

# **DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHÉLIAL ET PATHOLOGIE VASCULAIRE**

par

P.M. VANHOUTTE\*

## **INTRODUCTION**

La découverte par Furchgott et Zawadzki [1] du rôle obligatoire joué par les cellules endothéliales en relation avec les artères isolées en réponse à l'acétylcholine (ACh), est à l'origine de nombreuses recherches portant sur le rôle essentiel de l'endothélium dans sa contribution à la fonction physiologique normale de la paroi vasculaire. La médiation des réponses endothélium-dépendantes est assurée par la libération de plusieurs substances diffusibles, les facteurs endothéliaux de relaxation (EDRF) et les facteurs endothéliaux de contraction (EDCF) par les cellules endothéliales. Cette brève revue examine plus particulièrement les expériences réalisées dans le laboratoire de l'auteur, qui ont permis d'étudier la façon dont la sécrétion de substances vasodilatatrices par les cellules endothéliales modulent le tonus des cellules musculaires lisses vasculaires sous-jacentes et la façon dont le dysfonctionnement des cellules endothéliales pourrait sous-tendre ou accompagner plusieurs pathologies vasculaires majeures. Pour des références plus exhaustives, le lecteur se reportera à diverses revues similaires [2-14].

## **FACTEURS ENDOTHÉLIAUX DE RELAXATION**

### **Monoxyde d'azote dérivé de l'endothélium**

La substance non prostanoïde diffusible et labile qui assure la médiation endothélium-dépendante à l'acétylcholine décrite par Furchgott et Zawadzki [1] a été

\* Institut de Recherches Internationales Servier, Courbevoie, France.

identifiée comme étant le monoxyde d'azote (NO). Le NO est formé à partir de la terminaison guanidine nitrergique de la L-arginine par une enzyme, la NO synthase (NOS), qui est constitutive (NO synthase III) dans les cellules endothéliales.

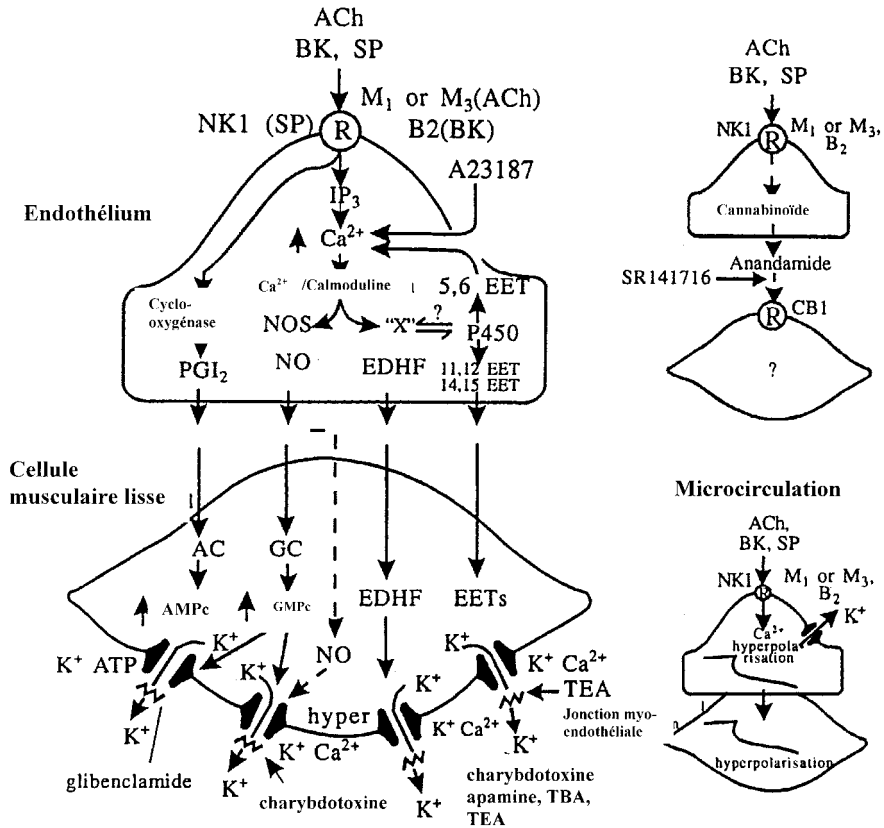


FIG. 1. — L'activation des récepteurs endothéliaux (R) induit un accroissement en calcium intracellulaire dans le cytoplasme de la cellule endothéliale. Cette augmentation active la NO synthase (NOS) et la cyclo-oxygénase, et conduit à la libération du facteur hyperpolarisant endothélial (EDHF). Le NO provoque la relaxation en activant la formation de guanosine monophosphate cyclique (GMPC) à partir de la guanosine triphosphate (GTP) par l'intermédiaire de la guanylate-cyclase soluble (GC). L'EDHF provoque l'hyperpolarisation et la relaxation en ouvrant une conductance potassique. La prostacycline (PGI<sub>2</sub>) génère la relaxation en activant l'adénylate-cyclase (AC), ce qui conduit à la formation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Toute augmentation de calcium cytosolique (y compris celle induite par l'ionophore calcique A23187) provoque la libération de facteurs relaxants. Lorsque les agonistes activent les cellules endothéliales, une augmentation d'inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>) peut contribuer à l'accroissement de Ca<sup>2+</sup> cytoplasmique en le libérant du réticulum sarcoplasmique. Dans certaines artères, des cannabinoïdes endogènes peuvent se comporter comme des EDHF (en haut, à droite). Au niveau microcirculatoire, la conduction intercellulaire peut être à la base des hyperpolarisations dépendantes de l'endothélium (en bas, à droite). *Abréviations* : ACh : acétylcholine ; BK, bradykinine ; B<sub>2</sub>, récepteur de la kinine ; CB<sub>1</sub>, récepteur de cannabinoïdes ; EET, acide époxyéicosatriénoïque ; M, récepteur muscarinique ; SP, substance P ; TEA, tétraéthylammonium ; NK, récepteur de la neurokinine.

L'activation de cette NOS dépend de la concentration intracellulaire des ions calcium dans les cellules endothéliales, ainsi que de la calmoduline, et nécessite un nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate et une 5, 6, 7, 8-tétrahydrobioptérine (BH4) réduits pour posséder une activité optimale. L'enzyme peut être inhibée de façon compétitive par des analogues de la L-arginine tels que le N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (L-NMMA) la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (L-NA) ou le N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ester méthylique (L-NAME). Le NO diffuse vers les cellules musculaires lisses vasculaires et les relâche en stimulant une enzyme cytosolique, la guanylate cyclase soluble, ce qui conduit à un accroissement de la 3'5' guanosine mono-phosphate cyclique (GMPc ; voir fig. 1). Cette dernière augmentation est associée à l'inhibition de l'appareil contractile. La production de NO contribue pour une grande part aux relaxations dépendantes de l'endothélium dans les grandes artères isolées, notamment les artères coronaires, systémiques, mésentériques, pulmonaires et cérébrales. Son importance *in vivo* est suggérée par les observations selon lesquelles les inhibiteurs de NOS provoquent une vasoconstriction dans la plupart des lits vasculaires et une augmentation de la pression artérielle systémique chez l'animal comme chez l'homme [15]. Néanmoins, ce dernier phénomène doit être interprété avec prudence vu l'effet freinateur du NO sur la libération de rénine (et donc la formation d'angiotensine II) et d'endothéline [16, 17].

Les cellules endothéliales ne libèrent pas le NO uniquement vers les cellules musculaires lisses vasculaires sous-jacentes, mais également dans la lumière des vaisseaux sanguins. Par conséquent, le NO inhibe l'adhésion des plaquettes et des leucocytes sur l'endothélium. Il agit (en synergie avec la prostacycline) de façon

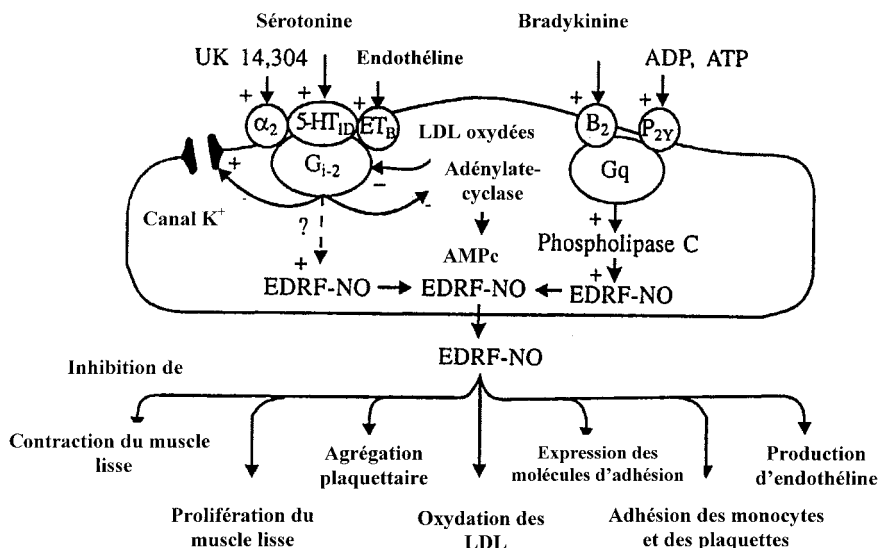


FIG. 2. — Processus de transduction des signaux dans la cellule endothéliale. L'activation de la cellule provoque la libération de EDRF/NO, doté d'effets protecteurs importants dans la paroi vasculaire. *Abréviations* : α, alpha-adrénergique ; 5-HT, récepteur de la sérotonine ; ET, récepteurs de l'endothéline ; B, récepteur de la bradykinine ; P, récepteur des purines ; G, protéines de couplage ; AMPc, adénosine monophosphate cyclique ; NO, monoxyde d'azote ; LDL, lipoprotéines de basse densité.

à inhiber l'agrégation plaquettaire [3, 4, 10, 15]. Il inhibe également la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et empêche la production des molécules d'adhésion et de l'endothéline (fig. 2) [18].

La libération du NO est modulée par des stimuli physiques et humoraux. Parmi les stimuli physiques, les contraintes de cisaillement exercées par le sang sur la paroi artérielle constituent l'un des principaux facteurs régulant la libération locale de NO. En effet, la vasodilatation induite par le flux sanguin est endothélium-dépendante *in vivo* [19]. Plusieurs médiateurs neuro-humoraux provoquent la libération de NO au travers de l'activation de récepteurs endothéliaux spécifiques (fig. 3). Les substances endogènes qui stimulent cette libération sont soit des hormones circulantes (par exemple, les catécholamines et la vasopressine), soit des autacoïdes générés au sein de la paroi vasculaire (par exemple, la bradykinine et l'histamine), soit des médiateurs libérés par les plaquettes [sérotonine, adénosine diphosphate (ADP)] ou formés au cours de la coagulation (thrombine). Les récepteurs pour ces substances sont en rapport avec la production de NO par le biais de

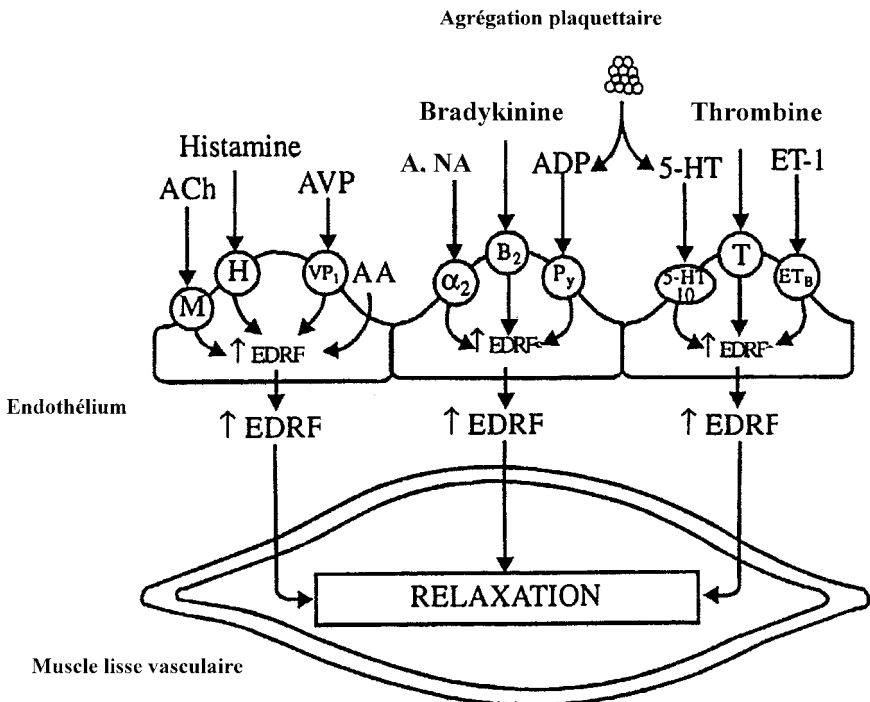


FIG. 3. — Certains des médiateurs neuro-humoraux à l'origine d'une libération d'un facteur endothélial de relaxation (EDRF), au moyen de l'activation de récepteurs endothéliaux spécifiques (cercles). *Abréviations* : A, adrénaline (épinéphrine) ; AA, acide arachidonique ; ACh, acétylcholine ; ADP, adénosine diphosphate ;  $\alpha$ , récepteur alpha-adrénergique ; AVP, arginine-vasopressine ; B, récepteur de la bradykinine ; ET, endothéline, récepteur de l'endothéline ; H, récepteur histaminergique ; 5-HT, sérotonine (5-hydroxytryptamine), récepteur sérotoninergique ; M, récepteur muscarinique ; NA, noradrénaline (norépinéphrine) ; P, récepteur purinergique ; T, récepteur de la thrombine ; VP, récepteur vasopressinergique.

diverses protéines de couplage (voir fig. 2). Par exemple, dans les cellules endothéliales porcines, les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, les récepteurs de la sérotonine et les récepteurs de la thrombine sont couplés aux protéines G inhibitrices sensibles à la toxine pertussique, tandis que pour l'ADP ou la bradykinine, les récepteurs assurent la médiation de la production de NO en activant les protéines Gq insensibles à cette toxine [19, 20].

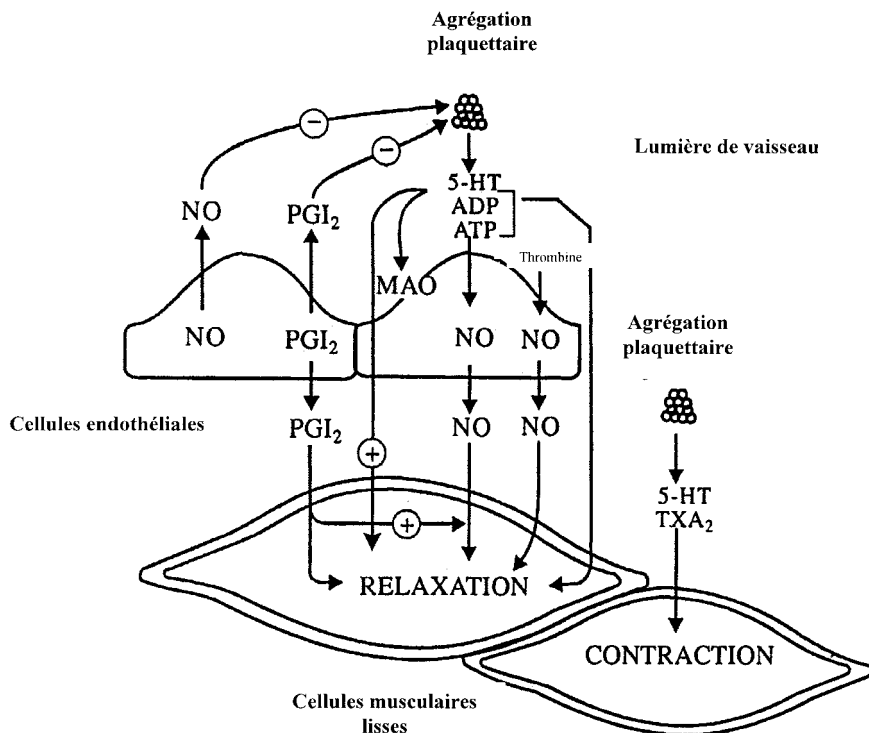


FIG. 4. — Interaction entre les produits plaquettaires, la thrombine et l'endothélium. Lorsque l'endothélium est intact, un certain nombre des substances libérées à partir des plaquettes [en particulier l'adénosine diphosphate (ADP), l'adénosine triphosphate (ATP) et la sérotonine (5-HT)] provoquent la libération d'EDRF et de prostacycline (PGI<sub>2</sub>). Ceci est également valable pour la formation de thrombine. Les EDRF libérés vont relâcher le muscle lisse vasculaire sous-jacent, ce qui ouvre le vaisseau sanguin et chasse le micro-agrégat. Ils sont également libérés vers la lumière du vaisseau sanguin afin de rompre l'adhésion des plaquettes sur l'endothélium et, en synergie avec la prostacycline, d'inhiber l'agrégation plaquettaire. En outre, la monoamine-oxydase (MAO) et d'autres enzymes dégradent la sérotonine vasoconstrictrice, limitant la quantité de monoamine qui atteint le muscle lisse. Enfin, l'endothélium agit comme une barrière physique, barrant l'accès du muscle lisse à la sérotonine vasoconstrictrice libérée par les produits des plaquettes ainsi qu'au thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Ces diverses fonctions de l'endothélium jouent un rôle majeur dans la prévention des coagulations indésirables et des épisodes angiospastiques dans les vaisseaux sanguins dont l'intima est normale. Lorsque les cellules endothéliales sont éliminées (à cause d'un trauma, par exemple), l'endothélium perd son rôle protecteur, les plaquettes locales sont alors capables d'adhérer et de s'agréger, et une vasoconstriction suit ; cette situation constitue la phase vasculaire de l'hémostasie (+ activation ; - inhibition).

Les substances produites au cours de l'agrégation plaquettaire sont également une source importante de libération de NO. Cette conclusion se fonde sur les observations selon lesquelles, dans de nombreuses espèces, y compris l'espèce humaine, les plaquettes en agrégation induisent des relaxations dépendantes de l'endothélium, et dans lesquelles la présence de cellules endothéliales inhibe de façon substantielle la vasoconstriction induite par le thromboxane  $A_2$  et la sérotonine libérés par les plaquettes. Il existe deux médiateurs principaux de la réaction endothéliale aux plaquettes : la sérotonine et l'ADP, qui agissent sur les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> de la sérotonine et les récepteurs purinergiques P<sub>2y</sub>, respectivement (voir fig. 2). L'action endothéliale de la thrombine et des produits des plaquettes est essentielle pour le rôle protecteur joué par l'endothélium sain contre les coagulations indésirables (fig. 4). Ainsi, l'agrégation locale des plaquettes, avec la libération de la sérotonine et de l'ADP, ainsi que la production de la thrombine (du fait de l'activation locale de la cascade de coagulation), conduisent à une libération locale massive de NO, qui diffuse vers le muscle lisse vasculaire sous-jacent, induit sa relaxation et par conséquent la dilatation de l'artère. Cette réaction favorise l'élimination du micro-agrégat. La libération du NO vers la lumière du vaisseau sanguin inhibe également l'adhésion des plaquettes à l'interface endothélium-sang et, en synergie avec la prostacycline, élimine le danger imminent d'une obstruction vasculaire. À l'inverse, si la barrière endothéliale est supprimée, le contrôle par rétroaction de l'agrégation plaquettaire due au NO (et à la prostacycline) est interrompu. L'agrégation se poursuit avec la libération continue de sérotonine et de thromboxane  $A_2$ , qui disposent tous deux d'un accès sans restriction aux cellules musculaires lisses, provoquant de la sorte une constriction du vaisseau sanguin, ce qui constitue la phase vasculaire de la coagulation sanguine [3, 9, 10].

### **La prostacycline**

La prostacycline, produit de la cyclo-oxygénase, est formée principalement dans les cellules endothéliales, en réaction aux contraintes de cisaillement, à l'hypoxie et à plusieurs médiateurs qui libèrent également du NO. La prostacycline provoque la relaxation de certaines cellules musculaires lisses vasculaires en activant l'adénylate-cyclase et en augmentant la production de la 3', 5' adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Dans la plupart des vaisseaux sanguins, la prostacycline ne joue qu'un rôle mineur dans la relaxation endothélium-dépendante, son effet venant surtout s'ajouter à celui du NO. Cependant, les deux substances agissent en synergie afin d'inhiber l'agrégation plaquettaire (fig. 4) [21].

## **FACTEUR HYPERPOLARISANT ENDOTHÉLIUM-DÉPENDANT**

Des études électrophysiologiques sur diverses artères isolées, y compris l'artère coronaire humaine, démontrent que l'ACh, ainsi que d'autres substances isolées dilatatrices dépendantes de l'endothélium, provoquent des hyperpolarisations dues à un facteur hyperpolarisant endothélial (EDHF) diffusible autre que le NO et la prostacycline, bien que ces deux derniers soient capables de provoquer une hyperpolarisation de certaines cellules musculaires lisses vasculaires [22-27].

La contribution de l'hyperpolarisation aux relaxations endothélium-dépendantes varie selon la taille des artères [29], tout en étant déterminante dans les vaisseaux de résistance. Dans les grandes artères, si les deux médiateurs peuvent contribuer aux relaxations dépendantes de l'endothélium, le rôle du NO est néanmoins prépondérant dans des circonstances normales. Cependant, dans ces artères, l'EDHF peut assurer la médiation de relaxations endothélium-dépendantes quasi normales lorsque la synthèse du NO est inhibée [22-25]. Dans certains cas, le NO exerce un effet inhibiteur sur les hyperpolarisations dépendantes de l'endothélium [30].

### **Modulation chronique**

Plusieurs influences modulatrices chroniques sont susceptibles d'assurer une régulation positive de la libération des facteurs relaxants par les cellules endothéliales. Celles-ci incluent les œstrogènes [31], les augmentations du flux sanguin [32], l'entraînement à l'effort [33] et la prise d'acides gras insaturés  $\omega_2$  [34-35].

## **CONTRACTIONS ENDOTHÉLIUM-DÉPENDANTES**

Les cellules endothéliales peuvent également provoquer une contraction des cellules musculaires lisses sous-jacentes en libérant des substances contractives (EDCF). Les EDCF comprennent l'endothéline, les prostanoïdes vasoconstricteurs tels que le thromboxane  $A_2$  et la prostaglandine  $H_2$ , ainsi que les anions superoxydes et les composants du système rénine-angiotensine [2, 3, 36-38].

### **Blocage des contractions par les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase**

Fréquemment les EDCF sont générés par le métabolisme de l'acide arachidonique impliquant la cyclo-oxygénase. Dans les veines périphériques, dans la circulation cérébrale et dans les mêmes artères chez les animaux hypertendus, la médiation des contractions dépendantes de l'endothélium est assurée par la prostaglandine  $H_2$  ou le thromboxane  $A_2$ , qui activent le même récepteur de thromboxane-endoperoxyde (TP-récepteur) [39-42]. Parmi les stimuli qui provoquent des contractions endothélium-dépendantes sensibles aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, l'une des réactions physiologiques les plus importantes est celle due à l'étirement. La contraction dépendante de l'endothélium d'une artère cérébrale en réaction à un étirement ressemble beaucoup à une réaction autorégulatrice. Donc l'autorégulation de la circulation cérébrale déclenchée par un étirement soudain de la paroi du vaisseau sanguin en réponse à une augmentation de la pression sanguine pourrait s'expliquer par une libération d'EDCF, qui activerait les cellules musculaires lisses sous-jacentes afin de rétablir un débit normal.

En outre, la cyclo-oxygénase est une source d'anions superoxydes, susceptibles de provoquer une contraction directe [43] ou indirecte en désactivant le EDRF-NO [41] (fig. 5).

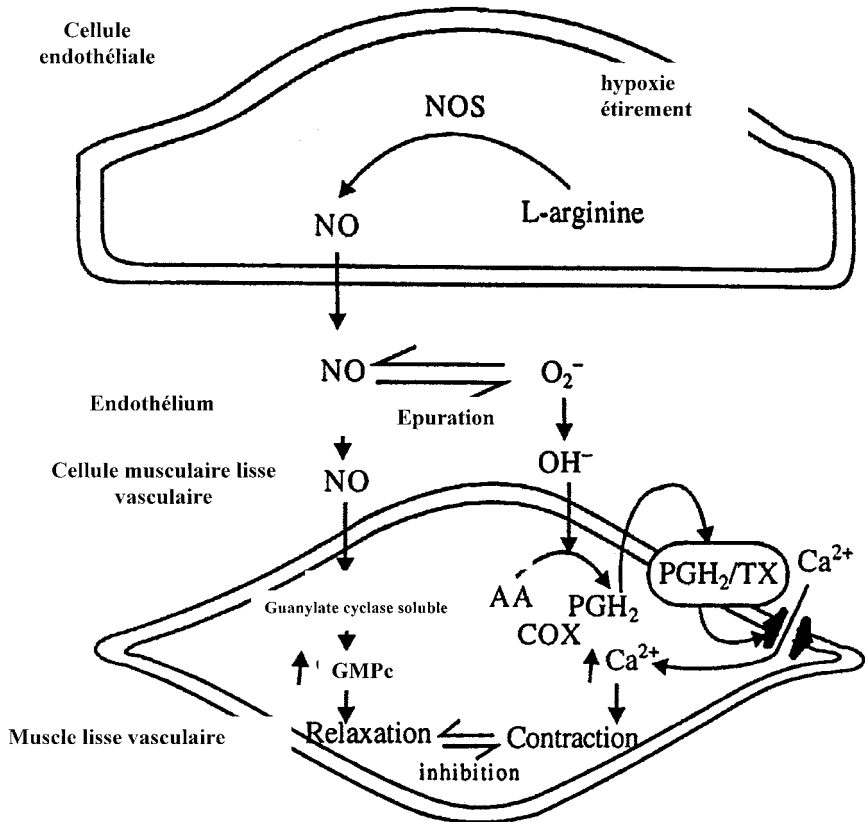


FIG. 5. — Interactions entre le NO et les anions superoxydes ( $O_2^-$ ). Les anions superoxydes provoquent la contraction du muscle lisse vasculaire en piégeant le NO dérivé de l'endothélium et en activant la production de prostaglandines vasoconstrictrices dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Abréviations : AA, acide arachidonique ; COX, cyclo-oxygénase ; GMPc, guanosine monophosphate cyclique ; NOS, monoxyde d'azote synthase ;  $PGH_2$ , endoperoxydes ; TX, thromboxane.

### Contractions induites par l'hypoxie

Les artères coronaires, cérébrales et pulmonaires se contractent rapidement lorsqu'elles sont confrontées à une hypoxie soudaine. La contraction endothélium-dépendante est provoquée par le transfert d'une substance diffusible qui reste inconnue. Elle ne dépend pas de la cyclo-oxygénase et est exacerbée par une libération réduite de NO [45, 46].

### Endothéline-1

Les cellules endothéliales produisent de l'endothéline-1 (ET-1). La traduction de l'ARN messager génère de la prépro-endothéline, laquelle est convertie en big ET. Sa conversion en peptide ET-1 mature par les enzymes de conversion de l'endothéline est nécessaire pour le développement de son activité vasculaire [47-

49]. L'expression de l'ARN messager et la libération du peptide à partir des cellules endothéliales en culture sont stimulées par la thrombine [50], le facteur de croissance transformant b<sub>1</sub>, l'interleukine 1 (IL-1), l'épinéphrine, l'angiotensine II (Ang II), l'arginine-vasopressine, l'ionophore calcique et le phorbol ester, et sont inhibées entre autres par le NO [42, 48]. L'ET-1 provoque la vasodilatation à une concentration plus faible en activant les récepteurs ET<sub>B</sub> endothéliaux couplés à la libération de NO, de prostacycline et d'EDHF. À des concentrations plus élevées, elle provoque des contractions accusées et soutenues par l'activation des récepteurs ET<sub>A</sub> et, dans certains vaisseaux sanguins, de récepteurs ET<sub>B</sub> sur les cellules musculaires lisses vasculaires [51, 52]. Les taux d'ET-1 en circulation sont faibles, ce qui suggère soit une production endogène discrète en conditions physiologiques, la présence de mécanismes inhibiteurs puissants (tels qu'un contrôle négatif induit par le NO ; voir fig. 2) [17, 53], ou une libération de préférence abluminale du peptide vers les cellules musculaires lisses vasculaires.

## DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHÉLIAL

Dans plusieurs types de pathologies vasculaires, dans l'hypertension et dans le diabète, les cellules endothéliales deviennent dysfonctionnelles [3, 4, 8, 10-12, 54, 55]. Ce dysfonctionnement s'exprime généralement sous forme de détérioration de la relaxation dépendante de l'endothélium, principalement provoquée par une libération (ou une action) réduite d'EDRF, bien que la production de substances vasoconstrictrices dérivées de l'endothélium puisse également y contribuer [3-37, 56, 54].

### Endothélium régénéré

Même le processus normal de vieillissement induit un renouvellement et une régénération des cellules endothéliales qui se traduisent par une fonction anormale. Les cellules endothéliales régénérées perdent une partie de leur capacité à libérer des EDRF, en particulier en réponse à l'agrégation plaquettaire et à la thrombine [57, 58]. En effet, l'endothélium régénéré répond assez mal à la sérotonine et aux autres substances se servant de la voie sensible à la toxine pertussique qui contrôle la libération des EDRF (voir fig. 2). Dans les cellules endothéliales régénérées, les protéines G inhibitrices sensibles à la toxine pertussique sont exprimées normalement, mais possèdent une activité réduite [59]. Cette perte de réponse de sensibilité à la toxine pertussique est sélective et ne concerne pas les réponses qui dépendent de l'endothélium induites par l'ADP ou la bradykinine. Elle peut être provoquée par une accumulation plus forte de lipoprotéines de basse densité (LDL) par les cellules endothéliales régénérées (voir fig. 2) [60]. La zone de l'endothélium régénéré devient un site de prédilection pour les déclenchements exagérés de vasoconstriction en réponse à la sérotonine ou à l'ergonovine [61].

### Pathologie

Chez les animaux de laboratoire, l'hypercholestérolémie induite par un régime alimentaire riche en lipides et/ou en cholestérol altère les relaxations endothélium-

dépendantes [62-63]. Par contraste, ces relaxations dues à la nitroglycérine, au nitroprussiate de sodium ou à l'adénosine sont normales ou à peine altérées.

Dans le stade précoce du processus athéroscléreuse, le dysfonctionnement endothélial semble limité à la voie dépendante de la protéine G sensible à la toxine pertussique, ce qui conduit à la formation de NO (voir fig. 2) [61]. Par conséquent, dans les artères coronaires de cochons hypercholestérolémiques, les relaxations endothélium-dépendantes déclenchées par les agents activant la protéine G inhibitrice sensible à la toxine pertussique (par exemple la sérotonine, les agonistes  $\alpha_2$  adrénergiques, les plaquettes en phase d'agrégation et la thrombine) sont réduites, tandis que celles induites par l'ADP, la bradykinine ou l'ionophore  $\text{Ca}^{2+}$  A23187 sont préservées [20, 57, 58, 63-64]. Les LDL oxydées, considérées comme étant plus athérogènes que les LDL natives, induisent, in vitro, un dysfonctionnement endothélial sélectif similaire pour des stimuli activant la voie de la protéine G inhibitrice sensible à la toxine pertussique, tandis qu'à des concentrations plus élevées, elles inhibent toutes les réponses endothélium-dépendantes (voir fig. 2) [64, 65].

Le mécanisme le plus important dans la réduction des réponses dépendant de l'endothélium est celui d'une libération réduite de NO. Néanmoins, au fur et à mesure de la progression de la maladie, accompagnée de l'épaississement et du durcissement de l'artère, le NO a de plus en plus de difficulté à atteindre les cellules musculaires lisses qui sont toujours capables de se relâcher. Le dysfonctionnement endothélial est probablement une étape initiale fondamentale dans la progression de l'athérosclérose. Cette hypothèse s'appuie notamment sur le fait que le vieillissement et l'exposition prolongée aux contraintes de cisaillement, associés à des facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète, la consommation de cigarettes et le stress, accélèrent le vieillissement endothélial et par conséquent le processus de régénération endothéliale. Des parties de plus en plus importantes de l'endothélium deviennent ainsi incapables de résister à l'adhésion et à l'agrégation des plaquettes et réagissent moins bien à la formation de la thrombine. L'effet de rétroaction du NO (associé à la prostacycline) sur l'agrégation plaquettaire diminue de façon régulière, tandis que les facteurs vasoconstricteurs (la sérotonine et le thromboxane  $\text{A}_2$ ) sont libérés dans des quantités de plus en plus importantes, avec des facteurs de croissance [tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)], qui sont probablement responsables du déclenchement des modifications morphologiques caractéristiques de l'athérosclérose [3, 6, 7, 9, 10, 20, 54]. Dans le cas du diabète et de l'hypertension essentielle, les conséquences de la diminution de la production de NO sont accentuées par une augmentation de celle d'EDCF [6, 54].

### **Implications thérapeutiques : inhibition de l'enzyme de conversion**

Bien que le dysfonctionnement endothélial puisse être corrigé par des mesures diététiques, le moyen le plus efficace pour assurer une régulation positive d'un défaut de libération de NO et d'EDHF consiste à inhiber l'enzyme de conversion. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine se trouve principalement sur la membrane cellulaire des cellules endothéliales. Elle convertit le peptide angiotensine I inactif en angiotensine II, puissant vasoconstricteur, qui agit à la fois comme un activateur direct du muscle lisse vasculaire, comme un amplificateur du système nerveux sympathique et comme facteur de croissance. Il n'est donc pas surprenant que les inhibiteurs de l'enzyme puissent provoquer une vasodila-

tation périphérique en réduisant les taux locaux et circulants d'angiotensine II, en particulier chez des patients au taux de rénine circulatoire élevé. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est également la voie principale pour la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs ; par conséquent, les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont partiellement dus à leur effet protecteur contre la dégradation de la bradykinine produite localement [66-70].

### **Bradykinine exogène**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) provoquent un déplacement vers la gauche de la courbe de concentration-relaxation à la bradykinine dans les vaisseaux sanguins isolés avec endothélium, sans influencer sur le manque de réponse en l'absence de cellules endothéliales. Lorsque des anneaux d'artères isolées avec endothélium sont exposés dans des conditions contrôlées à des concentrations de plus en plus élevées d'un IEC, aucun changement de tension n'est observé. Cependant, lorsque les préparations sont étudiées en présence d'une concentration de bradykinine infraliminale [66], voire plusieurs heures après une exposition précédente au peptide [71], les IEC provoquent une relaxation accusée. L'effet potentialisateur des IEC sur la relaxation dépendante de l'endothélium à la bradykinine est accompagné d'une production accrue de GMPc, ce qui illustre une libération de NO plus importante [72]. De la même manière, les IEC augmentent l'effet hyperpolarisant endothélium-dépendant de la kinine [73]. Ces deux composants sont inhibés de la même façon par les antagonistes du récepteur de la kinine B<sub>2</sub>. Ces expériences démontrent qu'une plus grande libération de NO et une hyperpolarisation dépendante de l'endothélium plus importante contribuent toutes deux à l'augmentation des relaxations endothélium-dépendantes à la bradykinine provoquée par l'inhibition de l'enzyme de conversion. En outre, les inhibiteurs de l'enzyme interagissent probablement directement avec les récepteurs de la kinine B<sub>2</sub> des cellules endothéliales.

### **Bradykinine endogène**

Les kalllicréines plasmatiques et tissulaires sont les deux enzymes principales impliquées dans la formation des kinines à partir des kininogènes. Ces derniers peuvent provoquer des relaxations dépendantes de l'endothélium [74]. Les anneaux d'artères avec endothélium (mais pas ceux qui en sont dépourvus) se relâchent à la kalllicréine ; cette réponse est potentialisée par le perindoprilate (IEC). La réponse à la kalllicréine et son augmentation par le perindoprilate sont toutes deux entravées par un antikalllicréine [75]. Ces études indiquent que la paroi artérielle contient un précurseur de kinines et que l'activation locale du système kalllicréine-bradykinine peut produire suffisamment de kinines pour activer les cellules endothéliales afin qu'elles libèrent les facteurs de relaxation, en particulier lorsque l'enzyme de conversion est inhibée par le perindoprilate.

L'amplification des contraintes de cisaillement augmente la quantité d'EDRF libérés (voir ci-dessus). Lorsque le perindoprilate est donné dans des artères isolées perfusées avec endothélium (mais pas dans celles qui en sont dépourvus), il provoque une relaxation accusée, qui peut être attribuée à la libération de facteurs endothéliaux [76]. Les relaxations sont neutralisées par un antagoniste sélectif de la

kinine B<sub>2</sub>, mais ne sont pas affectées par le losartan, antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine I. En fait, même la libération de base d'EDRF est partiellement inhibée par l'antagoniste du récepteur de la kinine B<sub>2</sub>. Ces expériences suggèrent fortement que la contrainte de cisaillement active le système local kallikréine-kinine dans la paroi artérielle, et que ce système contribue à la libération accrue des EDRF, laquelle sous-tend la vasodilatation induite par le flux. Une conclusion similaire a été atteinte pour la circulation coronarienne de l'homme [77].

### Signification

Dans le cas d'une production accrue de rénine, la cible pharmacologique majeure pour les IEC reste la production réduite de l'angiotensine II. Néanmoins, des relaxations endothélium-dépendantes augmentées à la bradykinine produites localement peuvent aider à expliquer les propriétés vasodilatatrices aiguës de ces composés, en particulier chez les patients hypertendus aux taux circulants de rénine non augmentés. Les effets bénéfiques des IEC peuvent être expliqués, en partie, par l'augmentation du diamètre coronaire au moyen d'une neutralisation de la dégradation de la bradykinine générée par la contrainte de cisaillement et, par conséquent, par augmentation de la formation du NO dérivé de l'endothélium et d'EDHF.

Dans la mesure où le NO est non seulement impliqué dans la régulation du tonus vasculaire, mais où il inhibe également l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, ainsi que la croissance du muscle lisse vasculaire (voir fig. 2), la libération potentialisée du NO dérivé de l'endothélium peut contribuer à l'effet protecteur vasculaire des IEC.

*Remerciements* : L'auteur remercie P. Olivier pour son aide rédactionnelle.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FURCHGOTT RF, ZAWADZI JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 288 : 373-376.
2. FURCHGOTT RF, VANHOUTTE PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 1989, 3 : 2007-2018.
3. LÜSCHER TF, VANHOUTTE PM. The Endothelium : Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL : CRC Press, 1990, 228 pages.
4. VANHOUTTE PM. The endothelium: modulator of vascular smooth – muscle tone. *N Engl J Med*, 1998, 319 : 512-513.
5. VANHOUTTE PM. The other endothelium – derived vasoactive factors. *Circulation*, 1993, 87 : V9–V17.
6. VANHOUTTE PM, BOULANGER CM. Endothelium – dependent responses in hypertension. *Hypertens Res*, 1995, 18 : 87-98.
7. VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H. Endothelium – derived relaxing factor(s) and coronary vasospasm. *Circulation*, 1989, 80 : 1-9.
8. VANHOUTTE PM, GRÄSER T, LÜSCHER TF. Endothelium – derived contracting factors. *In* : G Rubanyi. Endothelin. Oxford, Oxford University Press, 1992 : 3-16.
9. VANHOUTTE PM. Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium – derived relaxing factor by aggregating platelets. *Eur Heart J*, 1991, 12 : 25-32.
10. VANHOUTTE PM. State of the art lecture : Endothelium and control of vascular function. *Hypertension*, 1989, 13 : 658-667.

11. VANHOUTTE PM, BOULANGER CM, MOMBOULI JV. Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol*, 1995, 76 : 3<sup>E</sup>-12<sup>E</sup>.
12. VANHOUTTE PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J*, 1998, 19 : J7-J156.
13. VANHOUTTE PM. Endothelial dysfunction and vascular disease.in : Endothelium, Nitric oxide and Atherosclerosis. *In* : Julio A Panza, Richard O. Cannon III. Basic Mechanisms to Clinical Implications, New York, Futura Publishing Co, Inc, Armonk, 1999 : 79-95.
14. VANHOUTTE PM. Endothelium-derived free radicals : for worse and for better. *J Clin Invest*, 2001b, 107 : 23-25.
15. MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS EA. Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991, 43 : 109-142.
16. VIDAL MJ, ROMERO JC, VANHOUTTE PM. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol*, 1988, 149 : 401.
17. VANHOUTTE PM. Say NO to ET. *J Autonomic Nervous System*, 2000, 81 : 271-277.
18. SCOTT-BURDEN T, VANHOUTTE PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation*, 1993, 87 : V51-V55.
19. BASSENGE E, HEUCH G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1990, 116 : 79-163.
20. FLAVAHAN NA, VANHOUTTE PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens*, 1995, 8 : 28S-41S.
21. MONCADA S, VANE JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev*, 1979, 30 : 293-331.
22. KOMORI K, VANHOUTTE PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels*, 1990, 27 : 238-245.
23. VANHOUTTE PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. The Netherlands : Harwood Academic Publishers, 1996 : 1-338.
24. MOMBOULI JV, VANHOUTTE PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). Updating the unknown. *Trends Physiol*, 1997, 18 : 252-256.
25. CAMPBELL WB, GEBREMEDHIN D, PRATT PF et al. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ Res*, 1996, 78 : 415-423.
26. BUSSE R, EDWARDS G, FÉLÉTOU M et al. Endothelium-dependent hyperpolarization: an unifying concept. *TiPS*, 2001, submitted.
27. MCGUIRE JJ, DING H, TRIGGLE CR. Endothelium-derived relaxing factors : a focus on endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Can J Physiol Pharmacol*, 2001, 79 : 443-470.
28. BOULANGER CM, VANHOUTTE PM. Facteurs vasoactifs produits par l'endothélium vasculaire. *In* : Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2002, 752 pages.
29. NAGAO T, ILLIANO S, VANHOUTTE PM. Heterogeneous distribution of endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-L-arginine in the arterial tree of the rat. *Am J Physiol*, 1992, 263 : 90-94.
30. OLMOS L, MOMBOULI JV, ILLIANO S, VANHOUTTE PM. cGMP mediates the desensitization to bradykinin in isolated canine coronary arteries. *Am J Physiol*, 1995, 268 : H865-H870.
31. GISCLARD V, MILLER V, VANHOUTTE PM. Effect of 17  $\beta$ -estradiol on endothelium-dependent responses in the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, 244 : 19-22.
32. MILLER VM, AARHUS LL, VANHOUTTE PM. Modulation of endothelium-dependent responses by chronic alterations of blood flow. *Am J Physiol*, 1986, 251 : H520-H527.
33. MOMBOULI JV, NAKASHIMA M, HAMRA M et al. Endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization evoked by bradykinin in canine coronary arteries : Enhancement by exercise-training. *Br J Pharmacol*, 1996, 117 : 413-418.
34. SHIMOKAWA H, LAM JY, CHESEBRO T et al. effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation*, 1987, 76 : 898-905.
35. NAGAO T, NAKASHIMA M, SMART FW et al. Potentiation of endothelium-dependent hyperpolarization to serotonin by dietary intake of NC020, a defined fish oil, in the porcine coronary artery. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26 : 679-681.

36. DE MEY JG, VANHOUTTE PM. Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall : Importance of the endothelium. *Circ Res*, 1982, 5 : 439-447.
37. LÜSCHER TF, VANHOUTTE PM. Dysfunction of the release of endothelium-derived relaxing factor. *In* : N Simionescu, M Simionescu. *Endothelial Cell Dysfunction*. New York, Plenum Press, 1992 : 65-102.
38. VANHOUTTE PM, RUBANYI GM, MILLER VM et al. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu Rev Physiol*, 1986, 48 : 307-320.
39. KATUSIC Z, SHEPHERD JT, VANHOUTTE PM. Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries. *Am J Physiol*, 1987, 21 : H671-H673.
40. LÜSCHER TF, VANHOUTTE PM. Endothelium-dependent contraction to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1986, 8 : 344-348.
41. AUCH-SCHWELK W, KATUSIC ZS, VANHOUTTE PM. Thromboxane A2 receptor antagonists inhibit endothelium-dependent contractions. *Hypertension*, 1990, 15 : 699-703.
42. GE T, HUGHES H, JUNQUERO DC et al. Endothelium-dependent contractions are associated with both augmented expression of prostaglandin H synthase-1 and hypersensitivity to prostaglandin H2 in the SHR aorta. *Circ Res*, 1995, 76 : 1003-1010.
43. AUCH-SCHWELK W, KATUSIC ZS, VANHOUTTE PM. Contractions to oxygen-derived free radicals are augmented in aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1989, 13 : 859-864.
44. RUBANYI GM, VANHOUTTE PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor(s). *Am J Physiol*, 1986, 250 : H822-H827.
45. RUBANYI GM, VANHOUTTE PM. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol*, 1985, 364 : 45-56.
46. GRASER T, VANHOUTTE PM. Hypoxia contraction of canine coronary arteries : Role of endothelium and cGMP. *Am J Physiol*, 1991, 261 : H1769-H1777.
47. YANAGISAWA M, KURIHARA H, KIMURA S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332 : 411-415.
48. MASAKI T, YANAGISAWA M, GOTO K. physiology and pharmacology of endothelins. *Med Res Rev*, 1992, 12 : 391-421.
49. SCHINI VB, VANHOUTTE PM. Endothelin-1 : A potent vasoactive peptide. *Pharmacol Toxicol*, 1991, 69 : 1-7.
50. SCHINI VB, HENDRICKSON H, HEUBLEIN DM et al. Thrombin enhances the release of endothelin from cultured porcine aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol*, 1989, 165 : 333-334.
51. SCHINI VB, KIM ND, VANHOUTTE PM. The basal and stimulated release of EDRF inhibits the contractions evoked by endothelin-1 and endothelin-3 in aortae of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 17 : S266-S270.
52. NAKASHIMA M, VANHOUTTE PM. Endothelin-1 and endothelin-3 cause endothelium-dependent hyperpolarization in the rat mesenteric artery. *Am J Physiol*, 1993, 265 : H2137-H2141.
53. MILLER VM, KOMORI K, BURNETT JC JR et al. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins. *Am J Physiol*, 1989, 257 : H1127-H1131.
54. DE VRIESE AS, VERBEUREN TJ, VAN DE VOORDE J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*, 2000, 130 : 963-974.
55. ABDU TAM, ELHADD T, PFEIFER M et al. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12 : 257-265.
56. VANHOUTTE PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension ? *Hypertension*, 1993, 21 : 747-751.
57. SHIMOKAWA H, AARHUS LL, VANHOUTTE PM. Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have areduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res*, 1987, 61 : 256-270.
58. SHIMOKAWA H, FLAVAHAN NA, VANHOUTTE PM. Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelial removal in porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circ Res*, 1989, 65 : 740-753.
59. BORG-CAPRA C, FOURNET-BOUGUIGNON MP, JANIAK P et al. Morphological heterogeneity with normal expression but altered function of Gi proteins in cultured regenerated porcine coronary endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 1997, 122 : 999-1008.

60. CASTEDO-DELRIEU M, FOURNET-BOURGUIGNON MP, BIDOUARD JP et al. Phenotypic and functional characterization of regenerated endothelial cells after balloon injury in the pig. *J Vasc Res*, 1997, *34* (suppl 1) :10.
61. SHIMOKAWA H, VANHOUTTE PM. Angiographic demonstration of hyperconstriction induced by serotonin and aggregating platelets in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *J Am Coll Cardiol*, 1991, *17* : 1197-1202.
62. SHIMOKAWA H, VANHOUTTE PM. Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res*, 1989, *64* : 900-914.
63. SHIMOKAWA H, FLAVAHAN NA, VANHOUTTE PM. Loss of endothelial pertussis toxin-sensitive G protein function in atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation*, 1991, *83* : 652-660.
64. SHIBANO T, CODINA J, BIRNBAUMER L. pertussis toxin-sensitive G proteins in regenerated endothelial cells after balloon denudation of porcine coronary artery. *Am J Physiol*, 1994, *267* : H979-H981.
65. COX DA, COHEN ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation : Clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev*, 1996, *48* : 3-19.
66. VANHOUTTE PM, AUCH-SCHWELK W, BIONDI ML et al. Why are converting enzyme inhibitors vasodilators ? *Br J Clin Pharmacol*, 1989, *28* : 95S-104S.
67. VANHOUTTE PM, BOULANGER CM, ILLIANO SC et al. Endothelium-dependent effects of converting-enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, *22* : S10-S16.
68. VANHOUTTE PM, BOULANGER CM, VIDAL M et al. Endothelium-derived mediators and the renin-angiotensin system. *In* : JIS Robertson, Nicholls MG. *The Renin Angiotensin System*. London : Gower Publishers, 1993, *29* : 1-29.
69. MOMBOULI JV, VANHOUTTE PM. Kinins and the vascular actions of converting enzyme inhibitors. *Nephrol Hypertens*, 1994, *3* : 481-484.
70. VANHOUTTE PM. Endothelium-dependent responses and inhibition of angiotensin-converting enzyme [in Russian]. *Kardiologiya*, 1996, *36* : 71-79.
71. DESTA B, VANHOUTTE PM, BOULANGER CM. Inhibition of the angiotensin-converting enzyme by perindoprilat and release of nitric oxide. *Am J Hypertens*, 1995, *8* : 15-65.
72. MOMBOULI JV, ILLIANO S, NAGAO T et al. The potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin-converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-driven relaxing and contracting factors. *Circ Res*, 1992, *7* : 137-144.
73. NAKASHIMA M, MOMBOULI JV, TAYLOR AA, VANHOUTTE PM. Endothelium dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest*, 1993, *92* : 2867-2871.
74. MOMBOULI JV, ILLIANO S, VANHOUTTE PM. Endothelium dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest*, 1993, *92* : 2867-2871.
75. MOMBOULI JV, VANHOUTTE PM. Kinins mediate kallikrein-induced endothelium-dependent relaxations in isolated canine coronary arteries. *Biomed Biophys Res Commun*, 1992, *185* : 693-697.
76. MOMBOULI JV, VANHOUTTE PM. Kinins and endothelium-dependent relaxations to converting enzyme inhibitors in perfused canine arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, *18* : 926-927.
77. GROVES P, KURZ S, JUST H, DREXLER H. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation*, 1995, *92* : 3424-3430.