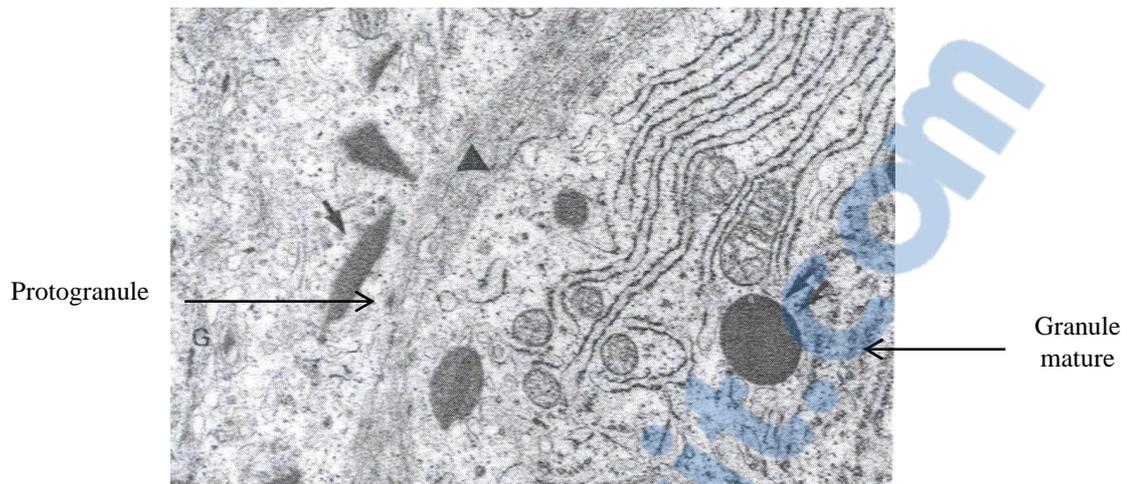


Figure 6 : Photographie de cellules juxtaglomérulaires tumorales humaines au microscope électronique (d'après 102).

Des réactions locales se produisent dans les cellules juxtaglomérulaires, entraînent le clivage des molécules de prorénine et la libération de rénine, enzyme active.

En effet, la prorénine évolue en forme active dans les protogranules, puis dans les granules matures des cellules juxtaglomérulaires où elle est stockée puis sécrétée par exocytose dans le milieu extérieur, phénomène faisant intervenir l'AMPc (317, 97).

La seconde possibilité est l'absence de maturation et la sécrétion rapide de rénine inactive sans la formation de granules de sécrétion (102).

Cf. Figure 7.

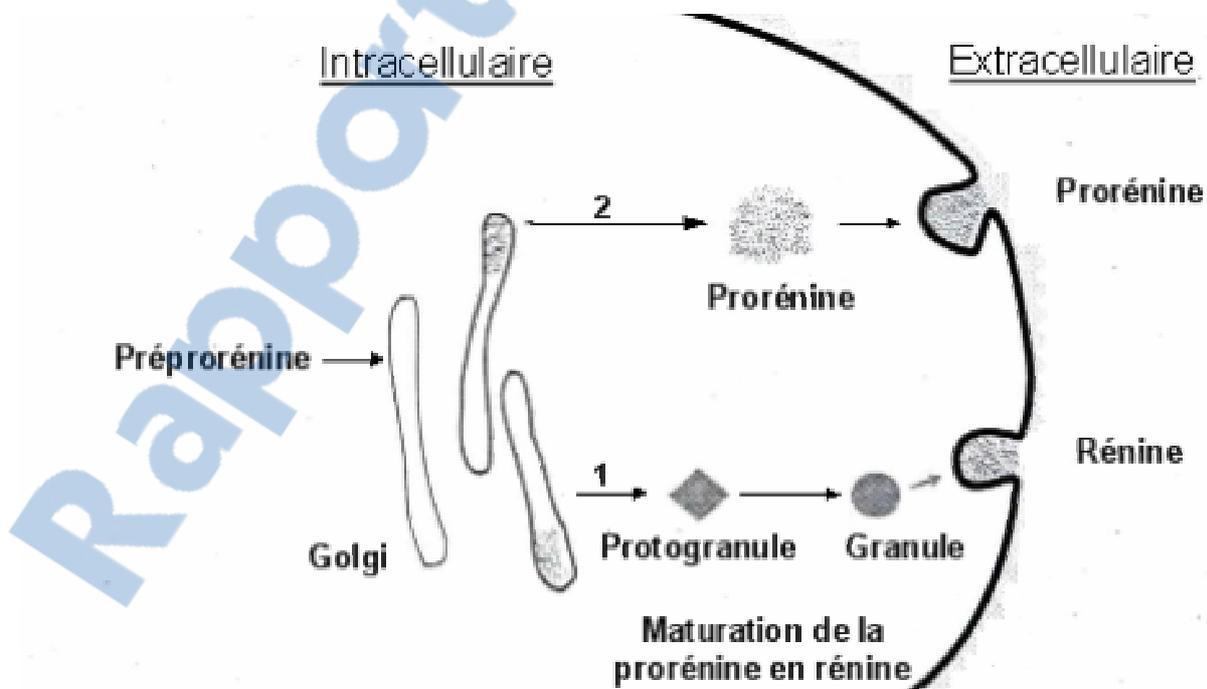


Figure 7 : Deux voies possibles d'évolution de la rénine au sein de la cellule juxtaglomérulaire (d'après 102).

- (1) : maturation en forme active dans les protogranules et les granules.
- (2) : absence de maturation et sécrétion directe sous forme inactive.

En reprenant l'exemple de la rénine rénale de souris, la prépro-rénine est rapidement transformée en pro-rénine par la perte des 18 premiers acides aminés en position N-terminale.

La séquence d'acides aminés en position N-terminale de la pro-rénine est très rapidement perdue suite au clivage entre le soixante et onzième acide aminé, la thréonine et le soixante douzième acide aminé, la sérine. Un autres site de clivage entre les acides aminés 352 et 355 avec disparition des acides aminés 353 et 354 permet d'obtenir le produit terminal, la rénine mature à deux chaînes. (166).

La dernière étape est relativement lente puisqu'elle dure quelques heures (258).

Ces différentes étapes de la biosynthèse de la rénine rénale de souris sont très proches de celle de la rénine sous-maxillaire de souris au niveau des sites de clivage (166, 258)

Cf. Figure 8.

L'enzyme qui permet d'obtenir la rénine à partir de la pro-rénine pourrait être la cathepsine B (229).

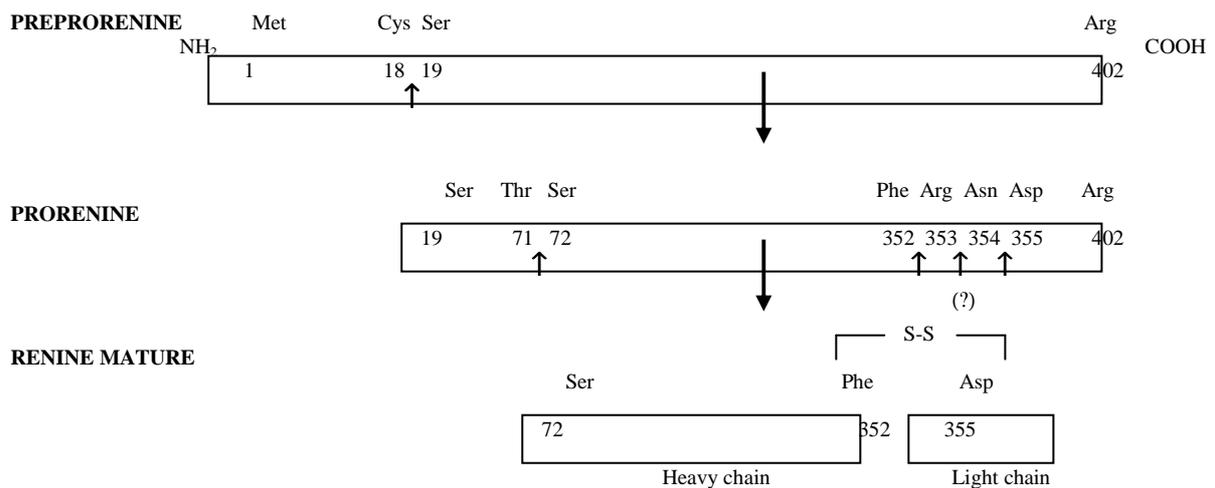


Figure 8: Etapes de la biosynthèse de la rénine rénale de souris (d'après 166).

L'étude de la rénine sous-maxillaire de souris et de la rénine rénale de souris a permis de comprendre les étapes de la biosynthèse de la rénine chez les différentes espèces animales dont le chien. Elle suit le même schéma général même si la séquence en acides aminés diffère entre les différentes espèces animales.

2. Autres sites de synthèse de la rénine

Le rein est le site physiologique principal de synthèse de rénine mais il existe aussi des sites extrarénaux de synthèse et de sécrétion de rénine. Cependant, les cellules juxtaglomérulaires rénales sont probablement l'unique site de sécrétion de rénine active.

Cependant, la transcription du gène de la rénine est observée dans différents tissus et aboutit à la protéine inactive, la prorénine. Elle a été mise en évidence par la détection d'ARNm de rénine dans les tissus (cf. partie I.IV).

3. Contrôle de la synthèse de la rénine

De nombreux éléments régulateurs activent ou inhibent la biosynthèse de la rénine au moment de la transcription du gène codant pour la prépro-rénine ou après la transcription du gène au niveau de l'ARNm (251, 250). Ainsi, la transcription du gène de la rénine chez la souris est stimulée par des facteurs de transcription CREB/CREM et USF1/USF2, les membres de la famille de gènes HOX (244, 245).

Par ailleurs, le facteur TNF- α inhibe la transcription du gène codant pour la rénine chez la souris (322), ainsi que la vitamine D (193).

C. Rôle de la rénine : formation d'angiotensine II

Cf. Figure 9.

La rénine n'a pas d'effet direct sur l'organisme. Elle agit en clivant son substrat : l'angiotensinogène plasmatique qui est synthétisé par le foie. On obtient ainsi l'angiotensine I. A son tour, l'angiotensine I est clivée par une enzyme de conversion. Le produit de cette réaction est l'angiotensine II.

L'angiotensine II est ensuite dégradée par des aminopeptidases en angiotensine III puis en produits inactifs. (238).

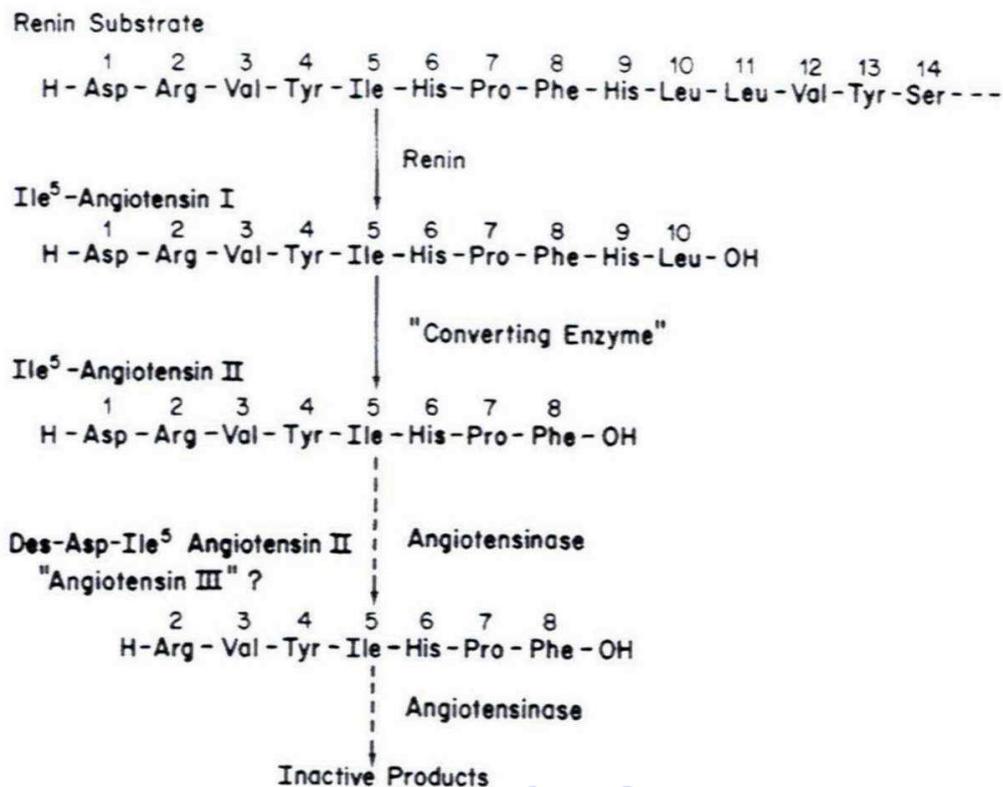


Figure 9 : Le système rénine-angiotensine: formation d'angiotensine II (d'après 238).

CONCLUSION :

La rénine n'a pas d'effet direct sur l'organisme. C'est une enzyme dont le rôle est de permettre la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène.

Elle est synthétisée sous une forme inactive (prorénine) dans les cellules juxtaglomérulaires des reins au niveau des artérioles afférentes au glomérule rénal où elle est stockée dans des protogranules. Un stimulus comme la baisse de la pression artérielle est à l'origine de la maturation des protogranules en granules matures où la molécule de prorénine est clivée, donnant ainsi la rénine qui est ensuite libérée dans le milieu extérieur par exocytose.

Il existe aussi des sites extrarénaux de synthèse et de sécrétion de prorénine dans plusieurs tissus autres que le rein mais elle ne subit aucune phase de maturation en rénine.

Cependant, la sécrétion de rénine est contrôlée par de nombreux stimuli dont les plus importants sont :

- la pression artérielle puisqu'une augmentation de la pression artérielle est à l'origine d'une diminution de la sécrétion de rénine,
- l'angiotensine II contrôle sa propre synthèse, puisqu'une augmentation de la production d'angiotensine II provoque une diminution de la sécrétion de rénine,
- la diminution de la concentration en sodium est détectée par les cellules de la macula densa, et entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine,
- l'augmentation de l'activité sympathique au niveau rénal stimule la sécrétion de rénine.

La régulation de la sécrétion de rénine admet différents seconds messagers au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales parmi lesquels l'AMPc, le GMPc, le NO qui interviennent dans la stimulation de la sécrétion de rénine, et le calcium qui, au contraire intervient dans l'inhibition de sa sécrétion.

Cf. Figure 10.

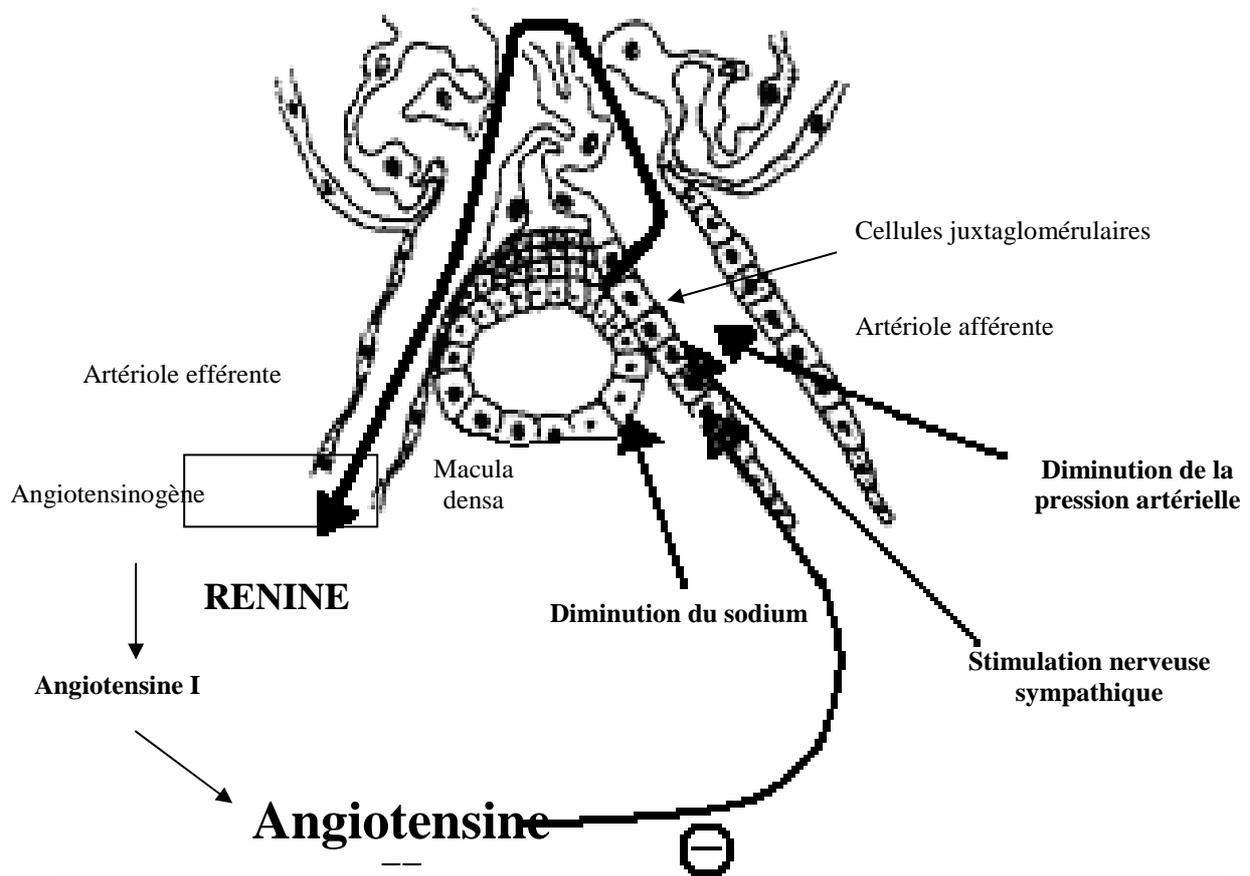


Figure 10 : Principales voies de régulation de la sécrétion de rénine et rôle de la rénine dans la production de l'angiotensine II.

II. Description, synthèse de l'angiotensine II et principaux effets chez le chien sain

A. Synthèse et métabolisme de l'angiotensine II

1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine et synthèse de l'angiotensine II

L'angiotensine II apparaît comme l'effecteur peptidique central du système rénine-angiotensine-aldostérone.

En effet, l'angiotensine I, produit de l'hydrolyse de l'angiotensinogène par la rénine n'est pas directement actif ou présente une faible activité (30 fois moins puissante) par rapport à l'angiotensine II, peptide actif du système rénine-angiotensine (188, 154, 306).

L'angiotensine I doit être transformée en angiotensine II, produit final biologiquement actif par une métalloenzyme à zinc dont l'activité nécessite la présence de chlore (188, 267). Cette métalloenzyme ou enzyme de conversion de l'angiotensine est une carboxypeptidase : elle entraîne l'ablation des deux derniers acides aminés carboxyterminaux de l'angiotensine I : la leucine et l'histidine (188, 85). Le produit de cette hydrolyse est l'angiotensine II, peptide à huit acides aminés (306).

L'angiotensine I peut aussi être transformée en angiotensine (1-7) par des endopeptidases tissulaires. Le rôle exact de ce peptide n'est pas encore très clair mais il semble qu'il soit à l'origine d'une vasodilatation et d'une action anti-hypertensive par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques : les récepteurs AT₁₋₇ (89, 242).

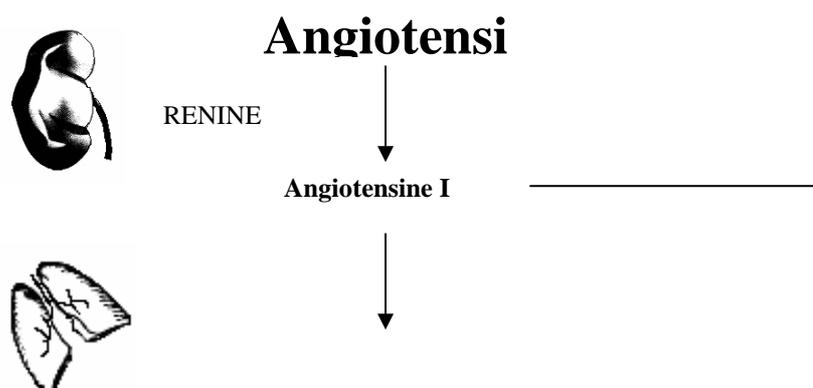
Cf. Figure 11.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a une distribution très large puisque pratiquement tous les tissus en sont riches (297). L'ECA est bloquée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Il existe une forme circulante soluble de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et une forme membranaire, la plus répandue (267, 305). Elle est présente sur toutes les cellules endothéliales de l'organisme (297) : on la retrouve donc au niveau des vaisseaux sanguins (364) et sur toutes les cellules épithéliales (297), notamment au niveau du tube digestif et du tubule proximal rénal.

L'ECA est également présente au niveau du cerveau (364).

Le poumon est particulièrement riche en enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale, ce qui facilite la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II au niveau pulmonaire.



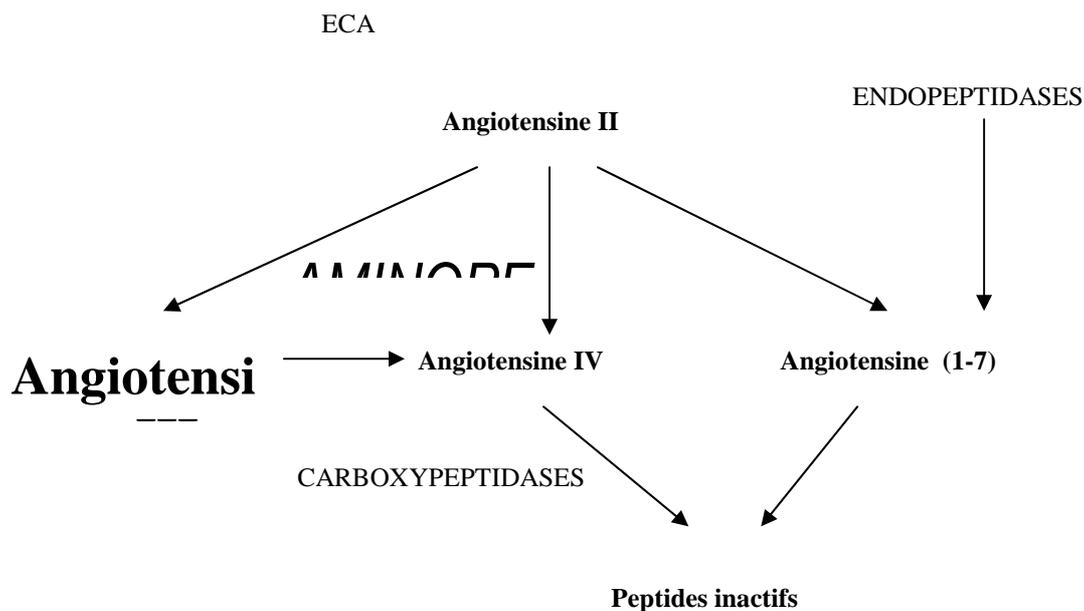


Figure 11 : Synthèse et dégradation de l'angiotensine II

2. Dégradation des angiotensines

L'angiotensine II est rapidement dégradée en angiotensines III et IV par des aminopeptidases qui exercent leur action à l'extrémité amino-terminale du peptide, puis en peptides inactifs par des carboxypeptidase qui exercent leur action à l'extrémité carboxy-terminale du peptide (22, 2, 188).

L'angiotensine III conserve les mêmes effets que l'angiotensine II par l'intermédiaire des mêmes récepteurs, à savoir vasoconstriction, sécrétion d'aldostérone, rétention hydro-sodée, effet chronotrope positif via le récepteur AT_1 (2, 103, 31).

Par ailleurs, l'angiotensine III comme l'angiotensine II présente des effets opposés à ceux exercés par la fixation sur les récepteurs AT_1 par la fixation sur les récepteurs AT_2 (242).

L'angiotensine IV a longtemps été considérée comme un produit de dégradation inactif des angiotensines II et III. Cependant, la découverte d'un récepteur spécifique AT_4 dans de nombreux tissus comme le cerveau, les reins, le cœur et les vaisseaux a amené à considérer l'angiotensine IV comme un effecteur du système rénine-angiotensine-aldostérone par son action vasodilatatrice (242) bien que son effet reste très faible (333).

La clairance plasmatique des angiotensines III et IV est plus élevée que celle de l'angiotensine II (333). Celle de l'angiotensine III est par exemple cinq fois plus élevée que celle de l'angiotensine II (103).

B. Fixation de l'angiotensine II sur des récepteurs spécifiques

1. Les récepteurs de type I : AT₁

L'angiotensine II agit sur les tissus cibles par l'intermédiaire de sa liaison à des récepteurs membranaires spécifiques (211, 293, 329, 363).

Il existe deux types de récepteurs à l'angiotensine II. Ils ont été mis en évidence à partir de ligands de synthèse déplaçant partiellement l'angiotensine II de ses récepteurs :

- les récepteurs de type I (AT₁) qui représentent les récepteurs majoritaires (363),
- les récepteurs de type II (AT₂).

Les récepteurs de type I sont les récepteurs classiques de l'angiotensine II. Ils sont présents dans de nombreux tissus (211, 293, 321). On les retrouve ainsi au niveau des cellules surrénaliennes (60), des cellules épithéliales et mésangiales rénales (190, 74, 129), des cellules musculaires lisses (363), des fibroblastes cardiaques, des myocytes (165, 329), des cellules du système nerveux central et sont donc responsables des effets de l'angiotensine II sur la paroi artérielle (13), le cœur, la corticosurrénale, le système nerveux central (12, 205, 66, 340).

Deux sous-types du récepteur à l'angiotensine de type I ont été mis en évidence chez la souris et le rat : les récepteurs AT_{1A} et AT_{1B}. Le récepteur AT_{1A} prédomine dans la plupart des organes dont le rein, le cœur sauf au niveau de la glande surrénale, des vaisseaux dont l'aorte et au niveau du système nerveux central où l'expression du récepteur AT_{1B} serait majoritaire (35, 273, 199, 363, 134).

Ces deux sous-types du récepteur AT₁ sont pharmacologiquement et fonctionnellement similaires malgré des différences de leurs séquences en acides aminés (210).

2. Les récepteurs de type II : AT₂

Les récepteurs AT₂ sont présents en moins grande quantité dans les tissus mais présentent néanmoins une grande importance (329, 321, 274). Ils sont fortement exprimés chez le fœtus et diminuent après la naissance.

Ces récepteurs possèdent un rôle protecteur pour le système cardiovasculaire. En effet, la stimulation de ces récepteurs entraîne une vasodilatation et s'oppose aux effets AT₁-dépendants de l'angiotensine II tels que la rétention hydro-sodée et l'élévation de la pression artérielle (302, 181, 212).

C. Effets de l'angiotensine II sur les différents organes et augmentation de la pression artérielle et de la rétention hydro-sodée

1. Augmentation de la pression artérielle et de la rétention hydro-sodée par l'angiotensine II

L'angiotensine II est un important régulateur de l'homéostasie hydro-sodée et de la pression artérielle, aussi bien dans des conditions physiologiques que dans des conditions physiopathologiques particulières (60, 47).

a. Mise en évidence de l'augmentation de la pression artérielle par l'angiotensine II

L'angiotensine II est à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle grâce à deux mécanismes (60, 264):

- un mécanisme indirect à l'origine d'une augmentation du volume intravasculaire (cf. partie 1.III sur l'aldostérone),
- un mécanisme direct.

Le premier mécanisme et le plus connu par lequel le système rénine-angiotensine provoque une augmentation de la pression artérielle et une rétention hydro-sodée se fait de façon indirecte à travers la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par l'angiotensine II par l'intermédiaire de récepteurs à l'angiotensine II de type I présents au niveau de la glande surrénale (cf. partie 1.III).

Cependant, elle agit également de façon directe sur la pression artérielle indépendamment de son effet par la stimulation de la sécrétion d'aldostérone (131, 60). En effet de petites quantités d'angiotensine II suffisent pour provoquer une hypertension sans que l'apport en angiotensine II soit suffisant pour stimuler la sécrétion d'aldostérone (58).

De plus, dans l'étude de Hall et collaborateurs de 1978 (131), on note une diminution de l'excrétion urinaire du sodium de près de 50% associée à une augmentation de la pression artérielle de 20mmHg dans les 20 minutes après le début de la perfusion d'angiotensine II. Cependant, on note que l'excrétion urinaire du sodium augmente progressivement jusqu'au 6^{ème} jour de la perfusion d'angiotensine II où elle retourne dans des valeurs normales alors que l'hypertension persiste au-delà des 6 jours.

L'hypertension artérielle observée n'est donc pas le seul fait de la rétention hydro-sodée. L'angiotensine II provoque donc l'augmentation de la pression artérielle par un autre mécanisme que la rétention hydro-sodée, mécanisme décrit ci-dessous (131).

b. Influence de l'apport de sel sur l'hypertension

L'hypertension artérielle est d'autant plus importante que l'apport en sodium augmente chez des souris placées sous une perfusion continue d'angiotensine II (47).

En parallèle, on observe une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone chez des individus (souris ou chiens normaux) dont l'apport en sodium augmente (47, 170).

Ces différentes observations indiquent que la suppression de l'angiotensine II circulante est d'une grande importance dans le maintien de la pression artérielle dans des valeurs proches des valeurs usuelles lors d'une modification de l'apport en sel (47).

2. Effets de l'angiotensine II sur le rein

Le rein présente un rôle important dans la régulation de la pression artérielle (60). En effet, l'étude de Crowley et collaborateurs montre que l'absence de récepteurs à l'angiotensine II

dans le rein est à l'origine d'une diminution de la pression artérielle de presque 20mmHg malgré la présence de ces mêmes récepteurs dans les autres tissus de l'organisme (60).

L'angiotensine II a des effets multiples sur le fonctionnement du rein, on peut les classer en effets directs et indirects (sécrétion d'aldostérone). Nous ne verrons que les effets directs dans cette partie.

Les effets directs de l'angiotensine II sur le rein se font au niveau :

- de l'hémodynamique intrarénale (273, 190),
- du glomérule rénal (105, 190),
- du tubule rénal (204, 336, 277, 255, 52).

Ils sont relayés par la présence de récepteurs AT₁ au niveau de la vasculature rénale, des cellules épithéliales et mésangiales rénales (60). Ils prédominent largement sur les récepteurs AT₂ qui sont présents en faible proportion.

Ces trois effets directs de l'angiotensine II interfèrent entre eux et permettent de réguler la pression artérielle systémique (60).

Par ses effets directs sur la fonction rénale par l'intermédiaire de ces trois mécanismes, le système rénine-angiotensine joue un rôle prédominant sur l'homéostasie sodée et la régulation de la pression artérielle.

a. Angiotensine II et vasoconstriction rénale

L'hémodynamique intrarénale est extrêmement sensible à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II (273). Ainsi, la perfusion de doses très faibles d'angiotensine II est à l'origine d'une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (190, 273). L'administration en parallèle d'un antagoniste de l'angiotensine II permet un maintien du débit sanguin rénal (96).

L'angiotensine II, bien qu'agissant sur les artéριοles afférentes et efférentes au glomérule rénal agit essentiellement sur les artéριοles efférentes (190).

Cf. Figure 12.

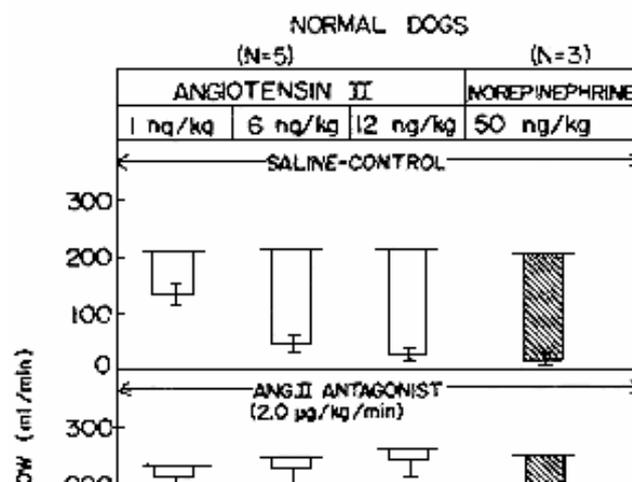


Figure 12 : Diminution du débit sanguin rénal chez des chiens sains recevant des injections intra-artérielles rénales d'angiotensine II à des doses croissantes avant et après l'administration d'un antagoniste à l'angiotensine II (d'après 96).

La vasoconstriction des artéioles efférentes induites par l'angiotensine II stimule la réabsorption d'eau et de sodium par deux mécanismes (275, 314).

- Premièrement, la vasoconstriction des artéioles efférentes fait baisser la pression hydrostatique des capillaires péri-tubulaires, ce qui augmente la réabsorption tubulaire nette, notamment dans les tubules proximaux.
- Deuxièmement, cette vasoconstriction provoque la diminution du débit sanguin rénal, d'où l'augmentation de la fraction filtrée dans le glomérule et l'augmentation de la concentration des protéines plasmatiques, et, donc, de la pression colloïde osmotique dans les capillaires péri-tubulaires. Ceci contribue à accroître la réabsorption d'eau et de sodium.

b. Action de l'angiotensine II sur le glomérule rénal

De plus, l'angiotensine II intervient directement sur le glomérule rénal en se liant spécifiquement au glomérule isolé par une liaison spécifique, saturable, due à la présence de récepteurs AT_1 sur les cellules mésangiales. Elle agit en stimulant la contraction de ces cellules, diminuant ainsi le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (190, 105). Par ailleurs, il a été montré chez l'Homme que l'angiotensine II stimule la synthèse de facteurs de croissance par les cellules mésangiales, à l'origine de l'évolution de glomérulosclérose en cas d'excès d'angiotensine II (260).

c. Action de l'angiotensine II sur le tubule

(204, 336, 277, 255, 52).

L'angiotensine II intervient dans l'homéostasie hydro-sodée en agissant directement sur la fonction tubulaire épithéliale de transport du sodium.

La présence intratubulaire d'angiotensine II stimule la réabsorption proximale et distale du sodium. L'angiotensine II, en se fixant sur les récepteurs AT₁ stimule l'activité de l'échangeur Na⁺/H⁺ des cellules épithéliales.

Cependant, la fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT₂ limite la réabsorption du sodium au niveau tubulaire (181).

3. Effet de l'angiotensine II sur les vaisseaux sanguins

a. Rappels de la structure de la paroi artérielle

La paroi artérielle est constituée de trois couches individualisées, avec de la lumière à la périphérie : l'intima, la média et l'adventice (275, 314).

- L'adventice est constituée de tissu conjonctif lâche, de fibroblastes et de monocytes-macrophages. Elle joue un rôle nutritif pour la partie externe de la média. Cette couche externe est impliquée dans la régulation de la vasomotricité et de la vasotrophie par l'intermédiaire de nombreuses terminaisons nerveuses libérant de nombreux neurotransmetteurs responsables de signaux divers pour la cellule musculaire lisse située dans la média.
- L'intima, la couche la plus interne est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales et d'une membrane basale extracellulaire. L'endothélium joue le rôle d'interface entre le sang circulant et la paroi artérielle.
- La média, couche intermédiaire est la plus épaisse de la paroi artérielle. Elle contient à l'état normal un seul type cellulaire : la cellule musculaire lisse qui s'appuie sur une matrice extracellulaire constituée de protéoglycanes, de collagène et d'élastine.

Selon les propriétés mécaniques et structurales de leur paroi, on distingue :

- les artères de compliance élevée ou artères élastiques ; ce sont les gros troncs artériels dans lesquels la matrice extracellulaire riche en élastine joue un rôle mécanique aussi important que les cellules musculaires lisses,
- les artères de résistance élevée, artères de moyen et petit calibre où la trame élastique est moins développée. Ces artères sont donc essentiellement constituées de cellules musculaires lisses (275, 314).

Les vaisseaux sanguins ont la capacité de changer de calibre en réponse à des stimuli neuro-hormonaux.

b. Mise en évidence de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II

L'angiotensine II est responsable d'une puissante vasoconstriction des artéioles, augmentant ainsi la résistance périphérique à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle (157, 273, 125, 363, 325).

En effet, une étude de 1962 permet de mettre en évidence expérimentalement le pouvoir vasoconstricteur de l'angiotensine II chez des chiens (125).

Une pompe sanguine est placée en amont de l'artère brachiale, elle permet de maintenir constante la pression artérielle mesurée au niveau de l'artère brachiale qui est sensiblement la même que la pression aortique. On administre de l'angiotensine II dans l'artère brachiale distalement à la pompe et on mesure chez ces chiens les effets de l'angiotensine II sur la

pression artérielle et la résistance vasculaire au niveau de différents sites en aval : l'artère brachiale, les artéριοles, la veine céphalique, les petits vaisseaux.
Cf. Figure 13.

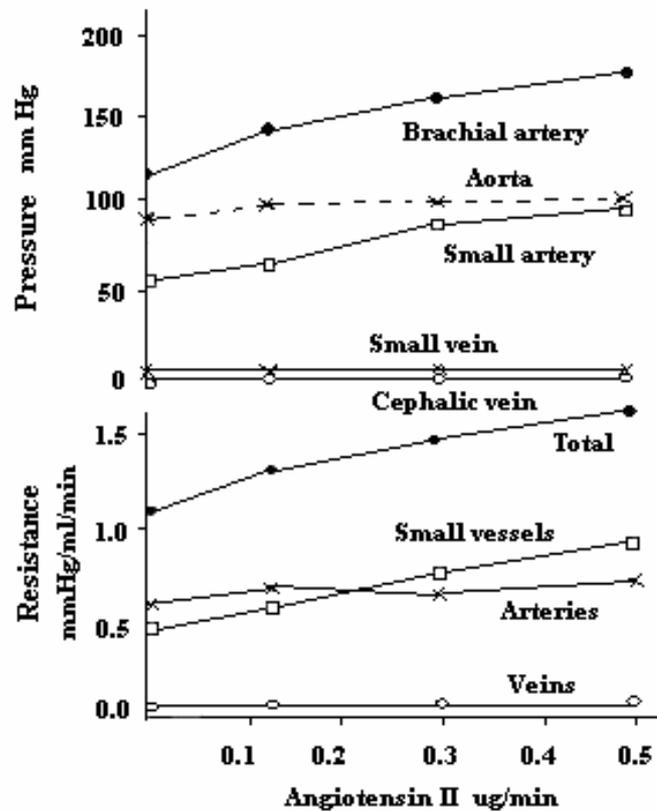


Figure 13 : Pression artérielle et résistance vasculaire en fonction de la dose d'angiotensine II administrée dans l'artère brachiale chez des chiens sains (d'après 125).

On observe une augmentation de la pression mesurée au niveau de l'artère brachiale et des petites artères en relation avec une augmentation de la résistance des artéριοles. L'angiotensine II a donc une action vasoconstrictrice puissante sur les vaisseaux sanguins de petit calibre. En revanche, l'angiotensine II n'a aucun effet vasoconstricteur sur les veines (125).

c. La cellule musculaire lisse : élément cellulaire clé de la vasoconstriction

L'angiotensine II exerce son pouvoir vasoconstricteur par sa fixation sur les récepteurs AT₁ présents en grande quantité sur les cellules musculaires lisses de la media. Ces récepteurs AT₁ sont en très faible quantité dans l'adventice et absents dans la couche la plus interne de la paroi du vaisseau (13). Ainsi, la présence de cellules musculaires lisses en quantité plus importante dans la média des artères de petit calibre par rapport aux artères de plus gros

calibre explique pourquoi l'angiotensine II induit une vasoconstriction principalement des vaisseaux de petit calibre (13).

Un effet prolongé de l'angiotensine II sur les cellules musculaires lisses induit une diminution de l'intensité de la vasoconstriction (241, 325).

La cellule musculaire lisse est l'effecteur final de la vasoconstriction. Dans la cellule musculaire lisse, les protéines contractiles sont indépendantes les unes des autres. C'est la liaison de l'actine à la myosine qui induit la contraction (275, 314).

Or, l'état de contraction des cellules musculaires lisses est sous le contrôle du taux de calcium libre intracellulaire.

La vasoconstriction fait intervenir la mobilisation du calcium en deux étapes (100, 155, 153, 272, 325).

Cf. Figure 14.

- La sortie rapide du calcium des sites de stockage intracellulaire vers le cytosol est le premier évènement de la réponse contractile. Elle se fait suite à l'activation de la voie des phosphoinositols par la fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT_1 . Une entrée de calcium à partir du milieu extérieur par les canaux calciques présente également une grande importance dans l'augmentation rapide de la concentration intracellulaire en calcium.
- Puis, l'entrée de calcium extracellulaire vers le milieu intracellulaire par les canaux calciques membranaires permet le maintien d'une concentration élevée de calcium libre dans la cellule et donc le maintien de l'interaction actine-myosine à l'origine de la vasoconstriction.

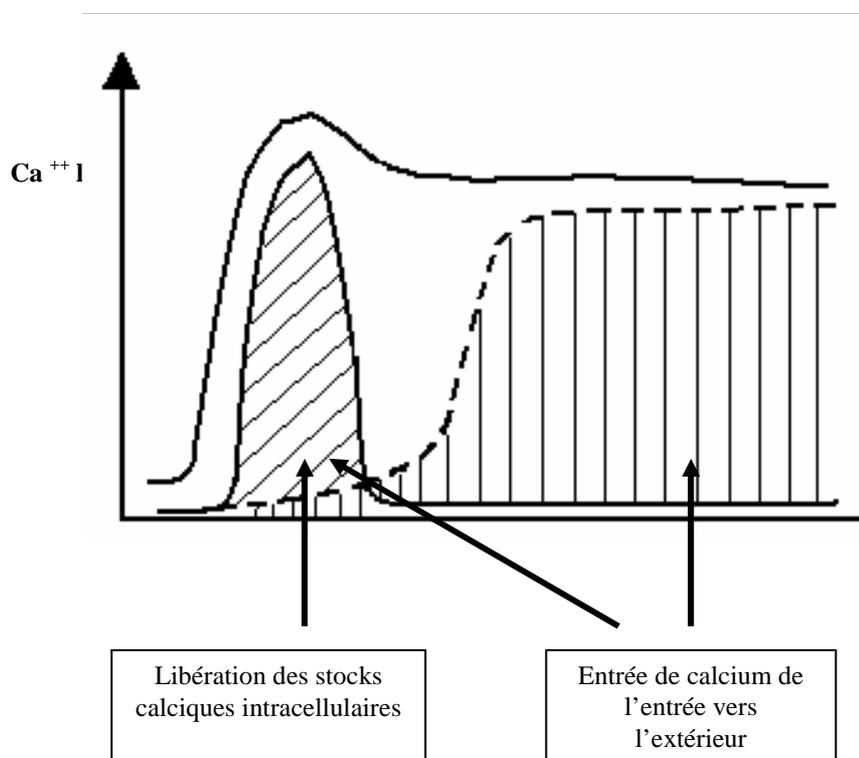


Figure 14 : Mobilisation du calcium dans la cellule musculaire lisse par l'activation de la voie des phosphoinositols par l'angiotensine II et par l'activation des canaux calciques.

4. Effets de l'angiotensine II sur le cœur

a. Mise en évidence de l'action de l'angiotensine II sur le cœur

L'angiotensine II a des effets directs et des effets indirects (effets sur la charge) sur le muscle cardiaque.

Les effets indirects de l'angiotensine II sont liés aux effets rénaux et vasculaires périphériques de l'angiotensine. En effet, l'hypertension est responsable d'une augmentation de la postcharge alors que la rétention hydro-sodée est responsable d'une augmentation de la précharge.

Les effets directs de l'angiotensine II sur le muscle cardiaque sont quant à eux liés à la présence des récepteurs AT₁ sur les cardiomyocytes ventriculaires, auriculaires et sur le tissu de conduction (11, 156, 294).

Ainsi, l'angiotensine II a une action inotrope positive (156, 152, 294, 221) et chronotrope positive (194).

b. Importance des ions calcium et effet inotrope positif de l'angiotensine II

La contraction et la relaxation de la fibre myocardique dépendent d'une série d'interactions entre les protéines contractiles (actine et myosine), le calcium libre et les protéines de régulation du système constitué par la tropomyosine et les troponines.

Au repos, la concentration intracellulaire en calcium est faible et le complexe tropomyosine-troponines inhibe les sites de combinaison actine-myosine. Lors de l'arrivée du potentiel d'action, le calcium entre dans la cellule par ouverture des canaux calciques voltage-dépendants de la membrane cellulaire. Cette entrée calcique entraîne une sortie brutale des stocks de calcium contenus dans le réticulum endoplasmique. Le calcium en se fixant sur la

troponine C permet l'interaction entre l'actine et la myosine à l'origine de la contraction cardiaque. Cette interaction est un mécanisme actif qui nécessite la présence d'ATP (275, 314).

L'angiotensine II exerce son action inotrope positive en augmentant la concentration intracellulaire en calcium (294).

5. Effets de l'angiotensine II sur le système nerveux central

L'angiotensine II a également des effets puissants sur le système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs AT₁, notamment sur le centre de la soif. En effet, l'angiotensine II stimule la prise de boisson (131, 205, 66, 12). Le contrôle de la prise de boisson comme le contrôle de l'excrétion urinaire du sodium par l'angiotensine II constitue un point important de l'homéostasie électrolytique (131).

Par ailleurs, l'angiotensine II augmente l'activité du système nerveux sympathique au niveau central en agissant sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'activité sympathique rénale, la résistance vasculaire (279, 17, 205, 66, 12) et stimule la sécrétion d'arginine vasopressine (12).

L'angiotensine II agit sur l'organe subfornical et sur l'organe vasculaire de la lame terminale. Ces régions sont à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique et l'angiotensine II peut les atteindre par diffusion (87, 304, 91, 206, 316, 247). Cependant, il existe une production locale d'angiotensine II par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone tissulaire localisé au niveau du cerveau (cf. partie 1.IV sur les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone tissulaires).

L'angiotensine II stimule de plus le baroréflexe artériel par l'intermédiaire des récepteurs AT₁ (205). Sa stimulation participe à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette propriété est surtout importante chez le chien insuffisant cardiaque chez lequel la stimulation du baroréflexe artériel participe à l'activation chronique du système rénine-angiotensine-aldostérone (cf. partie 2.III).

6. Effets de l'angiotensine II sur la glande surrénale

L'angiotensine II, par l'intermédiaire de ses récepteurs AT₁ stimule la production d'aldostérone (cf. partie 1. III.B.1).

D. Mécanisme d'action par lequel l'angiotensine II exerce ses effets sur les cellules cibles

1. Activation de la voie des phosphoinositols

215.

La liaison de l'angiotensine II au récepteur AT₁ s'accompagne d'une activation de la voie des phosphoinositols et d'une élévation de la concentration intracellulaire en calcium dans toutes les cellules cibles, soit les cellules musculaires lisses, mésangiales, corticosurréaliennes, les cardiocytes ou les hépatocytes.

La voie des phosphoinositols est la mieux caractérisée et implique une cascade d'évènements membranaires et cytosoliques. Les phosphatidyl-inositols sont des molécules lipidiques, hydrophobes présentes dans la membrane cellulaire.

Cf. Figure 15.

L'angiotensine II, une fois fixée sur le récepteur AT₁ entraîne l'activation de la phospholipase C, l'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium et l'augmentation de l'activité de la protéine kinase C (161, 323).

L'interaction de l'angiotensine II avec le récepteur AT₁ modifie la conformation allostérique de la phospholipase C, enzyme membranaire qui, par l'intermédiaire d'une protéine G activatrice (protéine dépendante du GTP) va permettre la phosphorylation, en présence d'ATP, du phosphoinositol biphosphate (PIP₂) en phosphoinositol triphosphate (IP₃) avec formation de diacylglycérol (10, 182, 119, 328).

L'angiotensine II induit donc rapidement la formation d'IP₃ et de diacylglycérol à partir du PIP₂.

C'est l'IP₃ qui est à l'origine de la mobilisation rapide du calcium intracellulaire. En effet, l'IP₃ ainsi formé, molécule hydrophile est libéré dans le cytosol et diffuse vers des récepteurs spécifiques de la face externe du réticulum endoplasmique. La liaison entre le réticulum et l'IP₃ provoque l'augmentation rapide et massive de la concentration cytoplasmique du calcium par ouverture des canaux calciques. Le calcium sort alors passivement du réticulum endoplasmique selon le gradient de concentration, d'où l'augmentation rapide du taux de calcium libre intracellulaire (182).

En revanche, le mécanisme d'action exact par lequel l'angiotensine II provoque le passage du calcium du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire par les canaux calciques reste à découvrir (323).

Le diacylglycérol produit diffuse dans la membrane et se lie à une protéine kinase C dont il est un activateur allostérique. La protéine kinase C agit sur la pompe Na⁺/H⁺ conduisant à une alcalinisation du milieu intracellulaire, qui agit notamment sur la contraction (182, 323) et par la phosphorylation d'autres protéines comme les tyrosines-kinases (365, 323).

C'est l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium et l'activation de la protéine kinase qui est à l'origine des différents effets de l'angiotensine II : vasoconstriction, contraction cardiaque, production d'aldostérone par la glande surrénale, la réabsorption tubulaire de sodium (344, 161, 215, 294, 8, 52). Par exemple, dans le cas de la production d'aldostérone, ce mécanisme d'action aboutit à l'activation de facteurs de transcription (215).

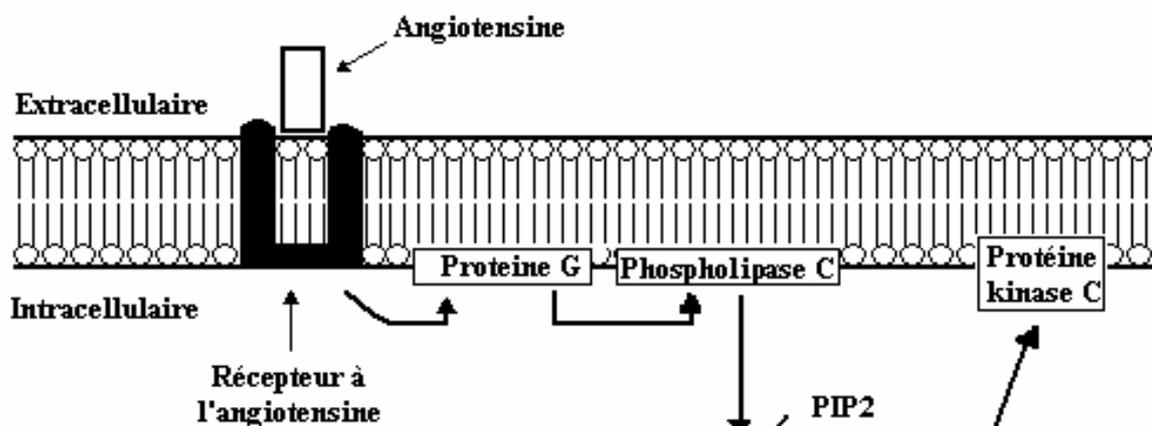


Figure 15 : Activation de la voie des phosphoinositols suite à la fixation de l'angiotensine II sur son récepteur membranaire AT₁.

Par ailleurs, une augmentation prolongée en angiotensine II est à l'origine d'une désensibilisation. En effet, à côté de son rôle de second messenger, la protéine kinase C est impliquée dans le phénomène de désensibilisation des récepteurs AT₁. L'activation de la protéine kinase C serait à l'origine de la diminution de la concentration intracellulaire en calcium, notamment par inhibition de l'entrée de calcium dans la cellule expliquant ainsi l'atténuation de la contraction (325, 182).

b. Activation de la voie du GMPc

La fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT₂, moins nombreux permet, comme nous l'avons vu une modulation des effets provoqués par la fixation de l'angiotensine II sur ses récepteurs AT₁.

Ces récepteurs AT₂ activent donc d'autres voies de signalisation intracellulaires expliquant les effets opposés.

Le mécanisme d'action implique différentes phosphatases, l'activation de la voie du GMPc, du monoxyde d'azote et l'implication de la bradykinine (181, 1, 302).

La voie du GMPc entraîne les effets inverses de la voie des phosphoinositols.

Il existe donc un antagonisme entre la voie des phosphoinositols et la voie du GMPc : une activation de la voie des phosphoinositols s'accompagne d'une inactivation de la voie du GMPc et inversement. L'activation de la voie du GMPc active la kinase G, qui pourrait phosphoryler la protéine G entre le récepteur à l'angiotensine et la phospholipase C et ainsi

diminuer la formation d'IP3 indispensable à l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium (261, 20).
Cf. Figure 16.

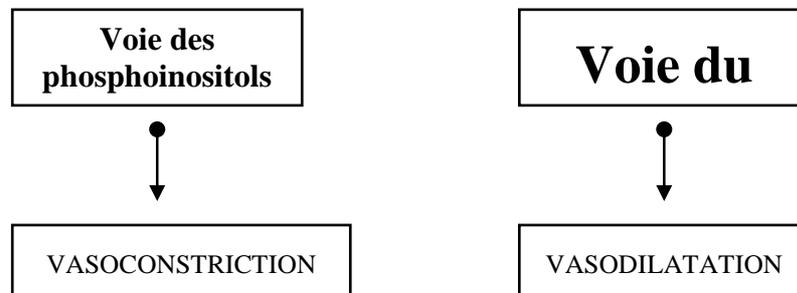


Figure 16 : Antagonisme entre la voie des phosphoinositols et la voie du GMPc.

CONCLUSION :

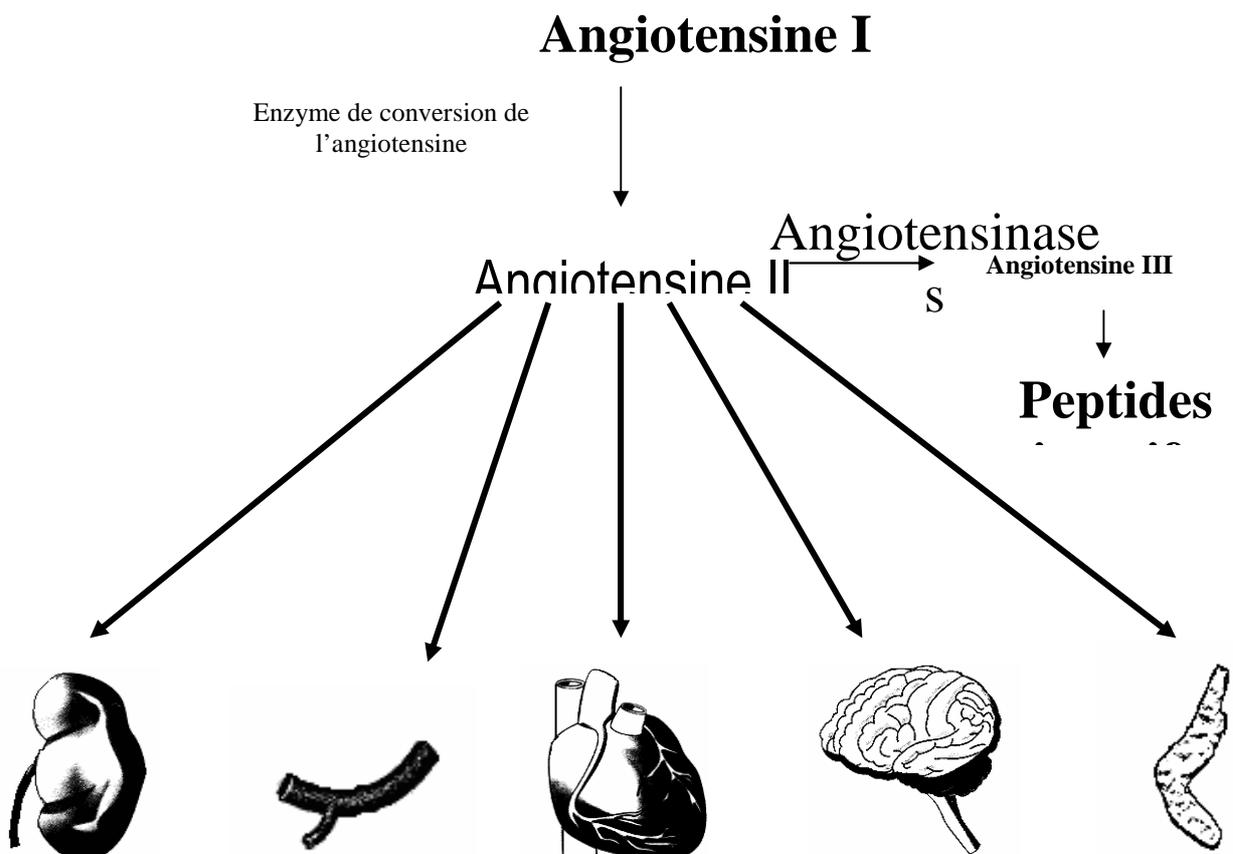
L'angiotensine II, peptide biologiquement actif du système rénine-angiotensine est obtenue à partir de l'angiotensine I, dont les effets sur l'organisme sont faibles, grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui a une distribution très large. Cependant, l'angiotensine II est rapidement dégradée par des angiotensinases, ce qui permet de limiter ses effets dans le temps.

L'angiotensine II permet de contrôler la pression artérielle systémique et de l'ajuster en fonction des évènements extérieurs comme une augmentation ou une diminution de l'apport en sel en multipliant ses effets au niveau de nombreux organes.

- Au niveau du rein, l'angiotensine II est à l'origine d'une rétention hydro-sodée et d'une vasoconstriction artériolaire.
- Au niveau des vaisseaux sanguins, l'angiotensine II provoque une vasoconstriction importante. C'est l'agent vasoconstricteur le plus puissant de l'organisme.
- Au niveau du coeur, elle a une action inotrope positive et chronotrope positive.
- Au niveau du système nerveux central, elle stimule la prise de boisson, stimule la sécrétion d'arginine vasopressine (AVP) et stimule l'activité du système nerveux sympathique (SNS).
- Au niveau de la corticosurrénale, elle stimule la sécrétion d'aldostérone qui vient renforcer les effets de l'angiotensine II.

Les effets de l'angiotensine II s'exercent grâce à la présence de récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules cibles : les récepteurs AT_1 . La fixation de l'angiotensine II sur ces récepteurs active la voie des phosphoinositols, à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. C'est cette augmentation qui produit les effets connus de l'angiotensine II au niveau des différents organes chez le chien. D'autres récepteurs à l'angiotensine II, les récepteurs AT_2 présents en moins grande quantité permettent de contrôler et limiter les effets induits par la fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT_1 en activant la voie du GMPc.

Cf. Figure 17.



III. Description, synthèse de l'aldostérone et principaux effets chez le chien sain

Synthèse et circulation de l'aldostérone

Site de synthèse de l'aldostérone

(275, 314).

L'aldostérone est un minéralocorticoïde sécrété par les cellules de la zone glomérulée, zone la plus externe du cortex surrénalien. La sécrétion par ces cellules est contrôlée principalement par les concentrations extracellulaires d'angiotensine II et de potassium qui stimulent la sécrétion d'aldostérone.

Même si la glande surrénale reste le lieu majoritaire de synthèse de l'aldostérone, il existe d'autres sites de production de l'aldostérone comme le système nerveux central et le système cardio-vasculaire (62, 112). L'aldostérone synthétisée dans ces sites aurait une action locale.

Étapes de la synthèse de l'aldostérone

(275, 314, 215, 137, 1953, 195).

La biosynthèse de l'aldostérone se fait à partir du cholestérol. Bien que les cellules du cortex surrénalien soient capables de synthétiser de petites quantités de cholestérol à partir de

l'acétate, 80% du cholestérol provient des lipoprotéines de bas poids moléculaire (LDL) plasmatiques. Le cholestérol est synthétisé par le foie ou absorbé par l'intestin. Les LDL diffusent ensuite du plasma vers le liquide interstitiel puis sont internalisées par endocytose formant des vésicules qui peuvent fusionner avec les lysosomes cellulaires et libérer le cholestérol nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdiennes surrénaliennes.

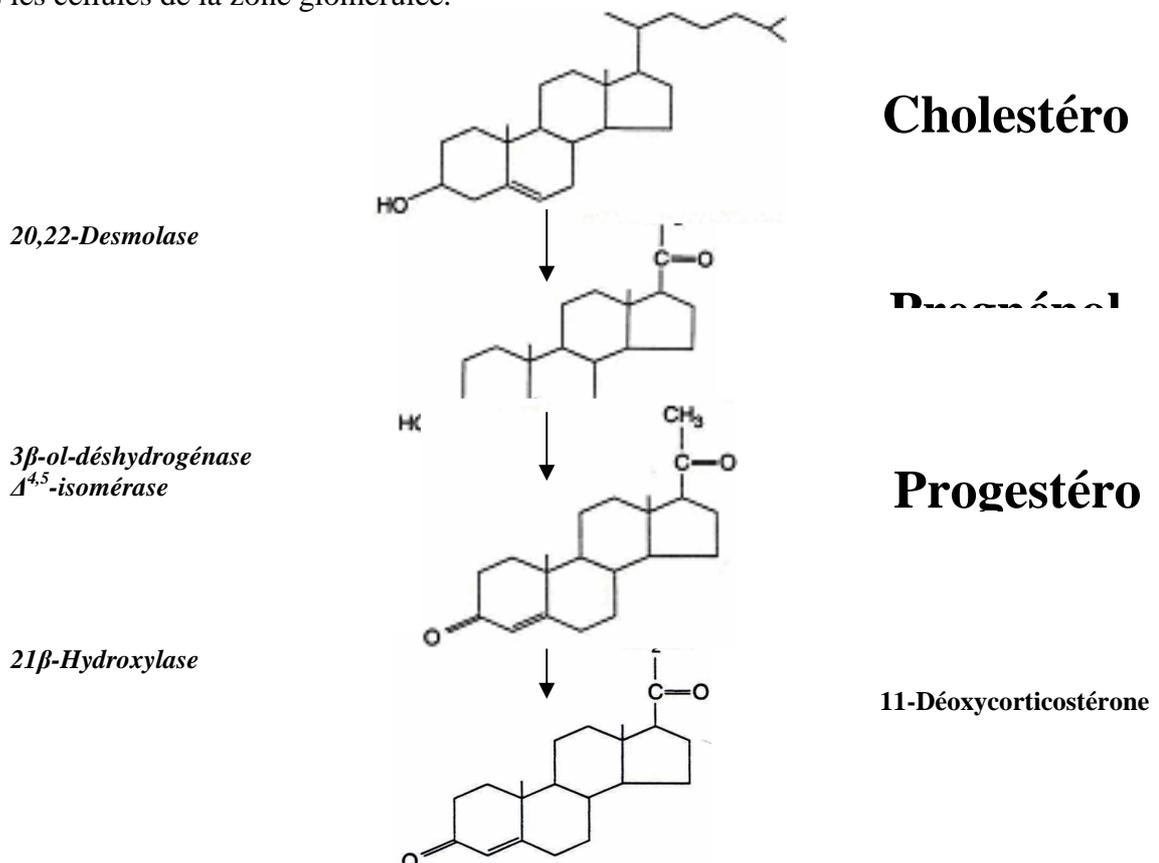
Une fois à l'intérieur de la cellule, le cholestérol est distribué aux mitochondries. Cette distribution aux mitochondries est sous le contrôle d'une protéine régulatrice (StAR) (310). Cf. Figure 18.

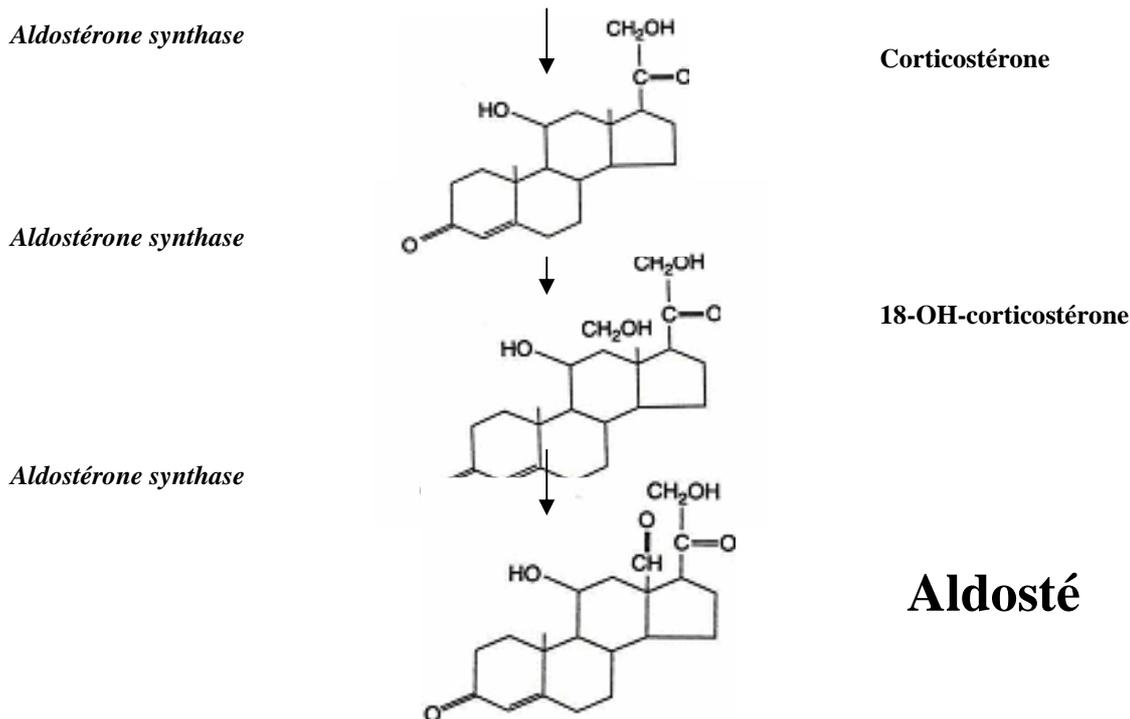
La première étape qui se déroule dans la mitochondrie est le clivage d'une des chaînes du cholestérol en C20 et C22 sous l'effet de la 20,22-desmolase. Le résultat de cette action enzymatique est la prégnénolone. C'est l'étape limitante dans la production de l'aldostérone, cette étape initiale est stimulée par les différents facteurs qui contrôlent la sécrétion de l'aldostérone.

La prégnénolone est ensuite relarguée dans le cytosol. Les deux étapes suivantes sont localisées au niveau du réticulum endoplasmique :

- une déshydrogénation et une isomérisation transforment la prégnénolone en progestérone,
- une hydroxylation transforme la progestérone en 11-Déoxycorticostérone.

Les trois dernières réactions sont localisées dans la mitochondrie : deux hydroxylation permettent d'obtenir la 18-OH-corticostérone et une aldéhydation donne l'aldostérone. Ces trois réactions successives sont catalysées par l'aldostérone synthase localisée sur la membrane interne des mitochondries. Cette enzyme est codée par le gène CYP11B2, exprimé dans les cellules de la zone glomérulée.





C **Figure 18** : Etapes de la synthèse de l'aldostérone (d'après 215).

(275, 314).

Contrairement aux autres stéroïdes, l'aldostérone est peu liée aux protéines dans le plasma : seulement 60% de l'aldostérone circulante est liée aux protéines plasmatiques et environ 40% est sous forme libre. Ainsi, la demi-vie de l'aldostérone est relativement courte.

Métabolisme de l'aldostérone

(275, 314).

L'aldostérone est dégradée principalement dans le foie. Les molécules conjuguées qui en résultent sont inactives. Elles sont excrétées dans l'urine (75%) et dans les matières fécales (25%).

Régulation de la synthèse de l'aldostérone

La capacité du cortex surrénalien à sécréter l'aldostérone est influencée par l'interaction entre différents facteurs : parmi eux, le facteur atrial natriurétique, la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline (16). Cependant, les principaux facteurs de la synthèse et de la sécrétion de l'aldostérone sont l'angiotensine II, le potassium, l'ACTH et la natrémie (Cf. infra).

1. L'angiotensine II et synthèse de l'aldostérone

L'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone par la glande surrénale en se fixant sur les cellules de la glande surrénale par l'intermédiaire des récepteurs AT₁. La fixation est à l'origine de l'activation de la voie des phosphoinositols (6, 129, 60, 215).

En effet, l'étude de Crowley et collaborateurs (60) montre que l'absence de récepteurs AT_{1A} dans les sites extrarénaux, dont la glande surrénale chez la souris est à l'origine d'une diminution de 50% de la sécrétion d'aldostérone. La sécrétion n'est pas totalement supprimée car il existe au niveau de la glande surrénale des souris des récepteurs AT_{1B} (35).

2. La kaliémie et synthèse de l'aldostérone

a. Mise en évidence de l'influence de la kaliémie sur la synthèse de l'aldostérone

Le potassium est un facteur important dans la régulation de la sécrétion de l'aldostérone.

Ainsi, une augmentation de la kaliémie, suite à un apport par voie orale ou systémique stimule la sécrétion d'aldostérone de façon importante chez l'Homme ou le chien (214, 361, 307, 142, 339, 232).

Seules des petites variations de la concentration plasmatique en potassium sont nécessaires pour modifier la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale (142).

Par ailleurs, cet effet est renforcé par l'angiotensine II mais reste perceptible même en son absence (361).

Cf. Figure 19.

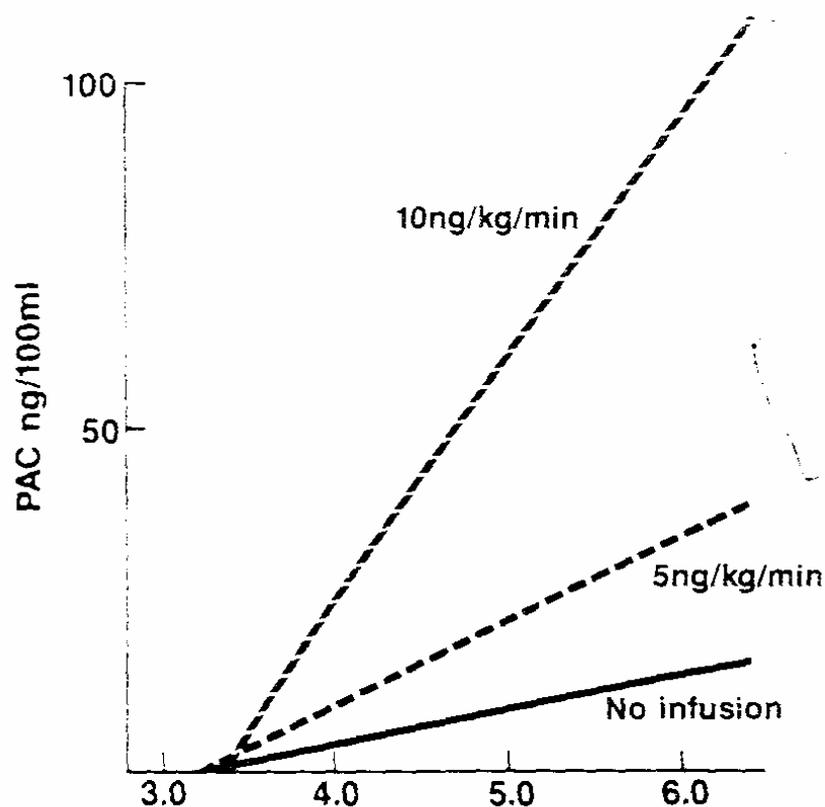


Figure 19 : Sécrétion d'aldostérone (PAC) en fonction de la kaliémie (plasma potassium concentration) selon trois niveaux de perfusion d'angiotensine II (d'après 361).

b. Mode d'action du potassium

Une augmentation de la kaliémie induit une dépolarisation de la membrane des cellules glomérulées de la surrénale, ce qui conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium par l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Cette augmentation de la concentration intra-cellulaire en calcium permet l'activation de kinases qui phosphorylent les facteurs de transcription. Ceux-ci stimulent la transcription du gène CYP11B2 qui code pour l'enzyme aldostérone synthase (308, 51).

3. L'ACTH et synthèse de l'aldostérone

L'ACTH contribue également à la régulation de la biosynthèse de l'aldostérone, elle permet la sécrétion d'une quantité basale d'aldostérone dans les conditions normales (55, 339, 215).

En l'absence d'ACTH, la zone glomérulée s'atrophie partiellement, ce qui entraîne un déficit en aldostérone.

Même une petite quantité d'ACTH sécrétée par l'hypophyse suffit à la production de l'aldostérone mais l'absence complète d'ACTH entraîne une chute notable de la concentration d'aldostérone.

La sécrétion d'aldostérone n'est pas constante dans la journée : sa sécrétion suit un rythme circadien avec une sécrétion plus importante le matin suivant le rythme circadien de l'ACTH (265, 275).

L'ACTH possède cependant des effets opposés dans la régulation de la production de l'aldostérone par la surrénale en fonction de son niveau et de sa constance. En effet, une augmentation aiguë de la sécrétion de l'ACTH stimule la sécrétion d'aldostérone par la surrénale (59). Cette production ferait intervenir l'AMPc (56).

Au contraire, une augmentation chronique de l'ACTH fait chuter la sécrétion d'aldostérone (7). Le mécanisme par lequel l'ACTH inhibe la production de l'aldostérone est cependant peu clair : l'AMPc diminuerait l'expression des récepteurs AT_1 dans les cellules surrénaliennes (354).

La glande surrénale serait moins sensible à une stimulation à l'ACTH chez les chiens âgés, entraînant ainsi une diminution de la sécrétion d'aldostérone (114).

4. La natrémie et synthèse de l'aldostérone

La natrémie a une influence sur la sécrétion de l'aldostérone : quand on augmente l'apport en sodium, la sécrétion d'aldostérone est diminuée et au contraire si on diminue l'apport en sodium, la sécrétion augmente (58, 232, 216, 47, 170).

Une expérience menée en 1978 (232) sur des chiens dont l'apport en sodium est différent (apport normal, déplétion modérée ou sévère en sodium et surcharge en sodium) permet de voir l'influence du sodium sur la production d'aldostérone et d'angiotensine II: plus l'apport en sodium est faible, plus la sécrétion en aldostérone et en angiotensine II est élevée.

Cf. Figure 20.

Une déplétion en sodium stimule en fait la sécrétion en aldostérone via le système rénine-angiotensine (170). En effet une insuffisance en sodium stimule la synthèse de rénine (Cf. partie 1.I.A.2.c sur la rénine) et donc d'angiotensine II (232).

Par ailleurs, une diminution de l'apport en sodium s'accompagne le plus souvent d'une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie plus ou moins sévère, celle-ci stimulant la sécrétion d'aldostérone (232).

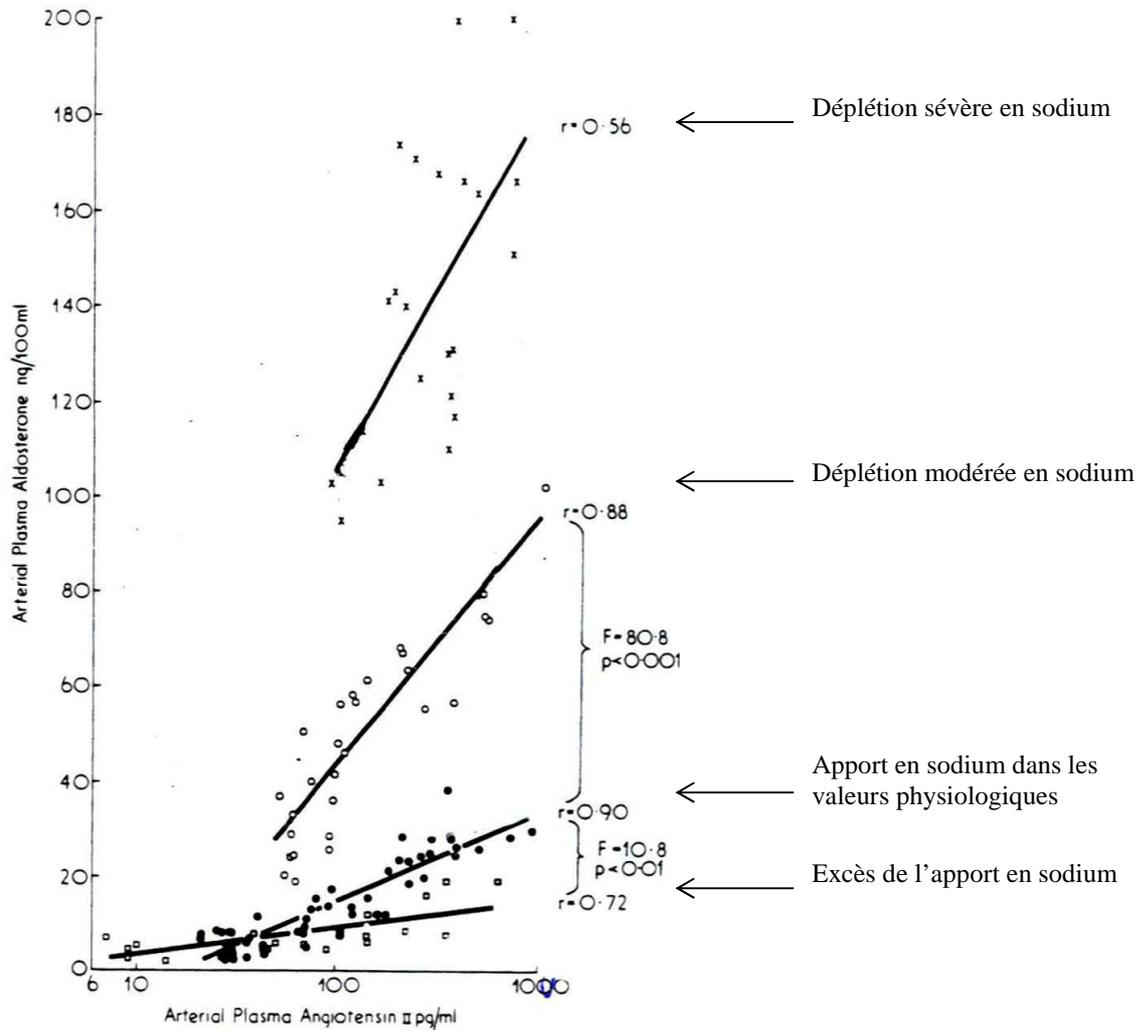


Figure 20 : Concentrations plasmatiques d'aldostérone et d'angiotensine II sous un régime sodé différent (d'après 232).

Rôles de l'aldostérone

1. Aldostérone et rétention hydro-sodée

a. Mise en évidence de la rétention hydro-sodée

L'aldostérone est responsable d'une importante réduction de l'excrétion urinaire du sodium, à l'origine d'une rétention hydro-sodée. (200, 264, 115, 357).

D'après l'expérience menée par David B.Young en 1977 (357) on note qu'une augmentation de la concentration plasmatique en aldostérone (jusqu'à quatre fois supérieure aux valeurs usuelles) chez des chiens dont les surrénales ont été préalablement retirées est à l'origine d'une augmentation modérée de la rétention hydro-sodée et du poids des animaux.

Cf. Figure 21.

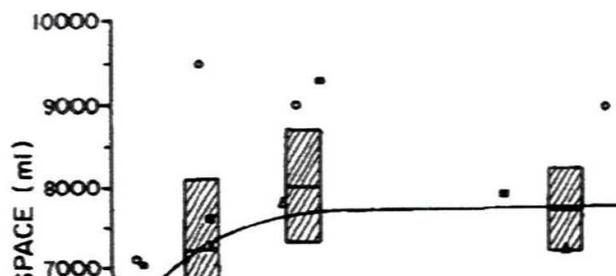


Figure 21 : Relation entre la quantité d'aldostérone administrée et le volume extracellulaire de sodium (d'après 357).

Cependant, la natrémie augmente peu. En effet, la réabsorption du sodium par les tubules s'accompagne d'une réabsorption d'eau par osmose en quantité proportionnelle (275).

L'aldostérone stimule également la réabsorption du sodium pendant le passage dans les canaux excréteurs des glandes salivaires et cutanées alors que des ions potassium et bicarbonate sont sécrétés.

De même, l'aldostérone augmente l'absorption de sodium par l'intestin et particulièrement par le côlon, ce qui prévient sa perte par les selles.

Un mécanisme d'action non-génomique faisant intervenir la concentration intracellulaire en calcium et la stimulation de protéines kinases serait à l'origine des échanges ioniques (101, 75).

b. Phénomène d'échappement à l'aldostérone

Bien que l'aldostérone soit l'une des hormones les plus efficaces dans le mécanisme de rétention hydro-sodée, seule une rétention transitoire de sodium survient en cas d'excès d'aldostérone. On parle de phénomène d'échappement à l'aldostérone (121, 292, 115, 124, 122).

Il se met en place à partir de deux mécanismes distincts : une natriurèse et une diurèse par pression et une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone.

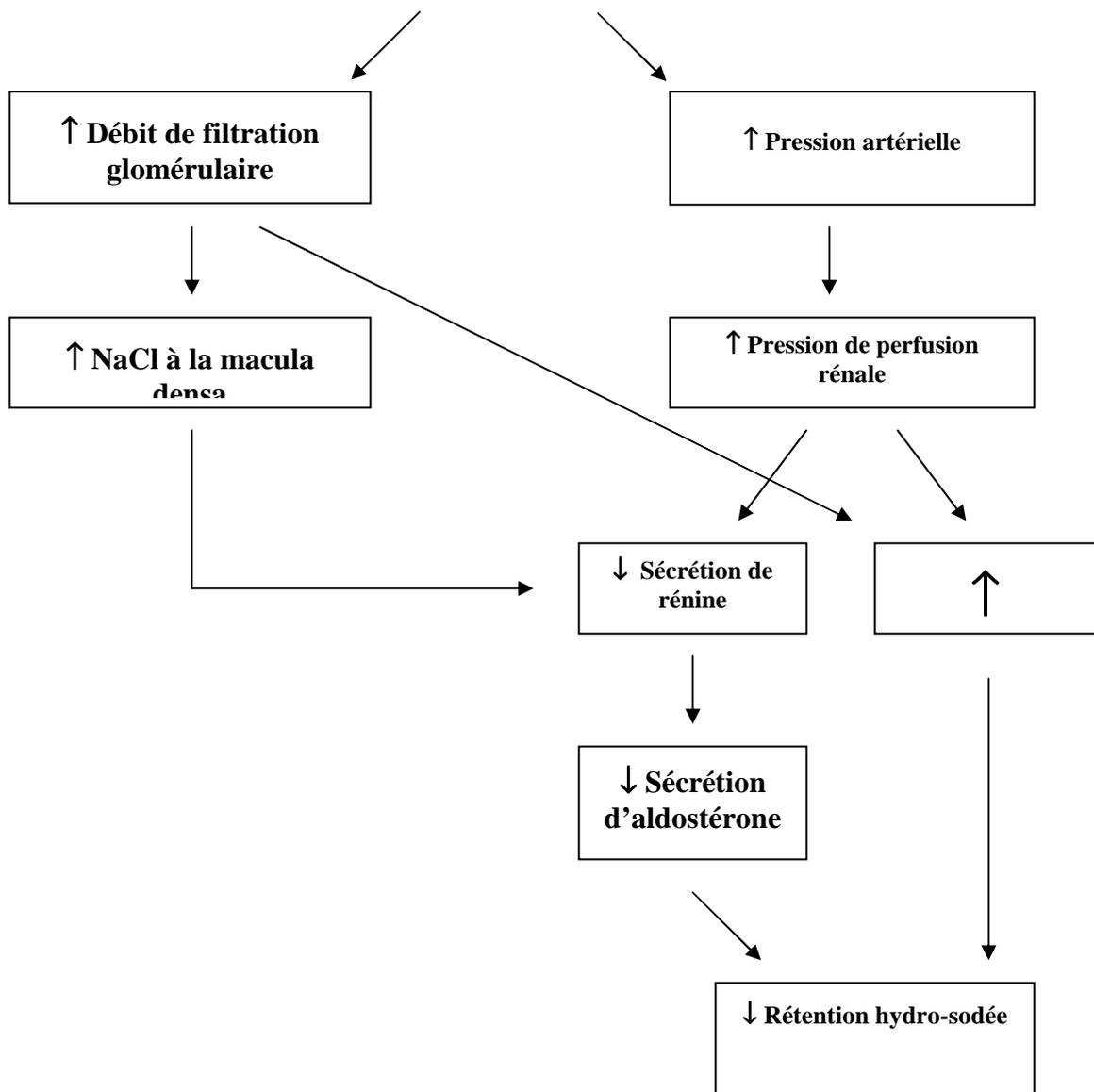
Cf. Figure 22.

- La rétention hydro-sodée augmente le débit de filtration glomérulaire et provoque une hypertension rénale, à l'origine d'une augmentation de la pression de perfusion rénale. Ces deux augmentations entraînent une augmentation de l'excrétion urinaire du sodium et de l'eau, respectivement appelées natriurèse par pression et diurèse par pression.
- Par ailleurs, l'augmentation de la pression de perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire provoquent une diminution de la sécrétion de rénine et donc d'angiotensine II et d'aldostérone par les cellules juxtaglomérulaires rénales (cf. partie 1.I.2).

Cette diminution de la concentration en aldostérone limite la rétention hydro-sodée.

Ainsi, le gain supplémentaire de sodium et d'eau par l'organisme devient nul malgré l'excès persistant de l'aldostérone. Cependant, l'individu développe une hypertension générale qui persiste tant qu'il est exposé à cet excès en aldostérone.

↑ Rétention hydro-sodée



Par ailleurs, le monoxyde d'azote (NO) présente une importance majeure en aldostérone chronique finale puisqu'il participe à l'augmentation du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal par son action vasodilatatrice et natriurétique (115, 14). Le NO pourrait avoir une action inhibitrice sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (14).

2. Aldostérone et augmentation de la pression artérielle

L'aldostérone ne représente pas un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle. En effet, une augmentation de la sécrétion d'aldostérone est à l'origine d'une élévation modérée de la pression artérielle.

Le meilleur exemple de l'augmentation de la pression artérielle sous l'effet de l'aldostérone est l'hyperaldostéronisme primaire. En effet les patients qui sont atteints de ce syndrome présentent une hypertension.

Cependant, l'augmentation de pression artérielle reste modérée sous l'action de l'aldostérone (200, 58, 357, 60, 264, 131, 115).

En effet, une perfusion continue d'aldostérone à une concentration correspondant à quatre fois le taux de sécrétion endogène en minéralocorticoïdes est à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle de seulement 13mmHg chez des chiens recevant un apport normal en sodium (200).

Cette augmentation modérée de la pression artérielle est due à plusieurs phénomènes.

- La rétention hydro-sodée importante provoquée par l'aldostérone augmente le volume intra-vasculaire à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle (115, 264).
- Les effets directs de l'aldostérone sur le système cardio-vasculaire pourraient expliquer cette augmentation de la pression artérielle. En effet, l'aldostérone provoquerait la contraction des fibres vasculaires lisses, en stimulant l'activité nerveuse sympathique, en inhibant l'effet inhibiteur de l'acétylcholine ou en favorisant l'expression des récepteurs AT₁ selon certains auteurs (215, 284, 159, 315, 101). Cependant, d'autres auteurs ont montré une action vasodilatatrice de l'aldostérone (324, 101).
- Les effets directs de l'aldostérone sur le système nerveux central peuvent expliquer cette augmentation de la pression artérielle par une action centrale (112, 215, 111). L'aldostérone diffuse à travers la barrière hémato-méningée grâce à ses propriétés lipophiles et arrive donc facilement jusqu'au système nerveux central. De plus, il existe une synthèse locale d'aldostérone dans le cerveau mise en évidence chez la souris (112).

3. Aldostérone et métabolisme du potassium

(355).

L'aldostérone est un constituant majeur qui contribue au contrôle de la balance potassique à long terme en stimulant la sécrétion de potassium dans le tubule distal. Ainsi, un excès chronique en aldostérone peut être à l'origine d'une hypokaliémie (160).

D'autres facteurs interviennent dans la régulation du potassium comme la concentration plasmatique en potassium (356, 360), l'apport et l'excrétion en sodium (359).

a. Aldostérone et excrétion du potassium

L'aldostérone entraîne une augmentation de l'excrétion rénale du potassium (240).

Cf. Figure 23.

Une étude réalisée chez des chiens dont les surrénales ont été retirées et recevant une perfusion en continu de chlorure de potassium et d'aldostérone à des doses différentes (360) montre que la sécrétion d'aldostérone stimule l'excrétion urinaire du potassium qui s'intensifie quand on augmente l'aldostérone.

Cette kaliurie peut être associée à une hypokaliémie si l'excrétion urinaire en potassium excède l'apport en potassium (200).

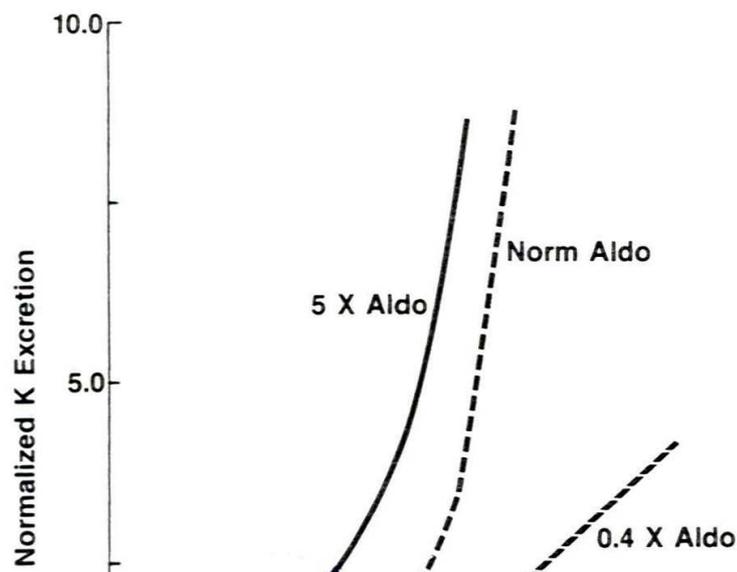


Figure 23 : Relations entre la concentration plasmatique en potassium et l'excrétion rénale du potassium à différents niveaux d'aldostérone (d'après 360).

Cette propriété de l'aldostérone d'augmenter l'excrétion urinaire du potassium est intéressante dans la régulation de la kaliémie. En effet, l'aldostérone participe avec d'autres facteurs à sa régulation. Ainsi, une augmentation de la kaliémie entraîne une augmentation de la sécrétion de l'aldostérone, comme nous l'avons vu précédemment. L'aldostérone facilite alors l'excrétion urinaire du potassium qui permet le rétablissement de la kaliémie dans des valeurs usuelles.

Cf. Figure 24.

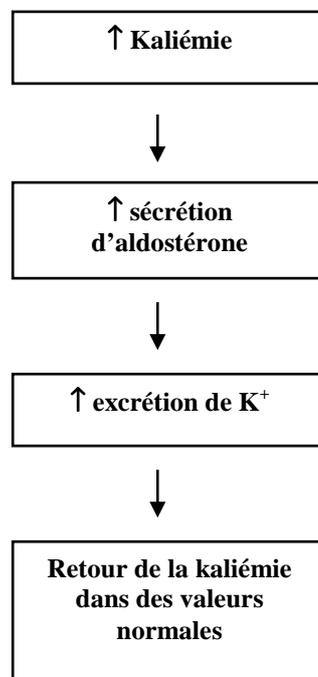


Figure 24 : Effets de l'augmentation des entrées de potassium sur son excrétion urinaire.

b. Aldostérone et régulation de la distribution du potassium

(355).

Un excès d'aldostérone n'est pas seulement responsable d'une fuite urinaire du potassium du milieu extracellulaire. Il participe également au contrôle de la distribution du potassium entre les milieux intra et extracellulaires. Il stimule le transport du potassium depuis le milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (358).

Ainsi, il n'est pas rare d'observer une diminution de la concentration plasmatique en potassium sans augmentation de l'excrétion du potassium après une perfusion d'aldostérone d'origine exogène (246).

4. Aldostérone et fonction cardiaque

Il a été montré que l'aldostérone possède un effet inotrope positif chez le rat (18).

Mécanisme d'action de l'aldostérone

(215).

Les différentes actions de l'aldostérone chez le chien sain, à savoir la rétention hydro-sodée, l'augmentation de la pression artérielle et la régulation du métabolisme potassique sont tous liés à la même action de l'aldostérone.

En effet, l'aldostérone agit sur les cellules épithéliales, particulièrement au niveau du tubule collecteur rénal où elle régule les échanges entre le sodium et le potassium et les échanges d'eau.

Les cellules épithéliales agissent comme des barrières entre les milieux extérieur et intérieur.

Ainsi, l'aldostérone entraîne une réabsorption du sodium et de l'eau (l'eau suivant les mouvements du sodium) et une sortie de potassium.

L'aldostérone a des effets rapides, quasi-immédiats, et des effets retardés apparaissant plusieurs heures après son administration. On parle d'effets non génomiques.

Au niveau des cellules épithéliales, les effets rapides sont la conséquence de son action membranaire par stimulation de l'échangeur Na^+/H^+ qui favorise l'absorption du sodium au pôle apical des cellules pariétales du néphron. L'élévation de la concentration intracellulaire du sodium active ensuite la pompe Na^+/H^+ ATPase et la réabsorption du sodium (215).

Cependant le mécanisme exact par lequel l'aldostérone exerce ses effets rapides reste inconnu. L'aldostérone se fixerait sur des récepteurs associés à la membrane cellulaire et ayant une forte affinité pour l'aldostérone (84). Il semblerait qu'une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium, du pH et qu'une stimulation de protéines kinases interviennent dans ce mécanisme (101, 107, 106).

Par ailleurs, les effets rapides de l'aldostérone s'exerceraient également sur les cellules non épithéliales : cellules endothéliales vasculaires, cardiomyocytes (215).

Les effets tardifs seraient la conséquence de son action nucléaire. En effet, l'aldostérone pénètre dans la cellule et se fixe sur des récepteurs cytosoliques (MR). Ils appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires et sont composés de plusieurs domaines (15).

Ces récepteurs sont présents dans les cellules épithéliales rénales, des glandes salivaires et du côlon, mais aussi dans les cellules non-épithéliales du système cardiovasculaire, du système nerveux central expliquant les différents effets de l'aldostérone sur ces tissus (215, 29).

La fixation de l'aldostérone sur son récepteur entraîne une modification conformationnelle et une translocation vers le noyau cellulaire (269). Le complexe récepteur-aldostérone active alors la synthèse de protéines spécifiques. On parle donc des effets génomiques de l'aldostérone. A l'opposé, les effets rapides de l'aldostérone qui ne font pas intervenir la synthèse de protéines sont appelés les effets non génomiques de l'aldostérone. Parmi ces protéines, la protéine Sgk1 qui, quand elle est exprimée de façon excessive active la pompe Na^+/H^+ ATP-ase dépendante (311, 226, 351).

Par ailleurs, l'aldostérone augmente l'activité de la PI3K, protéine kinase. Son inhibition provoque une diminution des effets rapides et tardives de l'aldostérone (311).

CONCLUSION :

L'aldostérone, minéralocorticoïde sécrété par les cellules glomérulées du cortex surrénalien est sous le contrôle de plusieurs facteurs dont les plus importants sont l'angiotensine II, la kaliémie, l'ACTH et la natrémie.

- Une augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II ou de la kaliémie stimulent la production de l'aldostérone par un effet direct sur la glande surrénale.
- Une diminution de la natrémie entraîne une augmentation de la synthèse de l'aldostérone de façon indirecte via le système rénine-angiotensine.
- Enfin, l'ACTH assure une sécrétion basale d'aldostérone.

Les effets de l'aldostérone se font essentiellement au niveau du rein. En effet, l'aldostérone augmente la réabsorption tubulaire du sodium et la sécrétion du potassium. D'où l'observation de l'absorption de sodium à l'origine d'une rétention hydro-sodée, effet le plus connu de l'aldostérone, et de l'excrétion simultanée du potassium. Cette excrétion urinaire est à l'origine d'une perte accrue du potassium, pouvant être à l'origine d'une hypokaliémie, surtout que l'aldostérone stimule également le transport du potassium du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire.

Par ailleurs, la rétention hydro-sodée induite par une augmentation de la synthèse d'aldostérone est à l'origine d'une hypertension modérée par augmentation du volume intravasculaire.

Le mécanisme exact par lequel l'aldostérone exerce ses effets n'est pas encore bien connu bien que l'aldostérone présente une action rapide et une plus tardive après sa fixation sur des récepteurs cytosoliques et une action nucléaire.

Cf. Figure 25.

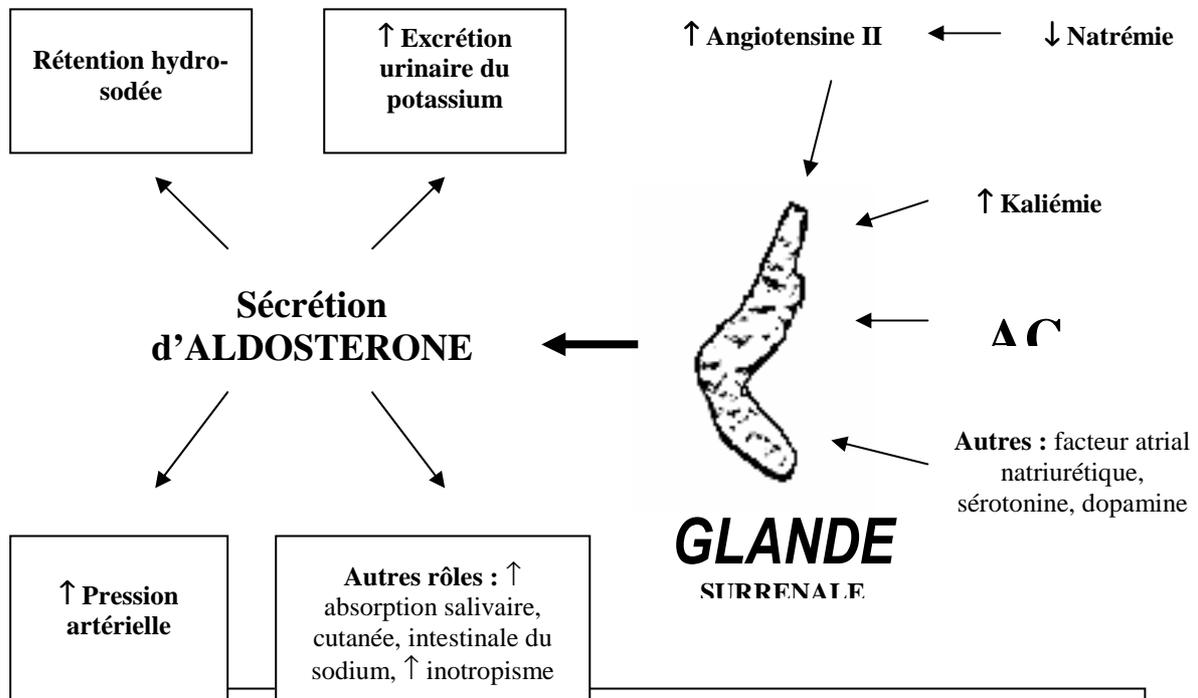


Figure 25 : Principaux effets de l'aldostérone chez le chien sain et régulation de sa synthèse.

IV. Les systèmes rénine-angiotensine tissulaires chez le chien sain

Le système rénine-angiotensine plasmatique apparaît comme un système endocrine qui peut être résumé ainsi : la rénine est libérée par les reins dans la circulation sanguine où elle clive son substrat produit par le foie, l'angiotensinogène pour donner l'angiotensine I, qui, à son tour est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine au moment de son passage dans la circulation pulmonaire essentiellement. L'angiotensine II, peptide actif du système exerce alors ses actions sur l'ensemble de l'organisme en se fixant sur des récepteurs spécifiques à l'angiotensine II.

Les effets provoqués par l'angiotensine II sont entièrement attribués à l'angiotensine II synthétisée et sécrétée par ce système circulant.

Cependant, plusieurs observations ont été faites qui prouvent qu'il existe des systèmes rénine-angiotensine tissulaires en partie indépendants du système rénine-angiotensine plasmatique qui possèdent une action paracrine et autocrine (120, 40, 256). On retrouve ces systèmes rénine-angiotensine tissulaires dans les reins (270, 120, 110), le cœur (68, 76, 326, 61, 348), les parois des vaisseaux sanguins (222, 141), le cerveau (183, 318), les glandes surrénales (253), l'œil (332), l'hypophyse, l'appareil reproducteur (70).



Le système rénine-angiotensine, l'un des principaux mécanismes de régulation de la pression artérielle serait donc distribué entre le sang et l'interstitium tissulaire.

L'existence de systèmes rénine-angiotensine tissulaires requiert la présence au niveau tissulaire des principaux acteurs de ce système : l'angiotensinogène, la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ils doivent être produits sur place ou être transportés du milieu intravasculaire vers le milieu interstitiel.

A. Production d'angiotensines par les systèmes rénine-angiotensine tissulaires et indépendance de ces systèmes tissulaires

1. Production d'angiotensine II dans le milieu interstitiel

La réaction rénine-substrat plasmatique n'est pas la seule responsable de la production d'angiotensine I. Elle représente seulement une part de la production totale des angiotensines.

En effet, il existe également une production d'angiotensines I et II dans le secteur interstitiel. Ainsi, des angiotensines I et II sont synthétisées et sécrétées au niveau de l'aorte par les cellules endothéliales, dans l'espace interstitiel cardiaque, dans la glande surrénale, au niveau rénal, cérébral, oculaire (348, 256, 222, 141, 326, 61, 40, 68, 183, 332, 253).

Par ailleurs, la quantité d'angiotensine II détectée dans les tissus et fluides de l'organisme est souvent supérieure à celle détectée dans le plasma. En effet, une étude réalisée chez l'Homme a montré que la réaction interstitielle rénine-angiotensinogène est responsable de la production de 80% des angiotensines, la production plasmatique ne représentant que 20% de la production totale (4).

Cette observation est confirmée chez les animaux, ainsi, dans les interstices du cœur de chien, la quantité d'angiotensine II mesurée est 100 fois supérieure à la valeur systémique (68) et elle est 1000 fois plus importante dans le rein chez le rat (235).

Cette production d'angiotensines I et II majoritaire dans le milieu interstitiel montre l'existence et l'importance quantitative des systèmes rénine-angiotensine tissulaires.

Les peptides angiotensines I et II sont métabolisés dans le compartiment où ils ont été produits et exercent leurs actions localement grâce aux récepteurs à l'angiotensine présents dans les tissus (cf. partie 1.II.B sur l'angiotensine II).

Ainsi, par exemple, l'angiotensine II produite au niveau des glandes surrénales participe à la régulation de la synthèse de l'aldostérone (253). Au niveau du rein, le système tissulaire contribue au contrôle de la réabsorption du sodium au niveau du tubule distal et à la régulation de la pression artérielle (270).

2. Origine de l'angiotensinogène présente dans le milieu interstitiel

La principale source de production de l'angiotensinogène est le foie. L'angiotensinogène diffuse du milieu plasmatique vers le milieu tissulaire (61).

Il existe néanmoins des sites de synthèse et de sécrétion annexes au niveau d'autres tissus. En effet, la biosynthèse d'angiotensinogène est possible au niveau d'autres sites que le foie, bien qu'elle soit moins importante : rein, cœur, glandes surrénales, parois artérielles, cerveau, aorte, poumons. Cette production d'angiotensinogène par de nombreux tissus est démontrée par la mise en évidence d'ARNm codant pour l'angiotensinogène dans ces différents tissus (173, 224, 198, 110, 151, 318, 40).

Une augmentation de la concentration en angiotensine II associée à une hypertension chez le rat stimule la biosynthèse de l'angiotensinogène par le rein. Ainsi, on observe une exacerbation de l'activité du système rénine-angiotensine rénal (173).

3. **Origine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine présente dans le milieu interstitiel**

L'enzyme de conversion, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II est synthétisée et se retrouve dans l'endothélium de nombreux tissus. L'enzyme de conversion est à la fois une enzyme circulante et une enzyme membranaire présente dans les cellules endothéliales et épithéliales. On retrouve ainsi l'enzyme de conversion dans tous les tissus qui possèdent un système rénine-angiotensine tissulaire (cf. partie 1.II.A).

Par ailleurs, il a été montré dans une étude de 1999, que dans le tissu interstitiel cardiaque, l'angiotensine I est transformée en angiotensine II grâce à une autre enzyme que l'enzyme de conversion de l'angiotensine : une chymase cardiaque située dans les mastocytes cardiaques pour laquelle l'angiotensine I présente une haute affinité (348, 218, 213, 330). Cette enzyme est activée dans les cœurs malades et intervient dans le processus de remodelage cardiaque, d'où l'intérêt de l'utilisation d'inhibiteurs de la chymase pour limiter le phénomène de remodelage cardiaque (213, 218).

L'angiotensinogène utilisé dans le milieu interstitiel provient donc de la synthèse hépatique, majoritaire, et d'une synthèse locale. L'enzyme de conversion de l'angiotensine, quant à elle, est présente aussi bien dans la circulation sanguine qu'au niveau tissulaire au niveau des cellules endothéliales et épithéliales.

Qu'en est-il de la rénine? Est-elle synthétisée localement au niveau tissulaire ou provient-elle de la circulation ?

B. Interdépendance des systèmes rénine-angiotensine tissulaires avec le système rénine-angiotensine plasmatique

1. **Rôle central du rein et synthèse et sécrétion de la rénine**

Nous avons décrit précédemment la synthèse et la sécrétion de la rénine au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales (cf. partie 1.I.A.1). Mais existe-il d'autres sites de synthèse et de sécrétion de rénine autres que le rein, notamment au sein des tissus qui possèdent un système rénine-angiotensine?

De nombreuses études menées ces dernières années semblent montrer l'existence d'une synthèse et d'une sécrétion de rénine au niveau de sites extrarénaux, notamment dans le cœur et les vaisseaux sanguins à partir de la seule observation d'une production extrarénale d'angiotensines I et II après une double néphrectomie ou par la mise en évidence de l'expression du gène codant pour la rénine dans les tissus et ont conclu à une synthèse extrarénale de rénine (330).

Ces études sont cependant critiquables car il existe de nombreuses sources d'artéfacts qui n'ont pas toujours été envisagées, dont les deux plus importants sont présentés ci-dessous (330).

- La présence d'ARNm codant pour la rénine ne signifie pas que ces tissus synthétisent de la rénine active puisqu'il existe une phase de maturation de la prorénine, produit de la traduction de l'ARNm codant pour la rénine, pour obtenir la rénine active (cf. Partie 1.I.B.1).
- De nombreuses autres enzymes présentent une activité proche ou identique à celle de la rénine et peuvent donc être une source d'artéfacts dans certaines conditions d'étude et donc, une source d'erreurs dans l'interprétation des résultats d'expériences laissant croire à une synthèse et une sécrétion de rénine dans

des sites extrarénaux. En effet, des enzymes sont capables de cliver l'angiotensinogène pour donner de l'angiotensine I ou de l'angiotensine II (38). Parmi elles, la pepsine, la cathepsine D, la cathepsine G, la trypsine, la kallikréine sont à l'origine de la libération directement d'angiotensine II à partir de l'angiotensinogène (330, 38).

Ainsi, des études *in vitro* ont montré que la cathepsine D, qui est activée et libérée à la mort des cellules peut cliver les angiotensines I et II à partir de l'angiotensinogène (123). Une opération chirurgicale comme une néphrectomie est donc un évènement favorisant l'activation et la libération de la cathepsine. Cela peut expliquer pourquoi certains auteurs ont vu une augmentation de la concentration des angiotensines après une double néphrectomie et ont conclu à une production de rénine extrarénale (330, 123).

En réalité, on peut classer les tissus en trois catégories selon qu'ils sont capables ou non de synthétiser de la prorénine et de permettre sa maturation en rénine (330).

- Le rein représente le seul tissu capable de synthétiser la prorénine, forme inactive de la rénine au niveau des cellules myoépithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire et de procéder à la maturation de la prorénine en rénine active, libérée dans la circulation (cf. partie I.1.B.1).
- La deuxième catégorie rassemble les tissus capables de synthétiser la prorénine mais incapables de procéder à la maturation de celle-ci. Ainsi, la prorénine est sécrétée dans la circulation sanguine et n'est jamais convertie en rénine. On met alors en évidence l'ARNm codant pour la rénine notamment dans le cerveau, les glandes surrénales mais en moins grande quantité par rapport au rein (253). La transcription du gène de la rénine aboutit à la prorénine, forme immature.
- La troisième catégorie rassemble les vaisseaux et le coeur qui ne synthétisent pas de prorénine. En effet, aucun ARNm codant pour la rénine n'a été mis en évidence dans ces organes (141). La rénine nécessaire au fonctionnement des systèmes rénine-angiotensine tissulaires du coeur et des vaisseaux sanguins est donc issue de la circulation (141, 61, 222). La prorénine est également issue de la circulation et serait ensuite rapidement activée en rénine après son internalisation par les cellules cardiaques ou endothéliales (326, 281, 5).

Ces différentes études prouvent que le fonctionnement des systèmes rénine-angiotensine tissulaires n'est pas totalement indépendant du système rénine-angiotensine plasmatique.

Le rein représente en effet un rôle central pour le fonctionnement des différents systèmes rénine-angiotensine tissulaires puisque les tissus utilisent soit directement la rénine rénale ou la prorénine rénale pour permettre une production locale d'angiotensine II.

L'étude de Sealey prouve l'importance des reins dans la synthèse et la sécrétion de rénine. En effet, une néphrectomie bilatérale est à l'origine d'une chute de la rénine présente dans les milieux plasmatique et tissulaire notamment au niveau de l'aorte et de la concentration en angiotensines I et II circulante à un niveau indétectable (290).

On note une persistance de la présence de prorénine plasmatique après la néphrectomie bilatérale mais celle-ci n'est pas convertie en rénine *in vivo* (148). La présence de prorénine provient de sa synthèse et sa sécrétion par les tissus autres que le coeur et les vaisseaux puis de sa libération dans le milieu plasmatique.

Si le rein présente un rôle central dans la synthèse et la sécrétion de rénine et de prorénine par les différents tissus, il est nécessaire que ces molécules diffusent dans le milieu interstitiel.

Comment la rénine ou la prorénine d'origine plasmatique sont-elles utilisées dans le milieu interstitiel ?

2. Diffusion de la rénine et de la prorénine d'origine plasmatique dans le milieu interstitiel

La captation de la rénine circulante dérivée du rein par les tissus est une alternative qui permet de produire localement de l'angiotensine II, notamment au niveau du coeur et des vaisseaux qui ne synthétisent pas de prorénine (61, 141).

La rénine d'origine rénale libérée dans la circulation sanguine diffuse dans le milieu interstitiel et est en équilibre avec le liquide extracellulaire entourant les cellules (326, 313).

L'équipe de Swales a injecté à des rats de la rénine d'origine murine immunofluorescente et a suivi l'évolution de cette molécule dans l'organisme des rats. Cette rénine d'origine exogène a été retrouvée dans la paroi des artères des rats dont l'aorte au niveau de la média (313).

La rénine active diffuse donc librement dans le plasma et s'adsorbe dans les tissus, en particulier dans la paroi artérielle. Un résidu membranaire, le mannose-6-phosphate ayant une forte affinité pour la prorénine et la rénine permet leur internalisation dans le milieu interstitiel, notamment dans les myocytes et les fibroblastes cardiaques (326, 231). La rénine est retenue dans le compartiment interstitiel par des liaisons électrostatiques de faible affinité avec les résidus mannose-6-phosphate (252). Cette liaison conduit ainsi à un enrichissement en rénine du milieu interstitiel par rapport au plasma.

Ce même résidu membranaire permet également la captation et l'internalisation de la prorénine d'origine rénale par les cellules cardiaques et endothéliales (281, 231).

Par ailleurs, un récepteur membranaire ayant une forte affinité pour la rénine et la prorénine a récemment été mis en évidence chez l'Homme (231, 230). Son implication physiologique et physiopathologique doit encore être précisée mais la rénine et la prorénine présenteraient toutes deux une action directe (hypertrophies cardiaque et vasculaire) autre que la production d'angiotensine II par l'intermédiaire de leur fixation sur ce récepteur spécifique (230, 282).

3. Existence d'isoformes de la rénine

Par ailleurs, dans le cerveau d'Homme et dans les glandes surrénales de rats, il a été mis en évidence deux formes de rénine : la prorénine qui est sécrétée et une isoforme de la rénine active qui reste dans le milieu intracellulaire au niveau des mitochondries (301, 49, 253).

Cette isoforme de la rénine serait capable de cliver l'angiotensinogène présente dans les cellules. La production intracellulaire d'angiotensine II serait donc indépendante de la présence de rénine plasmatique (184).

Ainsi, le système rénine-angiotensine dans le cerveau pourrait seul, indépendamment de la production d'angiotensine II plasmatique réguler la pression artérielle et l'homéostasie hydrosodée (184).

CONCLUSION :

Le système rénine-angiotensine plasmaticque, système endocrinien important dans la régulation de la pression artérielle et du métabolisme hydro-sodé chez le chien n'est pas unique. Des systèmes rénine-angiotensine tissulaires sont présents dans de nombreux organes comme le cœur, le rein, le cerveau, les glandes surrénales ou la paroi des vaisseaux sanguins et viennent renforcer les effets du système rénine-angiotensine plasmaticque, d'autant plus que l'activité des systèmes rénine-angiotensine tissulaires est plus importante que l'activité du système rénine-angiotensine plasmaticque.

L'angiotensine II d'origine interstitielle se fixe sur les récepteurs à l'angiotensine II localisés dans les tissus où elle a été produite. Les effets de l'angiotensine II ainsi produite s'exercent à un niveau local.

Les systèmes rénine-angiotensine tissulaires et plasmaticque sont étroitement liés dans leur fonctionnement puisque les tissus utilisent soit directement la rénine rénale ou dans le cas du cœur et des vaisseaux sanguins, la rénine rénale et la prorénine rénale, celle-ci étant activée localement. Par ailleurs, ils utilisent l'angiotensinogène dont la production est majoritairement d'origine hépatique. La rénine ou la prorénine et l'angiotensinogène diffusent alors du milieu plasmaticque vers le milieu interstitiel où ils sont utilisés localement.

Le fonctionnement des systèmes rénine-angiotensine tissulaires n'est donc pas totalement indépendant du système rénine-angiotensine plasmaticque.

Cependant, il existerait des isoformes de la rénine au niveau cérébral et surréalien qui seraient à l'origine d'une indépendance du système rénine-angiotensine tissulaire au sein de ces organes.

Le rein possède un rôle central dans le fonctionnement des systèmes rénine-angiotensine plasmaticque et tissulaire puisqu'il est le seul tissu capable à la fois de synthétiser la prorénine et permettre sa maturation en rénine active.

Cf. Figure 26.

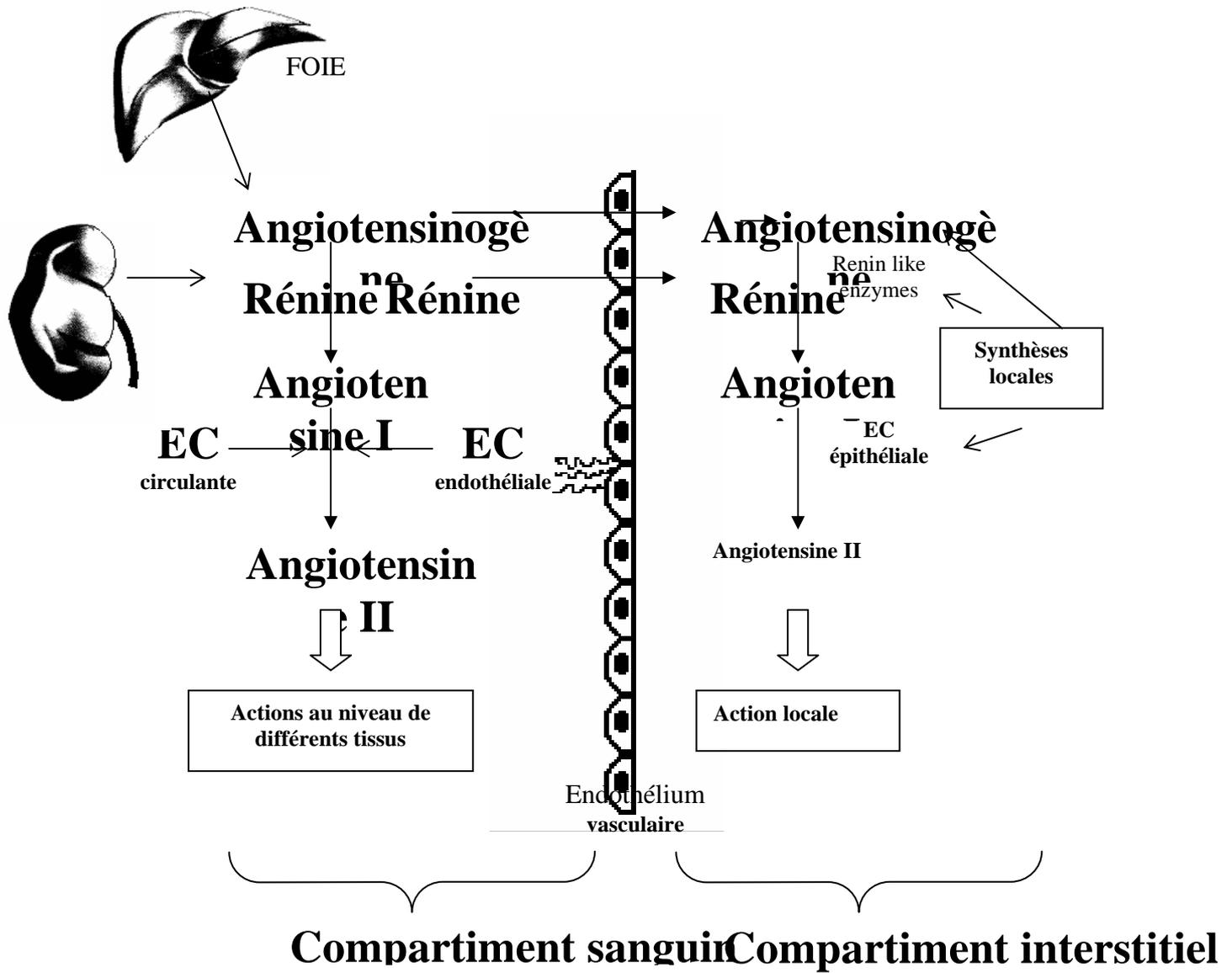


Figure 26 : Compartimentation des systèmes rénine-angiotensine plasmatique et tissulaires

CONCLUSION :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système hormonal complexe qui présente une grande importance chez le chien sain.

L'angiotensine II et l'aldostérone représentent les deux hormones actives du système. La rénine, quant à elle, est une enzyme qui intervient dans la synthèse de l'angiotensine II.

L'activation rapide du système rénine-angiotensine-aldostérone, sous le contrôle de différents stimuli extérieurs, permet une régulation fine de la pression artérielle systémique et de l'homéostasie hydro-sodée chez le chien sain puisque seules de petites variations de pression artérielle ou de concentration en sodium suffisent à son activation.

La grande précision de la régulation est permise par la possibilité pour l'angiotensine II, acteur le plus actif et le plus puissant du système rénine-angiotensine-aldostérone de contrôler la synthèse de la rénine et de l'aldostérone. L'angiotensine II est donc la clé du bon fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ainsi, la sécrétion de rénine, en plus d'être contrôlée notamment par des changements de pression artérielle et de concentration en sodium, est sous l'influence de la concentration en angiotensine II qui inhibe sa sécrétion. L'angiotensine II peut ainsi freiner sa propre synthèse par rétrocontrôle négatif, en régulant une étape de sa synthèse. De même, l'angiotensine II stimule la synthèse de l'aldostérone en agissant sur la corticosurrénale. L'aldostérone ainsi produite vient renforcer ses effets.

En exerçant ses effets sur différents organes, l'angiotensine II et l'aldostérone, de façon beaucoup moins importante, permettent d'ajuster la pression artérielle à tout instant et de contrôler l'homéostasie hydro-sodée, indispensables à un bon fonctionnement cardiovasculaire.

Par ailleurs, il existe des systèmes rénine-angiotensine tissulaires, présents dans de nombreux organes, comme le cœur ou le rein, qui sont étroitement liés au système rénine-angiotensine-aldostérone plasmatique dans leurs fonctionnements. L'angiotensine II d'origine interstitielle, dont la production est supérieure à la production plasmatique se fixe sur les récepteurs à l'angiotensine II présents au niveau du tissu de production. Ces systèmes rénine-angiotensine-aldostérone tissulaires ont donc un rôle local majoritaire.

Cf. Figure 27.

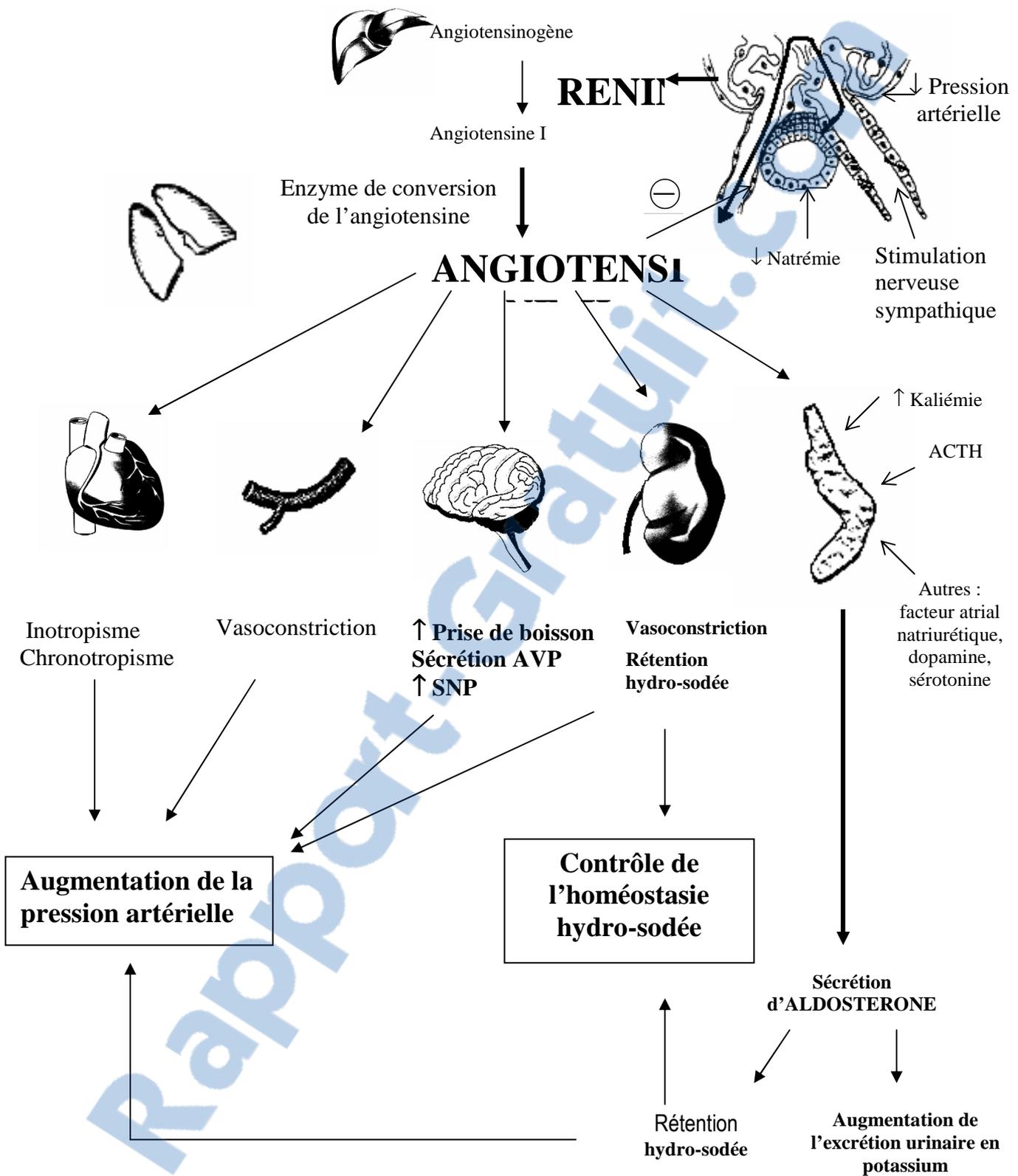


Figure 27 : Régulation de la synthèse des composants du système rénine-angiotensine-aldostérone et principaux effets chez le chien sain.

PARTIE 2 : Etapes de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque

Nous allons voir dans cette deuxième partie quelles sont les principales étapes de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien souffrant d'insuffisance cardiaque. Dans un premier temps, nous verrons l'anatomie et la physiologie cardiaque qui nous permettront de comprendre dans une deuxième partie quelles sont les principales affections en cardiologie canine, toutes à l'origine de la mise en place et du développement d'une insuffisance cardiaque à plus ou moins long terme. En effet, dans une troisième partie, nous verrons que l'insuffisance cardiaque même si son étiologie peut être très différente d'un individu à l'autre est à l'origine de l'activation de mécanismes compensateurs dont le système rénine-angiotensine-aldostérone.

I. Anatomophysiologie cardiaque : structure et fonction du cœur

Anatomie du cœur

Caractères généraux et conformation du cœur

(21).

Cf. Figure 28.

Le cœur est un muscle creux qui représente chez le chien entre 0,6% et 1% de la masse corporelle. Il se définit comme l'organe central de l'appareil circulatoire : il est le moteur de la circulation sanguine. Il est pourvu d'une activité contractile rythmique et involontaire.

Le septum cardiaque subdivise, chez les Mammifères le cœur en deux compartiments, totalement séparés l'un de l'autre : le cœur droit et le cœur gauche. Chacun d'entre eux est composé de deux compartiments, l'oreillette et le ventricule, communiquant par une valve atrio-ventriculaire.

- Le cœur droit envoie le sang carbonaté récolté des différents organes du corps vers les poumons. Il entretient ainsi la petite circulation ou circulation pulmonaire.
- Le cœur gauche reçoit le sang hématosé en provenance des poumons et l'envoie dans la circulation générale. Il entretient ainsi la grande circulation ou circulation générale.

Chez le chien qui présente un aplatissement latéro-latéral de son thorax, le cœur a une position déviée de son axe longitudinal par rapport à l'Homme. Le demi cœur droit est donc devenu crânial et le demi cœur gauche caudal.

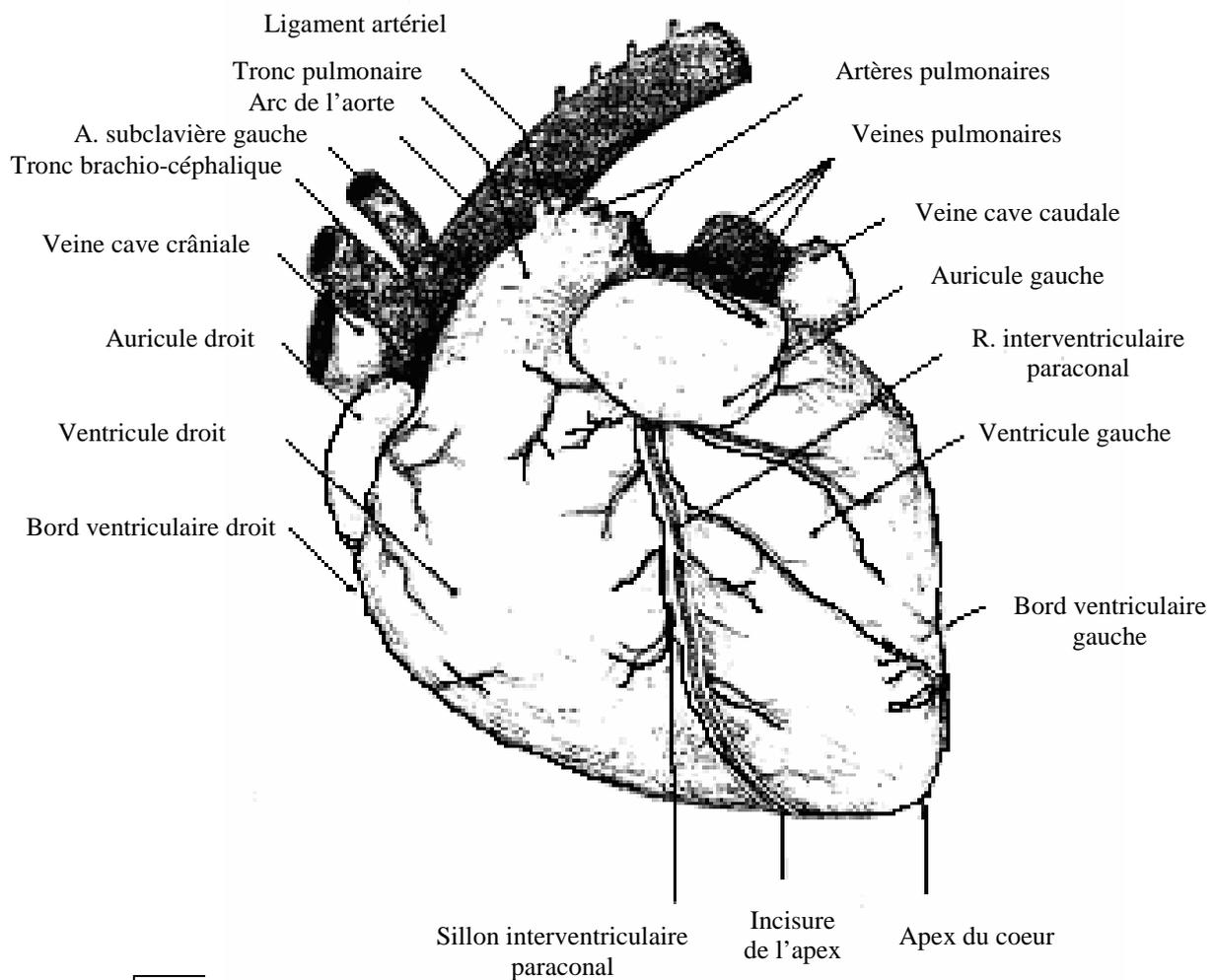


Figure 28 : Conformation externe d'un cœur de chien en face auriculaire (d'après 21).

Structure du cœur

(21).

Le cœur est en majorité formé par un muscle strié, le myocarde, dont les fibres sont réparties de part et d'autre d'une charpente fibreuse et connectées par le système de conduction cardiaque ou tissu nodal. Cette trame conjonctive apporte au myocarde les vaisseaux et les nerfs et lui assure une certaine cohérence mécanique.

L'ensemble de ces constituants est revêtu extérieurement par l'épicaire qui est très adhérent au myocarde et tapissé intérieurement par l'endocarde qui se continue par la tunique interne des artères et des veines.

Le péricarde représente un moyen de fixité du cœur en entourant le cœur et le suspendant entre les lames du médiastin.

Le myocarde est l'agent direct des contractions du cœur, il comporte deux types de fibres :

- les fibres musculaires striées qui constituent la presque totalité de l'organe,
- les fibres nerveuses impliquées dans le système de conduction nerveuse, formant le tissu nodal.

a. Le myocarde "banal" ou tissu musculaire strié cardiaque

Le tissu myocardique est composé de différents types cellulaires parmi lesquels les cardiomyocytes, grandes cellules musculaires striées majoritaires puisqu'elles représentent 1/3 de la population cellulaire du myocarde. Cf. Figure 29.

Ces cellules assemblées constituent des fibres musculaires impliquées dans la contraction cardiaque (344) grâce à des propriétés fondamentales : l'excitabilité, la conductivité, l'automatisme, la distensibilité et la contractilité.

Les autres cellules sont les cellules interstitielles : les fibroblastes cardiaques, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, les macrophages et les mastocytes (344).

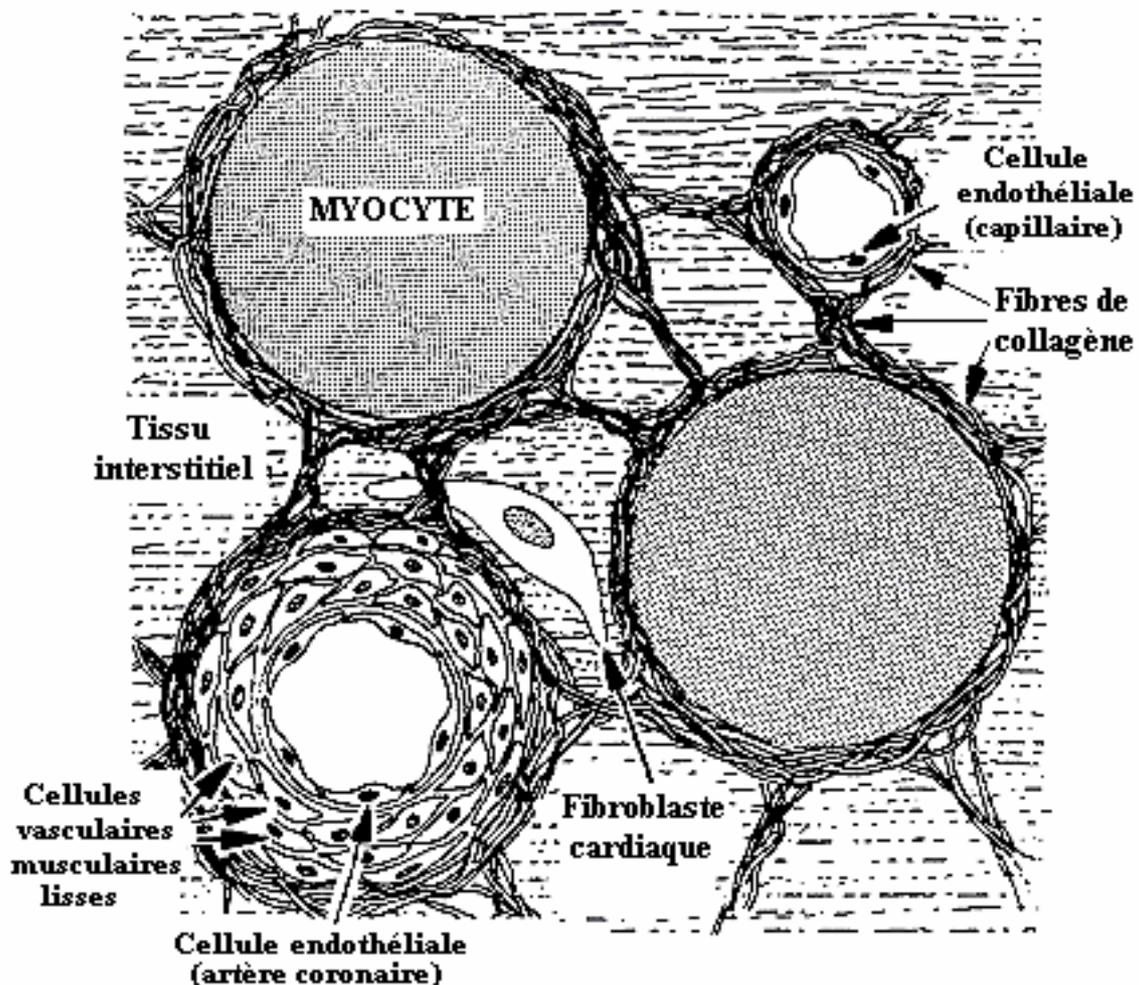


Figure 29 : Représentation schématique des cellules du myocarde (d'après 344).

b. Myocarde spécifique ou système de conduction cardiaque

(21)

Encore qualifié de tissu nodal, il est fait de myocytes conducteurs cardiaques. Il constitue un véritable système de commande du cœur, en contrôlant l'automatisme et le rythme des contractions de l'organe.

Ce système comprend deux parties, différentes par leur topographie et leur structure, mais parfaitement continues.

- Une partie condensée, faite de deux amas cellulaires ou nœuds où prend naissance l'excitation : les nœuds sino-atrial et atrio-ventriculaire.
- Une partie plus diffuse qui transmet l'influx à l'ensemble du myocarde : les faisceaux atrio-ventriculaire et les myofibres conductrices cardiaques.

- Nœud sino-atrial

Il est situé dans l'atrium droit, près de l'embouchure de la veine cave crâniale. De ce nœud part une dépolarisation qui gagne tout le myocarde atrial.

- Nœud atrio-ventriculaire

Il est beaucoup plus volumineux que le précédent. Il est situé sur le plancher de l'atrium droit, contre le septum interatrial. Il redistribue l'onde de dépolarisation à l'étage ventriculaire par le faisceau atrio-ventriculaire.

- Faisceau atrio-ventriculaire

Anciennement "faisceau de His", il relie le nœud de même nom au myocarde ventriculaire. Il se divise en deux branches au niveau du septum interventriculaire : la branche droite et la branche gauche qui se portent au niveau des deux ventricules.

- Myofibres conductrices cardiaques ("réseau de Purkinje")

Les ultimes divisions de tous les rameaux issus des branches droite et gauche du faisceau atrio-ventriculaire constituent un réseau sous-endocardique de myofibres conductrices cardiaques. Le "réseau de Purkinje" se distribue dans la totalité des couches du myocarde.

Innervation du cœur

(21)

Cf. Figures 30 et 31.

L'automatisme cardiaque est soumis à l'influence du système nerveux autonome qui, de façon réflexe, adapte le travail du cœur aux besoins momentanés de l'organisme.

a. Innervation motrice sympathique

Le système sympathique est parfois qualifié de « système accélérateur du cœur » car il augmente la fréquence cardiaque.

Les centres nerveux primaires sympathiques contrôlant l'activité cardiaque sont situés dans les premiers segments thoraciques de la moelle spinale. Les fibres préganglionnaires cheminent par les rameaux communicants blancs des segments correspondants, puis rejoignent le tronc sympathique. Elles font synapse dans les ganglions cervical moyen et cervico-thoracique ou étoilé, ainsi que dans les premiers ganglions thoraciques du tronc sympathique. Des neurones de ces ganglions partent les fibres postganglionnaires qui forment les nerfs cardiaques cervicaux et thoraciques.

Ces nerfs rejoignent les rameaux cardiaques du système parasympathique en formant avec eux les plexus cardiaques.

Les neurotransmetteurs du système nerveux sympathique sont l'acétylcholine et la noradrénaline.

b. Innervation motrice parasympathique

Le système parasympathique est parfois qualifié de « système modérateur du cœur » car il diminue la fréquence cardiaque. Ses effets sont globalement opposés à ceux du système nerveux sympathique.

Le centre nerveux primaire parasympathique contrôlant l'activité cardiaque correspond au noyau parasympathique du nerf vague, situé dans la moelle allongée. Les fibres préganglionnaires destinées au cœur sont émises par les nerfs vagues droit et gauche à la base du cou et, non loin du cœur par les nerfs laryngés récurrents. Elles forment les rameaux cardiaques. Elles se mêlent aux fibres sympathiques pour atteindre la base du cœur et aboutir aux ganglions cardiaques, où se font leurs synapses terminales et d'où partent les fibres postganglionnaires, toutes très courtes et intracardiaques.

Le neurotransmetteur unique du système nerveux parasympathique est l'acétylcholine.

c. Innervation sensitive

Elle est à la fois sympathique et parasympathique.

Aux fibres efférentes destinées au cœur des systèmes sympathique et parasympathique se mêlent des fibres afférentes. Elles conduisent au système nerveux central les influx recueillis dans les parois de l'organe, les vaisseaux coronaires et les parties adjacentes de l'aorte et du tronc pulmonaire par des récepteurs.

d. Plexus cardiaques

Ces fibres nerveuses, afférentes et efférentes se mêlent dans des faisceaux anastomosés qui constituent les plexus cardiaques.

A la base du cœur, les faisceaux de fibres se répartissent en deux groupes principaux :

- l'un à gauche représentant le plexus gauche, superficiel, situé principalement sur le côté gauche de l'arc de l'aorte et sur la bifurcation du tronc pulmonaire,
- l'autre à droite, représentant le plexus droit, profond, longe le tronc brachio-céphalique puis rejoint la veine cave crâniale avec laquelle il gagne l'atrium droit.

De là, procèdent des rameaux vasculaires, qui accompagnent les vaisseaux coronaires, des rameaux atriaux et des rameaux ventriculaires.

Dans les atriums, ce réseau délègue des fibres qui plongent dans toute l'épaisseur de la paroi et dont le contingent le plus remarquable se porte aux nœuds sino-atrial et atrio-ventriculaire.

Dans les ventricules, des fibres nerveuses constituent un réseau myocardique, destiné à la couche moyenne du myocarde et un réseau sous-endocardique, qui se distribue à l'endocarde et à la couche musculaire la plus interne.

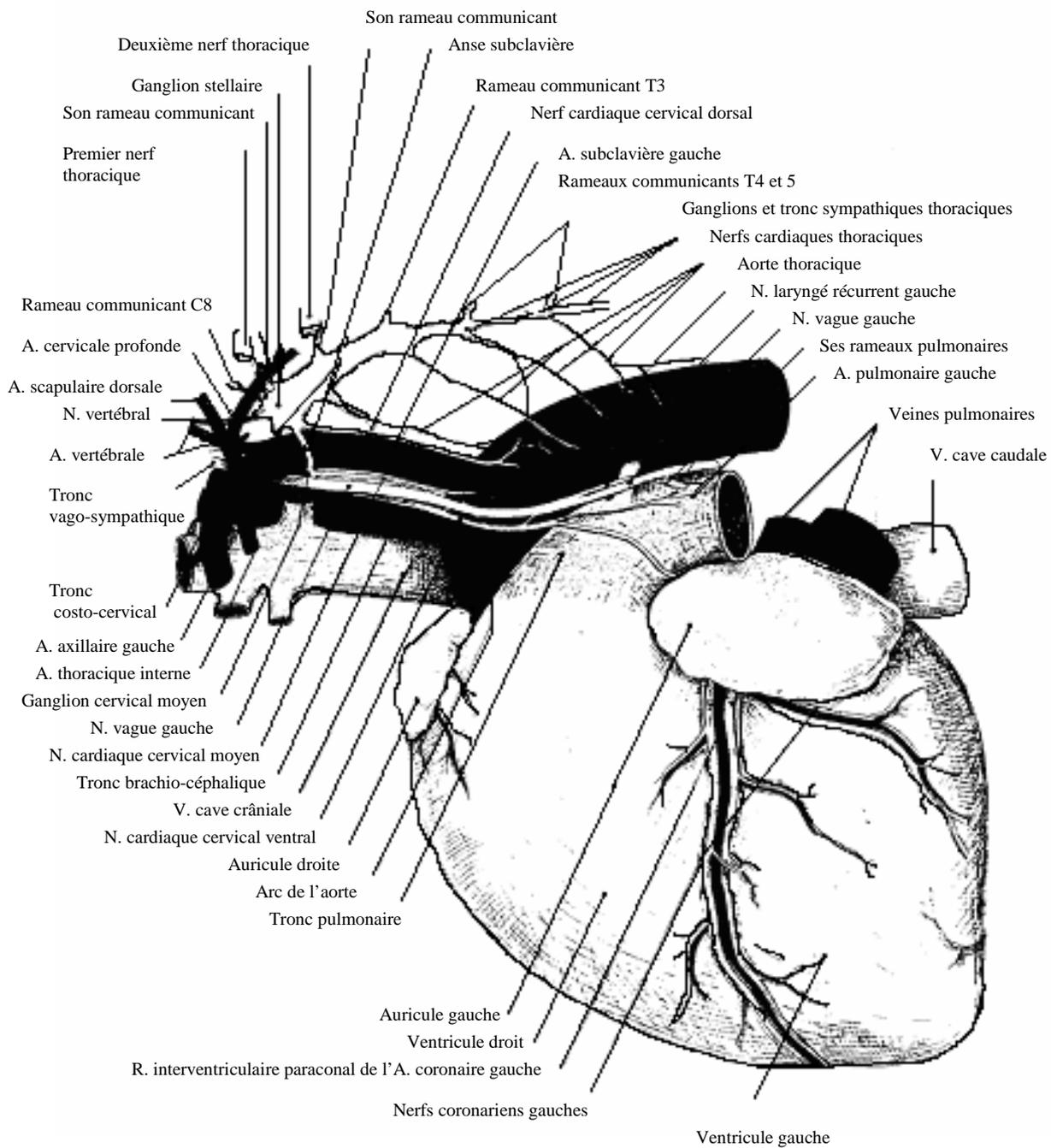
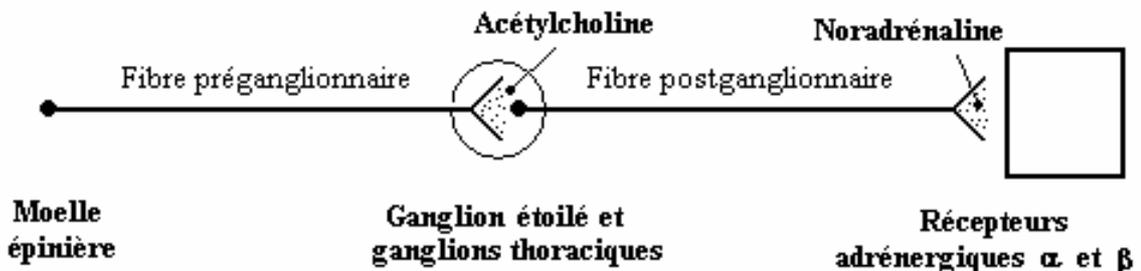


Figure 30 : Nerfs du cœur du chien du côté gauche (d'après 21).

Système sympathique



Système parasympathique

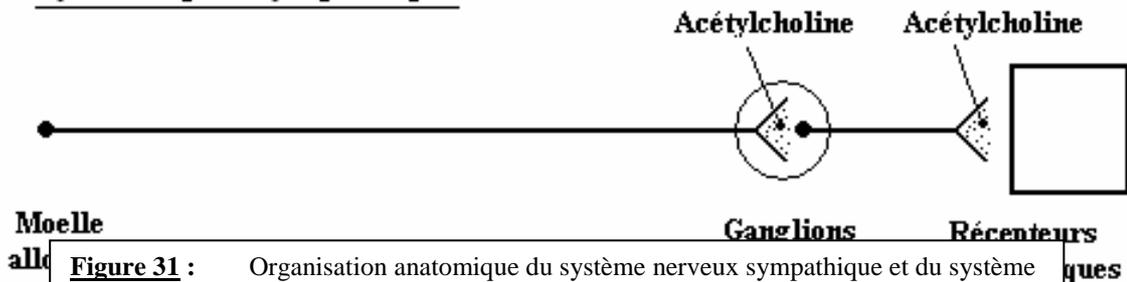


Figure 31 : Organisation anatomique du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique.

Fonctionnement cardiaque : la fonction contractile du myocarde

Propriétés à l'origine de la fonction contractile du myocarde

(275, 314, 93, 169).

La pompe cardiaque doit assurer un débit sanguin systémique suffisant aux besoins métaboliques et/ou fonctionnels des différents organes grâce à sa fonction contractile qui dépend des cardiomyocytes.

Pour permettre cette fonction, quatre propriétés doivent être parfaitement assurées :

- le mécanisme ventriculaire qui assure le remplissage et l'éjection sanguine,
- l'automatisme cardiaque qui assure la contraction des oreillettes, puis celle des ventricules,
- l'apport d'oxygène et d'éléments énergétiques par le réseau coronaire,
- le système de valves anti-reflux.

a. La mécanique ventriculaire

Les contractions cardiaques chassent le sang dans les artères pendant la phase de systole et, pendant la phase de diastole qui sépare deux contractions ses cavités se remplissent du sang apporté par les veines.

Les valves atrio-ventriculaires (valves mitrale et tricuspide) s'ouvrent pendant la phase de diastole permettant le passage du sang des oreillettes vers les ventricules et se ferment en début de systole.

Les valves ventriculo-artérielles (valves aortique et pulmonaire) s'ouvrent en début de systole pour laisser passer le sang et se ferment à la fin du passage de l'ondée sanguine en fin de systole.

b. L'automatisme cardiaque

L'efficacité des contractions dépend de la coordination des deux chambres, oreillette et ventricule. Une dépolarisation du tissu nodal survient spontanément et rythmiquement au niveau du nœud sinusal et se propage aux oreillettes et aux ventricules, par l'intermédiaire du nœud auriculo-ventriculaire. C'est la transmission de l'influx nerveux qui est responsable de la contraction successive des oreillettes puis des ventricules.

c. L'apport d'oxygène et d'éléments énergétiques

La perfusion coronaire se fait essentiellement en phase de diastole. Un raccourcissement de cette phase entraîne une diminution de la perfusion du muscle cardiaque, à l'origine de lésions ischémiques et donc d'une dysfonction cardiaque.

La délivrance d'oxygène au myocarde dépend du débit sanguin et de l'extraction de l'oxygène par le tissu.

d. Les valves anti-reflux

La fermeture des valves mitrale et tricuspide pendant la phase de systole et des valves sigmoïdes pendant la phase de diastole est un des éléments essentiels de la physiologie cardiaque.

Les paramètres de la fonction contractile du myocarde

(275, 314, 93, 169).

a. Le débit cardiaque (DC)

C'est le volume de sang éjecté par l'un des ventricules en une unité de temps, en général en une minute. Il s'exprime en litres/min.

Il dépend de deux composants : la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique.

- La fréquence cardiaque (FC) représente le nombre de battements du cœur par minute.
- Le volume d'éjection systolique (VES) correspond au volume de sang éjecté hors du ventricule à chaque systole.

D'où la relation :

$$DC = FC \times VES$$

Le débit cardiaque est ajusté en agissant soit sur la fréquence cardiaque (chronotropie), soit sur la force d'éjection systolique (inotropie).

Le volume d'éjection systolique dépend de la précharge, de la postcharge et de la contractibilité du myocarde (force du muscle cardiaque).

D'où la relation :

$$DC = \frac{(FC \times \text{précharge} \times \text{contractibilité})}{\text{Postcharge}}$$

b. La précharge

Elle représente le degré de l'étirement des parois ventriculaires en fin de diastole. Elle conditionne l'importance de la systole suivante.

c. La postcharge

C'est l'ensemble des forces qui s'opposent à l'éjection ventriculaire.

d. La fraction d'éjection

C'est le rapport du volume d'éjection systolique sur le volume contenu en fin de diastole dans un ventricule. Il reflète la qualité de la contraction cardiaque.

e. Les pressions

**La pression intra-cavitaire en fin de diastole renseigne sur la précharge ventriculaire.
La pression artérielle (PA) est fonction du débit cardiaque et des résistances périphériques.**

D'où la relation :

$$PA = DC \times Résistances$$

La courbe de Franck Starling permet de comprendre la loi fondamentale du cœur.
Cf. Figure. 32.

Le cœur s'adapte, donc plus la quantité de sang sera grande en fin de diastole, plus la quantité de sang éjecté au cours de la systole suivante sera importante grâce aux propriétés contractiles du myocarde selon la loi de Starling. Le débit cardiaque augmente donc.

Cependant, le débit cardiaque chute si la quantité de sang dans les cavités cardiaques devient trop importante en cas d'insuffisance cardiaque congestive par exemple, car la fibre musculaire myocardique est difficilement étirable. Ainsi, le débit cardiaque diminue bien que la pression veineuse atteigne un maximum.

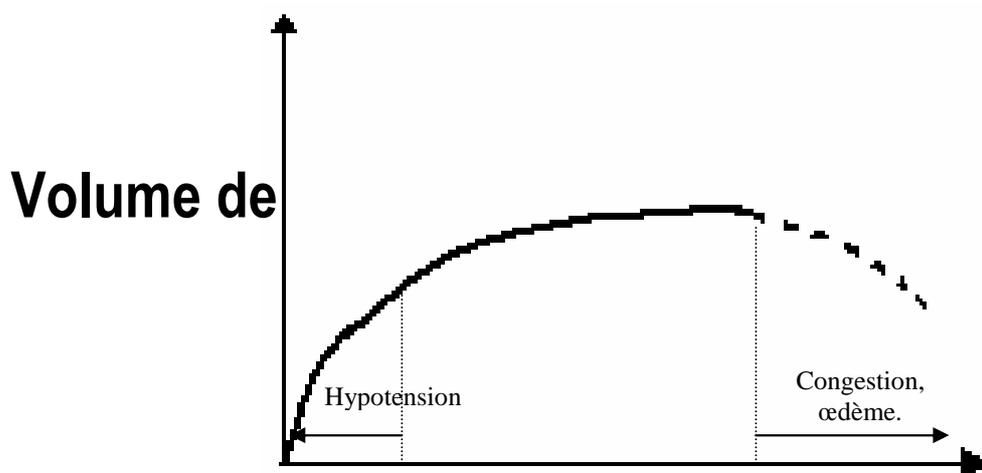


Figure 32 : Courbe de Franck Starling

Contrôle neurohormonal de la pression artérielle systémique

(169, 93).

Le système nerveux central a un rôle central dans le contrôle et le maintien de la pression artérielle systémique. En régulant l'activité du système nerveux autonome et la libération d'hormones dans le sang, le système nerveux central modifie rapidement la pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque maintenant ainsi l'homéostasie cardiovasculaire.

1. **Système nerveux autonome et régulation de la pression artérielle**

a. Système nerveux autonome et fonction cardiocirculatoire : généralités

(93)

Cf. Figure 33.

Le système nerveux autonome régule les grandes fonctions de l'organisme dont la fonction cardiocirculatoire.

Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique sont constitués, comme nous l'avons vu précédemment de deux types de neurones.

En ce qui concerne le système nerveux sympathique, la synapse entre les deux neurones ou synapse préganglionnaire libère comme neuromédiateur l'acétylcholine et la deuxième synapse libère de la noradrénaline, neuromédiateur spécifique du système nerveux sympathique.

Les récepteurs à l'acétylcholine au niveau des synapses ganglionnaires sont des récepteurs nicotiques de type I, et les récepteurs au niveau des cellules effectrices sont les récepteurs muscariniques.

Les récepteurs à la noradrénaline sont les récepteurs α -adrénergiques au niveau des muscles lisses des parois des artérioles et β -adrénergiques au niveau du muscle cardiaque .

Au niveau cardiaque, la stimulation du système nerveux sympathique augmente l'activité cardiaque : augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope +), du tonus pendant la diastole (effet tonotrope +), de la force des contractions (effet inotrope +), de la vitesse de conduction par le tissu nodal (effet dromotrope +) et de l'excitabilité (effet bathmotrope +).

Le système nerveux parasympathique admet comme seul neuromédiateur l'acétylcholine.

La stimulation du système nerveux parasympathique, dont les actions sont opposées à celles du système nerveux sympathique, au contraire diminue l'activité cardiaque.

Les vaisseaux sanguins sont contrôlés uniquement par le système nerveux sympathique. Sa stimulation entraîne une vasoconstriction.

b. Importance des systèmes baroréflexes dans la régulation de la pression artérielle

Le maintien d'une pression artérielle autour d'une valeur physiologique préétablie fait intervenir de nombreux mécanismes réflexes neuro-hormonaux, dont le plus important est le système des baroréflexes cardiopulmonaires (dits à basse pression) et des baroréflexes sinocarotidiens et aortiques (dits à haute pression ou artériels). Ces systèmes baroréflexes jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la vasomotricité de la circulation systémique et des circulations régionales (169, 93, 143, 109).

Ces deux arcs réflexes ne diffèrent que par l'origine de leur afférence. Les centres et les efférences sont communs et leur fonctionnement est complémentaire (169, 93).

Les baroréflexes artériels et cardiopulmonaires sont stimulés par des variations de la pression artérielle au sein des différentes structures (169, 93, 143, 109).

Le point de départ de ces baroréflexes est la présence de récepteurs spécifiques : les barorécepteurs situés dans le cœur et les principaux vaisseaux sanguins (169, 93, 109).

Les systèmes baroréflexes artériels et cardiopulmonaires exercent en permanence un tonus inhibiteur sur les efférences sympathiques. En effet, chez un sujet au repos, les barorécepteurs émettent en permanence des influx nerveux stimulant le centre inhibiteur cardiaque à l'origine d'une stimulation du système nerveux parasympathique et d'une inhibition du système nerveux sympathique (169, 93).

- **Barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques et variations de la pression artérielle**

Les barorécepteurs artériels sino-carotidiens et aortiques perçoivent les variations de pression artérielle systémique (169, 93, 109).

Une augmentation de la pression artérielle est détectée par les barorécepteurs sino-carotidiens et aortiques par un étirement de la paroi des vaisseaux (169, 93, 143, 109). L'information à partir des récepteurs aortiques et sino-carotidiens est transmise au niveau central par les fibres afférentes. Le centre inhibiteur cardiaque au niveau central est alors stimulé (169, 93).

Cette inhibition est à l'origine d'une stimulation du système nerveux parasympathique et d'une inhibition du système nerveux sympathique. Il en résulte une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité cardiaque.

L'inhibition du système nerveux sympathique est aussi responsable d'une vasodilatation artériolaire.

Cette diminution de l'activité cardiaque et des résistances périphériques permet ainsi le retour de la pression artérielle à la normale (169, 93).

De la même façon, une diminution de la pression artérielle entraîne une stimulation beaucoup moins importante du centre inhibiteur cardiaque au niveau central car les barorécepteurs s'étirent beaucoup moins bien et émettent donc leur influx nerveux plus lentement au niveau central. Le système nerveux sympathique est alors stimulé et le système nerveux parasympathique est inhibé.

L'augmentation de la stimulation sympathique est associée à la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline dans le sang. Il en résulte alors une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité cardiaque et une vasoconstriction artériolaire à l'origine d'une augmentation des résistances périphériques, permettant ainsi le rétablissement de la pression artérielle (169, 93).

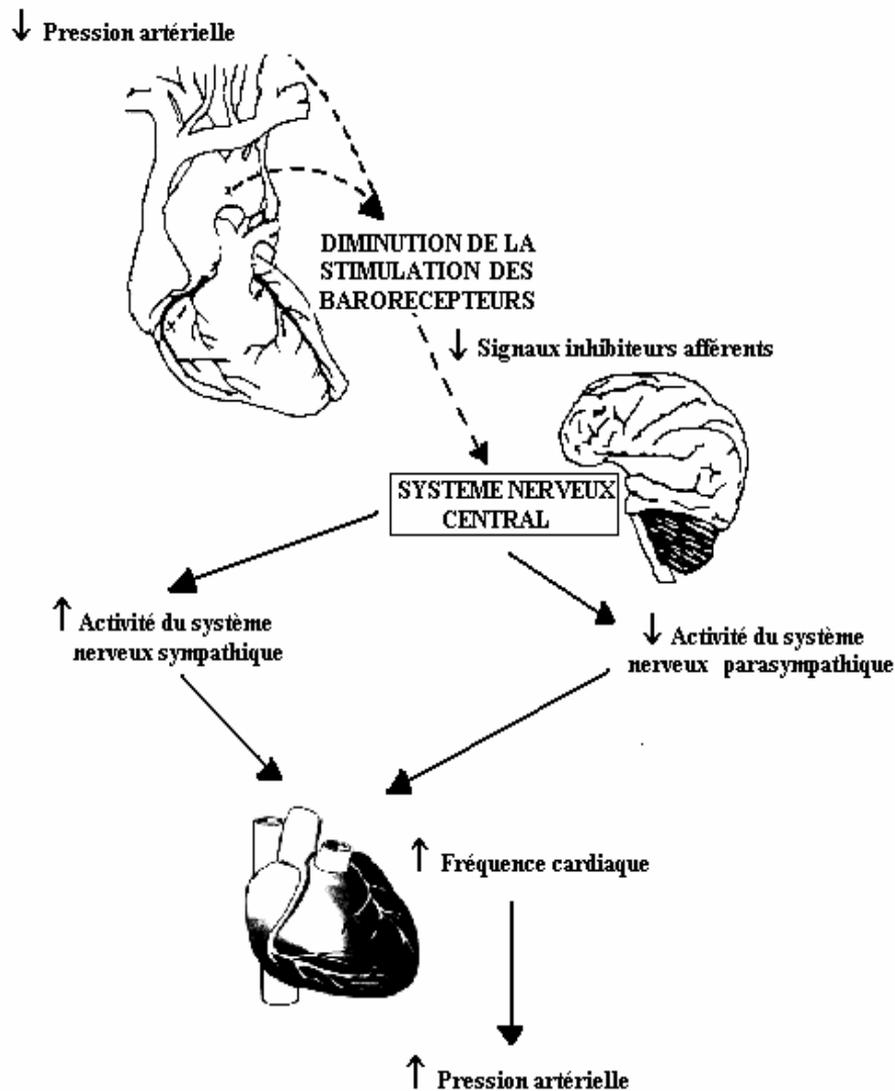
Par ailleurs, la stimulation sympathique au niveau des récepteurs veineux est à l'origine d'une vénoconstriction, ce qui facilite le retour veineux au niveau du cœur (169, 93).

- **Barorécepteurs cardiopulmonaires et variations de la pression intracavitaire**

(169, 93).

Les récepteurs présents dans la paroi des oreillettes et des ventricules sont également sensibles à l'étirement de la paroi des compartiments cardiaques par l'augmentation de pression au sein des compartiments. Une augmentation de pression active ces récepteurs cardiaques, à l'origine de la stimulation du système nerveux sympathique. Il en résulte alors

une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité cardiaque qui permettent de répondre à l'augmentation des besoins hémodynamiques.



Fig

c. Le système nerveux sympathique et adaptations cardiaque et périphérique en cas d'hypotension

158, 209.

La mise en jeu rapide du système nerveux sympathique permet le rétablissement du débit cardiaque quand la pression artérielle systémique diminue. L'activation du système nerveux sympathique est à l'origine d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (341, 169, 93).

Son activation résulte de la stimulation de récepteurs adrénergiques présents sur les tissus cibles par l'adrénaline.

Sous l'influence d'un certain nombre de stimuli dont les principaux sont la mise en jeu des barorécepteurs cardiopulmonaires et artériels mais aussi la diminution de la saturation en oxygène du lit vasculaire et des modifications hémodynamiques, la noradrénaline est libérée par l'extrémité nerveuse sympathique. La noradrénaline ainsi libérée agit au niveau de récepteurs post-synaptiques (169, 93).

La fixation de la noradrénaline sur les récepteurs post-synaptiques myocardiques β -adrénergiques présents en majorité est à l'origine d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme (169, 93, 209).

Cf. Figure 34.

Par ailleurs, la noradrénaline se fixe sur les récepteurs post-synaptiques α -adrénergiques présents sur les vaisseaux sanguins (169, 93, 209),

Cf. Figure 34.

- Sa fixation sur les vaisseaux veineux entraîne une vasoconstriction veineuse. Elle permet une augmentation du retour veineux vers le cœur à l'origine d'une augmentation du débit cardiaque.
- Sa fixation sur les artérioles entraîne une vasoconstriction artériolaire. Elle permet le maintien de la pression artérielle et la redistribution de la circulation sanguine vers les circulations cérébrale et coronaire.

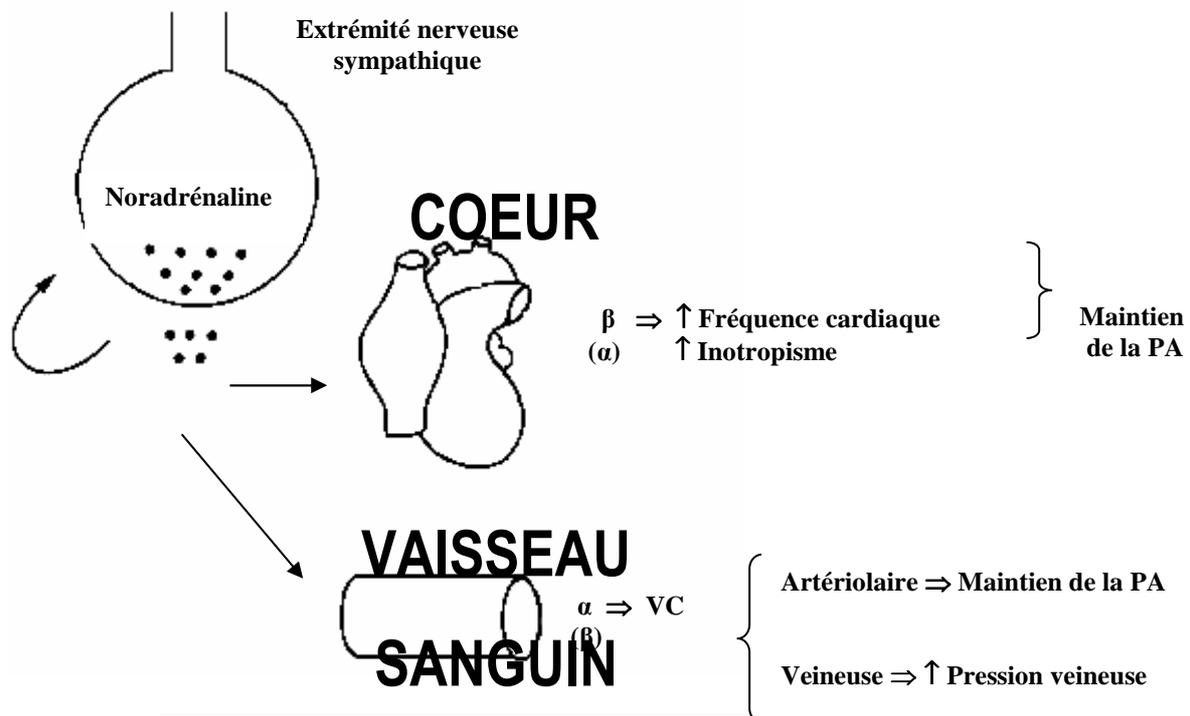


Figure 34 : Activation du système nerveux sympathique et périphérique en cas d'hypotension.
 z. Barorécepteurs, système nerveux vasoconstricteurs

(169, 93).

D'autres systèmes vasoconstricteurs sont activés parallèlement à celle du système nerveux sympathique suite à la stimulation des barorécepteurs qui perçoivent une diminution de la pression artérielle systémique.

Ainsi, la sécrétion d'arginine vasopressine augmente sous l'effet de l'activation du système nerveux sympathique, participant au rétablissement de la pression artérielle en cas d'hypotension. De même, la sécrétion de rénine est stimulée, notamment par l'activation du système nerveux sympathique (202) et l'augmentation de la sécrétion d'arginine vasopressine par l'hypophyse.

II. L'insuffisance cardiaque chez le chien : aspects cliniques et étiologiques

A. L'insuffisance cardiaque : rappels généraux

1. Définition de l'insuffisance cardiaque

(169, 93, 227, 25).

L'insuffisance cardiaque est habituellement définie comme l'incapacité du coeur à assurer dans des conditions normales (c'est à dire avec des pressions veineuses d'amont basses), le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes. Elle résulte donc d'une modification pathologique de l'un des paramètres contrôlant le débit cardiaque : fréquence cardiaque, précharge, poscharge et contractibilité.

Cette définition recouvre des étiologies, des mécanismes physiopathologiques et des expressions cliniques diverses.

L'inadéquation entre la fonction du coeur et les besoins de l'organisme se traduit en clinique par :

- l'accroissement des pressions en amont du coeur insuffisant,
- et/ou la réduction du volume d'éjection systolique,
- et, malgré la tachycardie, la réduction du débit destiné aux circulations périphériques.

L'augmentation des pressions d'amont est responsable de l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque congestive dans la circulation veineuse correspondante.

L'éventuelle diminution du débit est responsable quant à elle de l'apparition de signes d'insuffisance circulatoire systémique, voir d'un état de choc.

L'insuffisance cardiaque représente le stade final de l'évolution de différentes cardiopathies qui, bien que initialement très différentes par leur origine, leur développement ou dans leur survenue entraînent un certain nombre de phénomènes identiques.

2. Classification sémiologique des insuffisances cardiaques

(169, 93, 227, 25).

✓ **Insuffisance cardiaque gauche**

C'est la plus fréquente des insuffisances cardiaques rencontrées chez le chien.

Elle correspond à une défaillance du coeur gauche. Une stase sanguine se produit alors en amont du ventricule gauche (dans les veines pulmonaires) à l'origine d'un œdème pulmonaire qui se forme alors par extravasation de liquide plasmatique dans le tissu pulmonaire.

Sa sémiologie est dominée par les manifestations pulmonaires dues à la stase sanguine pulmonaire, à savoir une dyspnée, une intolérance à l'effort, de la toux sèche, petite et quinteuse, des crépitations pulmonaires.

On peut également observer des signes cardiaques : tachycardie, arythmie, mise en évidence d'un souffle cardiaque à gauche.

✓ **Insuffisance cardiaque droite**

Elle correspond à une défaillance du cœur droit. Une stase sanguine se produit alors en amont du ventricule droit, c'est-à-dire dans la veine cave à l'origine d'une extravasation plasmatique dans les grandes cavités et dans les tissus interstitiels à l'origine d'oedèmes tissulaires.

Sa sémiologie est donc dominée par des manifestations périphériques dues à la stase sanguine en amont du ventricule droit: une hépatomégalie, des oedèmes déclives, de l'ascite, un épanchement pleural. Ces épanchements sont à l'origine de possibles dysfonctionnements organiques (insuffisances hépatique, rénale), d'éventuels signes d'insuffisance respiratoire (dyspnée).

On peut également mettre en évidence des signes cardiaques : tachycardie, arythmie, mise en évidence d'un souffle cardiaque à droite.

✓ **Insuffisance cardiaque globale**

Elle correspond à une défaillance des coeurs gauche et droit. Elle regroupe les signes d'insuffisance cardiaque gauche et droite.

B. Etiologie des insuffisances cardiaques

(169, 93, 227, 25).

1. **Les surcharges mécaniques du ventricule**

a. Les surcharges de pression

Un obstacle s'oppose à l'éjection du sang hors du ventricule, ce qui est à l'origine d'une augmentation de la postcharge. Elles sont caractérisées par une hypertrophie ventriculaire concentrique.

Les surcharges de pression sont représentées par :

- **La sténose sous-aortique ou aortique**

C'est une cardiopathie congénitale secondaire à la présence d'un bourrelet sous la valvule sigmoïde qui obstrue le passage du sang vers l'aorte.

- **La sténose pulmonaire**

Il s'agit d'une cardiopathie congénitale secondaire à une malformation valvulaire.

- **L'hypertension artérielle systémique ou pulmonaire**

Elle est le plus souvent secondaire chez les carnivores domestiques à une autre affection dont l'origine peut être rénale ou endocrinienne. Il s'agit plus rarement d'hypertension essentielle.

- **Le cœur pulmonaire chronique**

C'est une altération de la fonction et de l'anatomie du cœur droit secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire liée à une maladie pulmonaire chronique. De nombreuses

affections peuvent être à l'origine de cette hypertension : affections parenchymateuses, des voies respiratoires inférieures ou supérieures, vasculaires, parasitaires ou cardiaques.

b. Les surcharges de volume

Elles correspondent à une augmentation du volume sanguin dans le ventricule concerné selon qu'il s'agit d'une insuffisance cardiaque gauche ou droite, à l'origine d'une dilatation et d'une hypertrophie excentrique du ventricule concerné.

On distingue:

- **L'insuffisance mitrale**

Il s'agit d'une maladie dégénérative de la valve mitrale et des cordages tendineux ou d'une malformation congénitale (dysplasie mitrale) à l'origine d'une incompetence de la valve et de la présence consécutive d'une régurgitation dans l'oreillette gauche à chaque systole. Avec l'augmentation de la régurgitation consécutive aux lésions valvulaires évolutives, l'oreillette gauche se distend pour contenir le volume régurgité.

Les chiens qui souffrent d'une insuffisance mitrale développent habituellement une insuffisance cardiaque congestive gauche, en raison d'une élévation de la pression dans l'oreillette gauche et de la pression veineuse pulmonaire. Une insuffisance cardiaque droite peut se développer, mais en général à un stade tardif de la pathologie, en conséquence d'une insuffisance tricuspидienne et de l'augmentation du travail par le cœur droit, du fait de la congestion pulmonaire.

L'endocardiose mitrale est la maladie la plus fréquente en cardiologie canine ; elle affecte la plupart du temps les chiens âgés de races petites à moyennes.

- **L'insuffisance tricuspидienne**

Il s'agit comme dans le cas de l'insuffisance mitrale d'une maladie dégénérative de la valve tricuspидienne.

- **La persistance du canal artériel**

Il s'agit d'une malformation congénitale fréquente caractérisée par la présence d'un shunt entre l'aorte et le tronc pulmonaire qui se ferme normalement sous 48 heures après la naissance. On observe une surcharge volumique du cœur gauche, d'où la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche.

- **La communication interventriculaire**

Il s'agit d'une affection peu fréquente. La persistance d'une communication est liée à une non fermeture du trou de Botal (communication interatriale) ou d'un défaut de fermeture du septum interventriculaire (communication interventriculaire).

On est en présence d'une surcharge volumique du cœur droit, d'où des signes liés à une insuffisance cardiaque droite

- **L'insuffisance des valves aortiques et pulmonaires**

2. Les atteintes du myocarde

Une atteinte du myocarde est à l'origine d'une diminution de la contractilité cardiaque. On distingue :

- **les cardiomyopathies dilatées**

Il s'agit d'affections du muscle cardiaque qui affectent surtout les chiens de grande race (dogue allemand, terre neuve), de race moyenne (boxer, doberman) et les cockers.

L'atteinte myocardique est responsable d'une hypocontractilité, d'un amincissement de la paroi ventriculaire et d'une dilatation des cavités cardiaques, ce qui occasionne un défaut d'éjection systolique. Les chiens qui souffrent de cardiomyopathie dilatée affichent souvent des signes d'insuffisance cardiaque généralisée. Ainsi, chez ces patients, un œdème pulmonaire et une ascite se développent en raison de l'augmentation de la pression dans les veines et les capillaires des réseaux pulmonaire et systémique, généralement en association avec une diminution marquée du volume systolique et du débit cardiaque. Des arythmies apparaissent souvent, en conséquence du remodelage des myocytes cardiaques, les formes les plus connues étant la fibrillation auriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la tachycardie ventriculaire.

- **La cardiomyopathie obstructive**

C'est une cardiomyopathie hypertrophique rare chez le chien. Elle se caractérise par une hypertrophie concentrique du myocarde au dépens de la cavité ventriculaire. Il en résulte une diminution de la capacité diastolique.

- **les myocardites**

Il s'agit d'affections musculaires cardiaques d'origine ischémique (infarctus du myocarde) ou infectieuse (borréliose, toxoplasmose, néosporose, parvovirose).

- **Les cardiomyopathies restrictives**

Elles sont caractérisées par une importante fibrose diffuse ou focale du myocarde, entraînant une anomalie de compliance ventriculaire.

3. La diminution de la précharge

Un défaut de remplissage du à une déshydratation, un choc cardiovasculaire est à l'origine d'une diminution de la précharge. Il est plus rarement du à une sténose mitrale ou tricuspidiennne.

III. Etapes de l'activation du système rénine - angiotensine - aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque

Au cours de l'installation et de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, une série de mécanismes compensateurs neurohumoraux se mettent en place pour assurer l'homéostasie cardiovasculaire. Ils sont cependant responsables pour l'essentiel de l'expression clinique de la maladie (169, 93, 94).

Parmi ces mécanismes, on distingue :

- **des mécanismes cardiaques** : augmentation de la fréquence cardiaque, de l'inotropisme, développement d'une hypertrophie cardiaque,

- **des mécanismes périphériques** : augmentation du volume sanguin circulant, des pressions veineuses, vasoconstriction artériolaire et veineuse.

Ces mécanismes sont pour la plupart sous l'influence de systèmes neurohumoraux dont le système noradrénergique et le système rénine-angiotensine-aldostérone qui sont les deux plus importants. Leur implication dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est essentielle (169, 93).

Il s'agit, dans cette partie de comprendre quels sont les mécanismes et les étapes de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'insuffisance cardiaque.

A. Insuffisance cardiaque, hypotension et activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone

1. Activation du système nerveux sympathique

L'insuffisance du cœur à assurer un débit suffisant aux demandes de l'organisme entraîne une hypotension. Comme nous l'avons vu précédemment, la diminution de la pression artérielle est détectée par les barorécepteurs sinocarotidiens et artériels et est à l'origine d'une inhibition moins importante du centre sympathique vasomoteur central. Le système nerveux sympathique est donc activé. Ainsi, la stimulation du réflexe cardiaque sympathique afférent contribue à l'augmentation de l'activité sympathique chez les chiens insuffisants cardiaques (341, 206).

En effet, il a été montré que l'insuffisance cardiaque est caractérisée par une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique (44, 338, 349) et que la concentration plasmatique de noradrénaline- la noradrénaline pouvant être considérée comme un marqueur de l'activité globale du système nerveux sympathique- est souvent augmentée de façon importante chez les rats présentant une insuffisance cardiaque congestive (349).

L'élévation des concentrations plasmatiques de noradrénaline reflète l'hyperactivité de ce système dans l'insuffisance cardiaque (319) et est corrélée de façon directe avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque (54).

Cette régulation par le système nerveux sympathique se met en place rapidement dans l'évolution de la maladie (266). Il existe cependant des variations régionales, l'hyperactivité sympathique étant surtout marquée au niveau cardiaque et rénal où on observe une augmentation de l'activité nerveuse sympathique (136, 341).

Elle reste essentielle tout au long de l'évolution d'une insuffisance cardiaque. Il existe néanmoins une réserve : si la performance systolique de la pompe ventriculaire est normale mais qu'il existe un obstacle à l'éjection sanguine (rétrécissement, cardiomyopathies hypertrophiques...), la stimulation noradrénergique ne peut suffire au rétablissement du débit cardiaque (158).

2. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Il répond de façon plus lente mais plus prolongée que le système nerveux sympathique. Cependant, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone survient rapidement dans l'évolution de l'insuffisance cardiaque (266).

De plus, il est le plus puissant des systèmes endocriniens intervenant dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque.

La sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire rénal est stimulée par un certain nombre de facteurs (Cf. partie I.I), dont les principaux sont:

- la diminution de la pression de perfusion de l'artériole glomérulaire afférente détectée par des barorécepteurs rénaux,
- la diminution de la charge en sodium au niveau de la macula densa,

- la stimulation du système nerveux sympathique, qui est d'autant plus importante que l'insuffisance circulatoire est sévère,
- la sécrétion d'arginine vasopressine.

Cf. Figure 35.

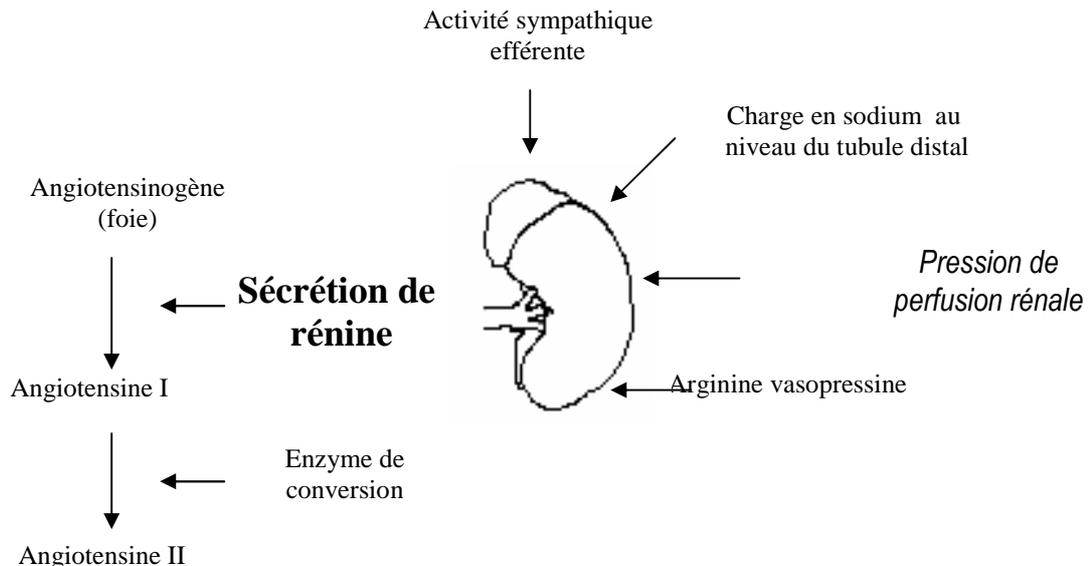


Figure 35 : Principaux facteurs stimulant la sécrétion de rénine chez le chien insuffisant cardiaque.

B. Dysfonctionnement des barorécepteurs et activation neuro-hormonale dans l'insuffisance cardiaque

1. Mise en évidence du dysfonctionnement des barorécepteurs

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, on note un dysfonctionnement des baroréflexes artériel et cardiopulmonaire (220). Parallèlement à cette anomalie, on note une augmentation de l'activité sympathique (319). De nombreuses études ont montré un lien de cause à effet entre ces deux observations (217, 88, 104). En effet, une inhibition chimique du système nerveux sympathique chez des rats chez lesquels on induit expérimentalement une insuffisance cardiaque n'est pas associée à ce dysfonctionnement du baroréflexe. Ce dysfonctionnement serait donc dû à l'augmentation de la stimulation de l'activité du système nerveux sympathique en cas d'insuffisance cardiaque (217, 104, 338). Cependant, le mécanisme par lequel le baroréflexe artériel est altéré suite à l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique n'est pas clair.

Le système rénine-angiotensine intervient également dans l'apparition du dysfonctionnement de ce baroréflexe en cas d'insuffisance cardiaque (116, 223, 104, 337).

Une étude de 2004 menée chez le chien (104) montre l'importance du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le dysfonctionnement des barorécepteurs. On observe, en effet une diminution de l'activation du système nerveux sympathique en administrant dans le cerveau un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Cela montre l'importance de l'angiotensine II dans la mise en place du dysfonctionnement du baroréflexe chez les individus insuffisants cardiaques.

Par ailleurs, l'aldostérone induirait également un dysfonctionnement du baroréflexe artériel (337, 334).

Ces résultats suggèrent que l'augmentation de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone contribue à l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et au dysfonctionnement du baroréflexe artériel dans le cadre de l'insuffisance cardiaque (104).

L'angiotensine II stimule donc l'activité du système nerveux sympathique au niveau central (104, 263).

A quel niveau anatomique de l'arc du baroréflexe se trouve l'anomalie à l'origine du dysfonctionnement des baroréflexes artériel et cardiopulmonaire ?

La compliance et la distension artérielles sont diminuées dans le cadre de l'insuffisance cardiaque (108). Ces modifications doivent être reliées avec le dysfonctionnement du baroréflexe, en effet elles sont sans doute à l'origine d'une diminution de la capacité des barorécepteurs à être étirés quand la pression artérielle varie (117). L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permet de diminuer la concentration circulante en angiotensine II et la stimulation du système nerveux sympathique, diminuant ainsi la contraction des cellules musculaires lisses des vaisseaux, principal acteur de la dureté de la paroi artérielle (117).

De la même façon, en cas d'insuffisance cardiaque congestive, on observe une perte de la sensibilité des barorécepteurs atriaux qui détectent des variations de volume. Il semble que ce dysfonctionnement des barorécepteurs soit provoqué par une diminution de la compliance atriale et des altérations structurales dues à la surcharge volumique chronique (366).

2. Conséquences du dysfonctionnement des barorécepteurs

a. Activation chronique du système nerveux sympathique

(169, 93).

Ce dysfonctionnement des barorécepteurs artériels et cardiopulmonaires qui s'accroît avec le développement de l'insuffisance cardiaque provoque une diminution de l'inhibition du système nerveux sympathique et une diminution du tonus parasympathique. Le système nerveux sympathique est donc activé de façon chronique.

En réponse à cette activation, il se produit une vasoconstriction systémique générale, prédominant dans les territoires rénal, splanchnique et cutané. On observe un maintien de la pression artérielle mais aussi une augmentation du travail que doit fournir le ventricule gauche. D'où l'apparition d'un cercle vicieux.

L'organisme semble se protéger de cette activation chronique en diminuant le nombre de récepteurs sympathiques et en diminuant l'effet de la stimulation des récepteurs en altérant la voie de la protéine G. Une stimulation noradrénergique n'a qu'un effet partiel et transitoire. En effet, une stimulation noradrénergique à long terme entraîne la réduction progressive de la densité des récepteurs β -adrénergiques, de leur sensibilité rendant le cœur plus ou moins réfractaire aux stimulations sympathiques (327).

Par ailleurs, l'activation chronique du système nerveux sympathique présente d'autres effets délétères : hypertrophie myocytaire, augmentation de la dépense énergétique du myocarde, risquant d'aggraver encore plus la fonction systolique par un phénomène d'ischémie sous-endocardique.

b. Stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

La stimulation chronique du système nerveux sympathique entraîne une vasoconstriction généralisée. La stimulation du système nerveux sympathique au niveau rénal et la diminution de la pression de perfusion rénale détectée par les barorécepteurs rénaux dues à la vasoconstriction augmentent l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Or l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone amplifie les anomalies au niveau des barorécepteurs en atténuant de façon directe la sensibilité des barorécepteurs (Cf. partie 2.III.B.2).

CONCLUSION :

Le cœur, muscle creux est un organe central dont la fonction principale est d'assurer un débit cardiaque capable de répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme grâce à la fonction contractile de son myocarde. Le système nerveux central a un rôle central dans le contrôle et le maintien de la pression artérielle systémique. En régulant l'activité du système nerveux autonome et la libération d'hormones dans le sang, le système nerveux central modifie rapidement la pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque maintenant ainsi l'homéostasie cardiovasculaire.

L'insuffisance cardiaque qui se caractérise par une incapacité du cœur à assurer dans des conditions normales le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes représente en fait le stade ultime de l'évolution de différentes cardiopathies dont l'étiologie, la survenue, l'origine sont très différentes.

Cliniquement, selon le stade d'évolution, l'insuffisance cardiaque chez le chien se traduit par l'accroissement des pressions veineuses, la réduction du débit destiné aux circulations périphériques et la réduction du volume d'éjection systolique.

Or, toute modification du fonctionnement cardiaque qui s'accompagne d'une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique fait intervenir les baroréflexes artériel et cardiopulmonaire, dont le point de départ est représenté par les barorécepteurs sinocarotidiens, aortiques et cardiopulmonaires qui détectent les variations de pression. L'hypotension qui accompagne l'insuffisance cardiaque est responsable d'une activation rapide du système nerveux sympathique, du système rénine-angiotensine-aldostérone plus tardivement et d'une inhibition du système nerveux parasympathique par l'intermédiaire des barorécepteurs.

Cependant, l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'un dysfonctionnement des barorécepteurs, à l'origine d'une activation chronique du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone qui participent à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

PARTIE 3 : Effets de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque

Nous allons voir dans cette troisième partie quelles sont les principales actions de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et plus précisément des deux hormones actives, l'angiotensine II et l'aldostérone sur le fonctionnement de l'ensemble de l'organisme dans le cadre de l'insuffisance cardiaque chez le chien.

Dans un premier temps, nous verrons l'effet bénéfique de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone : le rétablissement de la pression artérielle systémique qui diminue

avec l'incapacité du cœur à maintenir un débit cardiaque nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes.

Puis, nous verrons, les effets délétères de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone sur l'hémodynamique et le fonctionnement cardiaque dus à une stimulation prolongée et intense.

I. Effet bénéfique de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque : maintien de la pression artérielle.

A. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et maintien de la pression artérielle

Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le maintien de la pression artérielle systémique dans le cadre de l'insuffisance cardiaque expérimentale a été élucidé par Watkins et associés (342).

Dans cette étude, on mesure chez des chiens conscients chez lesquels on exerce une constriction de la veine cave caudale la réponse dans le temps de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

La constriction de la veine cave caudale, bien que ce ne soit pas un modèle d'insuffisance cardiaque mime les conséquences hémodynamiques d'une diminution de la performance cardiaque. Ainsi, on observe rapidement après la constriction une chute importante de la pression artérielle qui passe de 80 à 65 mmHg et de la pression atriale droite. Cependant, la pression artérielle est restaurée en 24 heures.

L'augmentation de la constriction à 48 heures est à l'origine d'une nouvelle diminution de la pression artérielle, qui bien que moins importante est rétablie rapidement.

Cf. Figure 36a.

Quels sont les mécanismes à l'origine de cette restauration de la pression artérielle ?

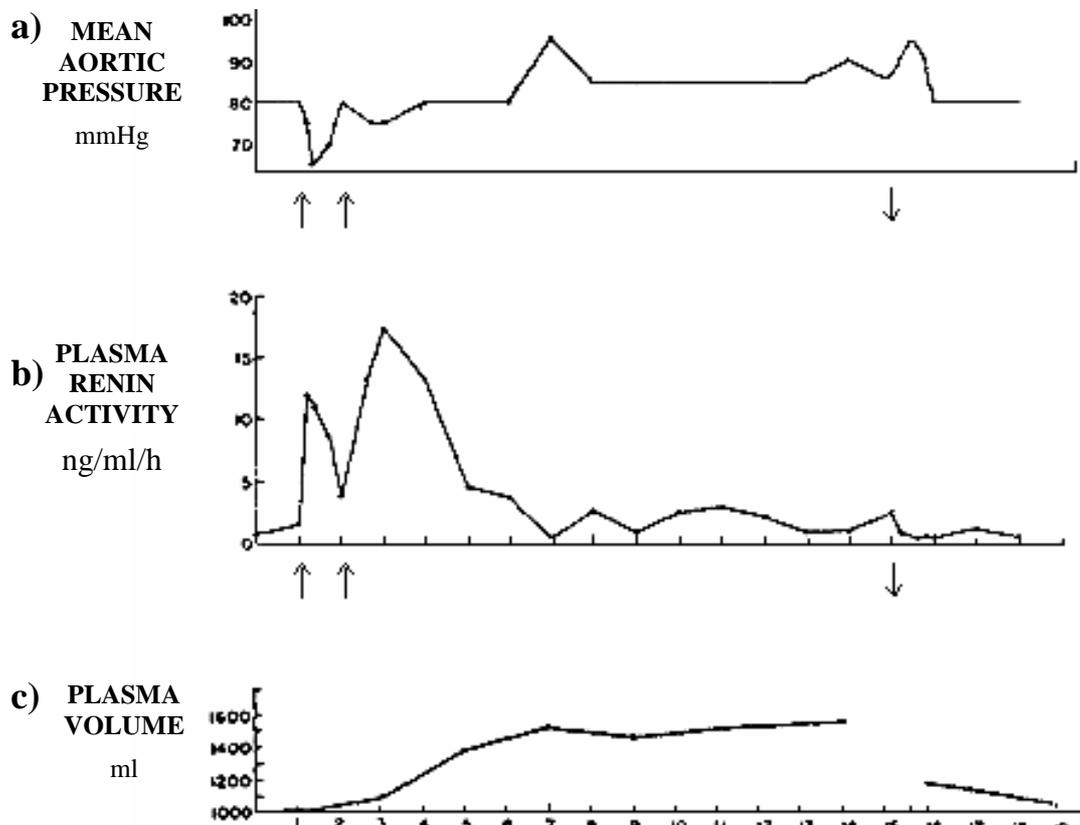


Figure 36 : Effet de la constriction de la veine cave caudale chez des chiens sur la pression artérielle, la sécrétion de rénine et le volume intravasculaire (d'après 342).

1. Angiotensine II et maintien de la pression artérielle

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone a un rôle central dans le contrôle de la pression artérielle, en effet la rénine et l'angiotensine II sont responsables du maintien de la pression artérielle dans l'insuffisance cardiaque congestive (342, 179, 201).

Dans l'étude de Watkins (342), on observe rapidement après la mise en place de la constriction que l'activité plasmatique de la rénine augmente de façon très importante en 15 minutes puisqu'elle passe de 1,5 à 12,8ng/ml/h, puis elle diminue assez rapidement après la première restauration de la pression artérielle. L'activité plasmatique de la rénine augmente à nouveau quand on augmente la constriction à 48 heures.

Cf. Figure 36b.

Ces observations montrent que l'activité plasmatique de la rénine et donc la concentration en angiotensine II augmentent rapidement lors de la mise en place d'une hypotension sévère.

Pour déterminer plus précisément le rôle de l'angiotensine II dans le maintien de la pression artérielle, une administration chronique pendant 3 jours consécutifs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sous forme d'une perfusion est effectuée en parallèle à la constriction de la veine cave caudale (342).

On observe alors rapidement après le début de l'administration de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la constriction, une chute brutale de la pression artérielle qui passe de 80 à 65 mmHg et se stabilise à cette valeur pendant toute la période de l'administration de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'administration chronique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par une perfusion continue est donc à l'origine d'une hypotension plus sévère suite à la constriction de la veine cave caudale et celle-ci persiste pendant toute la durée de la perfusion.

Ces résultats montrent l'importance du système rénine-angiotensine dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Si on bloque ce système par l'administration chronique de l'enzyme

de conversion de l'angiotensine, l'animal est dans l'incapacité de restaurer sa pression artérielle.

Cette augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II a un rôle essentiel dans la restauration de la pression artérielle.

2. Volume intravasculaire et maintien de la pression artérielle

Dans la même étude menée par Watkins (342) dans laquelle on crée une constriction de la veine cave caudale, on observe dès le troisième jour après la constriction une augmentation du volume plasmatique qui au 7^{ème} jour présente une augmentation de 60%. Cette augmentation du volume sanguin intervient après l'augmentation de la concentration en angiotensine II et est associée à une rétention hydro-sodée qui apparaît dès le premier jour et persiste pendant environ 1 semaine.

Cf. Figure 36c.

L'augmentation du volume intravasculaire participe au maintien de la pression artérielle systémique en cas de situation d'hypotension.

Cette étude (342) montre l'importance de la succession de deux mécanismes dans la restauration et le maintien de la pression artérielle systémique. En effet, si initialement la restauration de la pression artérielle systémique dépend de la concentration plasmatique en angiotensine II, elle est maintenue à plus long terme par une augmentation du volume intravasculaire.

Quels sont les mécanismes précis mis en jeu dans le maintien de la pression artérielle systémique ?

B. Principaux mécanismes mis en jeu pour le maintien de la pression artérielle lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'insuffisance cardiaque a schématiquement une triple conséquence :

- une vasoconstriction (147, 201),
- une rétention hydro-sodée (65, 201),
- une augmentation de la prise de boisson (201).

C'est surtout l'activation des deux premiers mécanismes qui permet de maintenir chez les individus insuffisants cardiaques la pression artérielle systémique dans des valeurs physiologiques.

1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et vasoconstriction

Chez les individus qui présentent un faible débit cardiaque associé à une insuffisance cardiaque, la pression artérielle systémique est conservée par une augmentation de la résistance vasculaire systémique. De nombreux mécanismes contribuent à cette vasoconstriction systémique dont le système rénine-angiotensine-aldostérone et plus particulièrement l'angiotensine II qui est un puissant agent vasoconstricteur (201, 147).

En effet, dans l'étude de Lohmeier (201), des chiens chez lesquels on induit expérimentalement une insuffisance cardiaque reçoivent de façon continue par voie intraveineuse de l'angiotensine II à différentes doses : les 8 premiers jours, la concentration plasmatique en angiotensine II administrée est environ égale à celle observée dans des conditions normales chez un chien sain, du 9^{ème} au 12^{ème} jour, la concentration est augmentée puis les derniers jours, elle est identique à celle en début d'expérience.

Cf. Figure 37.

On observe dès l'augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II au 9^{ème} jour une augmentation de la pression artérielle de l'ordre de 15 mmHg et une augmentation de la résistance périphérique associée.

L'intensité de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II en cas d'insuffisance cardiaque n'est cependant pas équivalente dans tous les sites de l'organisme (139, 271). En effet, si l'angiotensine II a un fort pouvoir vasoconstricteur au niveau rénal, l'importance de la vasoconstriction observée au niveau iliaque est moindre par rapport à l'effet d'autres hormones vasoconstrictrices comme la vasopressine (139). Par ailleurs, l'angiotensine II n'a aucune influence sur l'augmentation de la résistance vasculaire au niveau pulmonaire (271). Au niveau rénal, l'angiotensine II agit préférentiellement sur les sites vasculaires postglomérulaires, à savoir les artéioles efférentes mais peu au niveau des artéioles afférentes (147, 34).

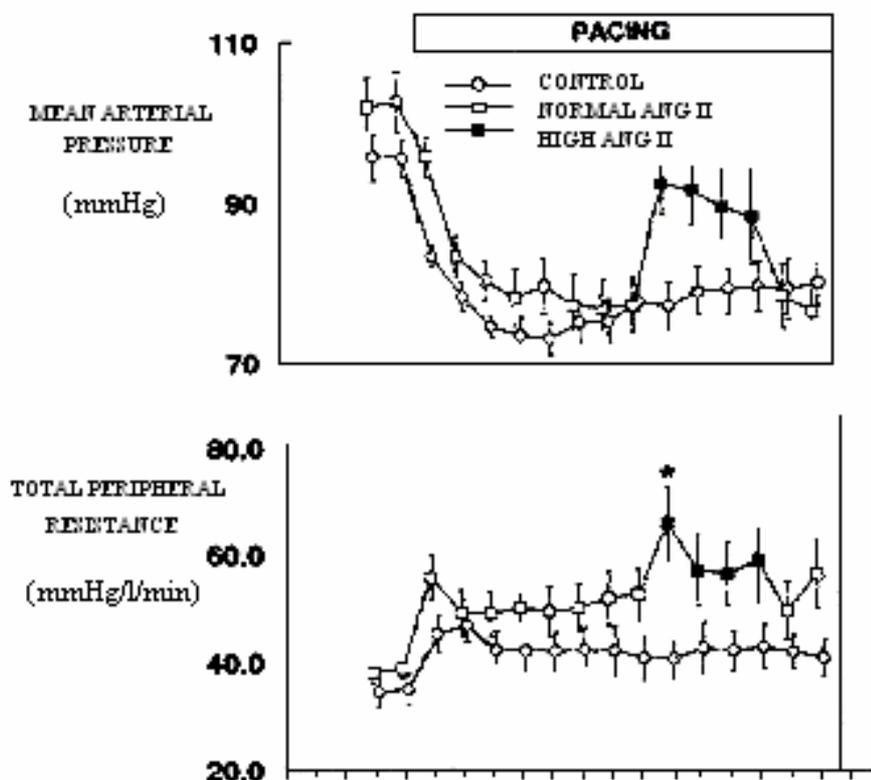


Figure 37 : Résistance vasculaire systémique et pression artérielle systémique chez des chiens insuffisants cardiaques en fonction de la concentration en angiotensine II (d'après 201).

2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et rétention hydro-sodée

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est à l'origine d'une rétention hydro-sodée (cf. partie 1).

C'est l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone qui est responsable de l'installation d'une rétention hydro-sodée chez les individus présentant une insuffisance cardiaque (342, 201).

En effet, l'étude menée en 2000 par Lohmeier et collaborateurs (201) a montré que, à une concentration plasmatique élevée en angiotensine II, on observe une diminution de l'excrétion urinaire en sodium à l'origine d'une rétention hydro-sodée chez des chiens insuffisants cardiaques.

Cf. Figure 38.

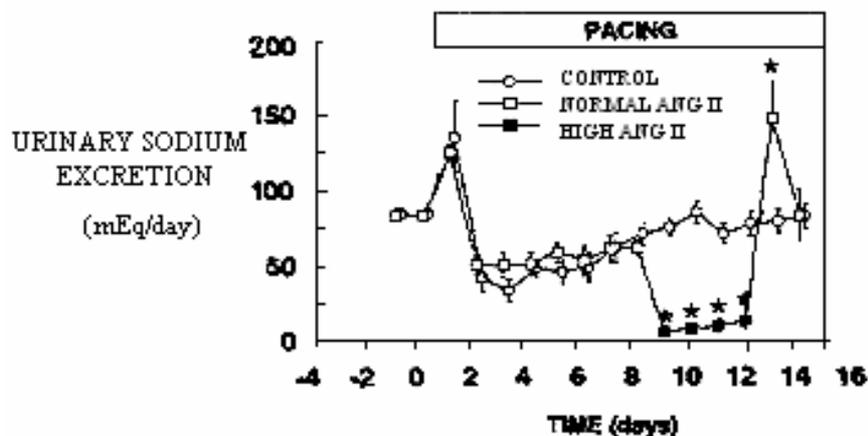


Figure 38 : Effet de l'angiotensine II sur l'excrétion urinaire en sodium chez des chiens présentant une insuffisance cardiaque expérimentale (d'après 201)

C'est essentiellement l'augmentation de la concentration en aldostérone qui fait suite à l'activation du système rénine-angiotensine qui est, en réalité à l'origine de la rétention hydro-sodée observée chez les chiens insuffisants cardiaques (65, 342). En effet, dans une expérience menée en 1955, des chiens présentant une insuffisance cardiaque dont les glandes surrénales ont été enlevées, donc chez lesquels il n'existe plus de production endogène d'aldostérone reçoivent de l'acétate de désoxycortisone (l'acétate de désoxycortisone et l'aldostérone ont le même effet sur l'excrétion rénale du sodium). Ces chiens présentent une excrétion urinaire en sodium très faible à l'origine d'une rétention hydro-sodée. Celle-ci est proportionnelle à la dose administrée : plus la dose d'acétate de désoxycortisone est élevée, plus la rétention hydro-sodée est importante.

En revanche, l'excrétion urinaire du sodium est importante en l'absence de l'administration d'acétate de désoxycortisone avec pour conséquence la disparition de la rétention hydro-sodée (65).

Cependant, comme nous l'avons vu dans la première partie, l'angiotensine II participe également au processus de rétention hydro-sodée (Cf. partie 1.II.C.2).

Cette rétention hydro-sodée permet entre autres d'augmenter la volémie et les pressions de remplissage du ventricule gauche, optimisant ainsi les conditions de précharge du ventricule gauche.

3. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et augmentation de la prise de boisson

Le système rénine-angiotensine-aldostérone a une influence sur la prise de boisson chez les individus insuffisants cardiaques. C'est plus précisément l'angiotensine II qui influe sur la prise de boisson (342, 201).

L'étude de Lohmeier et collaborateurs (201) met en évidence que le système rénine-angiotensine est responsable d'une augmentation de la prise de boisson chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque. En effet, lors de l'augmentation de la concentration en angiotensine II entre le 9^{ème} et le 12^{ème} jours de son expérience, on note une nette augmentation de la consommation d'eau qui retourne à la normale dès que la concentration plasmatique en angiotensine II est diminuée pour revenir dans des valeurs physiologiques.

Cette augmentation de la prise de boisson par l'angiotensine II permet d'augmenter le volume intravasculaire et participe donc au maintien de la pression artérielle.

Cf. Figure 39.

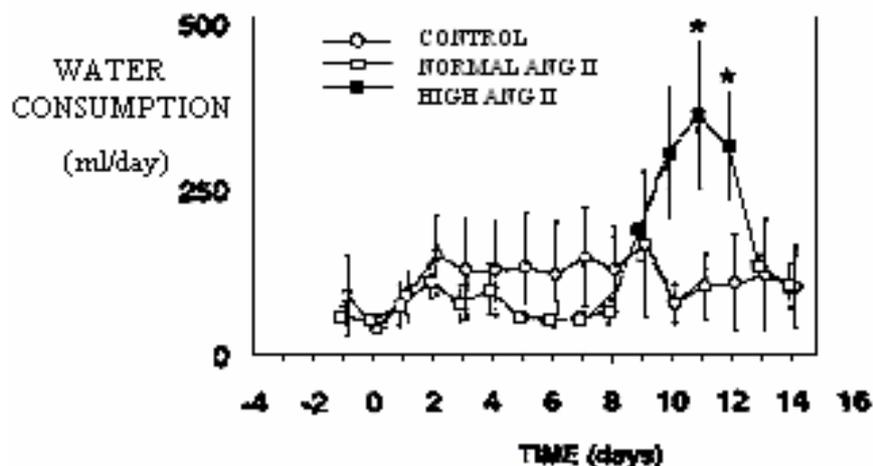


Figure 39 : Consommation d'eau en fonction de la concentration plasmatique en angiotensine II chez des chiens présentant une insuffisance cardiaque expérimentale (d'après 201).

BILAN :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone permet le rétablissement et le maintien de la pression artérielle en cas d'hypotension associée à une insuffisance cardiaque par l'intermédiaire de l'activation de trois principaux mécanismes comme chez les chiens sains:

- une vasoconstriction artériolaire induite par l'angiotensine II,
- une rétention hydro-sodée induite par l'angiotensine II et l'aldostérone,
- une augmentation de la prise de boisson induite par l'angiotensine II.

Cf. Figure 40.

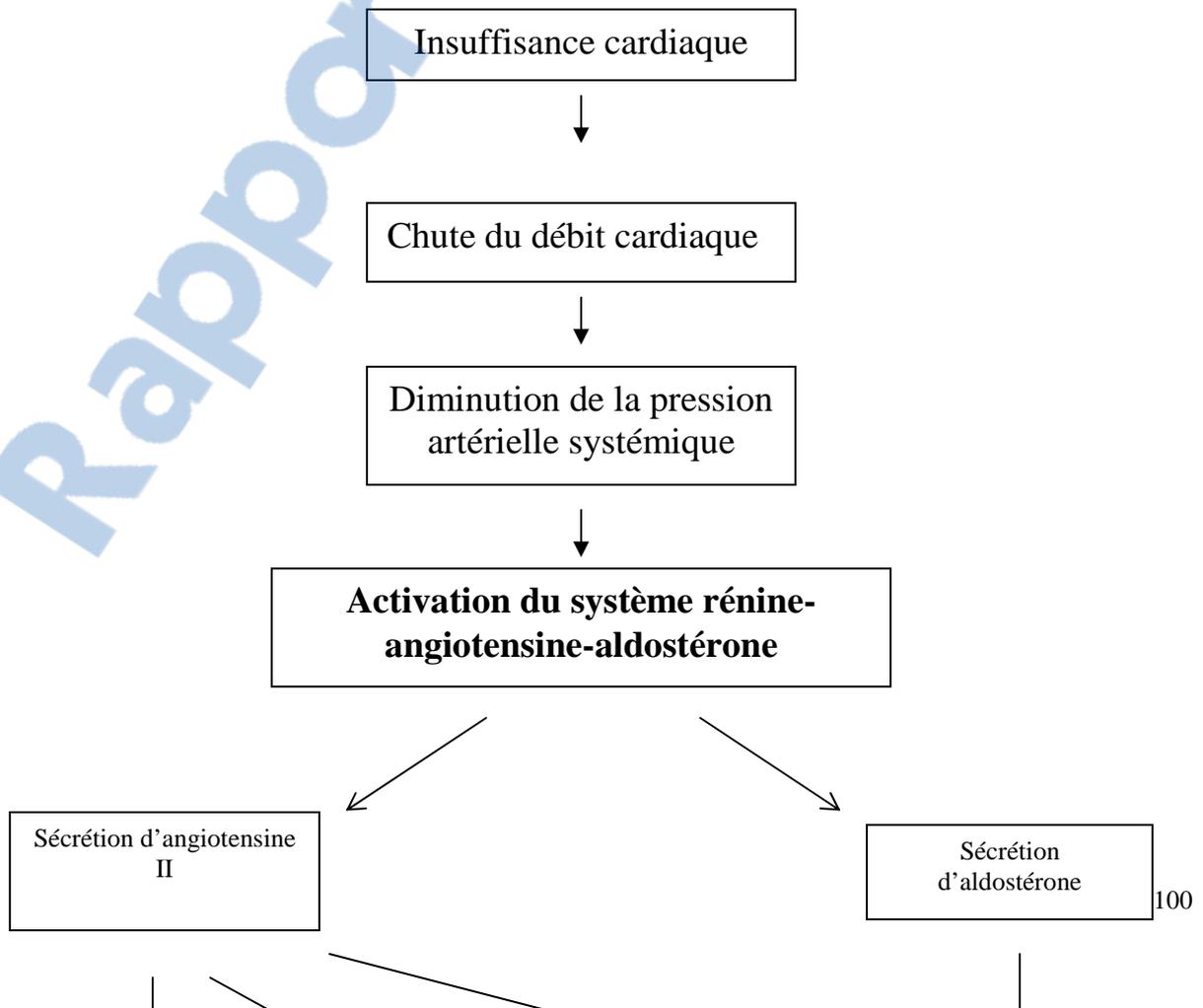


Figure 40 : Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et rétablissement de la pression artérielle chez le chien présentant une insuffisance cardiaque avec chute du débit cardiaque.

Outre les actions directes du système rénine-angiotensine-aldostérone lors de son activation en cas d'insuffisance cardiaque dans le but de rétablir et maintenir la pression artérielle systémique, à savoir la vasoconstriction, la rétention hydro-sodée et l'augmentation de la prise de boisson, il interagit avec d'autres systèmes neuro-hormonaux vasoconstricteurs qui renforcent son action.

Par ailleurs, des systèmes vasodilatateurs sont également activés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque qui, quant à eux s'opposent aux effets vasoconstricteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

C. Interactions du système rénine-angiotensine-aldostérone avec d'autres systèmes neuro-hormonaux

1. **Les systèmes vasoconstricteurs**

L'angiotensine II est à l'origine de l'activation d'autres systèmes vasoconstricteurs qui viennent renforcer les effets du système rénine-angiotensine-aldostérone parmi lesquels le système nerveux sympathique, le système arginine vasopressine et le système des endothélines.

a. **Le système nerveux sympathique**

Il est activé très tôt dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Il permet de rétablir le débit cardiaque par son action sur le cœur en augmentant la fréquence cardiaque et l'inotropisme et sur les vaisseaux en provoquant une vasoconstriction artériolaire et veineuse (cf. partie 2).

De plus, le système nerveux sympathique possède un rôle important dans l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et dans la sécrétion d'arginine vasopressine (cf. partie 2.I.C.2).

(32)

En retour, le système rénine-angiotensine-aldostérone contrôle l'activité du système nerveux sympathique au niveau central et périphérique (87, 316, 247, 73).

L'administration intracérébrale d'antagonistes aux récepteurs AT₁ ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des chiens insuffisants cardiaques diminue l'activité nerveuse sympathique au niveau rénal. Cette étude montre l'importance du contrôle du système rénine-angiotensine-aldostérone à un niveau central sur le système nerveux sympathique périphérique puisque l'angiotensine II stimule l'activité nerveuse sympathique rénale en agissant au niveau du système nerveux central chez le chien insuffisant cardiaque comme chez le chien sain (73, 206).

L'angiotensine II stimule les récepteurs AT₁ localisés aux terminaisons nerveuses sympathiques rénales entraînant une libération d'adrénaline (74, 350).

b. Le système arginine vasopressine

La vasopressine, encore appelée hormone antidiurétique est un polypeptide synthétisé au niveau de l'hypothalamus et sécrété au niveau de l'hypophyse en faible quantité sous l'influence d'un certain nombre de stimuli faisant notamment intervenir les barorécepteurs aorto-carotidiens et des récepteurs auriculaires gauches qui activent le système nerveux sympathique. Par ailleurs, la sécrétion d'arginine vasopressine est également stimulée par l'angiotensine II (158 143, 139, 209).

Elle possède deux types d'action par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (43):

- une vasoconstriction périphérique, en effet elle est un puissant agent vasoconstricteur,
- une augmentation de la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur rénal.

L'arginine vasopressine stimule également la sécrétion de rénine au niveau du rein.

c. L'endothéline

(352, 175, 79, 69, 209)

L'endothéline est une hormone paracrine et autocrine libérée par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Elle est également produite par les cellules rénales épithéliales et les cardiomyocytes.

Sa sécrétion est stimulée par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (50), mais aussi par d'autres facteurs comme l'hypoxie, une lésion vasculaire, l'arginine vasopressine, la thrombine. Sa production est importante dans le cadre de l'insuffisance cardiaque (45).

Elle est donc présente dans la circulation sanguine en grande quantité dans le cadre de différentes affections cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque congestive où le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé (50).

Une prohormone est clivée en endothéline par une enzyme de conversion de l'endothéline.

Cette endothéline active alors deux types de récepteurs :

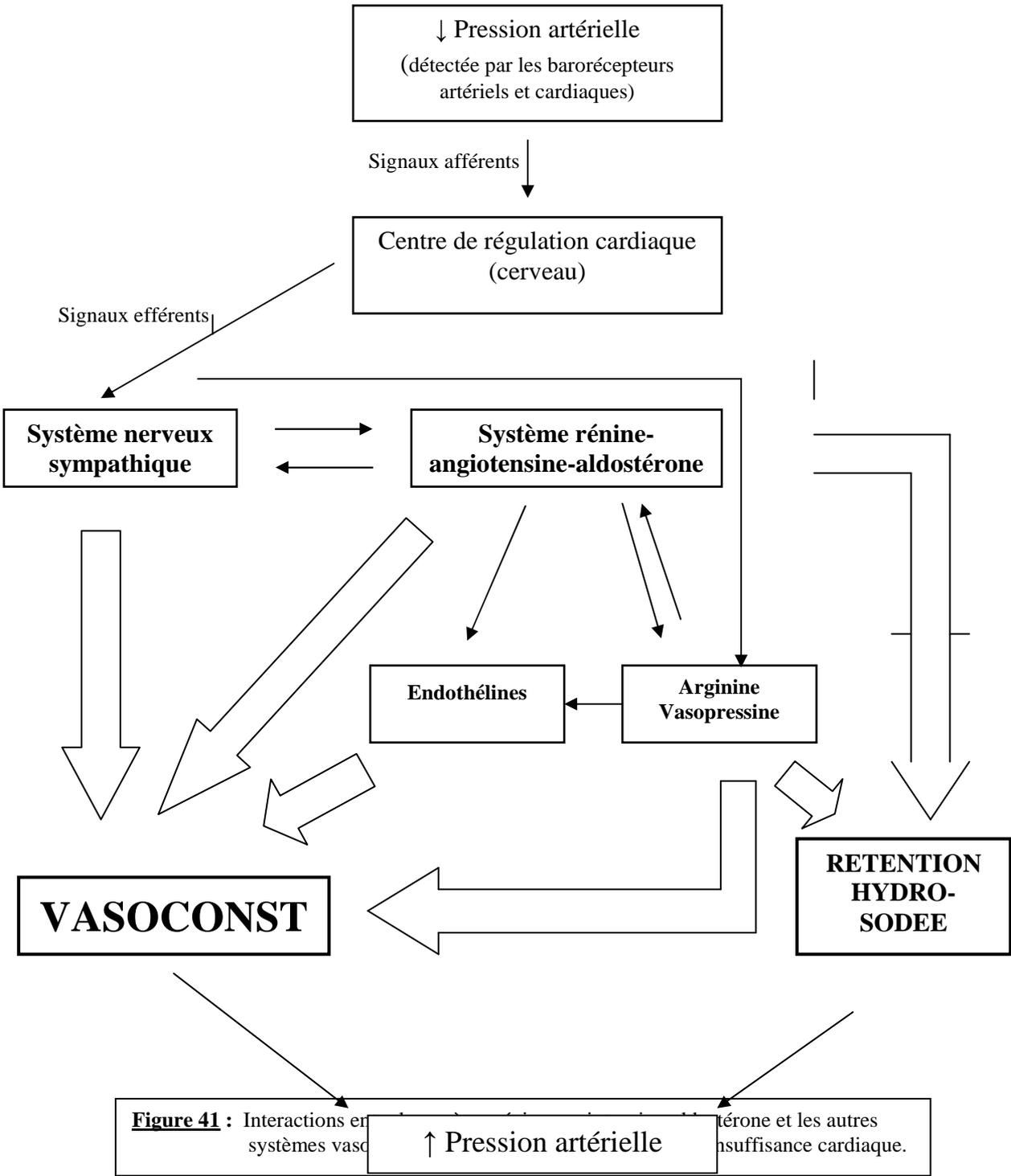
- la fixation de l'endothéline sur les récepteurs ETa présents sur les cellules musculaires lisses provoque une vasoconstriction et une prolifération de fibroblastes,
- la fixation de l'endothéline sur les récepteurs ETb présents sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires entraîne au contraire une vasodilatation.

Le pouvoir vasoconstricteur de l'endothéline est cependant plus important que ses effets vasodilatateurs.

L'endothéline par son action vasoconstrictrice participe à la régulation de la pression artérielle (50) et participe à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (45).

Les différents systèmes vasoconstricteurs sont activés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque et potentialisent leurs effets pour permettre le rétablissement et le maintien de la

pression artérielle systémique dans des valeurs compatibles avec les besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme.
 Cf. Figure 41.



2. **Systemes vasodilatateurs**

Plusieurs systemes vasodilatateurs tentent de contrebalancer la vasoconstriction et la rétention hydro-sodée induite par les systemes nerveux sympathique, rénine-angiotensine-aldostérone, arginine vasopressine et de l'endothéline. Il s'agit du facteur atrial natriurétique, des prostaglandines et des kinines.

a. Les peptides natriurétiques

(158, 243, 234, 39, 95 167, 78 237, 69, 191).

Ce sont des polypeptides hormonaux. Ils sont au nombre de trois : le facteur atrial natriurétique (ANP), le peptide natriurétique B (BNP) et le peptide natriurétique d'origine endothéliale. L'ANP et le BNP sont sécrétés principalement au niveau des oreillettes et des ventricules par le myocarde à la suite d'une dilatation de la paroi auriculaire gauche et d'une augmentation de la fréquence cardiaque sans que le système rénine-angiotensine-aldostérone ne soit encore activé. Le BNP est également libéré par le cerveau.

En effet, tout changement de la fonction cardiaque à l'origine d'une augmentation de la pression de remplissage cardiaque est détecté par des récepteurs atriaux droits et gauches sensibles à la distension. La stimulation de ces récepteurs, ainsi que l'activation du système nerveux sympathique conduisent à la libération du facteur atrial natriurétique par le cœur.

L'ANP agit sur différents organes et antagonise les effets de la plupart des systemes vasoconstricteurs (234).

- Au niveau de la fibre musculaire lisse, il exerce un effet vasodilatateur puissant par action directe diminuant ainsi les résistances vasculaires périphériques. Il s'oppose ainsi aux effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II.
- Au niveau rénal, il exerce d'une part sur les tubules rénaux un effet diurétique et natriurétique (41) et d'autre part sur le glomérule rénal une vasoconstriction de l'artériole efférente et une vasodilatation de l'artériole afférente participant ainsi au maintien du débit de filtration glomérulaire.
- Au niveau hormonal, il inhibe la sécrétion de rénine et la synthèse d'aldostérone par la glande surrénale (41).
- Au niveau cardiaque, il s'oppose à l'hypertrophie des myocytes, à la prolifération des fibroblastes, à la production de collagène par les fibroblastes et aux phénomènes inflammatoires qui participent au remodelage ventriculaire en cas d'insuffisance cardiaque.
- Enfin, au niveau du système nerveux central, il s'oppose à la stimulation de la prise de boisson par l'angiotensine II, à la sécrétion de vasopressine.

Par ailleurs, dans des conditions expérimentales, l'ANP inhibe la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses, comme les effets vasoconstricteurs systémiques de la noradrénaline. De plus, il augmente la sensibilité des barorécepteurs, réduisant ainsi l'activation centrale du système nerveux sympathique.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, la capacité des oreillettes à synthétiser les peptides natriurétiques peut diminuer en réponse à une augmentation importante de la distension pariétale et de la pression. Les effets bénéfiques du système des peptides natriurétiques s'estompent donc au profit des effets du système rénine-angiotensine-aldostérone.

b. Les prostaglandines

(158, 259, 81).

Ce sont des métabolites de l'acide arachidonique. Les prostaglandines ont une action vasodilatatrice. Leurs concentrations plasmatiques sont élevées dans l'insuffisance cardiaque et ce d'autant plus que l'insuffisance cardiaque est sévère .

c. Le système des kinines

(158).

Les kinines sont de petits peptides formés dans le sang et les liquides tissulaires de certains organes. La bradykinine est l'une d'entre elles. Elle a une action vasodilatatrice et aussi un effet diurétique et natriurétique par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (77).

Ces trois systèmes sont nettement moins puissants que les systèmes vasoconstricteurs et la résultante des forces entre les différents systèmes, vasoconstricteurs d'une part, et vasodilatateurs d'autre part est nettement en faveur d'une vasoconstriction prédominante (158).

Cf. Figure 42.

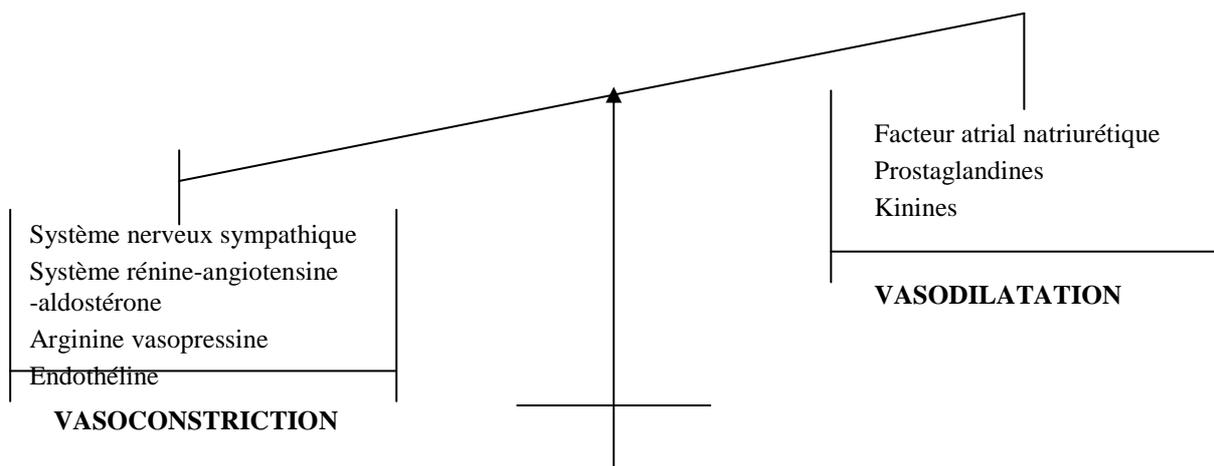


Figure 42 : Prédominance d'action des systèmes vasoconstricteurs par rapport aux systèmes vasodilatateurs chez le chien insuffisant cardiaque.

CONCLUSION :

Dans l'insuffisance cardiaque où le débit cardiaque devient insuffisant, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien permet de rétablir et maintenir la

pression artérielle systémique dans des valeurs compatibles avec les besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme par l'intermédiaire de quatre grandes actions :

- une vasoconstriction provoquée par l'angiotensine II,
- une rétention hydro-sodée provoquée par l'angiotensine II et l'aldostérone,
- une augmentation de la prise de boisson provoquée par l'angiotensine II,
- l'activation d'autres systèmes neuro-hormonaux qui potentialisent les effets du système rénine-angiotensine-aldostérone, à savoir les systèmes nerveux sympathique, de l'arginine vasopressine et des endothélines.

Des systèmes vasodilatateurs sont également activés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque chez le chien. Ainsi, les systèmes des peptides natriurétiques, des kinines et des prostaglandines s'opposent aux effets de ces systèmes neuro-hormonaux mais ne sont pas prédominants.

Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque chez le chien, grâce à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone la pression artérielle est longtemps maintenue à une valeur normale ou modérément abaissée.

II. Effets délétères de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque directement liés à l'effort du maintien de la pression artérielle systémique.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone a un effet bénéfique à court terme chez le chien souffrant d'une insuffisance cardiaque puisque par ses différentes actions, il permet de maintenir la pression artérielle systémique dans des valeurs proches des valeurs normales. Cependant, ces mêmes actions présentent à terme des effets délétères nombreux qui accélèrent le développement de l'insuffisance cardiaque et qui sont à l'origine des signes cliniques rencontrés chez un animal présentant une insuffisance cardiaque.

A. Vasoconstriction induite par le système rénine-angiotensine-aldostérone et exercice musculaire chez le chien insuffisant cardiaque.

Chez les individus insuffisants cardiaques, l'activation de mécanismes vasoconstricteurs contribue de façon importante à la redistribution du débit cardiaque. Le débit sanguin est préservé dans les organes dits privilégiés, à savoir le cœur et le cerveau alors qu'il diminue dans les autres organes dont les reins ou les muscles.

Cette redistribution du débit sanguin dans l'organisme qui initialement permet le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire est responsable d'une hypoperfusion des tissus.

L'hypoperfusion du tissu musculaire participe à la diminution de la capacité d'exercice chez les individus insuffisants cardiaques.

1. Exercice musculaire chez un chien sain et augmentation du débit cardiaque

Une augmentation du débit cardiaque chez des chiens sains soumis à un exercice intense est le premier mécanisme à se mettre en place pour répondre à l'augmentation du débit sanguin nécessaire aux muscles squelettiques en activité qui présentent un besoin en oxygène plus élevé. L'augmentation du débit cardiaque chez des chiens sains s'exerce essentiellement par une augmentation de la fréquence cardiaque et très peu par augmentation du volume d'éjection (275).

Par ailleurs, on observe en parallèle à cette augmentation du débit cardiaque, une diminution de la résistance vasculaire dans les régions musculaires (140, 275).

On rappelle que le débit cardiaque est fonction de la fréquence cardiaque, de la contractibilité cardiaque, de la précharge et de la postcharge, force qui s'oppose à l'expulsion du sang hors du cœur, d'après la relation suivante:

$$\text{Débit cardiaque} = (\text{Fréquence cardiaque} \times \text{précharge} \times \text{contractibilité}) / \text{postcharge}$$

L'augmentation du débit cardiaque et la diminution de la résistance vasculaire au niveau des muscles contribuent à l'augmentation du débit sanguin au niveau musculaire.

Cette augmentation du débit sanguin au niveau musculaire chez les chiens sains est mise en place tout en maintenant une perfusion satisfaisante au niveau des différents organes, notamment au niveau du rein (275, 140).

2. Exercice musculaire chez un chien souffrant d'insuffisance cardiaque

(26, 143).

La réponse vasculaire à un exercice sévère chez des chiens présentant une insuffisance cardiaque sévère est radicalement différente de celle observée chez des chiens sains.

Ainsi, les chiens insuffisants cardiaques présentent une diminution de l'aptitude à l'effort plus ou moins marquée comparable à ce qui est observé chez l'Homme. En effet, la capacité maximale d'exercice chez l'Homme insuffisant cardiaque diminue au fur et à mesure du développement de la maladie (346, 296).

Cette intolérance à l'effort représente le signe central de l'insuffisance cardiaque. Elle s'exprime essentiellement par de la dyspnée et de la fatigue musculaire. Ces troubles, d'apparition progressive s'accroissent avec l'évolution de la maladie (cf. partie 2.II). Cette inaptitude à l'effort résulte d'une fatigue musculaire associée à une anomalie de la fonction pulmonaire (26).

La fatigue musculaire est liée à une perfusion insuffisante pendant l'exercice. Cette hypoperfusion périphérique est la conséquence d'anomalies hémodynamiques centrales à l'origine d'une baisse du débit sanguin systémique et d'anomalies des circulations périphériques essentiellement une insuffisance de vasodilatation d'effort (228).

a. Anomalies hémodynamiques centrales

Il existe un lien de cause à effet entre les anomalies hémodynamiques centrales, à savoir la diminution du débit cardiaque à l'origine d'une diminution du débit sanguin systémique et la réduction de l'aptitude à l'effort chez le chien insuffisant cardiaque (140, 26, 228).

En effet, l'augmentation du débit cardiaque nécessaire en cas d'effort dépend en grande partie de l'intégrité de la fonction cardiaque. Or, en cas d'insuffisance cardiaque, les altérations de la fonction cardiaque dues aux remaniements cardiaques sont nombreuses à l'origine d'une perte d'inotropisme, d'une dysfonction diastolique et d'un terrain favorable pour les arythmies (Cf. Partie 3.III). On comprend donc l'incapacité qu'a le cœur à se contracter et à augmenter sa fréquence cardiaque, conditions nécessaires pour une augmentation du débit cardiaque.

Par ailleurs, l'augmentation des résistances périphériques qui se mettent en place au repos comme à l'effort au cours du développement de l'insuffisance cardiaque par l'activation des systèmes vasoconstricteurs dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est à l'origine d'une augmentation de la postcharge et donc d'une diminution du débit cardiaque (93, 169).

b. Anomalies des circulations périphériques

(26, 143).

Les anomalies de la circulation périphérique jouent un rôle déterminant tout aussi important que les facteurs hémodynamiques centraux dans la limitation de la capacité à l'effort des individus souffrant d'insuffisance cardiaque. Ces anomalies vasculaires périphériques sont à l'origine d'une incapacité de la vasodilatation au niveau musculaire (296, 139, 228). Elles consistent en :

- un remodelage vasculaire (Cf. partie 3.III),
- une stimulation des systèmes neuro-hormonaux qui ont une action vasoconstrictrice, avec le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone dont les effets de l'angiotensine II sont importants, l'arginine vasopressine et l'endothéline (voir partie 2.I.C.1),
- une diminution des réponses des systèmes vasodilatateurs dont le facteur atrial natriurétique en cas d'insuffisance cardiaque congestive (voir partie 2.I.C.2).

Ces anomalies périphériques s'amplifient avec la progression de l'insuffisance cardiaque expliquant l'évolution des symptômes chez les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque.

Cette vasoconstriction dans les territoires musculaires rend impossible le maintien d'un métabolisme aérobie des muscles pendant l'effort (228).

Ainsi, l'angiotensine II joue un rôle très important dans la diminution de l'aptitude à l'effort chez les sujets insuffisants cardiaques puisque la vasoconstriction ainsi provoquée par l'angiotensine II empêche une perfusion correcte au niveau musculaire incompatible avec un exercice musculaire (296, 228).

Cependant, en cas d'exercice musculaire chez un chien souffrant d'insuffisance cardiaque, situation dans laquelle la perfusion du tissu musculaire est diminuée, le volume sanguin indispensable au fonctionnement des muscles squelettiques est détourné des différentes régions moins actives de l'organisme pour améliorer l'oxygénation musculaire. On observe ainsi une diminution importante du débit sanguin au niveau rénal et mésentérique associée à une augmentation de la résistance vasculaire (140).

B. Vasoconstriction induite par le système rénine-angiotensine-aldostérone et hémodynamique rénale chez le chien insuffisant cardiaque

La redistribution du débit sanguin sous l'effet du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les individus présentant une insuffisance cardiaque modifie également l'hémodynamique rénale.

En effet, la vasoconstriction provoquée par l'angiotensine II qui s'exerce au niveau rénal préférentiellement au niveau des artéioles efférentes et s'ajoutant à la vasoconstriction

périphérique contribue au rétablissement de la pression artérielle systémique mais peut à terme avoir des conséquences néfastes pour la fonction rénale.

1. Rappel des paramètres de l'hémodynamique rénale

(275, 27).

Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire représentent deux paramètres majeurs de l'hémodynamique rénale. Le taux de filtration glomérulaire représente par ailleurs un excellent marqueur de la fonction rénale.

a. Le débit sanguin rénal

Le débit sanguin rénal représente le volume de sang qui irrigue le tissu rénal par unité de temps.

Il dépend de la différence de pression entre l'entrée et la sortie de la circulation rénale (entre l'artère et la veine rénales) et de la résistance vasculaire rénale totale.

$$\text{Débit sanguin rénal} = \frac{\text{Pression de l'artère rénale} - \text{Pression de la veine rénale}}{\text{Résistance vasculaire rénale totale}}$$

La pression artérielle rénale est à peu près la même que la pression artérielle systémique.

L'essentiel de la résistance vasculaire rénale est dû à trois segments : les artères interlobaires, les artéioles afférentes et les artéioles efférentes.

L'augmentation de la résistance ainsi qu'une diminution de la pression artérielle systémique tendent à faire baisser le débit sanguin rénal.

b. Le débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire ou taux de filtration glomérulaire représente le volume de plasma transitant dans les glomérules par unité de temps.

Il est fonction de la différence de pression régnant entre la chambre glomérulaire, c'est-à-dire au sein du tube urinaire dans la capsule de Bowmann, et celle dans les capillaires glomérulaires.

Cf. Figure 43.

Ainsi, les facteurs déterminant le débit de filtration glomérulaire sont la surface de filtration, le débit sanguin glomérulaire et la pression de filtration. Celle-ci dépend de :

- la pression hydrostatique moyenne dans les capillaires glomérulaires (= $P_{\text{hydrostatique capillaire}}$), elle dépend essentiellement du rapport de la résistance entre les artéioles afférente et efférente,
- la pression hydrostatique dans l'espace de Bowmann (= $P_{\text{hydrostatique Bowmann}}$),
- la pression oncotique (= $P_{\text{oncotique}}$).

Ainsi, on a :

$$\text{Pression de filtration} = P_{\text{hydrostatique capillaire}} - (P_{\text{hydrostatique Bowmann}} + P_{\text{oncotique}})$$

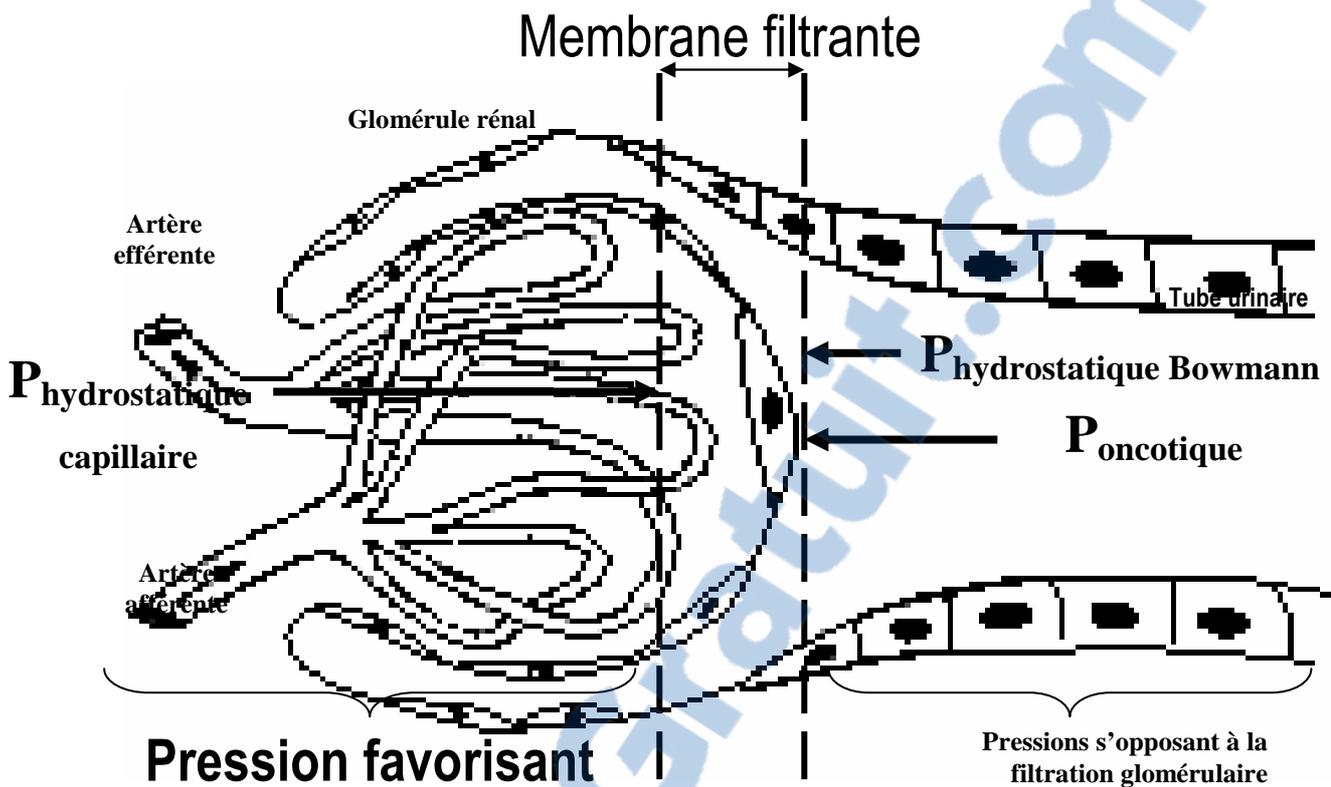


Figure 43 : Représentation schématique des facteurs qui régissent la pression de filtration au niveau du glomérule rénal (les flèches sont proportionnelles aux valeurs des pressions). Adapté de 138.

2. Modification des paramètres hémodynamiques rénaux et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

En cas d'insuffisance cardiaque, situation dans laquelle on observe une chute du débit cardiaque à l'origine d'une hypotension plus ou moins sévère, les principaux changements hémodynamiques au niveau rénal sont :

- une diminution du débit sanguin rénal (74, 145, 147, 130, 33),
- un maintien du taux de filtration glomérulaire dans un premier temps mais qui diminue si la diminution du débit sanguin rénal s'aggrave avec l'insuffisance cardiaque (33, 130).

Ces modifications de l'hémodynamique rénale sont à l'origine d'une altération de la fonction rénale.

a. Chute du débit sanguin rénal et vasoconstriction des artéioles efférentes

Ces altérations de l'hémodynamique au niveau rénal sont engendrées par l'augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et plus particulièrement de l'angiotensine II. En effet, l'angiotensine II provoque une vasoconstriction rénale importante préférentiellement au niveau des artéioles efférentes (147, 190, 130, 34) chez les sujets présentant une insuffisance cardiaque. Cette vasoconstriction est à l'origine d'une diminution du débit sanguin rénal (74, 145, 147, 130).

Cf. Figure 45.

Chez les individus présentant une insuffisance cardiaque, les mécanismes d'autorégulation métaboliques et hormonaux sont insuffisants pour maintenir un débit sanguin rénal normal. En effet, chez l'Homme, alors que le débit sanguin rénal représente 20% du débit cardiaque total chez un individu sain, il diminue de moitié chez un individu insuffisant cardiaque (362). Donc, la vasoconstriction des artéioles efférentes provoquée par l'angiotensine II en réponse à la diminution du débit cardiaque est en grande partie responsable de cette diminution du débit sanguin rénal.

b. Conservation du débit de filtration glomérulaire et rétroaction tubuloglomérulaire

Cependant, malgré la réduction du débit sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire est initialement conservé, dû à l'augmentation de la résistance de l'artéiole afférente induite par l'angiotensine II (309, 335, 130).

Cf. Figure 44.

L'augmentation de la résistance de l'artéiole afférente est également dûe à l'angiotensine II mais fait intervenir un mécanisme différent : la rétroaction tubuloglomérulaire (130).

La rétroaction tubulo-glomérulaire correspond à la vasoconstriction de l'artéiole afférente induite par l'augmentation de la concentration en NaCl au niveau de la macula densa (335).

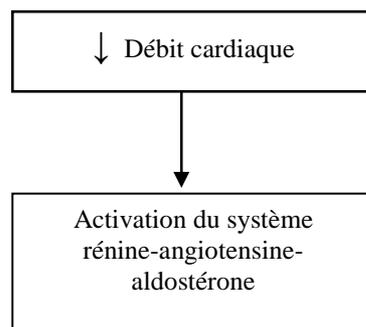
La macula densa est donc le centre de deux fonctions importantes : la synthèse et sécrétion de rénine sous le contrôle du NaCl et la rétroaction tubuloglomérulaire.

L'angiotensine II agit sur la rétroaction tubuloglomérulaire par sa fixation sur les récepteurs AT₁ présents à la surface de l'artéiole afférente (135). Cependant, l'angiotensine II agit également sur les cellules de la macula densa par sa fixation sur ses récepteurs AT₁ en régulant le transport du sodium par la pompe Na⁺/H⁺. Ainsi, l'angiotensine II agit directement et indirectement sur la rétroaction tubuloglomérulaire (254, 335).

L'adénosine intervient comme médiateur dans le fonctionnement de la rétroaction tubuloglomérulaire par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (150, 180) et l'angiotensine II en interagissant avec l'adénosine amplifie le fonctionnement de la rétroaction tubuloglomérulaire (180).

Par ailleurs, la production de prostaglandines par le rein en parallèle à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone permet de diminuer l'effet vasoconstricteur rénal de l'angiotensine II, participant ainsi à un maintien du débit de filtration glomérulaire (33).

La rétroaction tubuloglomérulaire prévient donc les grandes variations du débit de filtration glomérulaire qui risquerait de se produire en cas de fortes variations de la pression artérielle et ainsi endommager la fonction excrétrice du rein (286).



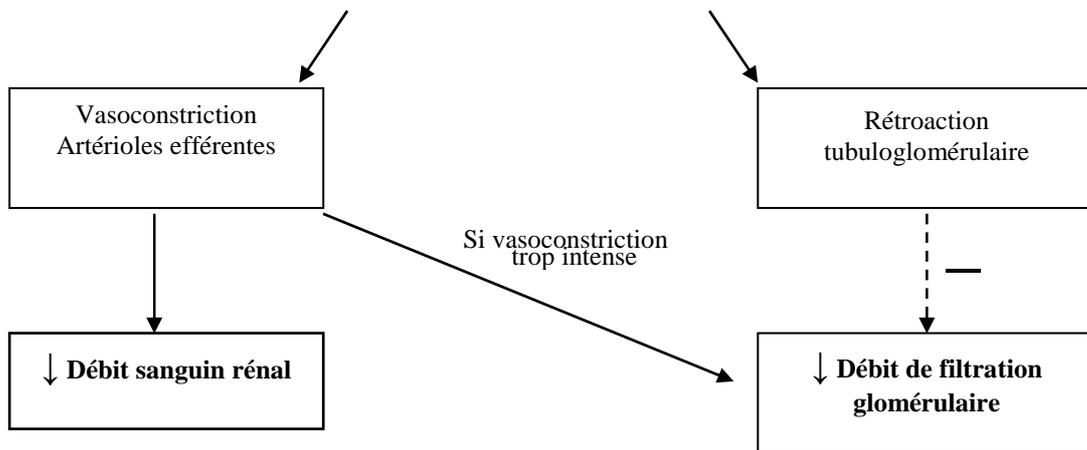


Figure 44 : Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et hémodynamique rénale

c. Chute du débit de filtration glomérulaire et vasoconstriction excessive

Une vasoconstriction trop intense des artérioles efférentes et afférentes est à l'origine d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (275, 33).

Cf. Figures 44 et 45.

On comprend donc que lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à une hypotension sévère, une vasoconstriction intense est induite par l'angiotensine II pour essayer de rétablir la pression artérielle systémique. Cette vasoconstriction excessive entraîne alors une diminution du taux de filtration glomérulaire, marqueur de l'altération de la fonction rénale.

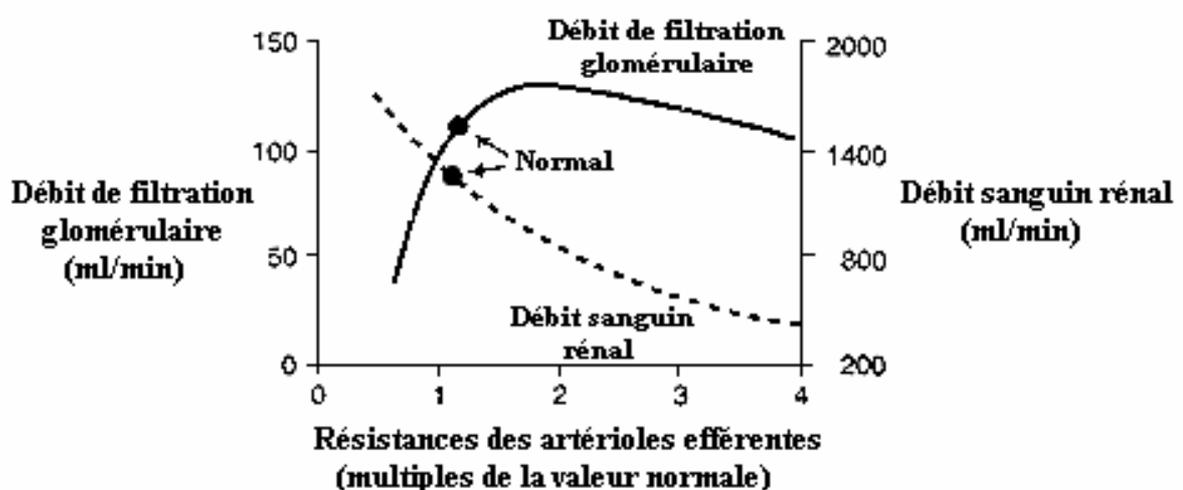


Figure 45 : Effets du changement de la résistance des artérioles efférentes sur le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (d'après 133).

A terme, le système rénine-angiotensine-aldostérone a un effet très délétère pour la fonction rénale.

D'une part, il entraîne une diminution du débit sanguin rénal, le parenchyme rénal est donc moins irrigué à l'origine de lésions ischémiques et d'autre part, il entraîne une diminution du taux de filtration glomérulaire, la formation d'urine est donc altérée.

Une insuffisance rénale chronique se met donc en place, résultant de la perte progressive des fonctions de l'organe.

C. Vasoconstriction et rétention hydro-sodée induites par le système rénine-angiotensine-aldostérone et apparition de signes congestifs chez le chien insuffisant cardiaque

Les effets principaux du système rénine-angiotensine-aldostérone à savoir la vasoconstriction artériolaire et la rétention hydro-sodée sont responsables d'une augmentation de la charge systolique ventriculaire (158).

Elle est à l'origine des signes cliniques observée en cas d'insuffisance cardiaque congestive (169, 93, 227, 25, 158):

- présence d'œdèmes périphériques, d'ascite, d'épanchements pleuraux et/ou péricardiques, d'une hépatomégalie en cas d'insuffisance cardiaque droite,
- présence d'œdème pulmonaire en cas d'insuffisance cardiaque gauche.

En effet, la rétention hydro-sodée entraîne une augmentation du volume sanguin circulant et des pressions veineuses pouvant être à l'origine de l'apparition de signes congestifs à savoir la formation d'œdèmes interstitiels ou séreux (158, 169, 93, 227, 25).

En conséquence de ces changements hémodynamiques, on note une augmentation importante de la pression capillaire, responsable du passage de liquide dans les tissus et de la constitution d'œdèmes (169, 93, 227, 25).

Non seulement, les œdèmes ne participent plus au volume sanguin efficace, mais ils peuvent en plus avoir des conséquences défavorables spécifiques : une hypoxémie secondaire à un œdème pulmonaire participe à la réduction du transport systémique de l'oxygène, les altérations d'un foie cardiaque sont également délétères (158, 169, 93, 227, 25).

Il faut savoir que l'augmentation des pressions dans la circulation pulmonaire donc l'apparition des signes congestifs est plus rapide et facile que dans la circulation systémique car la capacitance de la circulation veineuse systémique est cinq à six fois supérieure à celle de la circulation pulmonaire (158). L'œdème aigu du poumon est d'ailleurs une cause fréquente de décès chez les individus souffrant d'une insuffisance cardiaque sévère (169, 93, 227, 25).

D. Vasoconstriction et rétention hydro-sodée induites par le système rénine-angiotensine-aldostérone et altérations de la fonction cardiaque chez le chien insuffisant cardiaque

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque augmente les contraintes au niveau du ventricule en systole et en diastole. En effet, la vasoconstriction et l'augmentation du volume intravasculaire provoqué par la rétention hydro-sodée essentiellement est à l'origine d'une augmentation du volume ventriculaire en fin de diastole (169, 93).

Cette augmentation de volume même si elle améliore la fraction d'éjection entraîne une dilatation du ventricule qui augmente le stress pariétal et induit une hypertrophie des fibres myocardiques. On observe alors une hypertrophie excentrique du cœur. Elle provoque également une apoptose des cellules cardiaques et une fibrose cardiaque (cf. partie 3.III). Ces différents effets qui entraînent un changement de la morphologie cardiaque sont à l'origine d'une diminution des propriétés contractiles de la paroi ventriculaire et d'une perte d'élasticité (169, 93).

Une activation prolongée et/ou excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone provoque de telles altérations cardiaques qui se répercutent sur son fonctionnement qu'elle aggrave l'insuffisance cardiaque.

CONCLUSION :

Les différentes actions qui permettent de rétablir et maintenir la pression artérielle systémique chez le chien souffrant d'une insuffisance cardiaque, à savoir la vasoconstriction, la rétention hydro-sodée et dans une moindre mesure l'augmentation de la prise de boisson grâce à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone sont paradoxalement responsables de nombreux effets délétères qui aggravent l'insuffisance cardiaque.

Les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque découlent de ces effets délétères.

- La vasoconstriction au niveau musculaire entraîne une inaptitude à l'effort (voir au repos) chez le chien insuffisant cardiaque.
- La vasoconstriction des artérioles rénales est à l'origine d'une chute rapide du débit sanguin rénal et à plus long terme de celle du débit de filtration glomérulaire à l'origine du développement progressif d'une insuffisance rénale chronique.
- L'augmentation du volume sanguin associée à la vasoconstriction entraîne des modifications morphologiques et fonctionnelles du myocarde à l'origine d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque.
- Enfin, la vasoconstriction associée à l'augmentation du volume sanguin provoque l'apparition de signes congestifs.

Cf. Figure 46.

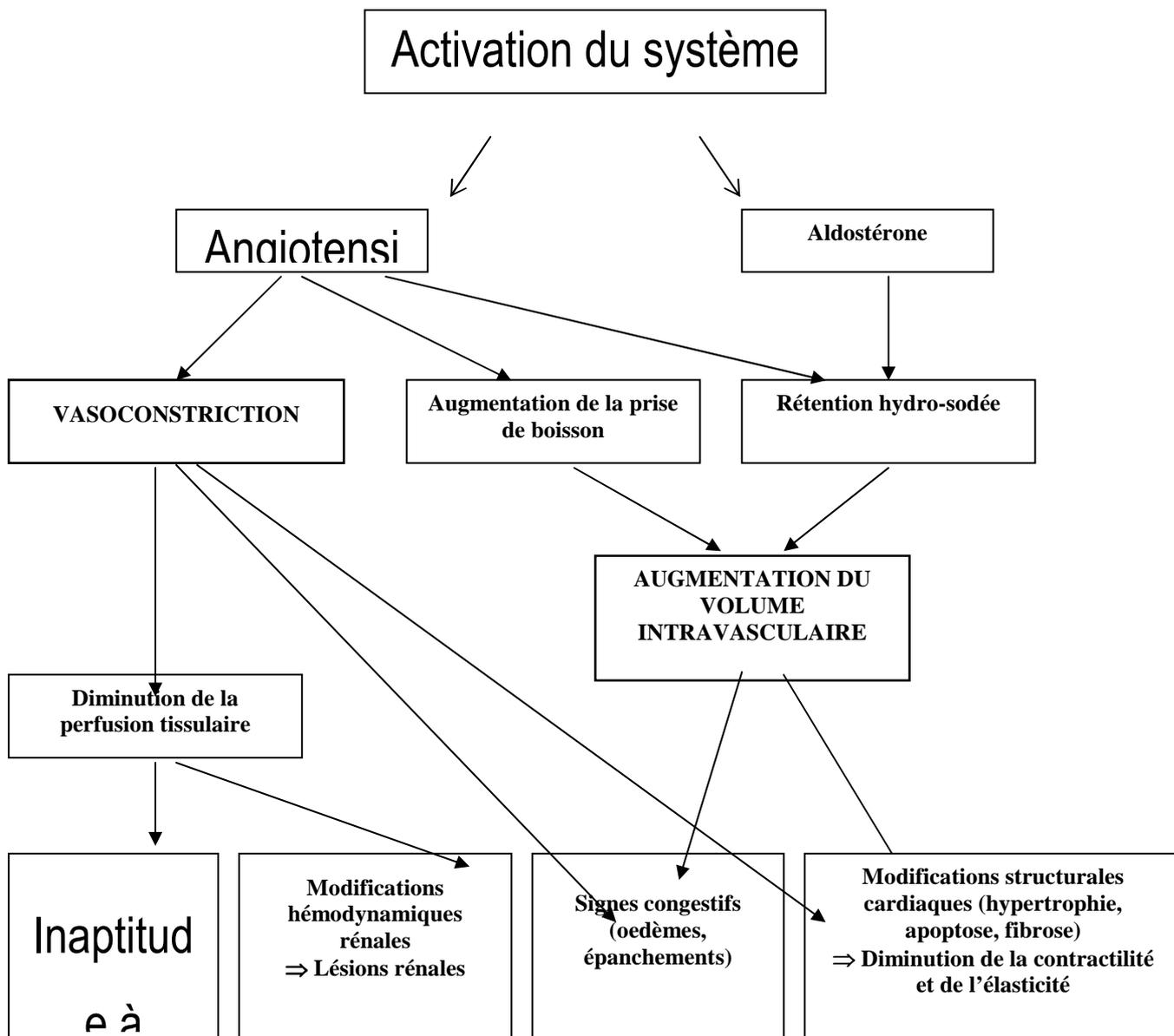


Figure 46 : Effets délétères de la vasoconstriction et de l'augmentation du volume intravasculaire suite à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque.

III. Autres effets délétères de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque

Outre les effets délétères directement liés aux actions associées au maintien de la pression artérielle systémique, le système rénine-angiotensine-aldostérone entraîne d'autres effets délétères à plus long terme par l'intermédiaire de mécanismes différents.

A. Remodelage cardiaque et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque

L'activation chronique du système rénine-angiotensine-aldostérone, entraînant une augmentation des concentrations circulantes en angiotensine II et en aldostérone est à l'origine du développement d'une fibrose du myocarde (329, 28, 36).

1. Généralités sur la fibrose myocardique

a. Définition de la fibrose

La fibrose myocardique se définit comme une augmentation de la concentration tissulaire en collagène synthétisé par les fibroblastes myocardiques. Les termes fibrose et excès de collagène de type I et III sont synonymes, tellement ce composant est à la fois majoritaire et déterminant dans la genèse des signes cliniques.

b. Relations entre hypertrophie cardiaque et fibrose cardiaque

Hypertrophie cardiaque et fibrose cardiaque ne sont pas synonymes. Ces deux processus, distincts mettent en jeu la croissance de cellules différentes du tissu myocardique : respectivement les cardiomyocytes et les fibroblastes cardiaques.

En effet, la croissance des cardiomyocytes se traduit par une multiplication des myocytes et une hypertrophie cellulaire, avec une augmentation de la taille de la cellule dans la longueur et la largeur. Elle est responsable de l'hypertrophie cardiaque (344).

Au contraire, la croissance des cellules non myocytaires correspond à un remodelage structural de l'interstitium avec une accumulation de fibres de collagène de type I majoritaires et de type III synthétisées par les fibroblastes cardiaques. Elle est responsable de la mise en place de la fibrose cardiaque (344).

Une hypertrophie du myocarde sans fibrose associée est observée dans les situations où on observe une surcharge volumétrique ou barométrique des compartiments cardiaques sans activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple chez des chiens soumis à une fistule aorto-cave (28, 347, 29).

De même, une fibrose myocardique peut se développer indépendamment d'une hypertrophie cardiaque. C'est le cas de la mort myocytaire qui représente une perte de tissu contractile responsable de la mise en place d'une fibrose de remplacement (344, 29).

Cependant, de nombreuses études ont montré la présence d'une fibrose cardiaque associée à une hypertrophie du myocarde, en relation avec l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (29, 28, 24).

Ainsi, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est responsable d'un remodelage cardiaque avec une hypertrophie des cardiomyocytes et une fibrose cardiaque interstitielle.

c. Mise en place des différents types de fibrose cardiaque

De nombreux modèles expérimentaux d'hypertrophie cardiaque ont été utilisés pour comprendre les modifications fonctionnelles, structurales et biochimiques qui se mettent en place au niveau du myocarde dans le cadre de l'hypertrophie cardiaque (24, 233, 29, 28).

Ainsi, l'étude histologique de myocardes de lapin, de rats et de chats soumis à une hypertrophie cardiaque a montré l'existence de deux types de fibrose (24, 28) :

- **une fibrose réactive** : accumulation de collagène I et III dans l'espace interstitiel et l'adventice des artères coronaires intramyocardiques puis propagation autour des cardiomyocytes et ce, en l'absence de tout phénomène de nécrose myocytaire. On parle de fibrose réactive, respectivement interstitielle et périvasculaire (28).
- **une fibrose de remplacement** : fibrose multifocale correspondant à des sites de nécrose des cardiomyocytes (28).

Ces deux types de fibrose n'interviennent pas au même moment. Une étude d'ischémie rénale bilatérale chez le rat soumis à une hypertension artérielle par une ligature de l'aorte abdominale au-dessus du rein a permis de déterminer les différentes étapes aboutissant à l'accumulation du collagène au sein du myocarde (28).

✓ **La prolifération fibroblastique**

Pendant la première semaine, une prolifération fibroblastique se développe : on note une augmentation de l'activité de la protocollagen prolyl 4-hydroxylase cardiaque. Elle est suivie par l'accroissement d'incorporation de proline dans le collagène (28, 30).

✓ **La fibrose réactive**

Dans la même étude d'hypertension chez le rat, on note après 8 semaines d'augmentation de la pression artérielle, l'apparition d'une fibrose péri-vasculaire au niveau des artères intra-murales avec des fibres de collagène qui émanent de l'adventice. Ces fibres de collagène se propagent ensuite entre les fibres musculaires voisines dans l'espace interstitiel, créant ainsi une fibrose interstitielle (28).

L'extension de la matrice extracellulaire, reflet d'une synthèse accrue et inappropriée de fibres de collagène qui deviennent de plus en plus épaisses autour des cardiomyocytes est à l'origine d'une diminution de la compliance ventriculaire alors que la postcharge augmente à cause de l'hypertension artérielle (171).

De plus, cette fibrose réactive est responsable d'une diminution de la densité capillaire et d'une augmentation de la distance de diffusion de l'oxygène. Elle conduit donc à l'hypoxie prolongée des cardiomyocytes entourés de collagène, entraînant leur nécrose (276).

Les chiens qui développent une insuffisance cardiaque, chez lesquels on observe une fibrose myocardique sont sujets à une hypoxie prolongée, conduisant à la nécrose des cardiomyocytes, favorisant ainsi l'apparition d'une fibrose de remplacement (276).

✓ **La fibrose de remplacement**

Après 12 semaines d'hypertension rénovasculaire chez le rat (28), des foyers de fibrose de remplacement apparaissent aux sites de nécrose des cardiomyocytes.

Les fibroblastes présents autour des sites de nécrose synthétisent alors une nouvelle matrice destinée à remplacer les cellules détruites. Il s'agit en fait d'un tissu cicatriciel qui implique d'importantes répercussions sur la compliance ventriculaire (171).

Cette fibrose de remplacement se propage au sein du myocarde, les myocytes alors situés en marge des cicatrices fibreuses subissent un phénomène d'apoptose laissant place à de nouveaux foyers de fibrose (295).

La fibrose de remplacement est un composant mineur du remodelage structural du myocarde.

Conclusion :

Le développement progressif de la fibrose cardiaque a une incidence sur la capacité des cardiomyocytes à remplir leur rôle, sur leur métabolisme et sur la délivrance en oxygène. Il contribue donc à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

2. Rôle de l'aldostérone dans la mise en place de la fibrose myocardique

a. Aldostérone et mise en place des différents types de fibrose myocardique

L'aldostérone a un rôle important dans la mise en place de la fibrose cardiaque chez l'Homme comme chez le chien: une augmentation de la concentration en aldostérone est à l'origine d'une fibrose myocardique : fibres réactive et de remplacement (36, 312, 196). Ce remodelage myocardique est à l'origine de la progression du dysfonctionnement ventriculaire aggravant l'insuffisance cardiaque (312). L'utilisation d'un anti-aldostérone empêche la mise en place de la fibrose myocardique (171, 29, 196).

La mise en place d'un traitement à base d'éplérone (anti-aldostérone) chez le chien qui présente une insuffisance cardiaque chronique ralentit ce phénomène de remodelage cardiaque, améliorant ainsi la fonction ventriculaire (312).

Par ailleurs, l'aldostérone est responsable d'une hypertrophie des cardiomyocytes (312).

✓ Apparition d'une fibrose réactive

Un traitement chronique (8 semaines) à base d'aldostérone et de sodium est à l'origine d'une fibrose réactive à la fois périvasculaire et interstitielle : on observe une augmentation du collagène dans l'espace interstitiel de l'ordre de 152% dans le ventricule gauche, de 146% dans le ventricule droit et d'une augmentation du collagène dans l'espace périvasculaire de 86% dans le ventricule gauche et de 167% dans le ventricule droit (268).

Seule une administration chronique d'aldostérone associée à un régime riche en sel est à l'origine de la mise en place d'une fibrose du myocarde. L'aldostérone seul n'a pas d'effet sur le remodelage cardiaque (268, 29).

Chez les rats soumis à ce traitement chronique, la mise en place de la fibrose myocardique est associée à une augmentation de la quantité d'ARNm codant pour les fibres de collagène. La transcription des gènes codant pour le collagène serait donc stimulée par l'association prolongée sel + aldostérone (268).

✓ Apparition d'une fibrose de remplacement

Par ailleurs, l'administration chronique d'aldostérone associée à un apport enrichi en sel chez des rats provoque l'apparition d'une fibrose de remplacement : cicatrices faisant suite à une nécrose myocytaire (268).

b. Mode d'action de l'aldostérone

La mise en place et le développement de la fibrose cardiaque par l'aldostérone fait intervenir les récepteurs de l'aldostérone. Le remodelage cardiaque induit par l'aldostérone est donc un effet génomique (cf. partie 1.III.D).

Une étude de 1992 a permis de mettre en évidence des récepteurs aux minéralocorticoïdes dans le cœur et les gros vaisseaux de lapins en nombre relativement élevé (203).

Ces récepteurs sont localisés au niveau des myocytes, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses, des cellules endothéliales et sont en majorité situés au niveau des oreillettes, puis au niveau des ventricules et enfin de l'aorte et des artères pulmonaires (203).

Par ailleurs, il a été montré chez l'Homme et les animaux qu'il existe une production d'aldostérone ventriculaire d'autant plus importante que l'insuffisance cardiaque est sévère. Cette quantité d'aldostérone synthétisée en dehors de la glande surrénale participe au processus de remodelage cardiaque (219, 300).

3. Rôle de l'angiotensine II dans la mise en place de la fibrose myocardique

a. Angiotensine II et mise en place des différents types de fibrose myocardique

✓ Apparition d'une fibrose réactive

L'activation chronique du système rénine-angiotensine s'accompagne de modifications structurales du cœur. L'angiotensine II joue notamment un rôle important dans la régulation de la mise en place de la fibrose myocardique (36, 146, 171).

En effet, l'administration d'angiotensine II conduit à une augmentation du dépôt des fibres de collagène de types I et III dans les espaces périvasculaire et interstitiel des ventricules gauche et droit (299, 262, 30).

Parallèlement à l'augmentation de la synthèse des fibres de collagène par les fibroblastes, l'angiotensine II entraîne une diminution de l'activité collagénolytique (30). En effet, l'angiotensine II diminue sérieusement l'activité de la métalloprotéinase de la matrice, la MMP1, une enzyme clé mise en évidence dans le tissu cardiaque (42) intervenant dans la dégradation du collagène (30).

De plus, l'angiotensine II augmente l'expression de la PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) qui participe à l'inhibition de l'activité de la métalloprotéinase de la matrice. Cela contribue à diminuer la dégradation de la matrice extra-cellulaire, favorisant ainsi son accumulation au sein du myocarde (165).

Par ailleurs, des études *in vitro* menées sur des fibroblastes cardiaques d'adultes et de nouveaux-nés (164, 30, 29, 329) montrent que l'angiotensine II est responsable d'une stimulation directe de la prolifération fibroblastique et de la synthèse de collagène.

Les cellules musculaires des vaisseaux sanguins synthétisent également des fibres de collagène de types I et III sous l'effet de l'angiotensine II (163). La régulation par l'angiotensine II de la synthèse de fibres de collagène par ce type cellulaire révèle une importance particulière pour comprendre le remodelage des vaisseaux sanguins dans l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

✓ Apparition d'une fibrose de remplacement

Dans une étude de 1992, Weber a mis en évidence qu'une administration unique intrapéritonéale d'angiotensine II chez des rats provoque une augmentation de la perméabilité du sarcolemme, ce qui cause la mortalité des myocytes cardiaques dans les 24 heures suivant l'injection. L'angiotensine II serait donc responsable de la nécrose des myocytes cardiaques.

Après une administration chronique de deux semaines, une fibrose de remplacement s'installe, mise en évidence par la visualisation de cicatrices microscopiques dans le ventricule gauche.

L'étendue des lésions, modeste au début devient importante après huit semaines d'administration d'angiotensine II. La nécrose est à relier à la diminution du potassium dans le myocarde (345).

Ces résultats ont été confirmés par Campbell : de l'angiotensine II administrée à des rats par voie intraveineuse provoque l'apparition de cicatrices microscopiques (36).

Une fibrose de remplacement apparaît donc secondairement à la nécrose des myocytes cardiaques sous l'effet de l'angiotensine II (345, 36 262).

b. Mode d'action de l'angiotensine II

✓ **Les récepteurs à l'angiotensine II**

Les effets directs de l'angiotensine II sur les fibroblastes cardiaques nécessitent la présence de récepteurs spécifiques sur ces cellules : les récepteurs AT₁ et AT₂ en moins grande quantité (165, 329).

Les myocytes possèdent également des récepteurs de type AT₁ mais en moins grande quantité (329).

(cf. partie 1.II.B).

En plus de l'angiotensine II plasmatique, l'angiotensine II formée localement dans le cœur par le système rénine-angiotensine-aldostérone cardiaque participe dans le processus de remodelage cardiaque, d'autant qu'il est stimulé de façon importante au cours de l'insuffisance cardiaque chez le chien (19).

Le récepteur AT₁ est le récepteur principal qui intervient dans la mise en place de la fibrose cardiaque induite par l'angiotensine II (165, 30). En effet, un traitement avec un antagoniste compétitif du récepteur AT₁ supprime les différents effets de l'angiotensine II qui contribuent à la mise en place de la fibrose cardiaque (165) :

- suppression de la stimulation du facteur de croissance TGF-β₁,
- suppression de l'expression des ARNm codant pour les fibres de collagène de type I et III (329, 30), donc suppression de la synthèse de collagène,
- suppression de l'expression du plasminogène activateur inhibiteur-1 ou PAI-1,
- suppression de l'adhésion des fibroblastes cardiaques aux fibres de collagène de types I et III. Cette adhésion est sous le contrôle de l'augmentation de l'activité de la FAK (Focal Adhesion Kinase), tyrosine kinase qui joue un rôle important dans les adhésions cellulaires. Ce processus est important pour la formation de cicatrices (165).

✓ **Intervention du facteur de croissance TGF-β₁**

L'hypertrophie cardiaque et la mise en place de la fibrose cardiaque induites par l'angiotensine II peuvent être dues en partie à la libération de facteurs de croissance comme le facteur TGF-β₁ par les cellules myocardiques (329).

L'angiotensine II stimule l'expression du gène codant pour le facteur de croissance TGF-β₁ par les cellules cardiaques, notamment par les cardiomyocytes, les fibroblastes cardiaques d'adultes et de nouveaux-nés, les cellules valvulaires interstitielles et les myofibroblastes (37, 278, 92, 185, 86).

L'angiotensine II stimule la libération du facteur de croissance TGF-β₁ par l'intermédiaire essentiellement des récepteurs AT₁ et très peu par l'intermédiaire des récepteurs AT₂ (37, 86).

Ce facteur TGF-β₁ stimule l'expression du gène codant pour les fibres de collagène de types I et III par les fibroblastes cardiaques (83, 37). En effet, une étude *in vitro* avec des fibroblastes mis en présence d'angiotensine II et d'anticorps neutralisant le facteur de croissance TGF-β₁ montre une diminution de l'expression de l'ARNm codant pour les fibres de collagène de types I et III.

Par ailleurs, le facteur TGF-β₁ stimule également la synthèse de collagène dans les cellules musculaires des vaisseaux (285).

L'angiotensine II a donc un effet indirect sur la mise en place de la fibrose myocardique en stimulant l'expression du gène codant pour le facteur de croissance TGF-β₁ qui stimule la synthèse de collagène dans les cellules cardiaques.

✓ **L'angiotensine II stimule la synthèse des myofibroblastes**

Un apport chronique d'angiotensine II ou d'aldostérone chez des rats provoque l'apparition de cellules bien différenciées appelées myofibroblastes (36).

Les caractéristiques de ces cellules sont intermédiaire entre les fibroblastes et les cellules musculaires des vaisseaux. Les fibroblastes cardiaques sont certainement soumis à des changements phénotypiques initialisés par des facteurs, peut-être le TGF- β_1 comme dans le cas des fibroblastes dermiques et ainsi donnent de nouvelles cellules, les myofibroblastes (280, 71).

Ces cellules jouent un rôle important dans l'évolution de la mise en place de la fibrose cardiaque associée à une hypertrophie cardiaque (189, 262). En effet, ces cellules expriment des ARNm codant pour le collagène de type I (262).

De plus, ces cellules sont observées aux sites de nécrose myocytaire, dans les espaces périvasculaire et interstitiel (36).

✓ **Interaction du système rénine-angiotensine avec d'autres systèmes humoraux.**

- **Interaction avec le système des prostaglandines :**

Le système rénine-angiotensine interagit avec le système des prostaglandines qui a aussi des effets directs sur le métabolisme collagénique. En effet, les prostaglandines s'opposent aux effets de l'angiotensine II sur le myocarde (30).

Les prostaglandines ont un effet opposé sur l'activité de la métalloprotéinase de la matrice, la MMP1. En effet, alors qu'elle est considérablement diminuée en présence d'angiotensine II, elle est au contraire augmentée en présence de prostaglandines.

- **Influence d'autres facteurs hormonaux :**

La noradrénaline et l'endothéline favorisent comme le système rénine-angiotensine-aldostérone le remodelage cardiaque alors que le peptide atrial natriurétique et le système des bradikines au contraire inhibent le remodelage cardiaque (343).

L'angiotensine II, par son action sur les récepteurs AT₁ (et AT₂) stimule la synthèse des fibres de collagène de type I et III au niveau myocardique et inhibe sa dégradation par la MMP1. De plus, sa cardiotoxicité favorise la nécrose des cardiomyocytes, à l'origine d'une fibrose de remplacement.

4. Conséquences du remaniement cardiaque

Le remodelage cardiaque est à l'origine :

- d'une perte de l'inotropisme, en raison d'une diminution considérable des propriétés contractiles de la paroi ventriculaire provoquée par la disparition des cardiomyocytes par mort cellulaire,
- d'une dysfonction diastolique en raison d'une perte des propriétés élastiques de la paroi ventriculaire, provoquée par le dépôt des fibres de collagène et la modification du collagène dans les espaces interstitiels,
- d'arythmies.

B. Déséquilibres hydro-électriques et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque

1. **Hypokaliémie et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone**

On a vu dans le premier chapitre que l'aldostérone entraîne une augmentation de la kaliurèse, la kaliémie restant constante grâce à l'effet de plusieurs mécanismes qui permettent de maintenir la concentration plasmatique en potassium dans des valeurs physiologiques. Cependant, une stimulation prolongée du système rénine-angiotensine-aldostérone peut conduire à une hypokaliémie (cf. partie I.III).

Or l'hypokaliémie a un rôle important dans la survenue des arythmies ventriculaires qui peuvent être létales (353).

L'hypokaliémie même modeste chez un sujet présentant une insuffisance cardiaque est de mauvais pronostic (208).

2. **Hyponatrémie et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance cardiaque**

L'hyponatrémie est un marqueur d'insuffisance cardiaque décompensée sévère en stade terminale. Elle a ainsi une valeur pronostique (186, 239).

L'hyponatrémie chez les individus insuffisants cardiaques est provoquée par différents mécanismes parmi lesquels l'activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et de l'arginine vasopressine qui provoquent une rétention hydro-sodée importante chez les individus insuffisants cardiaques (289, 3, 298).

L'hyponatrémie dans le cadre de l'insuffisance cardiaque est due à une hyperhydratation extracellulaire par augmentation du capital sodé associée à une diminution de l'excrétion rénale du sodium.

En effet, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque congestive, le système rénine-angiotensine-aldostérone est comme nous l'avons vu responsable de la formation d'oedèmes ainsi que d'une diminution du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal à l'origine de cette hyponatrémie de dilution (289, 132).

CONCLUSION :

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque est responsable à plus long terme d'un remaniement cardiaque et vasculaire qui participe à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez le chien. En effet, l'aldostérone et l'angiotensine II sont à l'origine de la mise en place d'une fibrose myocardique et d'une mort des cardiomyocytes.

Ces modifications structurales du tissu myocardique expliquent l'apparition de nouveaux symptômes dans l'évolution de l'insuffisance cardiaque et l'aggravation de la maladie à l'origine d'un cercle vicieux :

- une perte de l'inotropisme provoquée par la mort des cardiomyocytes,
- une perte de la fonction diastolique provoquée par l'installation de la fibrose myocardique,
- l'apparition d'arythmies.

Par ailleurs, l'activation du système rénine-angiotensine entraîne des modifications de l'équilibre hydro-électrique avec une augmentation de l'excrétion urinaire du potassium, à l'origine d'une hypokaliémie, laquelle favorise l'apparition d'arythmies et une hyponatrémie qui accélère l'insuffisance cardiaque. Cf. Figure 47.

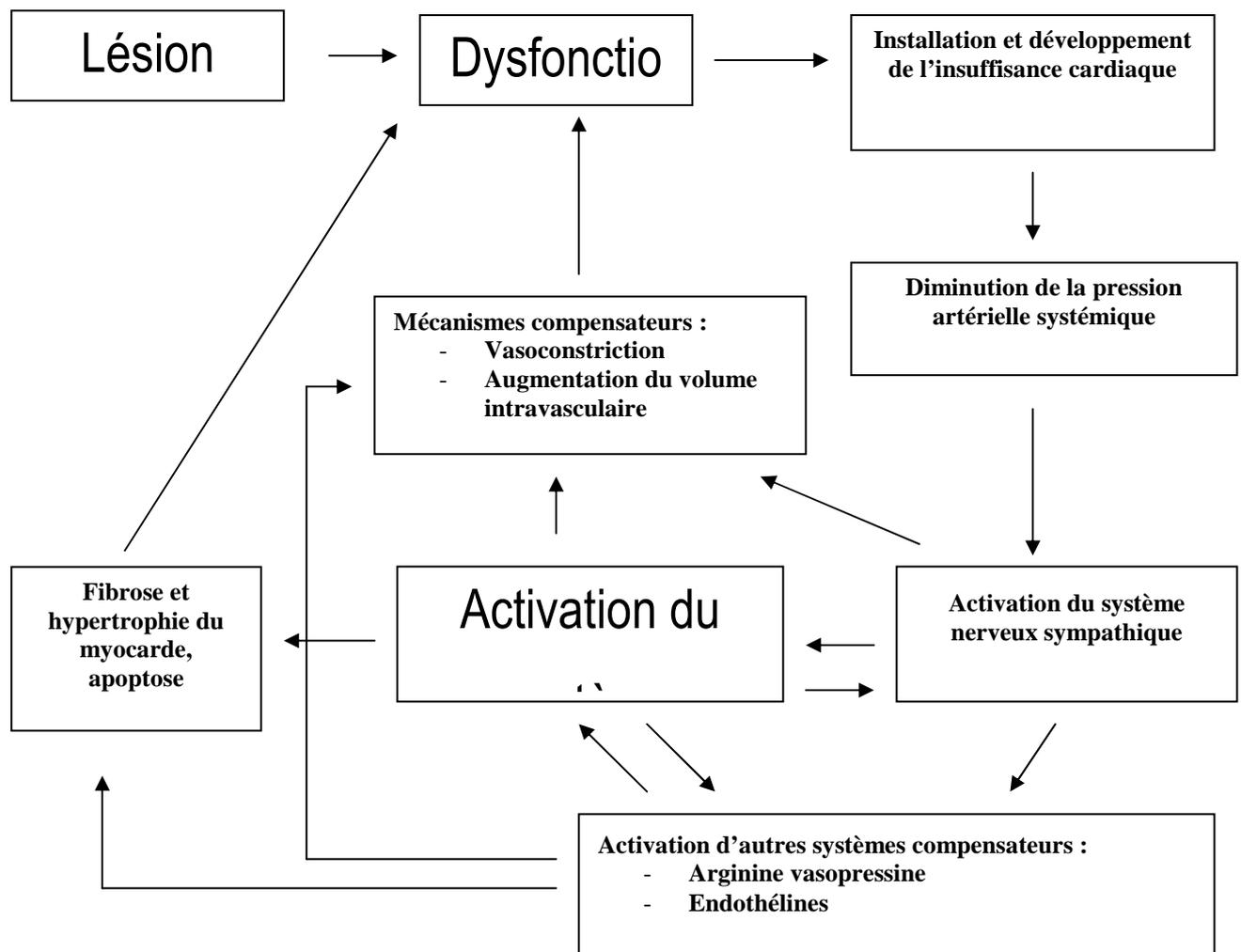


Figure 47 : Le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque

CONCLUSION :

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et plus précisément des deux hormones actives, l'angiotensine II et l'aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque présente un effet bénéfique puisqu'il permet la restauration et le maintien de la pression artérielle systémique dans des valeurs physiologiques compatibles avec les besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme.

Cette restauration de la pression artérielle systémique se fait par l'intermédiaire de quatre actions principales :

- une vasoconstriction provoquée par l'angiotensine II,
- une rétention hydro-sodée provoquée par l'angiotensine II et l'aldostérone,
- une augmentation de la prise de boisson provoquée par l'angiotensine II,
- l'activation d'autres systèmes neuro-hormonaux qui potentialisent les effets du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est cependant à l'origine de nombreux effets délétères qui aggravent le développement de l'insuffisance cardiaque à plus ou moins long terme. Les signes cliniques classiquement rencontrés chez le chien souffrant d'une insuffisance cardiaque découlent de ces effets délétères.

- La vasoconstriction des artérioles dans les tissus non essentiels entraîne une diminution de la perfusion de ces territoires, à l'origine notamment, d'une fatigue musculaire, du développement progressif d'une insuffisance rénale chronique.
- L'augmentation du volume intravasculaire associée à la vasoconstriction entraîne l'apparition de signes congestifs : oedèmes et épanchements et, aggrave la dysfonction ventriculaire initialement présente.
- Un remaniement myocardique sous l'effet de l'activation prolongée du système rénine-angiotensine-aldostérone provoque une altération de la fonction cardiaque : pertes d'inotropisme, de la fonction diastolique et la survenue de troubles du rythme.
- Une augmentation de l'excrétion urinaire du potassium est à l'origine d'une hypokaliémie, laquelle favorise l'apparition d'arythmies.

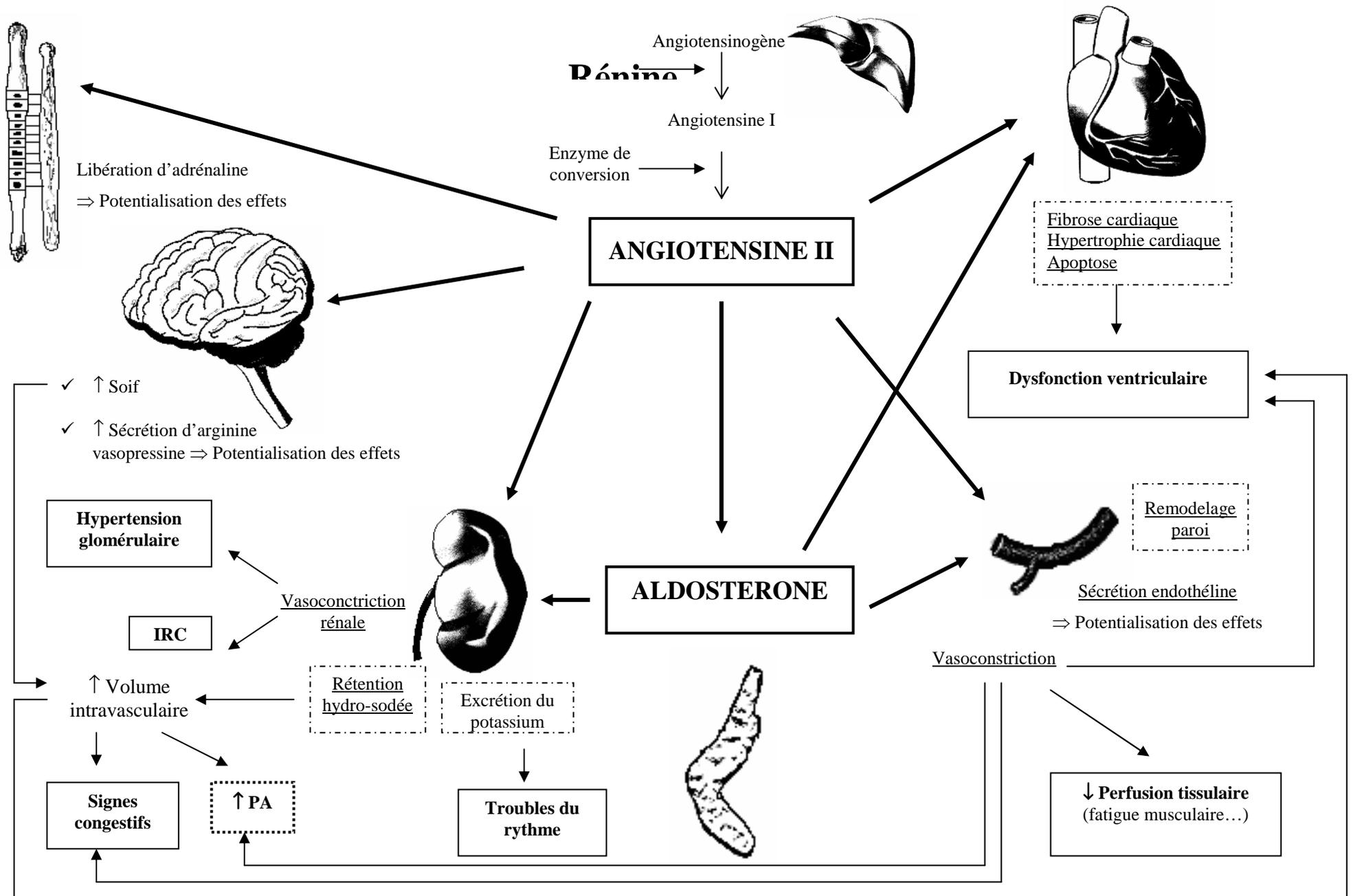
Enfin, l'ensemble des effets du système rénine-angiotensine-aldostérone (vasoconstriction, augmentation du volume sanguin, remaniement cardiaque, hypokaliémie, activation d'autres mécanismes compensateurs) représente un stress supplémentaire pour le cœur déjà défaillant. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien présentant une insuffisance cardiaque qui apparaît favorable dans un premier temps est vite très défavorable puisqu'il est à l'origine d'une aggravation importante de la maladie. On rentre alors très vite dans un cercle vicieux.

Cf. Figure 48: Effets de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque.

—— Effets de l'angiotensine II



Effets de l'aldostérone



PARTIE 4 : Variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien insuffisant cardiaque

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé chez le chien qui présente une insuffisance cardiaque. Nous avons vu, précédemment quels étaient les effets bénéfiques et délétères de l'activation de ce système sur l'organisme du chien souffrant d'insuffisance cardiaque.

Cette partie permet de comprendre à quel moment dans l'évolution de l'insuffisance cardiaque, ce système est activé et quel est le degré de son activation au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque en fonction de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque.

Nous verrons d'abord les variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le temps en fonction de la cardiopathie à l'origine de l'insuffisance cardiaque à partir des deux les plus souvent rencontrées en cardiologie canine : l'insuffisance mitrale et la cardiomyopathie dilatée.

Puis nous verrons les variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien en fonction des étapes asymptomatique et symptomatique, de la sévérité des symptômes de l'insuffisance cardiaque et des périodes pendant lesquelles, on observe une amélioration et une stabilisation de l'insuffisance cardiaque.

I. Variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien en fonction de la cardiopathie à l'origine de l'insuffisance cardiaque

Nous étudierons principalement les deux principales cardiopathies acquises à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez le chien : les valvulopathies (le plus souvent mitrales) et les cardiomyopathies dilatées. Ce sont en effet les mieux étudiées.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien pendant les phases asymptomatique et symptomatique de l'insuffisance mitrale et de la cardiomyopathie dilatée est très différente.

Les chiens atteints d'une insuffisance mitrale ou d'une cardiomyopathie dilatée seront asymptomatiques à certains stades, c'est-à-dire que la cardiopathie peut être détectée par une auscultation, une échographie mais aucun signe clinique n'est associé. Cette phase asymptomatique est souvent suivie par des stades où des signes cliniques sont présents. La complication la plus connue de ces deux maladies est le développement d'une insuffisance cardiaque congestive (126).

A. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et insuffisance mitrale chez le chien

1. **Activation tardive du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre de l'insuffisance mitrale**

L'insuffisance mitrale par endocardiose à l'origine d'une régurgitation mitrale est la cardiopathie que l'on rencontre le plus souvent en cardiologie canine. C'est une cardiopathie acquise. Les chiens âgés de petite race et les Cavaliers King Charles d'âge moyen sont les plus souvent atteints, ce qui explique que les études portent principalement sur les chiens de cette race (Cf. partie 2. II.B).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone ne semble activé qu'en fin d'évolution de l'insuffisance mitrale quand la fonction systolique commence à décliner et que les signes de décompensation cardiaque sont marqués (177, 128, 57).

Une étude de 1997 menée sur des Cavaliers King Charles (128) montre que l'insuffisance mitrale au stade de la décompensation débutante n'est pas associée à une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone. Au contraire, on observe une diminution des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone chez les chiens en phase de début de décompensation.

Cf. Figure 49.

Une étude de 2002 (177) également menée sur une large population de Cavaliers King Charles permet de comprendre quand se fait dans le temps, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le développement et l'évolution de la cardiopathie. Ainsi, deux cents vingt-neuf chiens atteints d'une insuffisance valvulaire due à une endocardiose mitrale sans signes cliniques associés sont sélectionnés et regroupés en deux catégories.

- Dans la première catégorie, les chiens reçoivent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'énalapril, à une posologie de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour, posologie dans les limites inférieures des recommandations du fabricant.
- Dans la deuxième catégorie, les chiens reçoivent un traitement placebo.

Le nombre de chiens qui développe une insuffisance cardiaque est environ le même dans les deux groupes. En effet, 43% des chiens sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 42% des chiens sans traitement présentent des signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche. De plus, le délai d'apparition des signes cliniques est similaire dans les deux groupes, indépendamment du traitement reçu (environ 1100 jours).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone ne semble donc activé que tardivement chez le chien souffrant d'insuffisance mitrale, au-delà de la phase de décompensation débutante chez le Cavalier King Charles.

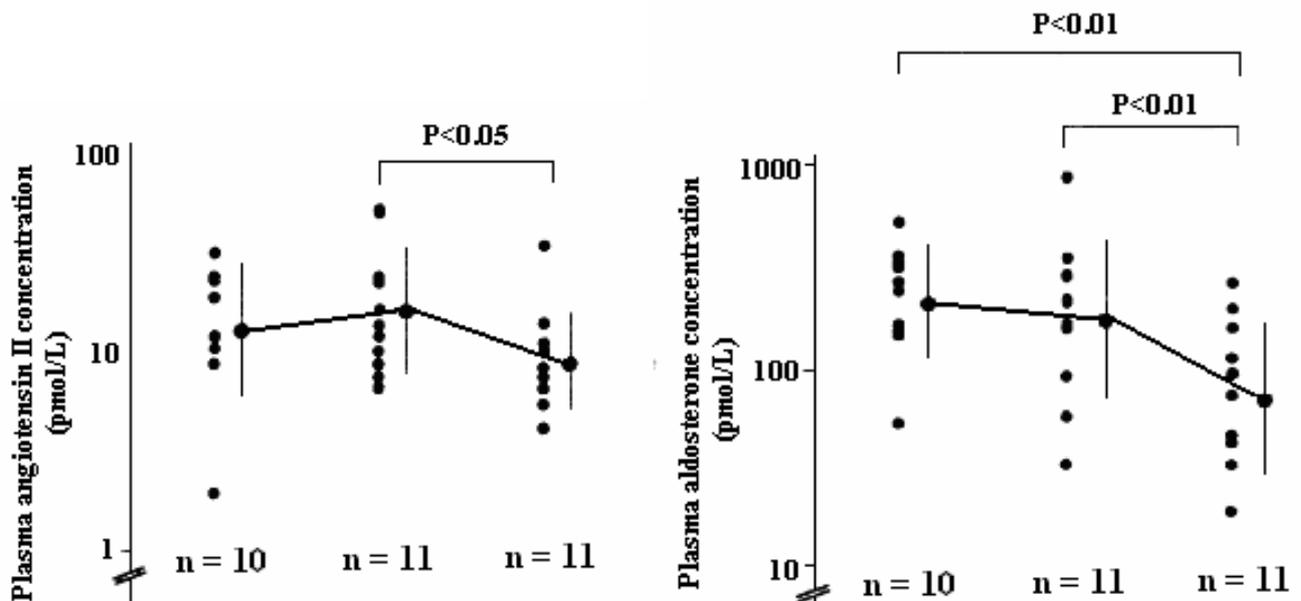


Figure 49 : Evolution des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone chez des chiens souffrant d'insuffisance mitrale à différents stades (d'après 128) :

- 0 : 1 an avant décompensation cardiaque,
- 1 : 6 mois avant décompensation cardiaque,
- 2 : début de décompensation cardiaque.

Si l'enzyme de conversion de l'angiotensine en phase asymptotique de l'insuffisance mitrale ne retarde pas l'apparition des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, il semble que le système rénine-angiotensine-aldostérone n'est pas activé pendant la phase asymptotique de l'insuffisance mitrale. D'autres études sont néanmoins nécessaires avant de conclure, notamment incluant des chiens d'autres races. En effet, chez certains chiens atteints d'une insuffisance mitrale asymptotique, une élévation de l'activité de la rénine plasmatique et de la concentration plasmatique en aldostérone a été décrite. Cette observation par certains auteurs indiquerait qu'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone a lieu à un stade précoce (248). On a cependant constaté par la suite, que l'activité plasmatique de la rénine et la concentration plasmatique en aldostérone élevées chez ces animaux étaient associées à la présence d'un prolapsus valvulaire mitral plutôt qu'à la régurgitation mitrale (249).

2. Activation tardive du système rénine-angiotensine-aldostérone, facteur atrial natriurétique et fonction systolique

a. Facteur atrial natriurétique et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Dans la phase asymptotique de l'insuffisance mitrale, on observe une augmentation de la synthèse du facteur atrial natriurétique, due à la dilatation de l'oreillette gauche, dilatation qu'on observe précocément dans le développement de la cardiopathie pendant la phase asymptotique. Cette synthèse du facteur atrial natriurétique continue à augmenter au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque en phase de décompensation cardiaque (128, 127). Cf. Figure. 50.

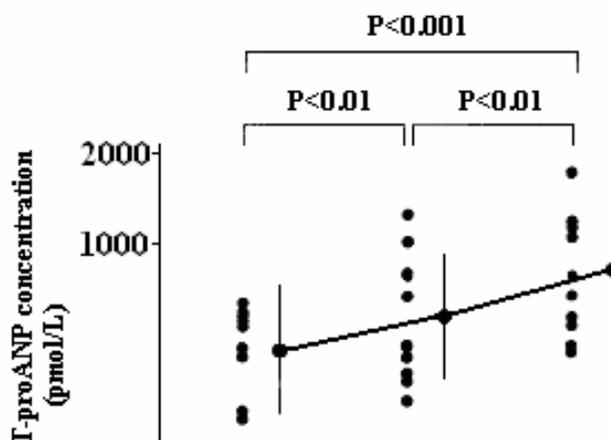


Figure 50 : Evolution de la concentration plasmatique du facteur atrial natriurétique chez des chiens souffrant d'insuffisance mitrale à différents stades (d'après 128) :

- 0 : 1 an avant décompensation cardiaque,
- 1 : 6 mois avant décompensation cardiaque,
- 2 : début de décompensation cardiaque.

Si elle est confirmée dans d'autres races, la diminution des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone pendant la phase asymptotique de l'insuffisance mitrale, et même lorsque les signes d'insuffisance cardiaque congestive se déclarent, en début de décompensation cardiaque peut être due à l'augmentation de la libération du facteur atrial natriurétique par la dilatation de l'oreillette puisqu'il a un effet inhibiteur sur la libération de la rénine par les cellules juxtaglomérulaires (128, 127).

Cette capacité du facteur atrial natriurétique à limiter l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone diminue avec l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (113).

b. Fonction systolique et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Par ailleurs, en parallèle à cette augmentation du facteur atrial natriurétique qui présente des effets bénéfiques dans le développement de l'insuffisance cardiaque (cf. partie 3.I.C.2), la fonction systolique est initialement conservée et ne diminue qu'en fin d'évolution de l'insuffisance mitrale.

Ce déclin de la fonction systolique s'accompagne d'une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique, les barorécepteurs ne remplissent donc plus leur rôle, ce qui est à l'origine de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (cf. partie 2.III).

Ce n'est qu'en fin d'évolution de l'insuffisance mitrale quand le ventricule gauche est devenu dilaté, entraînant un déclin de la fonction systolique que le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé de façon similaire à celle observée dans le cadre des cardiomyopathies dilatées, ce qui pourrait expliquer une meilleure réponse clinique au traitement à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en général chez les chiens souffrant de cardiomyopathie dilatée par rapport à ceux souffrant d'insuffisance mitrale (57).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone ne semble donc activé que tardivement dans l'évolution de l'insuffisance mitrale lorsque la fonction systolique qui décline de façon importante est associée à des signes de décompensation cardiaque marqués.

B. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et cardiomyopathie dilatée chez le chien

La cardiomyopathie dilatée, maladie cardiaque qui atteint principalement des chiens de race géante, les boxers, les dobermans, les cockers de tout âge est caractérisée par une altération de la contractilité ventriculaire, occasionnant un défaut d'éjection systolique (cf. partie 2.II.B).

L'étude de Koch et collaborateurs (174) détermine le degré d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en fonction du stade clinique des animaux présentant une cardiomyopathie dilatée. Ainsi vingt-trois chiens de races différentes atteints de cardiomyopathie dilatée sont sélectionnés et classés en trois catégories selon l'avancement de leur maladie.

- Groupe 1 : chiens dont la cardiomyopathie dilatée est cliniquement asymptomatique.
- Groupe 2 : chiens qui sont au stade de la cardiomyopathie dilatée symptomatique (classe III de la classification NYHA ou New York Heart Association).
- Groupe 3 : chiens qui présentent une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe IV de la classification NYHA).

L'activité plasmatique de la rénine augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, les chiens qui présentent une cardiomyopathie dilatée avec des signes cliniques associés (classe III de la classification NYHA) et ceux qui sont au stade de l'insuffisance cardiaque congestive sévère (classe IV de la classification NYHA) présentent une valeur élevée de l'activité plasmatique moyenne de la rénine (respectivement 3,8 et 30,8 ng/ml/h).

Les chiens qui ont une cardiomyopathie dilatée mais sans signes cliniques associés présentent une valeur de l'activité plasmatique de la rénine proche de celle observée chez des chiens parfaitement sains (respectivement 1,48 et 0,89 ng/ml/h). Cependant, une élévation de l'activité plasmatique de la rénine a été également notée chez certains animaux asymptomatiques.

La même tendance est observée avec l'évolution de la concentration plasmatique en aldostérone en fonction de l'évolution de l'insuffisance cardiaque. En effet, on n'observe aucune différence entre les animaux sains et ceux présentant une cardiomyopathie dilatée sans signes cliniques associés. En revanche, on observe une augmentation importante de la concentration plasmatique en aldostérone chez les chiens qui souffrent de cardiomyopathie dilatée avec des signes cliniques associés. De plus, la concentration plasmatique en aldostérone est d'autant plus importante que l'insuffisance cardiaque est à un stade avancé. Cf. figure 51.

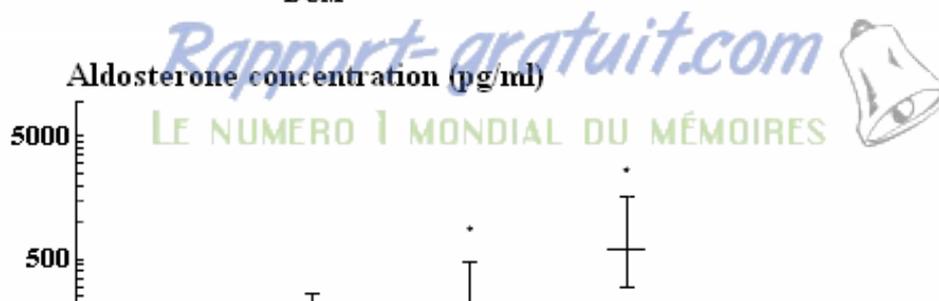
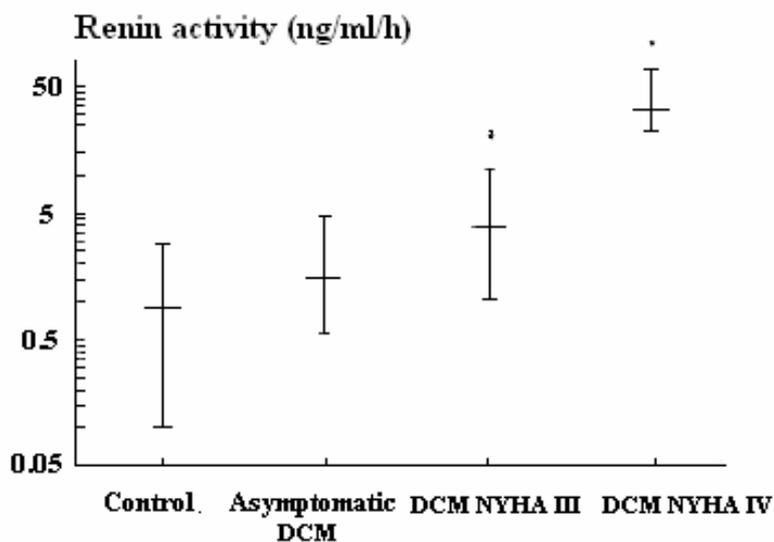


Figure 51 : Activité plasmatique de la rénine et concentration plasmatique en aldostérone chez des chiens atteints de cardiomyopathie dilatée à des stades différents (d'après 174).

Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par une étude de 2002 qui a montré que l'activité plasmatique de la rénine et la concentration plasmatique en aldostérone sont significativement augmentées chez des chiens symptomatiques présentant une cardiomyopathie dilatée, par comparaison à ce qui est observé chez les animaux asymptomatiques et les animaux témoins (320).

Ces études nous montrent, que comme dans le cadre de l'insuffisance mitrale, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone se fait en phase symptomatique chez les chiens souffrant de cardiomyopathie dilatée.

Ainsi, la cardiomyopathie dilatée peut être divisée, comme la plupart de toutes les insuffisances cardiaques en deux principales étapes.

- Une première étape, phase asymptomatique pendant laquelle se déroulent les anomalies myocardiques qui conduisent à l'insuffisance cardiaque.
- Une deuxième étape, phase symptomatique pendant laquelle les signes congestifs de l'insuffisance cardiaque apparaissent.

Ces deux étapes sont parfaitement séparées dans le temps, la première pouvant durer pendant de nombreuses années.

Des études sont actuellement en cours, portant sur le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la phase asymptomatique de la maladie, et notre compréhension de la pathogénie des stades asymptomatiques pourrait évoluer dans les années qui viennent.

CONCLUSION :

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien souffrant d'insuffisance mitrale ou de cardiomyopathie dilatée semble donc se faire en phase symptomatique de la maladie.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est cependant plus importante dans le cadre de la cardiomyopathie dilatée que dans celui de l'insuffisance mitrale. Ainsi, les effets cliniques suite à un traitement à partir de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont meilleurs chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère dont l'étiologie est une cardiomyopathie dilatée que chez les chiens chez lesquels l'insuffisance cardiaque est due à une insuffisance mitrale même si l'évolution de la cardiomyopathie dilatée est en général plus rapide et plus grave (57).

II. Variations de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les chiens en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque

A. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, phases asymptomatique et symptomatique de l'insuffisance cardiaque

Comme nous l'avons vu précédemment, quelque soit l'origine de l'insuffisance cardiaque, le système rénine-angiotensine-aldostérone n'est apparemment pas activé pendant la phase d'installation de l'insuffisance cardiaque qui correspond à la phase asymptomatique de l'insuffisance cardiaque.

En revanche, il est activé tardivement au stade de la décompensation cardiaque lorsque le chien présente un déclin de sa fonction systolique et des signes d'insuffisance cardiaque congestive (177, 128, 57, 174, 342, 320).

Qu'en est-il de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque ?

B. Intensité de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en fonction de la sévérité de l'insuffisance cardiaque

1. **Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et stade clinique de l'insuffisance cardiaque**

Koch (174), dans son étude de 1995 met en évidence l'influence du stade clinique de la cardiopathie sur la concentration plasmatique en aldostérone et l'activité plasmatique de la rénine. Ainsi, comme nous l'avons vu, plus l'insuffisance cardiaque est à un stade avancé, plus l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est importante, ce qui se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique en aldostérone et de l'activité plasmatique de la rénine.

Par ailleurs, Knowlen en 1983 (172) a comparé la concentration plasmatique d'aldostérone parmi vingt-trois chiens qui présentaient une insuffisance cardiaque en phase symptomatique dont l'étiologie n'est pas identique, à des stades d'évolution différents.

Ces vingt-trois chiens ont été classés dans différents groupes selon le stade d'évolution de leur insuffisance cardiaque selon les critères établis par la NYHA:

- groupe 1 : chiens appartenant au stade IV, stade le plus avancé de l'insuffisance cardiaque,
- groupe 2 : chiens appartenant au stade III,
- groupe témoin : chiens sains.

La concentration plasmatique en aldostérone est élevée chez les chiens aux stades III et IV de l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, elle augmente avec la gravité de l'insuffisance cardiaque. Ainsi elle est la plus élevée chez les patients au stade clinique le plus avancé, c'est-à-dire au stade IV de l'insuffisance cardiaque.

Cf. Figure 52.

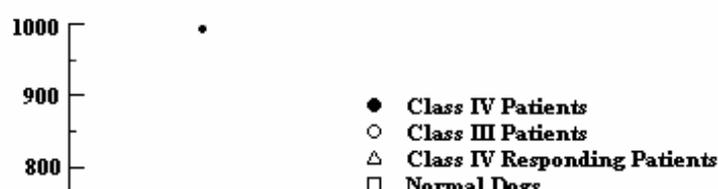


Figure 52 : Concentration plasmatique en aldostérone chez des chiens à différents stades d'insuffisance cardiaque (d'après 172).

La concentration plasmatique en aldostérone peut être corrélée avec le stade d'évolution de l'insuffisance cardiaque et non avec la cause initiale de l'insuffisance cardiaque (172, 80).

Ainsi, selon la concentration plasmatique en aldostérone, on peut établir un pronostic. Ainsi, une concentration supérieure à 500pg/ml chez des chiens insuffisants cardiaques est de mauvais pronostic (172).

L'importance de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est donc directement corrélée au statut clinique du patient. Ainsi, plus l'insuffisance cardiaque est à un stade avancé, plus l'intensité de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone est marquée (172, 174).

Un parallèle peut être fait entre ce qu'il se passe chez l'Homme et le chien lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Une étude menée chez l'Homme (80) peut nous fournir de nombreuses informations en ce qui concerne l'intensité de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque.

Les patients sont ainsi divisés en trois groupes en fonction de l'état d'avancement de leur insuffisance cardiaque :

- groupe 1 : patients qui présentent une insuffisance cardiaque décompensée aigue et sévère,
- groupe 2 : patients qui présentent une insuffisance cardiaque chronique avec une récente décompensation,
- groupe 3 : patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive chronique stable.

On observe chez les patients des groupes 1 et 2 que l'activité plasmatique de la rénine et la concentration plasmatique en aldostérone sont élevées et largement supérieures à la normale.

De plus, plus le stade de l'insuffisance cardiaque est avancé, plus ces valeurs sont élevées. Ainsi, les patients du groupe 1 ont une valeur de leur activité plasmatique en rénine de 65 ± 12 ng UI/ml/h et la concentration plasmatique en aldostérone est de 117 ± 19 ng/dl tandis que les patients du groupe 2 ont leur activité plasmatique en rénine de 29 ± 4 ng AI/ml/h et une concentration plasmatique en aldostérone de 59 ± 11 ng/dl.

Les patients du groupe 3, en revanche ont des valeurs d'activité plasmatique en rénine et de concentration plasmatique en aldostérone dans les valeurs usuelles.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est donc plus ou moins intense en fonction du stade et de la gravité de l'insuffisance cardiaque.

2. Diminution de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et phases d'amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque

Dans son étude de 1983, Knowlen (172) a étudié la réponse clinique au traitement à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril) chez les chiens au stade IV, le stade le plus avancé de l'insuffisance cardiaque.

Les chiens insuffisants cardiaques qui ont bien répondu au traitement au captopril ont montré une diminution très importante de l'activité de leur système rénine-angiotensine-aldostérone. La concentration plasmatique en aldostérone chez ces chiens est devenue identique à celle observée chez les chiens appartenant au stade III de l'insuffisance cardiaque.

Cette diminution de la concentration plasmatique en aldostérone est facilement expliquée puisque l'angiotensine II est un des principaux facteurs qui intervient dans la stimulation de la synthèse d'aldostérone et que les médicaments administrés diminuent la formation d'angiotensine II.

Cette étude a été confirmée ultérieurement : des chiens qui présentent une insuffisance mitrale en phase symptomatique et qui reçoivent un traitement à base d'enzyme de conversion de l'angiotensine présentent une amélioration clinique et une espérance de vie plus élevée que les chiens qui reçoivent un traitement placebo (23, 168).

Par ailleurs, dans l'étude de Dzau et collaborateurs (80), les patients qui présentent une amélioration clinique (passant du groupe 2 au groupe 3) présentent une diminution significative de la concentration plasmatique en angiotensine II, mais également de l'activité plasmatique de la rénine.

Cf. figure 53.

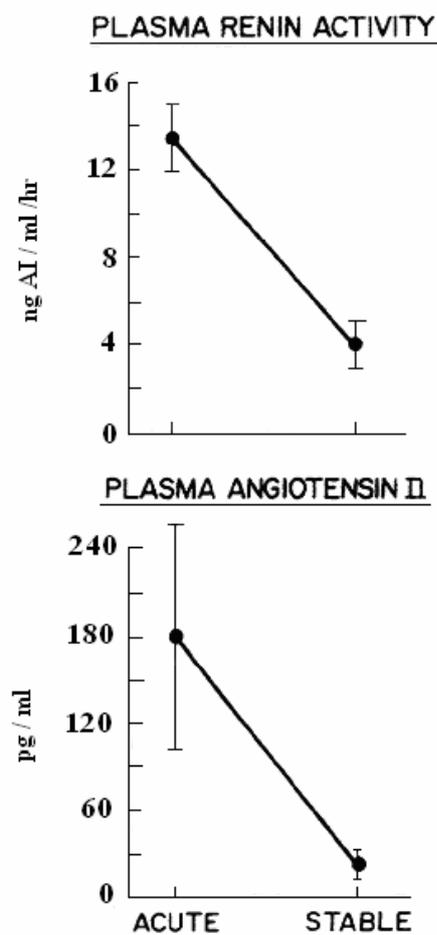


Figure 53 : Diminution de l'activité plasmatique de la rénine et de la concentration plasmatique en angiotensine II avec l'amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque (d'après 80).

Ces observations montrent que l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone diminue donc, voire retourne à la normale quand l'insuffisance cardiaque se stabilise et que l'organisme du patient parvient à la compenser. Toute amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque est à l'origine d'une diminution de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Quel est le(s) paramètre(s) lors de l'amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque qui est à l'origine d'une telle diminution de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone ?

C. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et pression artérielle systémique

La diminution de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone chez l'individu insuffisant cardiaque lors d'une amélioration clinique est à corrélérer avec l'augmentation de la pression artérielle systémique (80).

En effet, l'activité plasmatique de la rénine diminue chez les patients insuffisants cardiaques avec l'augmentation, en parallèle, de la pression artérielle systémique.

Cf. Figure 54.

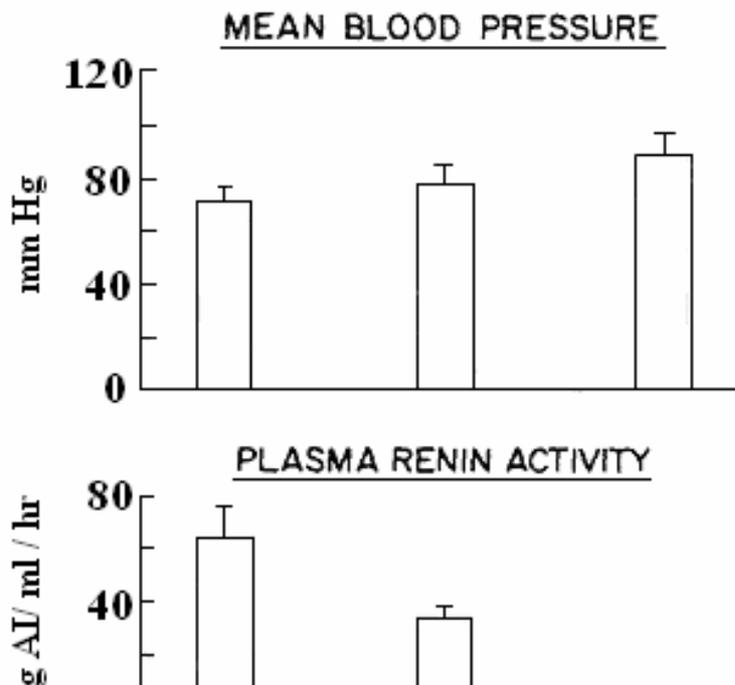


Figure 54 : Effet de l'augmentation de la pression artérielle systémique sur l'activité plasmatique de la rénine (d'après 80).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle important dans le maintien de la pression artérielle systémique. En effet, à chaque fois que la pression artérielle diminue, celui-ci

est activé pour permettre un rétablissement de la pression artérielle (cf. partie 3.I). On observe alors une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et de la concentration plasmatique en angiotensine II et en aldostérone. Quand la pression artérielle est restaurée, le système rénine-angiotensine-aldostérone est moins stimulé et on observe un retour à la normale de ces différents paramètres.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est donc intermittente. En effet, elle varie au cours des différents stades cliniques de l'insuffisance cardiaque : elle est importante aussi longtemps que l'insuffisance cardiaque est en phase de décompensation, quelle que soit sa sévérité, et disparaît ou s'atténue chaque fois que l'insuffisance cardiaque est compensée et stabilisée. (342, 80).

L'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone est ainsi corrélée à la sévérité des symptômes qui sont fonction de la valeur de la pression artérielle systémique.

En cas d'insuffisance cardiaque, il existe donc toujours un équilibre précaire entre la pression artérielle systémique et le degré d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. La pression artérielle est augmentée grâce à la vasoconstriction permise par le système et l'augmentation du volume sanguin circulant.

Mais, dans le même temps, les effets délétères de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone s'accroissent, ce qui est à l'origine d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque et donc de l'hypotension. Donc, au fur et à mesure de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, les périodes d'hypotension sont plus sévères et rapprochées et donc le système rénine-angiotensine-aldostérone est de plus en plus stimulé.

Une sévère insuffisance cardiaque aboutit à une hypotension sévère et persistante et donc à une stimulation intense du système rénine-angiotensine-aldostérone. On observe alors une élévation importante de l'activité plasmatique de la rénine et des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone. En contrepartie, cette augmentation de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone participe à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

On rentre dans le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque où le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé pour restaurer et maintenir la pression artérielle systémique, mais les effets délétères du système sont plus importants, aggravant ainsi le statut clinique de l'individu, cette aggravation étant à l'origine d'une augmentation incessante de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ainsi, au fur et à mesure de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, les périodes où le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé sont de plus en plus rapprochées et cette activation est de plus en plus intense, ce qui participe à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

CONCLUSION :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien n'est activé que tardivement dans l'évolution de l'insuffisance cardiaque lorsque la fonction systolique décline de façon importante et est associée à des signes de décompensation cardiaque marqués. Ainsi, aussi bien dans le cadre de l'insuffisance mitrale que dans celui de la cardiomyopathie dilatée, le système rénine-angiotensine-aldostérone n'est pas activé pendant la phase d'installation de la cardiopathie, phase asymptotique.

Par ailleurs, l'intensité de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est corrélée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque : plus l'insuffisance cardiaque est à un stade avancé, plus l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone est marquée.

Cependant, toute amélioration clinique de l'insuffisance cardiaque est à l'origine d'une diminution de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle est ainsi corrélée à la sévérité des symptômes qui sont notamment fonction de la valeur de la pression artérielle systémique.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est donc intermittente. En effet, elle varie au cours des différents stades cliniques de l'insuffisance cardiaque : elle est importante aussi longtemps que l'insuffisance cardiaque est en phase de décompensation, et disparaît ou s'atténue chaque fois que l'insuffisance cardiaque est stabilisée.

Au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, les phases d'hypotension sont de plus en plus sévères et rapprochées, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est donc de plus en plus intense, participant ainsi à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque jusqu'à la phase de décompensation cardiaque finale.

Cf. Figure 55.

NYHA I

NYHA II

III

IV

Figure 55 : Représentation schématique de l'intensité de l'activation du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA) en fonction de l'évolution de l'insuffisance cardiaque (performance cardiaque et signes cliniques de décompensation cardiaque).
Adapté de 69.

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une affection grave qui présente de graves répercussions cardiocirculatoires, à l'origine de l'activation d'un système endocrinien complexe et puissant : le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce système est constitué de plusieurs éléments qui aboutissent, quand il est stimulé à la production terminale, via la production de rénine des deux peptides actifs du système : l'angiotensine II et l'aldostérone. Chez le chien sain, l'activation rapide du système rénine-angiotensine-aldostérone, sous le contrôle de plusieurs stimuli extérieurs permet une régulation fine de la pression artérielle et de l'homéostasie hydro-sodée.

Chez le chien qui présente une insuffisance cardiaque en phase de décompensation, le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé en réponse à une chute de la pression artérielle systémique, initialement détectée par la présence de barorécepteurs sino-carotidiens et cardio-pulmonaires. L'activation du système

rénine-angiotensine-aldostérone est à l'origine d'une restauration rapide et d'un maintien de la pression artérielle dans des valeurs compatibles avec les besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme en provoquant une vasoconstriction importante et une augmentation du volume sanguin circulant. L'existence d'une interaction avec d'autres systèmes neuro-hormonaux (systèmes nerveux sympathique et de l'arginine vasopressine) permet de renforcer ses effets.

Cependant, dans le cadre d'une insuffisance cardiaque, il existe toujours un équilibre précaire entre la pression artérielle systémique et le degré d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, son activation provoque l'apparition de nombreux effets délétères, parmi lesquels une diminution de la perfusion des tissus, un remaniement du myocarde et l'apparition de déséquilibres hydro-électriques qui aggravent le développement de l'insuffisance cardiaque à plus ou moins long terme. Paradoxalement, ils sont responsables de l'aggravation de l'hypotension en augmentant la dysfonction ventriculaire. On rentre dans le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque.

Donc, au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, les périodes où le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé sont de plus en plus rapprochées et cette activation est de plus en plus intense, ce qui participe à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque jusqu'à la phase de décompensation cardiaque finale. En effet,

- le système rénine-angiotensine-aldostérone est à long terme plus délétère que bénéfique,
- il est activé en phase de décompensation cardiaque quelle que soit la cardiopathie à l'origine de l'insuffisance cardiaque.

La compréhension des effets de ce système chez les chiens insuffisants cardiaques permet donc de comprendre les effets bénéfiques et l'utilisation raisonnée en médecine vétérinaire des enzymes de conversion de l'angiotensine (IECA) chez le chien insuffisant cardiaque.

En effet, les IECA qui bloquent l'étape de synthèse de l'angiotensine II entraînent une vasodilatation artérielle et veineuse, une augmentation de la natriurèse, une protection contre le remodelage cardiaque à l'origine d'une augmentation du débit cardiaque. Leur efficacité dans le traitement des insuffisances cardiaques décompensées est largement prouvée. Cependant, leur utilité ou non dans les phases précoces est actuellement à l'étude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abadir P.M, Periasamy A, Carey R..M et Siragy H.M. Angiotensin II type 2 receptor-bradykinin B₂ receptor functional heterodimerization. *Hypertension*, 2006;**48**:316-322.
2. Abhold R.H, Sullivan M.J, Wright J.W et Harding J.W. Binding, degradation and pressor activity of angiotensins II and III after aminopeptidase inhibition with amastatin and bestatin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987;**242**:957-63.
3. Abraham W.T et Schrier R.W. Edematous disorders: pathophysiology of renal sodium and water retention and treatment with diuretics. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1993;**2**:798-805.
4. Admiraal P.J.J, Derks F.H.M, Danser A.H.J, Pieterman H, Shalekamp M.A.D.H. Metabolism and production of angiotensin I in different vascular beds in patients with hypertension. *Hypertension*. 1990;**15**:44-55.
5. Admiraal P.J, Van Kesteren C.A, Danser A.H, Derkx F.H, Sluiter W et Schalekamp M.A. Uptake and proteolytic activation of prorenin by cultured human endothelial cells. *J. Hypertens.* 1999;**17**:621-629.
6. Aguilera G. Role of angiotensin II receptor subtypes on the regulation of aldosterone secretion in the adrenal glomerulosa zone in the rat. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1992;**90**:53-60.
7. Aguilera G, Kiss A, Lu A and Camacho C: Regulation of adrenal steroidogenesis during chronic stress. *Endocrine Res.* 1996;**22**:433-443.

8. Aiello E.A et Cingolani H.E. Angiotensin II stimulates cardiac L-type Ca²⁺ current by a Ca²⁺ and protein kinase C-dependent mechanism. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 2001;**280**:1528-1536.
9. Albinus M, Finkbeiner E, Sosath B et Osswald H. Isolated superfused juxtaglomerular cells from rat kidney: a model for study of renin secretion. *Am. J. Physiol (Renal Physiol.)*. 1998;**275**:991-997.
10. Alexander R.W, Brock T.A, Gimbrone M.A et Rittenhouse S.E. Angiotensin increases inositol triphosphate and calcium in vascular smooth muscle. *Hypertension*. 1985;**7**:447-451.
11. Allen I.S, Cohen N.M, Dhallan R.S, Gaa S.T, Lederer W.J et Rogers T.B. Angiotensin II increases spontaneous contractile frequency and stimulates calcium current in cultured neonatal rat heart myocytes: insights into the underlying biochemical mechanisms. *Circ. Res*. 1988; **62**:524-534.
12. Allen A.M, Moeller I, Jenkins T.A, Zhuo J, Aldred G.P, Chai S.Y et Mendelsohn F.A.O. Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res. Bull*. 1998;**47**:17-28.
13. Allen A.M, Zhuo J et Fao M. Localization and function of angiotensin AT₁ receptors. *Am J. Hypertens*. 2000;**13**:31S-38S.
14. Andersen J.L, Sandgaard N.C.F et Bie P. Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT₁) blockade and NOS inhibition in conscious dogs. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 2002;**282**:1140-1148.
15. Arriza J.L, Weinberger C, Cerelli G, Glaser T.M, Handelin B.L, Housman D.E et Evans R.M. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*. 1987;**237**:268-275.
16. Atarashi K, Mulrow P.J, Franco-Saenz R, Snajdar R et Rapp J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science*. 1984;**224**:992-994.
17. Bains J.S, Potyok S.A et Ferguson A.V. Angiotensin II actions in paraventricular nucleus: functional evidence for neurotransmitter role in effects originating in subfornical organ. *Brain. Res*. 1992;**599**:223-229.
18. Barbato J.C, Mulrow P.J, Shapiro J.I et Franco-Saenz R. Rapid effects of aldosterone and spironolactone in the isolated working rat heart. *Hypertension*. 2002;**40**:130-135.
19. Barlucchi L, Leri A, Dostal D.E, Fiordaliso F, Tada H, Hintze T.H, Kajstura J, Nadal-Ginard B et Anversa P. Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is upregulated with heart failure. *Circ. Res*. 2001;**88**:298-304.
20. Barnett R.L, Ruffini L, Ramsammy L, Pasmantier R, Friedlaender M.M et Nord E.P. cGMP antagonizes angiotensin-mediated phosphatidylcholine hydrolysis and C kinase activation in mesangial cells. *Am. J. Physiol (Cell Physiol)*. 1995;**268**:376-381.
21. Barone R. Anatomie comparée des Mammifères domestiques. Angiologie. Tome 5. Paris. Vigot. 1996.
22. Bauer J, Berthold H, Schaefer F, Ehmke H et Parekh N. Quantification of conversion and degradation of circulating angiotensin in rats. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol.)*. 1999;**277**:412-418.
23. BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J. Vet. Cardiology*. 1999;**1**:7-18.
24. Bishop S.P, Melsen L.R. Myocardial necrosis, fibrosis, and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload. *Circ.Res*. 1976;**39**:238-245.
25. Bomassi E. Guide pratique de cardiologie vétérinaire. Paris. Editions Med'com. 2004.
26. Bounhoure J.P. Actualités dans l'insuffisance cardiaque. John Libbey Eurotext. 2001.

27. Braun J.P, Cotard J.P, Delverdier M, Guelfi J.F, Lefebvre H, Médaille C, Pagès J.P et Péchereau D. Exploration biologique des affections rénales du chien. *PMCAC*. 1996;4-96.
28. Brilla C.G, Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium : from hypertrophy to heart failure. *Eur. Heart. J.* 1994;**15**(suppl. D):45-52.
29. Brilla C.G, Weber K.T. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc. Res.* 1992; **26**: 671-677.
30. Brilla C.G, Zhou G, Rupp H, Maisch B et Weber K.T. Role of angiotensin II and prostaglandin E2 in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am. J. Cardiol.* 1995; **76**:8D-13D.
31. Britton S.L, Fiksen-Olsen M.J, Houck P.C et Romero J.C. Intrarenal vascular effects of angiotensin II and angiotensin III in the dog. *Hypertension*. 1983;**1**:95-101.
32. Brooks V.L. Interactions between angiotensin II and the sympathetic nervous system in the long-term control of arterial pressure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1997;**24**:83-90.
33. Bugge J.F et Stokke E.S. Angiotensin II and renal prostaglandin release in the dog. Interactions in controlling renal blood flow and glomerular filtration rate. *Acta Physiol. Scand.* 1994;**150**:431-440.
34. Burns K.D, Homma T et Harris R.C. The intrarenal renin-angiotensin system. *Semin. Nephrol.* 1993;**13**:13-30.
35. Burson J.M, Aguilera G, Gross K.W et Sigmund C.D. Differential expression of angiotensin receptor 1A and 1B in mouse. *Am. J. Physiol (Endocrinol. Met)*. 1994;**267**:260-267.
36. Campbell S.E, Janicki J.S, Weber K.T. Temporal differences in fibroblast proliferation and phenotype expression in response to chronic administration of angiotensin II or aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995;**27**:1545-1560.
37. Campbell S.E, Katwa L.C. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- β 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997;**29**:1947-1958.
38. Campbell D.J, Kladis A et Duncan A.M. Nephrectomy, converting enzyme inhibition, and angiotensin peptides. *Hypertension*. 1993;**22**:513-522.
39. Cantin M, Thibault G, Ding J et al. ANF in experimental congestive heart failure. *Am. J. Pathol.* 1988;**130**:552-568.
40. Carey R.M et Siragy H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr. Rev.* 2003;**24**:261-271.
41. Cataliotti A, Boerrigter G, Costello-Boerrigter L.C, Schirger J.A, Tsuruda T, Heublein D.M, Chen H.H, Malatino L.S et Burnett J.C. Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure. *Circulation*. 2004;**109**:1680-1685.
42. Chakraborty A, Eghbali M. Collagenase activity in the normal rat myocardium: an immunohistochemical method. *Histochemistry*. 1989;**92**:391-396.
43. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am. J. Cardiol.* 2005;**95**:8B-13B.
44. Chen J.S, Wang W, Bartholet T et Zucker I.H. Analysis of baroreflex control heart rate in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation*. 1991;**83**:260-267.
45. Cheng C-P, Ukai T, Onishi K, Ohte N, Suzuki M, Zhang Z-S, Cheng H-J, Tachibana H, Igawa A et Little W.C. The role of ANG II and endothelin-1 in exercise-induced diastolic dysfunction in heart failure. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 2001;**280**:1853-1860.

46. Chiu T et Reid I.A. Role of cyclic GMP-inhibitable phosphodiesterase and nitric oxide in the beta adrenoreceptor control of renin secretion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996;**278**:793-799.
47. Cholewa B.C et Mattson D.L. Role of the renin-angiotensin system during alterations of sodium intake in conscious mice. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol).* 2001;**281**:987-993.
48. Churchill P.C. Second messengers in renin secretion. *Am. J. Physiol (Renal Physiol).* 1985;**249**:F175-F184.
49. Clausmeyer S, Sturzebecher R et Peters J. An alternative transcript of the rat renin gene can result in a truncated prorenin that is transported into adrenal mitochondria. *Circ. Res.* 1999;**84**:337-344.
50. Clavell A.L, Mattingly M.T, Stevens T.L, Nir A, Wright R.S, Aarhus L.L, Heublein D.M et Burnett J.C. Angiotensin converting enzyme inhibition modulates endogenous endothelin in chronic canine thoracic inferior vena caval constriction. *J. Clin. Invest.* 1996;**97**:1286-1292.
51. Clyne C.D, Zhang Y, Slutsker L, Mathis J.M, White P.C et Rainey W.E. Angiotensin II and potassium regulate human CYP11B2 transcription through common cis-elements. *Mol. Endocrinol.* 1997;**11**:638-649.
52. Cogan M.G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension.* 1990;**15**:451-458.
53. Cohen S, Taylor JM, Murakami K, Michelakis AM et Inagami T. Isolation and characterization of renin-like enzymes from mouse submaxillary glands. *Biochemistry.* 1972;**11**:4286-93.
54. Cohn J.N et Rector T.S. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am. J. Cardiol.* 1988;**62**:25-30A.
55. Coll A.P, Challis B.G, Yeo G.S, Snell K, Piper S.J, Halsall D, Thresher R.R et O'Rahilly S. The effects of POMC deficiency on murine adrenal development and responsiveness to ACTH. *Endocrinology.* 2004;**145**:4721-4727.
56. Cooke B.A. Signal transduction involving cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent mechanisms in the control of steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999;**151**:25-35.
57. The COVE study group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. *J. Vet. Intern. Med.* 1995;**9**:243-252.
58. Cowley AW, McCaa: Acute and chronic dose-response relationships for angiotensin, aldosterone, and arterial pressure at varying levels of sodium intake. *Circ. Res.* 1976;**39**:788-797.
59. Cozza EN, Vila MC, Acevedo-Duncan M, Farese RV et Gomez-Sanchez CE: Treatment of primary cultures of calf adrenal glomerulosa cells with adrenocorticotropin (ACTH) and phorbol esters: a comparative study of the effects on aldosterone production and ACTH signalling system. *Endocrinology.* 1990;**126**:2169-2176.
60. Crowley S.D, Gurley S.B, Oliverio M.I, Pazmino A.K, Griffiths R, Flannery P.J, Spurney R.F, Kim H.S, Smithies O, Le T.H et Coffman T.M. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the rennin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2005;**115**:1092-1099.
61. Danser A.H.J, Van Kats J.P, Admiraal P.J.J, Derkx F.H.M, Lamers J.M.J, Verdouw P.D, Saxena P.R et Schalekamp M.A.D.H. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension.* 1994;**24**:37-48.
62. Davies E et MacKenzie S.M. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2003;**30**:437-445.
63. Davis J.O. Review: what signals the kidney to release renin? *Circ. Res.* 1971;**28**:301-306.
64. Davis J.O, Hartroft P.M, Titus E.O, Carpenter C.C.J, Ayers C.R et Spiegel H.E. The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. *J. Clin. Invest.* 1962;**41**: 378-389.

65. Davis J.O, Howell D.S et Hyatt R.E. Sodium excretion in adrenalectomized dogs with chronic cardiac failure produced by pulmonary artery constriction. *Am. J. Physiol.* 1955;**183**:263-268.
66. Davisson R.L, Oliverio M.I, Coffman T.M et Sigmund C.D. Divergent functions of angiotensin II receptor isoforms in the brain. *J. Clin. Invest.* 2000;**106**:103-106.
67. Della Bruna R, Kurtz A et Schrickler K. Regulation of renin synthesis in the juxtaglomerular cells. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1996;**5**:16-19.
68. Dell'Italia L.J, Meng Q.C, Balcells E, Wei C.C, Palmer R, Hageman G.R, Durand J, Hankes G.H et Oparil S. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. *J.Clin. Invest.* 1997;**100**:253-258.
69. De Madron E. Physiopathogénie de l'insuffisance cardiaque. *Le Point Vétérinaire.* 2003;**238**:18-22.
70. Deschepper C.F, Mellon S.H, Cumin F, Baxter J.D et Ganong W.F. Analysis by immunocytochemistry and in situ hybridization of renin and its mRNA in kidney, testis, adrenal, and pituitary of the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986;**83**:7552-7556.
71. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F et Gabbiani G. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Cell. Biol.* 1993;**122**:103-111.
72. DiBona G.F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol).* 2000;**279**:1517-1524.
73. DiBona G.F, Jones S.Y et Brooks V.L. ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol).* 1995;**269**:1189-1196.
74. DiBona G.F et Sawin L.L. Losartan corrects abnormal frequency response of renal vasculature in congestive heart failure. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol).* 2003;**285**:H1857-H1863.
75. Doolan C.M et Harvey B.J. Modulation of cytosolic protein kinase C and calcium ion activity by steroid hormones in rat distal colon. *J. Biol. Chem.* 1996;**271**:8763-8767.
76. Dostal D.E. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function. *Regul. Pept.* 2000;**91**:1-11.
77. Duka I, Duka A, Kintsurashvili E, Johns C, Gavras I et Gavras H. Mechanisms mediating the vasoactive effects of the B1 receptors of bradykinin. *Hypertension.* 2003;**42**:1021-1025.
78. Dunn B.R, Ichikawa I, Pfeffer J.M, Troy J.L et Brenner B.M. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ. Res.* 1986;**59**:237-246.
79. Dupuis J. Endothelin receptor antagonists and their developing role in cardiovascular therapeutics. *Can. J. Cardiol.* 2000;**16**:903-909.
80. Dzau V.J, Colucci W.S, Hollenberg N.K. Relation of the renin- angiotensin- aldostérone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981;**63**:645-651.
81. Dzau V.J, Packer M, Lilly L.S, Swartz S.L, Hollenberg N.K et 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.
82. Edelman R et Hartroft P.M. Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent antibody technique. *Circ. Res.* 1961;**9**: 1069-1077.
83. Eghbali M, Tomek R, Sukhatme V.P, Woods C, Bhambi B. Differential effects of transforming growth factor- β 1 and phorbol myristate acetate on cardiac fibroblasts: regulation of fibrillar collagen mRNAs and expression of early transcription factors. *Circ. Res.* 1991;**69**:483-490.

84. Eisen C, Meyer C, Christ M, Theisen K et Wehling M. Novel membranes receptors for aldosterone in human lymphocytes: a 50 kDa protein on SDS-PAGE. *Cell. Mol. Biol.* 1994;**40**:351-358.
85. Erdös E.G. The angiotensin I converting enzyme. *Fed. Proc.* 1977;**36**:1760-1765.
86. Everett A.D, Tufro-McReddie A, Fisher A et Gomez R.A. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor- β_1 expression. *Hypertension.* 1994;**23**:587-592.
87. Ferguson A.V et Bains J.S. Actions of angiotensin in the subfornical organ and area postrema : implications for long term control of autonomic output. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996;**24**:96-101.
88. Ferrari A.U, Daffonchio A, Franzelli C et Mancina G. Potentiation of the baroreceptor-heart rate reflex by sympathectomy in conscious rats. *Hypertension.* 1991;**18**:230-235.
89. Ferrario C.M, Chappell M.C, Tallant E.A, Brosnihan K.B et Diz D.I. Counterregulators actions of angiotensin (1-7). *Hypertension.* 1997;**30**:535-541.
90. Field L.J, McGowan R.A, Dickinson D.P et Gross K.W. Tissue and gene specificity of mouse renin expression. *Hypertension.* 1984;**6**:597-603.
91. Fink G.D. Long-term sympatho-excitatory effect of angiotensin II: a mechanism of spontaneous and renovascular hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1997;**24**:91-95.
92. Fisher S.A, Absher M. Norepinephrine and angiotensin II stimulate secretion of TGF- β by neonatal rat cardiac fibroblasts in vivo. *Am. J. Physiol (Cell Physiol).* 1995;**268**:910-917.
93. Fox P.R, Sisson D et Moise N.S. Textbook of canine and feline cardiology. Philadelphie. Saunders. 1999.
94. Francis G.S, Goldsmith S.R, Levine T.B, Olivari M.T et Cohn J.N. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1984;**101**:370-377.
95. Franklin H.E. Mechanisms of disease. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999;**341**:577-585.
96. Freeman R.H, Davis J.O, Vitale S.J et Johnson J.A. Intrarenal role of angiotensin II. Homeostatic regulation of renal blood flow in the dog. *Circ. Res.* 1973;**32**:692-698.
97. Friis U.G, Jensen B.L, Aas J.K et Skott O. Direct demonstration of exocytosis and endocytosis in single mouse juxtaglomerular cells. *Circ. Res.* 1999;**84**:929-936.
98. Friis U.G, Jensen B.L, Sethi S, Andreasen D, Hansen P.B et Skott O. Control of renin secretion from rat juxtaglomerular cells by cAMP-specific phosphodiesterases. *Circ. Res.* 2002;**90**:996-1003.
99. Friis U.G, Jorgensen F, Andreasen D, Jensen B.L et Skott O. Molecular and functional identification of cyclic AMP-sensitive BK_{ca} potassium channels (zero variant) and L-type voltage-dependent calcium channels in single rat juxtaglomerular cells. *Circ. Res.* 2003;**93**:213-220.
100. Fuller A.J, Hauschild B.C, Gonzalez-Villalobos R, Awayda M.S, Imig J.D, Inscho E.W et Navar L.G. Calcium and chloride channel activation by angiotensin II-AT₁ receptors in preglomerular vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol (Renal Physiol).* 2005;**289**:F760-F767.
101. Funder J.W. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr. Rev.* 2005;**26**:313-321.
102. Galen F.X, Devaux C, Houot A.M, Menard J et Corvol P. Renin biosynthesis by human tumoral juxtaglomerular cells. *J. Clin. Invest.* 1984;**73**:1144-1155.
103. Gammelgaard I, Wamberg S et Bie P. Systemic effects of angiotensin III in conscious dogs during acute double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Acta. Physiol.(oxf).* 2006;**188**:129-138.

104. Gao L, Zhu Z, Zucker I.H et Wang W. Cardiac sympathetic afferent stimulation impairs baroreflex control of renal sympathetic nerve activity in rats. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 2004;**286**:1706-1711.
105. Gasc J.M, Monnot C, Clauser E et Corvol P. Co-expression of type 1 angiotensin II receptor (AT₁R) and renin mRNAs in juxtaglomerular cells of the rat kidney. *Endocrinology*. 1993;**132**:2723-2725.
106. Gekle M, Golenhofen N et Oberleithner H. The mineralocorticoid aldosterone activates a proton conductance in cultured kidney cells. *Am. J. Physiol (Cell Physiol)*. 1997;**273**:1673-1678.
107. Gekle M, Golenhofen N, Oberleithner H et Silbernagl S. Rapid activation of Na⁺/H⁺ exchange by aldosterone in renal epithelial cells requires Ca²⁺ and stimulation of a plasma membrane proton conductance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996;**93**:10500-10504.
108. Giannattasio C, Failla M, Stella M.L, Mangoni A.A, Carugo S, Pozzi M, Grassi G et Mancina G. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 1995;**76**:381-385.
109. Glick G. Importance of the carotid sinus baroreceptors in the regulation of myocardial performance. *J. Clin. Invest*. 1971;**50**:1116-1123.
110. Gomez R.A, Lynch K.R, Chevalier R.L, Wilfong N, Everett A, Carey R.M et Peach M.J. Renin and angiotensinogen gene expression in maturing rat kidney. *Am J. Physiol (Renal Physiol)*. 1988;**254**:582-587.
111. Gomez-Sanchez E.P. What is the role of the central nervous system in mineralocorticoid hypertension ? *Am. J. Hypertens*. 1991;**4**:374-381.
112. Gomez-Sanchez C.E, Zhou M.Y, Cozza E.N, Morita H, Foecking M.F et Gomez-Sanchez E.P. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology*. 1997;**138**:3369-3373.
113. Gottlieb S, Kukin M, Ahern D et coll. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1989;**13**:1534-1539.
114. Goy-Thollot I, Decosne-Junot C et Bonnet J.M. Influence of aging on adrenal responsiveness in a population of eleven healthy beagles. *Res. Vet. Sci*. 2006 ;**30** :1-6.
115. Granger J.P, Kassab S, Novak J, Reckelhoff J.F, Tucker B et Miller M.D. Role of nitric oxide in modulating renal function and arterial pressure during chronic aldosterone excess. *Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 1999;**45**:197-202.
116. Grassi G, Cattaneo B.M, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S et Mancina G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation*. 1997;**96**:1173-1179.
117. Grassi G, Giannattasio C, Failla M, Pesenti A, Peretti G, Marinoni E, Fraschini N, Vailati S et Mancina G. Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension*. 1995;**26**:348-354.
118. Gregory L.C et Reid I.A. Effect of renal denervation on the suppression of renin secretion by vasopressin in conscious dogs. *Am. J. Physiol(Renal Physiol)*. 1984;**247**:881-887.
119. Griendling K.K, Rittenhouse S.E, Brock T.A, Ekstein L.S, Gimbrone M.A et Alexander R.W. Sustained diacylglycerol formation from inositol phospholipids in angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem*. 1985;**261**:5901-5906.
120. Grima M, Ingert C, Michel B, Barthelmebs M et Imbs J.L. Renal tissue angiotensins during converting enzyme inhibition in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Hypertens*. 1997;**19**:671-685.
121. Guyton A.C. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;**252**:1813-1816.

122. Guyton A.C, Langston J.B et Navar G. Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. *Circ. Res.* 1964;**15**(suppl D):187.
123. Hackental E, Hackental R et Hilgenfeldt U. Isorenin, pseudorenin, cathepsin D and renin. A comparative enzymatic study of angiotensin-forming enzymes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1978;**522**:574-588.
124. Hackental E, Paul M, Ganten D et Taugner R. Morphology, physiology and molecular biology of renin secretion. *Physiol. Rev.* 1990;**70**:1067-1116.
125. Haddy F.J, Molnar J.I, Bordan C.W, Texter E.C. Comparison of direct effects of angiotensin and other vasoactive agents on small and large blood vessels in several vascular beds. *Circulation.* 1962;**25**:239-246.
126. Häggström J. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez le chien. *Waltham Focus.* 2002;**12**:4-14.
127. Häggström J, Hansson K, Karlberg B.E. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *Am. J. Vet. Res.* 1994;**55**:698-703.
128. Häggström J, Hansson K, Kvarn C, Karlberg B.E, Vuolteenaho O et Olsson K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the rennin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1997;**58**:77-82.
129. Hall J.E, Brands M.W et Henegar J.R. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;**10**(suppl. 12):S258-S265.
130. Hall J.E et Granger J.P. Renal hemodynamic actions of angiotensin II: interaction with tubuloglomerular feedback. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol.)*. 1983;**245**:166-173.
131. Hall J.E, Guyton A.C, Salgado H.C, McCaa R.E et Williamson Balfe J. Renal hemodynamics in acute and chronic angiotensin II hypertension. *Am. J. Physiol (Renal Physiol.)*. 1978; **235**:174-179.
132. Hannedouche T, page consultée le 20 mars 2007. Site nephroHUS. Eau: diagnostic des hyponatrémies, <http://www.nephrohus.org>.
133. Hannedouche T, page consultée le 20 mars 2007. Site nephroHUS. Sémiologie hémodynamique rénale. <http://www.nephrohus.org>.
134. Harrison-Bernard L.M, Monjure C.J et Bivona B.J. Efferent arterioles exclusively express the subtype AT1A angiotensin receptor : functional insights from genetic mouse models. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 2006;**290**:F1177-F1186.
135. Harrison-Bernard L.M, Navar L.G, Ho M.M, Vinson G.P et El-Dahr S.S. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am. J. Physiol.* 1997;**273**:F170-F177.
136. Hasking G.J, Esler M.D, Jennings G.L, Burton D, Johns J.A et Korner P.I. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* 1986;**73**:615-621.
137. Hecter O, Solomon M, Zaffaroni M et Pincus G. Transformation of cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones. *Arch Biochem Biophys.* 1953;**46**:201-214.
138. Hermann H et Cier J.F. Précis de physiologie. Volume 2. Paris. Masson & Cie. 1970.
139. Heyndrickx G.R, Boettcher D.H et Vatner S.F. Effects of angiotensin, vasopressin, and methoxamine on cardiac function and blood flow distribution in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 1976;**231**:1579-1587.
140. Higgins C.B, Vatner S.F, Franklin D et Braunwald E. Effects of experimentally produced heart failure on the peripheral vascular response to severe exercise in conscious dogs. *Circ. Res.* 1972;**31**:186-194.

141. Hilgers K.F, Veelken R, Müller D.N, Kohler H, Hartner A, Botkin S.R, Stumpf C, Schmieder R.E et Gomez R.A. Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation. *Hypertension*. 2001;**38**:243-248.
142. Hirmathongkam T, Dluhy R.G et Williams G.H: potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975;**41**:153-159.
143. Hirsch A.T, Dzau V.J et 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.
144. Höcherl K, Kammerl M.C, Schumacher K, Endemann D, Grobecker H.F et Kurtz A. Role of prostanoids in regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system by salt intake. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 2002;**283**:294-301.
145. Hollenberg N.K, Williams G.H, Burger B, Chenitz W, Hoosmand I et Adams D.F. Renal blood flow and its response to angiotensin II. An interaction between oral contraceptive agents, sodium intake, and the renin-angiotensin system in healthy young women. *Circ. Res.* 1976;**38**:35-40.
146. Hou J, Kato H, Cohen R.A, Chobanian A.V, Brecher P. Angiotensin II-induced cardiac fibrosis in the rat is increased by chronic inhibition of nitric oxide synthase. *J. Clin. Invest.* 1995; **96**:2469-2477.
147. Hsu C.H, Kurtz T.W et Slavicek J.M. Effect of exogenous angiotensin II on renal hemodynamics in the awake rat. Measurement of afferent arteriolar diameter by the microsphere method. *Circ. Res.* 1980;**46**:646-650.
148. Huang H, Baussant T, Reade R, Michel J.B et Corvol P. Measurement of angiotensin II concentration in rat plasma. Physiopathological applications. *Clin. Exp. Hypertens.* 1989;**11**:1535-1548.
149. Huang W, Sjöquist M, Skott O, Stricker E.M et Sved A.F. Oxytocin antagonist disrupts hypotension-evoked renin secretion and other responses in conscious rats. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 2001;**280**:760-765.
150. Huang D.Y, Vallon V, Zimmermann H, Koszalka P, Schrader J et Osswald H. Ecto-5'-nucleotidase (cd73)-dependent and -independent generation of adenosine participates in the mediation of tubuloglomerular feedback in vivo. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 2006;**291**:282-288.
151. Hunt M.K, Ramos S.P, Geary K.M, Norling L.L, Peach M.J, Gomez R.A et Carey R.M. Colocalization and release of angiotensin and renin in renal cortical cells. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1992;**263**:363-373.
152. Ikenouchi H, Barry W.H, Bridge J.H, Weinberg E.O, Apstein C.S et Lorell B.H. Effects of angiotensin II on intracellular Ca²⁺ and pH in isolated beating rabbit hearts and myocytes loaded with the indicator. *J. Physiol.* 1994;**15**:203-215.
153. Imig J.D, Cook A.D et Inscho E.W. Postglomerular vasoconstriction to angiotensin II and norepinephrine depends on intracellular calcium release. *Gen. Pharmacol.* 2000;**34**:409-415.
154. Ingert C, Grima M, Coquard C, Barthelmebs M et Imbs J.L. Effects of dietary salt changes on renal renin-angiotensin system in rats. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 2002;**283**:995-1002.
155. Inscho E.W, Mason M.J, Schroeder A.C, Deichmann P.C, Stiegler I.D et Imig J.D Agonist-induced calcium regulation in freshly isolated renal microvascular smooth muscle cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997;**8**:569-579.
156. Ishihata A et Endoh M. Species-related differences in inotropic effects of angiotensin II in mammalian ventricular muscle: receptors, subtypes and phosphoinositide hydrolysis. *Br. J.Pharmacol.* 1995;**114**:447-453.
157. Ito M, Oliverio M.I, Mannon P.J, Best C.F, Maeda N, Smithies O et Coffman T.M. Regulation of blood pressure by the type 1A angiotensin II receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995;**92**:3521-3525.

158. Jaeger P, Cohen-Solal A, Dahan M, Juliard J.M, Charlier P et Gourgon R. Modifications neuro-endocrines au cours de l'insuffisance cardiaque chronique. *Arch. Mal. Cœur. Vaiss.* 1988;**81**:157-162.
159. Jazayeri A et Meyer W.J. Mineralocorticoid-induced increase in beta-adrenergic receptors of cultured rat arterial smooth muscle cells. *J. Steroid. Biochem.* 1989;**33**:987-991.
160. Johnson K.D, Henry C.J, McCaw D.L, Turnquist S.E, Stoll M.R, Kiupel M et Bondy P.J. Primary hyperaldosteronisme in a dog with concurrent lymphoma. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2006;**53**:467-470.
161. Kanaide H, Ichiki T, Nishimura J et Hirano K. Cellular mechanism of vasoconstriction induced by angiotensin II. *Circ. Res.* 2003;**93**:1015-1017.
162. Kanamori T, Wada A, Tsutamoto T et Kinoshita M. Possible regulation of renin release by ANP in dogs with heart failure. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol).* 1995;**268**:2281-2287.
163. Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tominaga T, Sato A et Saruta T. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 1991;**9**:17-22.
164. Katwa L.C, Campbell S.E, Tyagi S.C, Lee S.J, Cicilia G.T et Weber K.T. Cultured myofibroblasts generate angiotensin peptides de novo. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997;**29**:1375-1386.
165. Kawano Hiroaki, Do Y.S, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law R.E et Hsueh W.A. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation.* 2000;**101**:1130-1137.
166. Kim S, Hosoi M, Kikuchi N et Yamamoto K. Amino-terminal amino acid sequence and heterogeneity in glycosylation of rat renal renin. *J. Biol. Chem.* 1991;**266**:7044-7050.
167. Kim J.K, Summer S.N, Dürr J et Schrier R.W. Enzymatic and binding effects of atrial natriuretic factor in glomeruli and nephrons. *Kidney. Int.* 1989;**35**:799-805.
168. Kitagawa H, Wakamiya H, Kitoh K, Kuwahara Y, Ohba Y, Isaji M, Iwasaki T, Nakano M et Sasaki Y. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *J. Vet. Med. Sci.* 1997;**59**:513-520.
169. Kittleson M.D et Kienle R.D. Small animal cardiovascular medicine. Mosby. Saint Louis. 1998.
170. Kjolby M.J, Kompanowska-Jeziarska E, Wamberg S et Bie P. Effects of sodium intake on plasma potassium and renin angiotensin aldosterone system in conscious dogs. *Acta. Physiol. Scand.* 2005;**184**:225-234.
171. Klug D, Robert V et Swynghedauw B. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and the biologic limits of myocardial adaptation. *Am. J. Cardiol.* 1993;**71**:A46-A54.
172. Knowlen G.G, Kittleson M.D, Nachreiner R.Fet Eyster G.E. Comparison of plasma aldosterone concentration among clinical status groups of dogs with chronic heart failure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1983;**183**:991-996.
173. Kobori H, Harrison-Bernard L.M et Navar L.G. Enhancement of angiotensinogen expression in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension.* 2001;**37**:1329-1335.
174. Koch J, Pedersen H.D, Jensen A.L, Flagstad A et Poulsen K. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and symptomatic dilated cardiomyopathy. *Res. Vet. Sci.* 1995;**59**:172-175.
175. Kohan D.E. Endothelin production by human inner medullary collecting duct cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993;**3**:1719-1721.
176. Kurtz A et Wagner C. Regulation of renin secretion by angiotensin II-AT1 receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;**10** (suppl 11):S162-S168.

177. Kwart C, Haggstrom J, Pedersen H.D et coll. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral valve regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 2002;**16**:80-88.
178. Lacasse J.M, Ballak C, Mercure J, Gutkowska C, Capeau S, Foote J et coll. Immunocytochemical localization of renin in juxtaglomerular cells. *J. Histochem. Cytochem.* 1985;**33**:323-32.
179. Lage S.G, Kopel L, Medeiros C.C.J, Carvalho R.T et Creager M.A. Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol).* 2002;**283**:1424-1429.
180. Lai E.Y, Patzak A, Steege A, Mrowka R, Brown R, Spielmann N, Persson P.B, Fredholm B.B et Persson A.E. Contribution of adenosine receptors in the control of arteriolar tone and adenosine-angiotensin II interaction. *Kidney Int.* 2006;**70**:690-698.
181. Lara L, Cavalcante F, Axelband F, De Souza A.M, Lopes A.G et Caruso-Neves C. Involvement of the $G_{i/o}$ /cGMP/PKG pathway in the AT_2 -mediated inhibition of outer cortex proximal tubule Na^+ -ATPase by Ang-(1-7). *Biochem. J.* 2006;**395**:183-190.
182. Lassegue B, Alexander R.W, Clark M, Akers M et Griendling K.K. Phosphatidylcholine is a major source of phosphatidic acid and diacylglycerol in angiotensin II-stimulated vascular smooth-muscle cells. *Biochem. J.* 1993;**292**:509-517.
183. Lavoie J.L, Cassell M.D, Gross K.W et Sigmund C.D. Localization of renin expressing cells in the brain, by use of a REN-eGFP transgenic model. *Physiol. Genomics.* 2004;**16**:240-246.
184. Lavoie J.L, Liu X, Bianco R.A, Beltz T.G, Johnson A.K et Sigmund C.D. Evidence supporting a functional role for intracellular renin in the brain. *Hypertension.* 2006;**47**:461-466.
185. Lee A.A, Dillmann W.H, Mc Culloch A.D et Villarreal F.J. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J.Mol.Cell.Cardiol.* 1995;**27**:2347-2357.
186. Lee W.H et Packer M. Prognostic significance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic failure. *Circulation.* 1986;**73**:257-267.
187. Leichtle A, Rauch U, Albinus M, Benöhr P, Kalbacher H, Mack A.F, Veh R.W, Quast U et Russ U. Electrophysiological and molecular characterization of the inward rectifier in juxtaglomerular cells from rat kidney. *J. Physiol.* 2004;**560**:365-376.
188. Lentz K.E, Skeggs L.T, Woods K.R, Kahn J.R et Shumway N.P. The amino acid composition of hypertensin II and its biological relationship to hypertensin I. *J. Exp. Med.* 1956;**1035**:183-191.
189. Leslie K.O, Taatjes D.J, Schwarz J, VonTurkovich M et Low R.B. Cardiac myofibroblasts express alpha smooth muscle actin during right ventricular pressure overload in the rabbit. *Am. J. Pathol.* 1991;**139**:207-216.
190. Levens N.R, Peach M.J et Carey R.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. *Circ. Res.* 1981;**48**:157-167.
191. Levin E, Gardner D.J et Samson W.K. Mechanisms of disease: natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998;**339**:321-329.
192. Leyssac P.P, Holstein-Rathlou N.H et Skott O. Renal blood flow, early distal sodium, and plasma renin concentrations during osmotic diuresis. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol).* 2000;**279**:1268-1276.
193. Li Y.C, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Shu Q.L et Cao L-P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002;**110**:229-238.
194. Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M et Van Zwieten P.A. Direct positive chronotropic effects of angiotensin II and angiotensin III in pithed rats and in rat isolated atria. *Br. J. Pharmacol.* 1996;**118**:1653-1658.

195. Lieberman S et Lin Y.Y. Reflections on sterol sidechain cleavage process catalyzed by cytochrome P450(cc). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001;**78**:1-14.
196. Lijnen P et Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000;**32**:865-879.
197. Lin H, Sangmal M, Smith M.J et Young D.B. Effect of endothelin-1 on glomerular hydraulic pressure and renin release in dogs. *Hypertension.* 1993;**21**:845-851.
198. Lindpaintner K, Lu W, Nierdermajer N, Schieffer B, Just H, Ganten D et Drexler H. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling of the rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1993;**25**:133-143.
199. Llorens-Cortes C, Greenberg B, Huang H et Corvol P. Tissular expression and regulation of type I angiotensin II receptor subtypes by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Hypertension.* 1994;**24**:538-548.
200. Lohmeier T.E, Cowley A.W, Declue J.W et Guyton A.C. Failure of chronic aldosterone infusion to increase arterial pressure in dogs with angiotensin-induced hypertension. *Circ Res.* 1978;**43**:381-390.
201. Lohmeier T.E, Mizelle H.L, Reinhart G.A et Montani J.P. Influence of angiotensin on the early progression of heart failure. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol).* 2000;**278**:74-86.
202. Lohmeier T.E et Yang H.M. Preservation of renal function by angiotensin during chronic adrenergic stimulation. *Hypertension.* 1991;**17**:278-287.
203. Lombès M, Oblin M.E, Gasc J.M; Baulieu E.E, Farman N et Bonvalet J.P. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ.Res.* 1992;**71**:503-510.
204. Lui F.Y, Cogan M.G. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J. Clin. Invest.* 1989;**84**:83-91.
205. Ma R, Schultz H.D et Wang W. Chronic central infusion of ANG II potentiates cardiac sympathetic afferent reflex in dogs. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol).* 1999;**277**:15-22.
206. Ma R, Zucker I.H et Wang W. Central gain of the cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with heart failure. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol).* 1997;**273**:2664-2671.
207. Maack T, Marion D.N, Camargo M.J.F, Kleinert H.D, Larah J.H, Vaughn E.D et Atlas S.A. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.* 1984;**77**:1069-1075.
208. Mann J.F, Yi Q.L, Sleight P, Dagenais G.R, Gerstein H.C, Lonn E.M et Bosch J. Serum potassium, cardiovascular risk, and effects of an ACE inhibitor: results of the hope study. *Clin. Nephrol.* 2005;**63**:181-187.
209. Martin M.W.S. Treatment of congestive heart failure- a neuroendocrine disorder. *J. Small Anim. Pract.* 2003;**44**:154-160.
210. Martin M.M, White C.R, Li H, Miller P.J et Elton T.S. A functional comparison of the rat type-1 angiotensin II receptors (AT1AR and AT1BR). *Regul. Pept.* 1995;**60**:135-147.
211. Matsuoka T et Ichikawa. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu. Rev. Physiol.* 1997;**59**:395-412.
212. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ. Res.* 1998;**83**:1182-1191.

213. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Isono T et Kinoshita M. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation*. 2003;**107**:2555-2558.
214. McCaa R.E, McCaa C.S, Read D.G, Bower J.D and Guyton A.C: Increased plasma aldosterone concentration in response to hemodialysis in nephrectomized man. *Circ Res*. 1972;**31**:473-480.
215. MC Connell J et Davies E: The new biology of aldosterone. *J. Endocrinol*. 2005;**186**:1-20.
216. Merrill D.C, Ebert T.J, Skelton M et Cowley A.W. Effect of plasma sodium on aldosterone secretion during angiotensin II stimulation in normal humans. *Hypertension*. 1989;**14**:164-169.
217. Mircoli L, Fedele L, Benetti M, Battista Bolla G, Radaelli A, Perlini S et Ferrari A.U Preservation of the baroreceptor heart rate reflex by chemical sympathectomy in experimental heart failure. *Circulation*. 2002;**106**:866-872.
218. Miyasaki M, Takai S, Jin D et Muramatsu M. Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell chymase and the effects of chymase inhibition in animal models. *Pharmacol. Ther*. 2006;**112**:668-676.
219. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, Harada E, Nakayama M, Nakamura S, Ito T, Shimasaki Y, Saito Y et Nakao K. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*. 2001;**103**:72-77.
220. Modesti P.A, Polidori G, Bertolozzi I, Vanni S et Cecioni I. Impairment of cardiopulmonary receptor sensitivity in the early phase of heart failure. *Heart*. 2004;**90**:30-36.
221. Moorman J.R, Kirsch G.E, Lacerda A.E et Brown A.M. Angiotensin II modulates cardiac Na⁺ channels in neonatal rat. *Circ. Res*. 1989; **65**:1804-1809.
222. Muller D.N et Luft F.C. The renin-angiotensin system in the vessel wall. *Basic Res. Cardiol*. 1998;**93**(suppl 2):7-14.
223. Murakami H, Liu J.L et Zucker I.H. Angiotensin II blockade enhances baroreflex control of sympathetic outflow in heart failure. *Hypertension*. 1997;**29**:564-569.
224. Naftilan A.J, Zuo W.M, Ingelfinger J, Ryan T.J, Pratt R.E et Dzau V.J. Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall. *J. Clin. Invest*. 1991;**87**:1300-1311.
225. Nafz B, Berthold H, Ehmke H, Hackenthal E, Kirchleim H.R et Persson P.B. Flow versus pressure in the control of renin release in conscious dogs. *Am. J. Physiol (Renal physiol)*. 1997;**273**:200-205.
226. Naray-Fejes-Toth A, Helms M.N, Stokes J.B et Fejes-Toth G. Regulation of sodium transport in mammalian collecting duct cells by aldosterone-induced kinase, SGK1: structure/function studies. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2004;**217**:197-202.
227. Nelson R.W et Guillermo Couto C. Small animal internal medicine. 3ème édition. Saint Louis. Mosby. 2003.
228. Neumann T et Heusch G. Myocardial skeletal muscle, and renal blood flow during exercise in conscious dogs with heart failure. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 1997;**273**:2452-2457.
229. Neves F.A.R, Duncan K.G et Baxter J.D. Cathepsin B is a prorenin processing enzyme. *Hypertension*. 1996;**27**:514-517.
230. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int*. 2006;**69**:1503-1506.
231. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T et Sraer J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest*. 2002;**109**:1417-1427.

232. Nicholls M.G, Tree M, Brown J.J, Douglas B.H, Fraser R, Hay G.D, Lever A.F, Morton J.J et Robertson J.I: Angiotensin II/ Aldosterone dose-response curves in the dog: effect of changes in sodium balance. *Endocrinology*. 1978;**102**:485-493.
233. Nicoletti A, Michel J.B. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovasc. Res*. 1999;**41**:532-543.
234. Nishikimi T, Maeda N et Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc. Res*. 2006;**69**:318-328.
235. Nishiyama A, Seth D.M et Naver L.G. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensin I and II in anesthetized rats. *Hypertension*. 2002;**39**:129-134.
236. Oberling C et Hatt P.Y. Etude de l'appareil juxtaglomérulaire du rat au microscope électronique. *Ann. Anat. Pathol (Paris)*. 1960; **5**:441-474.
237. Oelkers W, Kleiner S et Bähr V. Effects of incremental infusions of atrial natriuretic factor on aldosterone, renin, and blood pressure in humans. *Hypertension*. 1988;**12**:462-467.
238. Oparil S, Haber E. The renin-angiotensin system. *N. Engl. J. Med*. 1974;**291**:389-446.
239. Oren R.M. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 2005;**95**:2B-7B.
240. Ornt D.B, Radke K.J et Scandling J.D. Effect of aldosterone on renal potassium conservation in the rat. *Am. J. Physiol (Endocrinol. Metab)*. 1996;**270**:1003-1008.
241. Oshiro M.E, Shimuta S.I, Paiva T.B et Paiva A.C. Evidence for a regulatory site in the angiotensin II receptor of smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol*. 1989;**166** :411-417.
242. Oudart N. The renin-angiotensin system: current data. *Ann. Pharm. Fr*. 2005;**63**:144-153.
243. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation*. 1988;**77**:721-730.
244. Pan L, Black T.A, Shi Q, Jones C.A, Petrovic N, Loudon J, Kane C, Sigmund C.D et Gross K.W. Critical roles of a cyclic AMP responsive element and an E-box in regulation of mouse renin gene expression. *J. Biol. Chem*. 2001;**276**:45530-45538.
245. Pan L, Xie Y, Black T.A, Jones C.A, Pruitt S.C et Gross K.W. An Abd-B class HOX.PBX recognition sequence is required for expression from the mouse ren-1^c gene. *J. Biol. Chem*. 2001;**276**:32489-32494.
246. Pan Y.J et Young D.B. Experimental aldosterone hypertension. *Hypertension*. 1982;**4**:279-287.
247. Papas S, Smith P et Ferguson A.V. Electrophysiological evidence that systemic angiotensin influences rat area postrema neurons. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 1990;**258**:70-76.
248. Pedersen H.D, Koch J, Poulsen K, Jensen A.L et Flagstad A. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *J. Vet. Intern. Med*. 1995;**9**:328-331.
249. Pedersen H, Olsen L, Mow T. Neuroendocrine changes in Dachshunds with mitral valve prolapse examined under different study conditions. *Research in Veterinary Science*. 1999;**66**:11-17.
250. Persson P.B. Renin: origin, secretion and synthesis. *J. Physiol*. 2003;**552**:667-671.
251. Persson P.B, Skalweit A, Mrowka R et Thiele B-J. Control of renin synthesis. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 2003;**285**:491-497.
252. Peters J et Clausmeyer S. Intracellular sorting of renin: cell type specific differences and their consequences. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2002;**34**:1561-1568.

253. Peters J, Obermüller N, Woyth A, Peters B, Maser-Gluth C, Kränzlin B et Gretz N. Losartan and angiotensin II inhibit aldosterone production in anephric rats via different actions on the intraadrenal renin-angiotensin system. *Endocrinology*. 1999;**140**:675-682.
254. Peti-Peterdi J et Bell P.D. Regulation of macula densa Na:H exchange by angiotensin II. *Kidney Int*. 1998;**54**:2021-2028.
255. Peti-Peterdi J, Warnock D.G et Bell D. Angiotensin II directly stimulates EnaC activity in the cortical collecting duct via AT₁ receptors. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002;**13**:1131-1135.
256. Pieruzzi F, Abassi Z.A et Keiser H.R. Expression of renin-angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats with experimental heart failure. *Circulation*. 1995;**92**:3105-3112.
257. Pitcock J, Hartroft P.M et Newmark L.N. Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular cell granulation. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med*. 1959;**100**:868-869.
258. Pratt R.E, Ouellette A.J, Dzau V.J. Biosynthesis of renin: Multiplicity of active and intermediate forms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983; **80**: 6809-6813.
259. Punzengruber C, Stanek B, Sinzinger H et Silberbauer K. Bicyclo prostaglandin E2 metabolite in congestive heart failure and relation to vasoconstrictor neurohumoral principles. *Am. J. Cardiol*. 1986;**57**:619-623.
260. Pupilli C, Lasagni L, Romagnani P, Bellini F, Mannelli M, Misciglia N, Mavilia C, Vellei U, Villari D et Serio M. Angiotensin II stimulates the synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999;**10**:245-255.
261. Rapaport R.M.O. Cyclic guanosine monophosphate inhibition of contraction may be mediated through inhibition of phosphatidylinositol hydrolysis in rat aorta. *Circ. Res*. 1986;**58**:407-410.
262. Ratajska A, Campbell S.E, Sun Y et Weber K.T. Angiotensin II associated cardiac myocyte necrosis: role of adrenal catecholamines. *Cardiovasc. Res*. 1994;**28**:684-690.
263. Reid I. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation blood pressure. *Am. J. Physiol (Endocrinol. Metab)*.1992;**262**:763-778.
264. Reinhardt H.W, Seeliger E, Lohmann K, Corea M et Boemke W. Changes of blood pressure, sodium excretion and sodium balance due to variations on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Auton. Nerv. Syst*. 1996;**57**:184-187.
265. Richards A.M, Nicholls M.G, Espiner E.A, Ikram H, Cullens M et Hinton D. Diurnal patterns of blood pressure, heart rate and vasoactive hormones in normal man. *Clin. Exp. Hypertens. A*. 1986;**8**:153-166.
266. Riegger G.A.J, Liebau G, Holzschuh M, Witkowski D, Steilner H et Kochsiek K. Role of the renin-angiotensin system in the development of congestive heart failure in the dog assessed by chronic converting-enzyme blockade. *Am. J. Cardiol*. 1984;**53**:614-622.
267. Riordan J.F. Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome. Biol*. 2003;**4**:225.
268. Robert V, Van Thiem N, Cheav S.L, Mouas C, Swynghedauw B et Delcayre C. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension*. 1994;**24**:30-36.
269. Rogerson F.M, Brennan F.E et Fuller P.J. Mineralocorticoid receptor binding, structure and function. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2004;**217**:203-212.
270. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon H.F, Zhao L, Callaway C.W, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros D.A et Lalouel J-M. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension*. 1999;**34**:1265-1274.

271. Roy B.J, Pitts V.H et Townsley M.I. Pulmonary vascular response to angiotensin II in canine pacing-induced heart failure. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 1996;**271**:222-227.
272. Ruan X et Arendshorst W.J. Calcium entry and mobilization signaling pathways in ANG II-induced vasoconstriction in vivo. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1996;**270**:398-405.
273. Ruan X, Oliverio M.I, Coffman T.M et Arendshorst W.J. Renal vascular reactivity in mice: AngII-induced vasoconstriction in AT_{1A} receptor null mice. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999;**10**:2620-2630.
274. Ruan X, Wagner C, Chatziantoniou C, Kurtz A et Arendshorst W.J. Regulation of angiotensin II receptor AT₁ subtypes in renal afferent arterioles during chronic changes in sodium diet. *J. Clin. Invest*. 1997;**99**:1072-1081.
275. Ruckebusch Y, Phaneuf L.P et Dunlop R. Physiology of small and large animals. Philadelphia. Decker. 1991.
276. Sabbah H.N, Sharov V, Lesch M et Goldstein S. Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis. *Mol. Cell. Biochem*. 1995;**147**:29-34.
277. Saccomani G.F, Mitchell K.D et Navar L.G. Angiotensin II stimulation of Na⁺-H⁺ exchange in proximal tubule cells. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1990;**258**:1188-1195.
278. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT₁ receptor subtype. *Circ. Res*. 1993;**73**:413-423.
279. Saigusa T, Iriki M et Arita J. Brain angiotensin II tonically modulates sympathetic baroreflex in rabbit ventrolateral medulla. *Am. J. Physiol. (Heart. Circ. Physiol)*. 1996;**271**:1015-1021.
280. Sappino A.P, Schürch W et Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. *Lab. Invest*. 1990;**63**:144-161.
281. Saris J.J, Derkx F.H, De Bruin R.J, Dekkers D.H, Lamers J.M, Saxena P.R, Schalekamp M.A et Jan Danser A.H. High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 2001;**280**:H1706-H1715.
282. Saris J.J, Hoen P.A, Garrelds I.M, Dekkers D.H, Den Dunnen J.T, Lamers J.M et Jan Danser A.H. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension*. 2006;**48**:564-571.
283. Sayago C.M et Beierwaltes W.H. Nitric oxide synthase and cGMP-mediated stimulation of renin secretion. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 2001;**281**:1146-1151.
284. Schiffrin E.L, Franks D.J et Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 1985;**63**:1522-1527.
285. Schlumberger W, Thie M, Rauterberg J et Robenek H. Collagen synthesis in cultured aortic smooth muscle cells. Modulation by collagen lattice culture, transforming growth factor- β_1 , and epidermal growth factor. *Arterioscler. Thromb*. 1991;**11**:1660-1666.
286. Schnermann J, Wright F.S, Davis J.M, Stackelberg W et Gill G. Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback. *Pflugers Arch*. 1970;**318**:147-175.
287. Scholz H, Hamann M, Gotz K.H et Kurtz A. Role of calcium ions in the pressure control of renin secretion from the kidneys. *Pflugers Arch*. 1994;**428**:173-178.
288. Scholz H, Vogel U et Kurtz A. Interrelation between baroreceptor and macula densa mechanisms in the control of renin secretion. *J. Physiol*. 1993;**469**:511-524.

289. Schrier R.W. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am. J. Med.* 2006;**119**:S47-S53.
290. Sealey J.E et Rubattu S. Prorenin and renin as separate mediators of tissue and circulating systems. *Am. J. Hypertens.* 1989;**2**:358-366.
291. Seeliger E, Lohmann K, Nafz B, Person P.B et Reinhardt H.W. Pressure-dependent renin release: effects of sodium intake and changes of total body sodium. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol).* 1999;**277**:548-555.
292. Seeliger E, Safak E, Persson P.B et Reinhardt H.W. Contribution of pressure natriuresis to control of total body sodium: balance studies in freely moving dogs. *J. Physiol.* 2001;**573**:941-947.
293. Shanmugam S et Sandberg K. Ontogeny of angiotensin II receptors. *Cell. Biol. Int.* 1996;**20**:169-176.
294. Shao Q, Saward L, Zahradka P et Dhalla N.S. Ca²⁺ mobilization in adult rat cardiomyocytes by angiotensin type 1 and 2 receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1998;**55**:1413-1418.
295. Sharov V.G, Sabbah H.N, Ali A.S, Shimoyama H, Lesch M et Goldstein S. Abnormalities of cardiocytes in regions bordering fibrous scars of dogs with heart failure. *Int.J.Cardiol.* 1997;**60**:273-279.
296. Shoemaker J.K, Naylor H.L, Hogeman C.S et Sinoway L.I. Blood flow dynamics in heart failure. *Circulation.* 1999;**99**:3002-3008.
297. Sibony M, Gasc J.M, Soubrier F, Alhenc-Gelas F et Corvol P. Gene expression and tissue localization of the two isoforms of angiotensin I converting enzyme. *Hypertension.* 1993;**21**:827-835.
298. Sica D.A Hyponatremia and heart failure-pathophysiology and implications. *Congest. Heart.Fail.* 2005;**11**:274-277.
299. Sigusch H.H, Campbell S.E et Weber K.T. Angiotensin II-induced myocardial fibrosis in rats: role of nitric oxide, prostaglandins and bradikinin. *Cardiovasc. Res.* 1996;**31**:546-554.
300. Silvestre J.S, Heymes C, Oubenaissa A et coll. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction : effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation.* 1999;**99**:2694-2701.
301. Sinn P.L et Sigmund C.D. Identification of three human renin mRNA isoforms resulting from alternative tissue-specific transcriptional initiation. *Physiol. Genomics.* 2000;**3**:25-31.
302. Siragy H.M, Inagami T, Ichiki T et Carey R.M. Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT₂) angiotensin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;**96**:6506-6510.
303. Skott O et Briggs JP. Direct demonstration of macula densa-mediated renin secretion. *Science.* 1987;**237**:1618-1620.
304. Song K, Allen A.M, Paxinos G et Mendelsohn F.A. Mapping of angiotensin II receptor subtype heterogeneity in rat brain. *J. Comp. Neurol.* 1992;**316**:467-484.
305. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G et al. Two putative active centers in human angiotensin-I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988;**85**:9386-9390.
306. Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F et Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I-converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J. Hypertens.* 1993;**11**:599-604.
307. Spat A. Glomerulosa cell-a unique sensor of extracellular K⁺ concentration. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004;**217**:23-36.

308. Spat A et Hunyady L. Control of aldosterone secretion : a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol. Rev.* 2004;**84**:489-539.*
309. Sraer J.D, Kanfer A, Rondeau E et Lacave R. Role of the renin-angiotensin system in the regulation of glomerular filtration. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989;**14**(suppl 4):S21-S25.
310. Stocco D.M. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu. Rev. Physiol.* 2001;**63**:193-213.
311. Stockand J.D. New ideas about aldosterone signaling in epithelia. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 2002;**282**:559-576.
312. Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov V.G, Todor A, Tanhehco E.J, Rudolph A.E, McMahon E.G, Goldstein S et Sabbah H.N. Effects of long term monotherapy with eplerone, a novel aldosterone blocker on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation.* 2002;**106**:2967-2972.
313. Swales J.D, Abramovici A, Beck F, Bing R.F, Loudon M et Thurston H. Arterial wall renin. *J. Hypertens.* 1983;**1**(suppl 1):I17-I22.
314. Swenson M.J, Reece W.O et Dukes H.H. Dukes'physiology of domestic animals. Ithaca. Comstock publishing associates. 11ème édition. 1993.
315. Taddei S, Virdis A, Mattei P et Salvetti A. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension.* 1993;**21**:929-933.
316. Tanaka J, Saito H et Kaba H. Subfornical organ and hypothalamic paraventricular nucleus connections with median preoptic nucleus neurons : an electrophysiological study in the rat. *Exp. Brain. Res.* 1987;**68**:579-585.
317. Taugner R, Murakami K et Kim S.G. *Histochemistry.* 1986;**85**:107-109.
318. Thomas W.G, Greenland K.J, Shinkel T.A et Sernia C. Angiotensinogen is secreted by pure rat neuronal cell cultures. *Brain Res.* 1992;**588**:191-200.
319. Thomas J.A et Marks B.H. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1978;**41**:233-243.
320. Tidholm A, Häggström J et Hansson K. Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2001;**62**:961-967.
321. Timmermans P.B et collaborateurs. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.* 1993;**45**:205-251.
322. Todorov V, Müller M, Schweda F et Kurtz A. Tumor necrosis factor- α inhibits renin gene expression. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 2002;**283**:1046-1051.
323. Touyz R.M et Schiffrin E.L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol. Rev.* 2000;**52**:639-672.
324. Uhrenholt T.R, Schjerning J, Hansen P.B, Norregaard R, Jensen B.L, Sorensen G.L et Skott O. Rapid inhibition of vasoconstriction in renal afferent arterioles by aldosterone. *Circ. Res.* 2003;**93**:1258-1266.
325. Ushio-Fukai M, Yamamoto H, Toyofuku K, Nishimura J, Hirano K et Kanaide H. Changes in the cytosolic Ca^{2+} concentration and Ca^{2+} -sensitivity of the contractile apparatus during angiotensin II-induced desensitization in the rabbit femoral artery. *Br. J. Pharmacol.* 2000;**129**:425-436.

326. Van Kesteren C.A.M, Jan Danser A.H, Derkx F.H.M, Dekkers D.H.W, Lamers J.M.J, Saxena P.R et Schalekamp M.A.D.H. Mannose 6-phosphate receptor-mediated internalization and activation of prorenin by cardiac cells. *Hypertension*. 1997;**30**:1389-1396.
327. Vatner D.E, Vatner S.F, Fujii A.M et Homcy C.J. Loss of high affinity cardiac beta adrenergic receptors in dogs with heart failure. *J. Clin. Invest.* 1985;**76**:2259-2264.
328. Venema R.C, Ju H, Venema V.J, Schieffer B, Harp J.B, Ling B.N, Eaton D.C et Marrero M.B. Angiotensin II-induced association of phospholipase C gamma 1 with the G-protein-coupled AT1 receptor. *J. Biol. Chem.* 1998;**273**:7703-7708.
329. Vilarreal F.J, Kim N.N, Ungab G.D, Printz M.P, Dillmann W.H. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation*. 1993;**88**:2849-2861.
330. Von Lutterotti N, Catanzaro D.F, Sealey J.E et Laragh J.H. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. *Circulation*. 1994;**89**:458-470.
331. Wagner C, Hinder M, Krämer B.K et Kurtz A. Role of renal nerves in the stimulation of the renin system by reduced renal arterial pressure. *Hypertension*. 1999;**34**:1101-1105.
332. Wagner J, Jan Danser A.H, Derkx F.H, De Jong T.V, Paul M, Mullins J.J, Schalekamp M.A et Ganten D. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br. J. Ophthalmol.* 1996;**80**:159-163.
333. Wamberg C, Plovsing R.R, Sandgaard N.C.F et Bie P. Effects of different angiotensins during acute, double blockade of the renin system in conscious dogs. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 2003;**285**:971-980.
334. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension*. 1994;**24**:571-575.
335. Wang H, Garvin J.L et Carretero O.A. Angiotensin II enhances tubuloglomerular feedback via luminal AT1 receptors on the macula densa. *Kidney. Int.* 2001;**60**:1851-1857.
336. Wang T et Giebisch G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am. J. Physiol.(Renal Physiol)*. 1996;**271**:143-149.
337. Wang W, McClain J.M et Zucker I.H. Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension*. 1992;**19**:270-277.
338. Wang W, Schultz H.D et Ma R. Cardiac sympathetic afferent sensitivity is enhanced in heart failure. *Am J. Physiol (Heart Circ. Physiol.)*. 1999;**277**:812-817.
339. Wang Y, Yamaguchi T, Franco-Saenz R et Mulrow P.J. Regulation of renin gene expression in rat adrenal zona glomerulosa cells. *Hypertension*. 1992;**20**:776-781.
340. Wang H.J, Zhang F, Zhang Y, Gao X.Y, Wang W et Zhu G.Q. AT₁ receptor in paraventricular nucleus mediates the enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure. *Auton. Neurosci.* 2005;**121**:56-63.
341. Wang W et Zucker I.H. Cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with congestive heart failure. *Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 1996;**271**:751-756.
342. Watkins L, Burton J.A, Haber E, Cant J.R, Smith F.W et Barger C. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 1976 ;**57**:1606-1617.
343. Weber K.T. Hormones and fibrosis: a case for lost reciprocal regulation. *NIPS*. 1994;**9**:123-128.

344. Weber K.T et Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation*. 1991;**83**:1849-1865.
345. Weber K.T, Brilla C.G et Campbell S.E. Regulatory mechanisms of myocardial hypertrophy and fibrosis: results of in vivo studies. *Cardiology*. 1992;**81**:266-273.
346. Weber K.T, Kinasewitz G.T, Janicki J.S et Fishman A.P. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;**65**:1213-1223.
347. Weber K.T, Pick R, Silver M.A, Moe G.W, Janicki J.S, Zucker I.H et Armstrong P.W. Fibrillar collagen and remodeling of dilated canine left ventricle. *Circulation*. 1990;**82**:1387-1401.
348. Wei C.C, Meng Q.C, Palmer R, Hageman G.R, Durand J, Bradley W.E, Farrell D.M, Hanks G.H, Oparil S et Dell'Italia L.J. Evidence for angiotensin-converting enzyme and chymase-mediated angiotensin II formation in the interstitial fluid space of the dog heart in vivo. *Circulation*. 1999;**99**:2583-2589.
349. Willenbrock R, Stauss H, Scheuermann M, Osterziel K.J, Unger T et Dietz R. Effect of chronic volume overload on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol)*. 1997;**273**:2580-2585.
350. Wong P.C, Hart S.D et Timmermans P.B. Effect of angiotensin II antagonism on canine renal sympathetic nerve function. *Hypertension*. 1991;**17**:1127-1134.
351. Wulff P, Vallon V, Huang D.Y, Volkl H, Yu F, Richter K, Jansen M, Schlunz M, Klingel K, Loffing J et coll. Impaired renal Na(+) retention in the sgk1-knockout mouse. *J. Clin. Invest*. 2002;**110**:1263-1268.
352. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K et Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;**332**:411-415.
353. Yano K, Hirata M, Matsumoto Y, Hano O, Mori M, Ahmed R, Mitsuoka T et Hashiba K. Effects of chronic hypokalemia on ventricular vulnerability during acute myocardial ischemia in the dog. *Jpn. Heart. J*. 1989;**30**:205-217.
354. Yoshida A, Nishikawa T, Tamura Y et Yoshida S. ACTH-induced inhibition of the action of angiotensin II in bovine zona glomerulosa cells. A modulatory effect of cyclic AMP on the angiotensin II receptor. *J. Biol. Chem*. 1991;**266**:4288-4294.
355. Young D.B: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1988;**255**:811-822.
356. Young D.B: Relationship between plasma potassium concentration and renal potassium excretion. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1982;**242**:599-604.
357. Young DB et Guyton AC: Steady state dose-response relationships. *Circ Res*. 1977;**40**:138-142.
358. Young D.B et Jackson T.E. Effects of aldosterone on potassium distribution. *Am. J. Physiol (Regul. Integr. Comp. Physiol)*. 1982;**243**:526-530.
359. Young D.B, Jackson T.E, Tipayamontri U et Scott R.C. Effects of sodium intake on steady-state potassium excretion. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1984;**246**:772-778.
360. Young D.B and Paulsen A.W: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am. J. Physiol (Renal Physiol)*. 1983;**243**: 28-34.
361. Young D.B, Smith M.J, Jr., Jackson T.E and Scott R.E: Multiplicative interaction between angiotensin II and K concentration in stimulation of aldosterone. *Am. J. Physiol (Endocrin. Metab.)*. 1984;**247**:328-335.
362. Zelis R et Flaim S.F. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 1982;**24**:437-459.

363. Zhou Y, Chen Y, Dirksen W.P, Morris M et Periasamy M. AT1b receptor predominantly mediates contractions in major mouse blood vessels. *Circ. Res.* 2003;**93**:1089-1094.
364. Zhuo J, Moeller I, Jenkins T, Chai S.Y, Allen A.M, Ohishi M et Mendelsohn F.A. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. *J. Hypertens.* 1998;**16**:2027-2037.
365. Zou Y, Komuro I, Yanrazaki T, Aikawa R, Kudoh S, Shiojima I, Hiroi Y, Mizuno T et Yazaki Y. Protein kinase C, but not tyrosine kinases or Ras, plays a critical role in angiotensin II-induced activation of Raf-1 kinase and extracellular signal-regulated protein kinases in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 1996;**271**:3333592-33597.
366. Zucker I.H, Earle A.M et Gilmore J.P. The mechanism of adaptation of left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. *J. Clin. Invest.* 1977;**60**:323-331.

Toulouse, 2007

NOM : MOREL

Prénom : Blandine

TITRE :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone chez le chien sain et le chien insuffisant cardiaque

RESUME :

L'insuffisance cardiaque est une affection fréquente chez le chien dans laquelle on observe des désordres neuroendocriniens.

Ce travail présente le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), système endocrinien complexe qui a chez le chien sain un rôle dans le contrôle de l'homéostasie hydro-sodée et de la pression artérielle. Il est activé principalement par l'hypotension détectée par des barorécepteurs et est indispensable à un bon fonctionnement cardio-vasculaire par l'intermédiaire de l'angiotensine II et de l'aldostérone.

Chez le chien insuffisant cardiaque, le SRAA permet le rétablissement et le maintien de la pression artérielle dans des valeurs compatibles avec les besoins hémodynamiques et métaboliques de l'organisme, il s'accompagne aussi de nombreux effets délétères qui aggravent l'insuffisance cardiaque.

L'activation du SRAA est corrélée à la sévérité de l'insuffisance cardiaque : elle augmente lors de décompensation cardiaque, et diminue lors d'une amélioration clinique.

MOTS-CLES : Insuffisance cardiaque, rénine, angiotensine II, aldostérone, chien

ENGLISH TITLE : The renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dog and in heart failed dog

ABSTRACT :

Heart failure is a common dog disease in which perturbations of the neuroendocrine systems are frequent.

This work presents the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) which is essential for the arterial blood pressure and hydro-sodic control in healthy dogs. This complex endocrine system, activated mainly by hypotension that is detected by baroreceptors, is necessary to a normal cardiovascular function, through angiotensin II and aldosterone synthesis.

In heart failed dogs, RAAS allows the maintenance of blood pressure in a range of values corresponding to hemodynamic and metabolic needs, but induces also several deleterious effects that increase heart failure.

RAAS activation is related to heart failure severity: it increases with cardiac decompensation and decreases with clinical improvement.

KEYWORDS : Heart failure, renin, angiotensin II, aldosterone, dog