

L'endothéline est-elle impliquée dans l'hypertension ?

Ernesto L. Schiffrin

Les endothélines sont de puissants vasoconstricteurs, possédant également des propriétés mitogènes et hypertrophiques. Beaucoup d'études ont essayé de faire jouer un rôle dans l'hypertension artérielle à l'endothéline-1, mais les réponses vasculaires à ce peptide sont normales ou réduites dans la plupart des modèles d'hypertension expérimentale, et dans l'hypertension essentielle humaine. Ce n'est que récemment que l'endothéline a pu être mise en

cause dans le modèle expérimental d'hypertension induit chez le rat par administration de sel et du minéralocorticoïde désoxycorticostérone (hypertension DOCA-sel). En outre, les rats spontanément hypertendus traités par la DOCA et du sel développent une hypertension maligne accompagnée d'une hypertrophie vasculaire sévère et d'une surexpression de l'endothéline-1 vasculaire; ces rats répondent alors aux antagonistes

de l'endothéline par une baisse de leur pression artérielle. Dans l'hypertension essentielle humaine, il n'y a encore que peu d'éléments en faveur de l'activation du système de l'endothéline. En conclusion, un rôle de l'endothéline devient de plus en plus apparent dans des formes sévères d'hypertension expérimentale, mais il faudra des études supplémentaires pour démontrer un rôle des endothélines dans l'hypertension humaine.

Les endothélines (endothéline-1, -2 et -3) sont des peptides de 21 acides aminés de structure très semblable, dont les caractéristiques, celles de leurs récepteurs et leurs effets physiologiques, sont décrites en détail dans l'article de P. D'Orléans-Juste *et al.* (p. 563 de ce numéro) et ne seront pas répétées ici [1]. La découverte des endothélines et la démonstration que ces peptides sont des puissants vasoconstricteurs [2, 3] ont déclenché une importante activité de recherche afin d'évaluer l'implication des endothélines dans la vasoconstriction associée à l'hypertension artérielle. Les endothélines ont été découvertes au niveau de l'endothélium. Aujourd'hui, on sait qu'elles sont synthétisées non seulement dans l'endothélium, mais également dans le rein [4], les glandes endocrines [5], le système nerveux [6] et d'autres tissus. Cette revue sera centrée sur le rôle possible de l'endothéline des vaisseaux sanguins dans l'hypertension artérielle [7]. Nous tenterons de montrer avec les éléments

dont on dispose actuellement que l'endothéline-1 peut jouer un rôle pathogénique dans l'élévation de la pression artérielle et dans l'hypertrophie vasculaire qui lui est associée, même si les concentrations d'endothéline circulante ou les réponses vasculaires à l'endothéline ne sont pas augmentées dans l'hypertension. Un rôle pathogénique de l'endothéline-1 a été mis en évidence dans certains modèles expérimentaux d'hypertension artérielle sévère: on y observe une surexpression du gène de l'endothéline-1 dans l'endothélium vasculaire, et une surproduction d'endothéline-1 dans la paroi artérielle; la vasoconstriction et l'hypertrophie vasculaire dépendantes de l'endothéline contribuent à l'élévation de la pression artérielle.

Concentrations plasmatiques de l'endothéline dans l'hypertension

Des niveaux plasmatiques d'endothéline élevés pourraient être l'indice

d'une implication de l'endothéline dans l'hypertension mais, à de rares exceptions près, ils sont normaux ou seulement légèrement élevés dans la plupart des modèles d'hypertension artérielle chez le rat et dans l'hypertension humaine [7]. En revanche, l'endothéline plasmatique peut être élevée dans l'hypertension maligne expérimentale, induite par l'administration d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) et de sel à des rats spontanément hypertendus (SHR), ou par l'administration de caféine à des rats hypertendus de type Goldblatt (modèle d'hypertension réno-vasculaire expérimentale dépendante de la rénine induite par constriction d'une ou des deux artères rénales à l'aide d'un clamp d'argent) [8]. Également, dans deux rares cas de tumeurs sécrétant l'endothéline chez l'homme, l'endothéline-1 circulante semblait avoir un effet vasopresseur [9]. Dans toute une série de circonstances on a pu associer élévation de la concentration d'endothéline circulante et hypertension artérielle:

l'athérosclérose étendue, le vieillissement ou l'insuffisance cardiaque [10]; toutefois, ces conditions peuvent être associées à une élévation des niveaux d'endothéline circulante sans hypertension artérielle; chez des patients porteurs d'un phéochromocytome [11]; après transplantation cardiaque, hépatique ou rénale et traitement immunosuppresseur par la ciclosporine; ce médicament peut, en effet, stimuler la sécrétion d'endothéline-1, et celle-ci pourrait être impliquée dans l'hypertension de ces patients (*m/s*, n°2, vol. 6, 170) [12]; le traitement par érythropoïétine humaine recombinante des insuffisants rénaux hémodialysés [13]: à côté de l'accroissement de la masse sanguine, l'élévation de l'endothéline-1 dans le plasma pourrait contribuer à l'élévation de la pression artérielle chez ces patients. Néanmoins, le rôle des élévations des concentrations d'endothéline circulante dans la plupart des cas d'hypertension artérielle chez l'homme demeure peu évident.

Effets vasculaires de l'endothéline dans l'hypertension

Des réponses vasculaires à l'endothéline exagérées dans l'hypertension pourraient suggérer un rôle du peptide dans l'élévation de la pression artérielle. En fait, chez le rat SHR (*spontaneously hypertensive rat*), la contraction du muscle lisse en réponse à l'endothéline-1 est normale ou légèrement diminuée [14-16]. Ces réponses sont associées à une légère diminution de la densité des récepteurs de l'endothéline et à une réduction de l'augmentation du calcium libre intracellulaire induite par l'endothéline-1 dans les cellules musculaires lisses vasculaires [17, 18]. Le vieillissement semble associé à une réduction de

la réponse de l'aorte à l'endothéline-1 chez les rats SHR mais pas chez les rats témoins Wistar-Kyoto (WKY) [19, 20], suggérant l'absence d'un rôle du peptide chez les rats SHR âgés. Chez le rat hypertendu «DOCA-sel»*, la contraction vasculaire et la production dans la paroi des vaisseaux sanguins de seconds messagers intracellulaires (inositol triphosphate, calcium, diacylglycérol) en réponse à l'endothéline-1 est diminuée [20, 21]. Dans la plupart des modèles d'hypertension expérimentale et dans l'hypertension humaine, les artères résistives présentent une réduction de leur circonférence [15, 22, 23], ce qui amplifie les réponses pressives à l'endothéline-1 (loi de Laplace) et peut compenser la baisse de réactivité, augmentant ainsi la réponse vasopressive. L'effet de l'endothéline-1 sur la contractilité des artères résistives revient à la normale sous traitement antihypertenseur par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou par des bloqueurs des canaux calciques [24, 25]; la pression artérielle s'abaisse cependant, soulignant l'absence de lien entre la réactivité vasculaire à l'endothéline et le niveau de pression artérielle. La possible contribution différentielle des différents sous-types de récepteurs de l'endothéline [1, 26] à la régulation de la pression artérielle n'est pas encore bien connue; néanmoins, la possibilité qu'un sous-type de récepteur de l'endothéline ait un comportement anormal dans l'hypertension commence seulement à être appréciée. Par exemple, les récepteurs ET_B semblent relayer la contraction des artères rénales de façon progressivement plus importante avec le vieillissement chez les rats SHR, mais pas chez le rat témoin WKY [27], ce qui pourrait, par l'effet sur la fonction rénale, contribuer à une implication de l'endothéline dans l'hypertension.

Chez l'homme ayant une hypertension artérielle essentielle, les artères résistives du tissu sous-cutané fessier obtenues par biopsie répondent moins bien à l'endothéline-1; la réponse pressive est toutefois augmentée du fait de la réduction de la

circonférence vasculaire (remodelage) de ces artères [23]. Comme chez le rat hypertendu, un traitement antihypertenseur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I normalise la réponse des petits vaisseaux à l'endothéline-1 [28]. D'autres effets vasculaires ont été notés chez l'homme qui pourraient indiquer une participation pathogénique du système de l'endothéline dans l'hypertension essentielle. Une vénoconstriction exagérée en réponse aux endothélines, en partie relayée par le système sympathique (abolie par des sympatholytiques), a été montrée chez des patients hypertendus essentiels [29]. Une réduction de la compliance veineuse, par cette action potentielle des endothélines, pourrait avoir des conséquences hémodynamiques importantes, contribuant à l'hypertension artérielle.

Production vasculaire d'endothéline dans l'hypertension

Les résultats mentionnés jusqu'ici ne suggèrent donc pas un rôle important de l'endothéline dans l'hypertension. Intrigués par l'observation de réponses vasculaires à l'endothéline fortement diminuées plutôt qu'augmentées, particulièrement chez les rats hypertendus DOCA-sel [21, 22], et réalisant que les concentrations d'endothéline-1 circulante ne reflétaient pas nécessairement la production vasculaire du peptide, nous avons alors considéré la possibilité que ces réponses vasculaires à l'endothéline diminuées et le faible nombre de ses récepteurs pourraient être dus à une régulation à la baisse des récepteurs par un excès d'endothéline dans la paroi vasculaire. Ainsi, malgré des niveaux plasmatiques normaux d'endothéline chez les rats hypertendus DOCA-sel, on a retrouvé dans leurs vaisseaux, par dosage radioimmunologique et par immunohistochimie, des quantités augmentées d'endothéline (*figure 1*) [30]. Dans ce modèle, la concentration d'ARNm de l'endothéline-1 était aussi augmentée dans la paroi de l'aorte et dans les artères mésentériques

* un modèle d'hypertension induite par l'administration du minéralocorticoïde DOCA et de sel à des rats ayant subi une néphrectomie unilatérale, et caractérisé par une expansion de volume et suppression de la sécrétion de rénine.

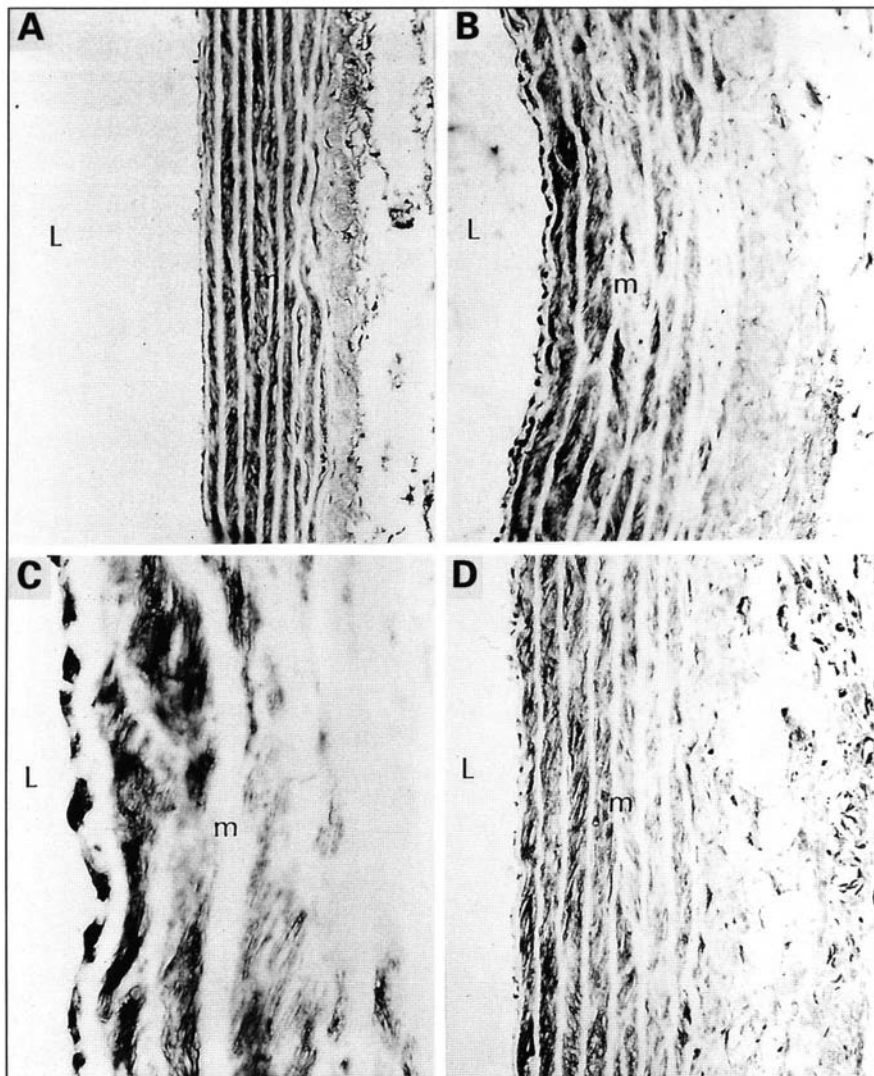


Figure 1. **Microphotographie montrant la localisation par immunohistochimie de l'endothéline dans l'aorte de rats témoins (A) et de rats DOCA-sel hypertendus (B, C, D).** Une augmentation très marquée de l'endothéline dans l'endothélium aortique des rats hypertendus peut être notée en B et C. La réaction au niveau de l'endothélium est complètement inhibée par un excès d'endothéline-1 synthétique (D), montrant la spécificité de la réaction au niveau de l'endothélium. Par ailleurs, la réaction présente au niveau du muscle lisse n'est pas inhibée, montrant qu'il s'agissait d'une réaction non-spécifique. Le grossissement original des panneaux A, B et D est de $\times 250$, celle du panneau C de $\times 1000$. L: lumière vasculaire; m: média musculaire du vaisseau. Reproduit de [30] avec permission.

[31]. Cette augmentation de la synthèse d'endothéline-1 dans les artères des rats hypertendus DOCA-sel a été localisée dans les cellules endothéliales par histochimie et par hybridation *in situ* [32], et se retrouve dans plusieurs tissus. Dans le cœur, l'hybridation *in situ* a montré que la surexpression du gène de l'endothéline-1 était limitée à l'endothélium des gros et des petits vaisseaux coronaires (figure 2) et à des zones de l'endocarde, mais qu'elle n'était pas présente dans le muscle ventriculaire [33]. Les vaisseaux de rats SHR, différents de ceux des rats DOCA-sel, ne présentent pas d'augmentation de l'endothéline vasculaire

[30], ni de l'ARNm de l'endothéline-1 comparés à ceux des témoins WKY [34]. Les rats SHR traités par de la DOCA et du sel surexpriment le gène de l'endothéline-1 dans leurs vaisseaux (figure 3) et présentent en même temps une hypertrophie vasculaire sévère [35]. L'endothéline-1, par ses propriétés hypertrophiques, pourrait contribuer à la croissance vasculaire [36] et à l'hypertrophie du muscle lisse dans l'hypertension. Ni la DOCA, ni le sel, ni l'hypertension seule [35], n'augmentent la synthèse de l'endothéline-1 dans les vaisseaux. Puisqu'il a été démontré que la pression peut stimuler la synthèse de l'endothéline [37], il est probable

que tous ces facteurs doivent être présents en même temps pour que la production d'endothéline augmente de façon significative.

On possède peu de données sur le système de l'endothéline chez l'homme hypertendu. Dans des artères mammaires internes obtenues lors de chirurgie cardiaque chez des patients hypertendus, une corrélation a été notée entre la sévérité de l'élévation de la pression artérielle, l'épaisseur de l'intima des artères mammaires internes, et la concentration d'ARNm du récepteur ET_A dans les cellules musculaires lisses migrant dans l'intima [38]. L'activation du système endothéline dans les cellules muscu-

Figure 2. **Hybridation in situ d'un cœur de rat témoin (A) et de rat DOCA-sel hypertendu (B) avec une sonde d'ARNc antisens spécifique de l'endothéline-1** montrant l'augmentation d'ARNm de l'endothéline-1 dans l'endothélium d'une petite artère intramyocardique chez l'animal hypertendu. Noter l'hypertrophie importante de la paroi artérielle comparée à celle du témoin. Il n'y a pas d'augmentation des transcrits dans le myocarde chez des rats DOCA-sel hypertendus. Reproduit de [33] avec permission.

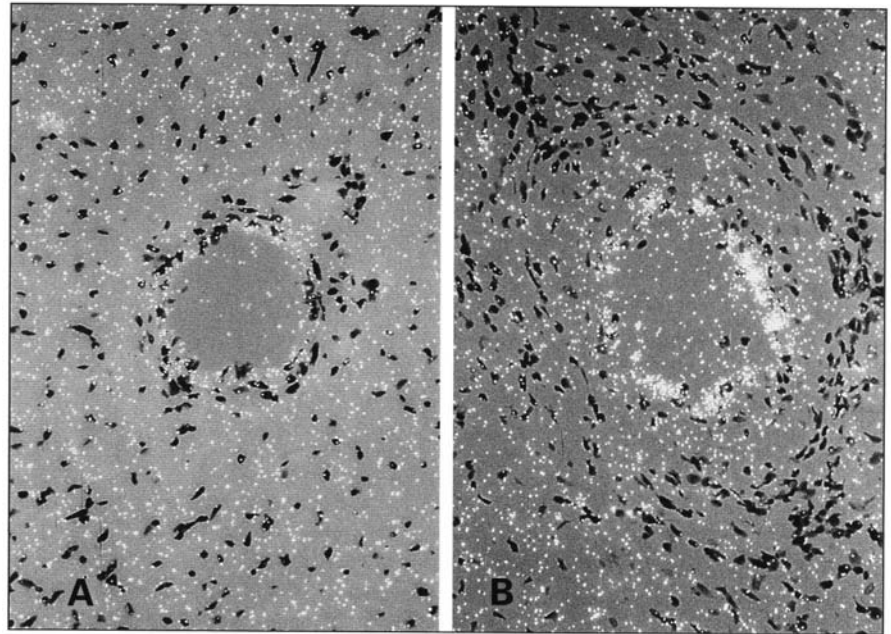
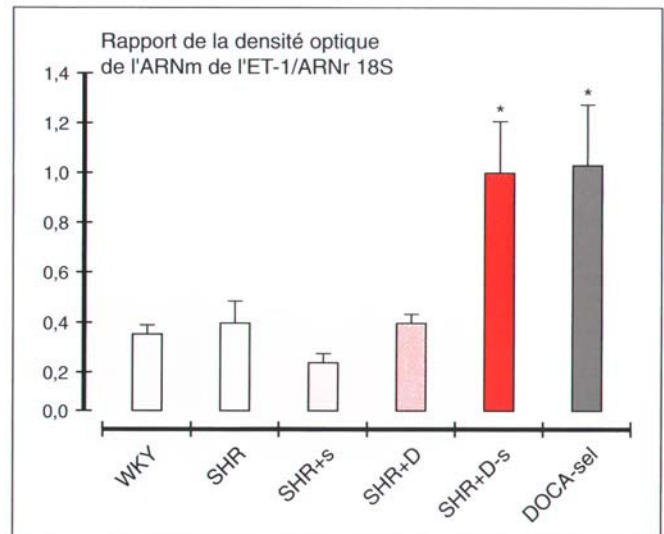


Figure 3. **Concentration de l'ARNm de l'endothéline-1 (ET-1) synthétisé.** En ordonnées, le rapport de la densité optique de la bande correspondant à l'ARNm de l'endothéline à celle de l'ARN ribosomique (ARNr) 18S (moyenne \pm écart type) dans 3-4 échantillons d'ARN extraits du lit vasculaire mésentérique de rats Wistar-Kyoto (WKY), spontanément hypertendus (SHR), SHR recevant du sel (SHR+s), SHR recevant de la DOCA (SHR+D), SHR recevant de la DOCA et du sel (SHR+D-s), et rats DOCA-sel hypertendus, c'est-à-dire les rats Sprague-Dawley ayant subi une néphrectomie unilatérale et recevant du sel et de la DOCA (DOCA-sel). Reproduit de [35] avec permission. *, $p < 0,05$ comparé aux quatre premiers groupes.



lares lisses de la paroi vasculaire des grosses artères peut se produire dans des formes sévères d'hypertension associées à l'athérosclérose qui est accompagnée, dans ses formes étendues, d'une augmentation de la synthèse d'endothéline [39]. Celle-ci peut jouer un rôle dans la migration des cellules musculaires lisses vers l'intima ou dans leur prolifération : la formation de néo-intima après une angioplastie carotidienne avec ballonnet chez le rat est aggravée *in vitro*

et *in vivo* par l'endothéline-1, et peut être prévenue en partie par l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline [40].

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline dans l'hypertension

Le développement des antagonistes des récepteurs de l'endothéline a ouvert une nouvelle ère dans la

recherche dans le domaine. Des antagonistes sélectifs des récepteurs ET_A de l'endothéline, tels que le BQ-123 et le FR139317, abaissent légèrement la pression artérielle des rats SHR et des rats hypertendus DOCA-sel [41-43], mais sont sans effet dans l'hypertension rénovasculaire [42]. Des antagonistes combinés des récepteurs ET_A et ET_B ont été synthétisés récemment [44]. Administrés par voie intraveineuse, ils réduisent la pression artérielle des rats

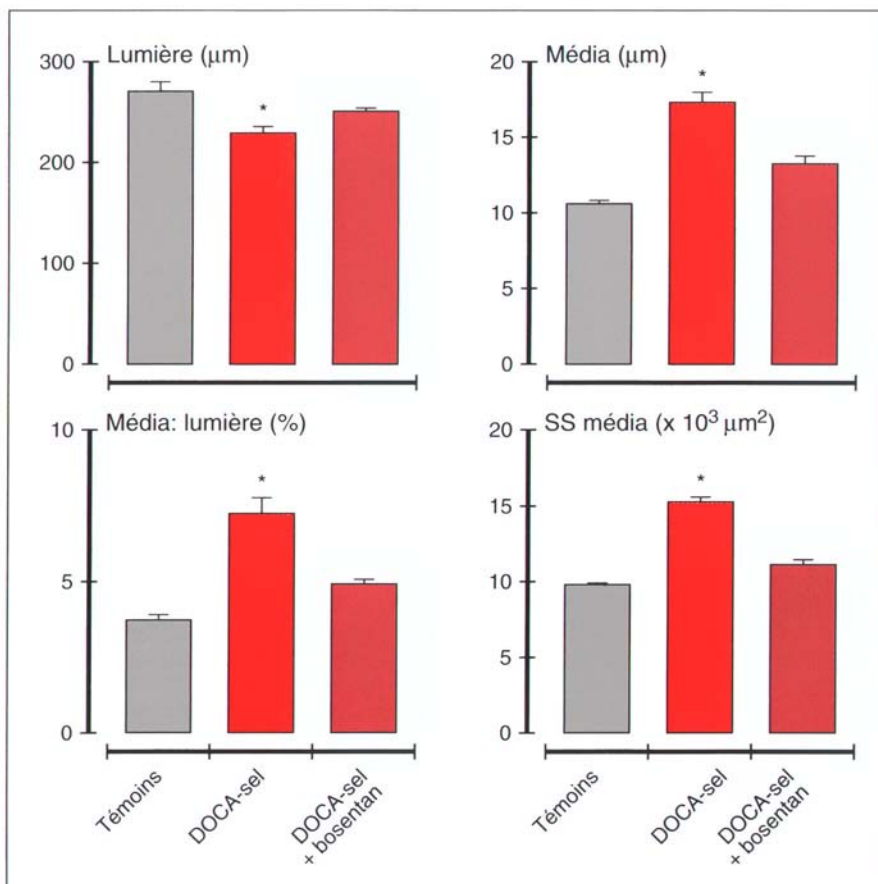


Figure 4. **Caractéristiques morphométriques des petites artères mésentériques de rats témoins, ayant subi une néphrectomie unilatérale (n=5) et de rats DOCA-sel hypertendus (ayant aussi subi une néphrectomie unilatérale), traités (n=8) ou non (n=7) par du bosentan (antagoniste combiné des récepteurs ET_A et ET_B de l'endothéline).** Noter que les paramètres morphométriques des rats traités au bosentan étaient similaires à ceux des rats témoins, même si la pression artérielle systémique était abaissée de seulement 20 mmHg (170 mmHg) par rapport à celle des rats DOCA-sel non traités. Reproduit de [7] avec permission, fondé sur les données de la référence [46]. SS média: surface de section de la média (volume de la média par unité de longueur du vaisseau). *, p < 0.05 comparé aux autres groupes.

SHR et des rats hypertendus DOCA-sel [45]. Chez les rats hypertendus DOCA-sel traités pendant trois semaines *per os* avec du bosentan, un antagoniste combiné des récepteurs ET_A/ET_B de l'endothéline, l'élévation de la pression artérielle a été moindre (différence de 20 mmHg) [46]. L'hypertrophie des artères résistives était pratiquement éliminée par le traitement (figure 4), mais l'hypertrophie cardiaque n'était pas

modifiée. Ces résultats sont en accord avec la limitation à l'endothélium des vaisseaux coronaires de la synthèse cardiaque de l'endothéline-1, suggérant une implication de la surexpression du gène de l'endothéline-1 dans l'hypertrophie microvasculaire coronaire mais pas dans l'hypertrophie myocardique. Chez les rats SHR adultes, le traitement chronique par voie orale par le bosentan pendant trois semaines n'a

pas modifié la pression artérielle ni l'hypertrophie vasculaire [47]. Le traitement des rats SHR depuis l'âge de 4 semaines et pendant 10 semaines par le bosentan, n'a pas affecté le développement de l'hypertension artérielle (figure 5) ni l'hypertrophie cardio-vasculaire [48]. Il semble donc que les rats répondent à l'antagonisme chronique des récepteurs de l'endothéline par une baisse de la pression artérielle [46, 49, 50] et une régression de l'hypertrophie vasculaire [46, 50] seulement lorsqu'il y a surexpression vasculaire du gène de l'endothéline-1, comme on l'observe chez les rats hypertendus DOCA-sel [30] et les rats DOCA-sel SHR (figure 6) [35, 50]. Chez ces derniers, on note aussi une amélioration partielle de la nécrose fibrinoïde glomérulaire [50], suggérant un certain effet protecteur rénal des antagonistes de l'endothéline, en accord avec la démonstration chez les rats DOCA-sel hypertendus d'une production accrue d'endothéline, retrouvée par hybridation *in situ* au niveau des artères et des artéioles rénales ainsi qu'au niveau des cellules mésangiales glomérulaires [51]. L'administration aiguë intraveineuse d'antagonistes des récepteurs ET_A n'affecte pas la pression artérielle de rats SHR adultes, mais a un effet hypotenseur sur les rats hypertendus DOCA-sel [52] et les rats DOCA-sel SHR [53]. Cela suggère que l'effet *in vivo* des antagonistes sélectifs des récepteurs ET_A et celui des antagonistes combinés des récepteurs ET_A et ET_B sont semblables.

Il n'y a pas encore d'études publiées sur l'effet des antagonistes de l'endothéline sur la pression artérielle chez l'homme. Néanmoins, il est probable que les endothélines contribuent au tonus vasculaire basal, comme le suggèrent des expériences avec des antagonistes du récepteur ET_A de l'endothéline dans la circulation de l'avant-bras [54] et dans la microcirculation de la peau humaine [55]. Comme nous l'avons montré chez le rat, nous avons observé dans l'hypertension sévère chez l'homme une surexpression du gène de l'endothéline-1 dans l'endothélium des petites artères (observations encore non publiées,

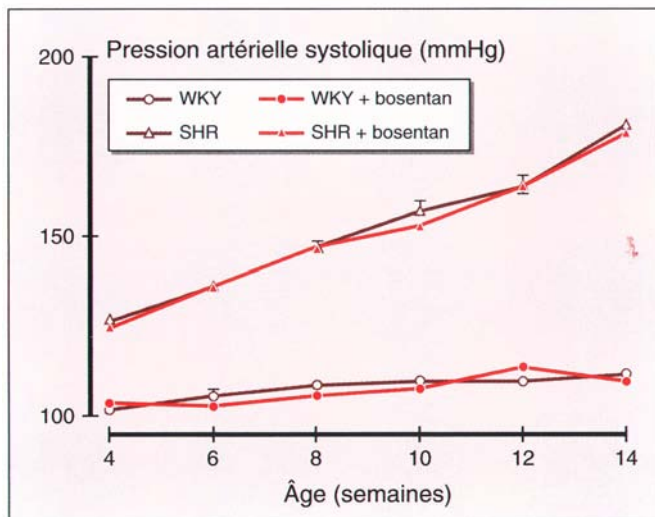


Figure 5. **Pression artérielle systolique de rats spontanément hypertendus (SHR) et témoins Wistar-Kyoto (WKY) traités depuis l'âge de 4 semaines pendant 10 semaines avec du bosentan**, l'antagoniste combiné des récepteurs ET_A et ET_B de l'endothéline par voie orale à une dose de 100 mg/kg par jour. L'écart-type est caché lorsqu'il est plus petit que les symboles. $N=8$ rats dans chaque groupe. Reproduit de [48] avec permission.

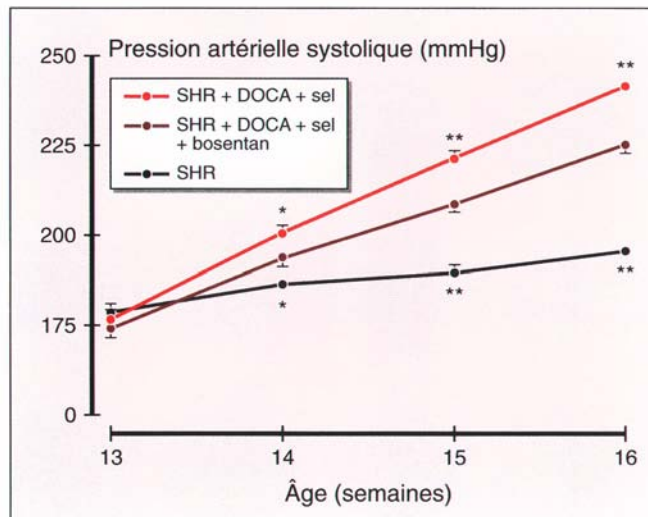


Figure 6. **Pression artérielle systolique de rats spontanément hypertendus (SHR) traités par de la DOCA et du sel**, recevant ($n=8$) ou non ($n=7$) du bosentan, l'antagoniste combiné des récepteurs ET_A et ET_B de l'endothéline par voie orale à une dose de 100 mg/kg par jour, et témoins SHR ($n=10$). *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$ comparé avec le groupe traité par le bosentan. Reproduit de [49] avec permission.

1996). Ces données préliminaires suggèrent que, dans l'hypertension essentielle humaine sévère, l'endothéline-1 pourrait effectivement jouer un rôle vasoconstricteur et hypertrophiant de la paroi vasculaire.

Inactivation du gène de l'endothéline-1

L'inactivation du gène de l'endothéline-1 chez la souris (*m/s n° 6/7, vol. 10, p. 740*) [56] a permis de démontrer que les animaux hétérozygotes (les homozygotes meurent *in utero*) ont des niveaux plasmatiques d'endothéline réduits et une pression artérielle légèrement élevée. Ce résultat est apparemment paradoxal, mais il faut avoir présent à l'esprit que, tout en étant de puissants agents vasoconstricteurs par leur action sur les récepteurs ET_A et ET_B du muscle lisse vasculaire, les endothélines exercent aussi une action vasodilatatrice par leur interaction avec les récepteurs

ET_B endothéliaux qui induit la libération d'agents vasodilatateurs (NO, prostacycline) (voir aussi l'article de P. D'Orléans-Juste *et al.*, p. 563 de ce numéro). Les endothélines sont donc des agents bi-fonctionnels, et le résultat apparemment paradoxal de l'inactivation du gène de l'endothéline-1 peut donc être, en partie, une conséquence de la disparition de cet effet vasodilatateur; celui-ci pourrait être leur action physiologique prédominante dans certains lits vasculaires. En revanche, lorsque la production d'endothéline-1 est significativement augmentée, comme chez les rats hypertendus DOCA-sel ou chez les rats SHR recevant de la DOCA et du sel, l'endothéline pourrait produire un effet vasoconstricteur et induire une hypertrophie vasculaire exagérée pour le niveau de pression artérielle. Il faut cependant noter que les souris déficientes en endothéline-1 ont des malformations cranio-faciales associées à une hypoxie, contribuant pos-

siblement à l'élévation de la pression artérielle (*m/s n° 6/7, vol. 10, p. 740*).

Conclusion

Le rôle de l'endothéline dans l'hypertension demeure inconnu. L'endothéline-1 a des effets vasoconstricteurs et peut agir comme facteur de croissance sur les vaisseaux, contribuant ainsi à l'élévation de la pression artérielle dans certains modèles expérimentaux d'hypertension artérielle. Les résultats d'immunohistochimie, de mesure d'ARNm de l'endothéline-1 par Northern blot et par hybridation *in situ*, ainsi que les résultats obtenus avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline suggèrent que l'endothéline est impliquée dans l'hypertension et l'hypertrophie vasculaire des rats hypertendus DOCA-sel et des rats SHR qui développent une hypertension maligne après avoir reçu de la DOCA et du sel (résumé dans le

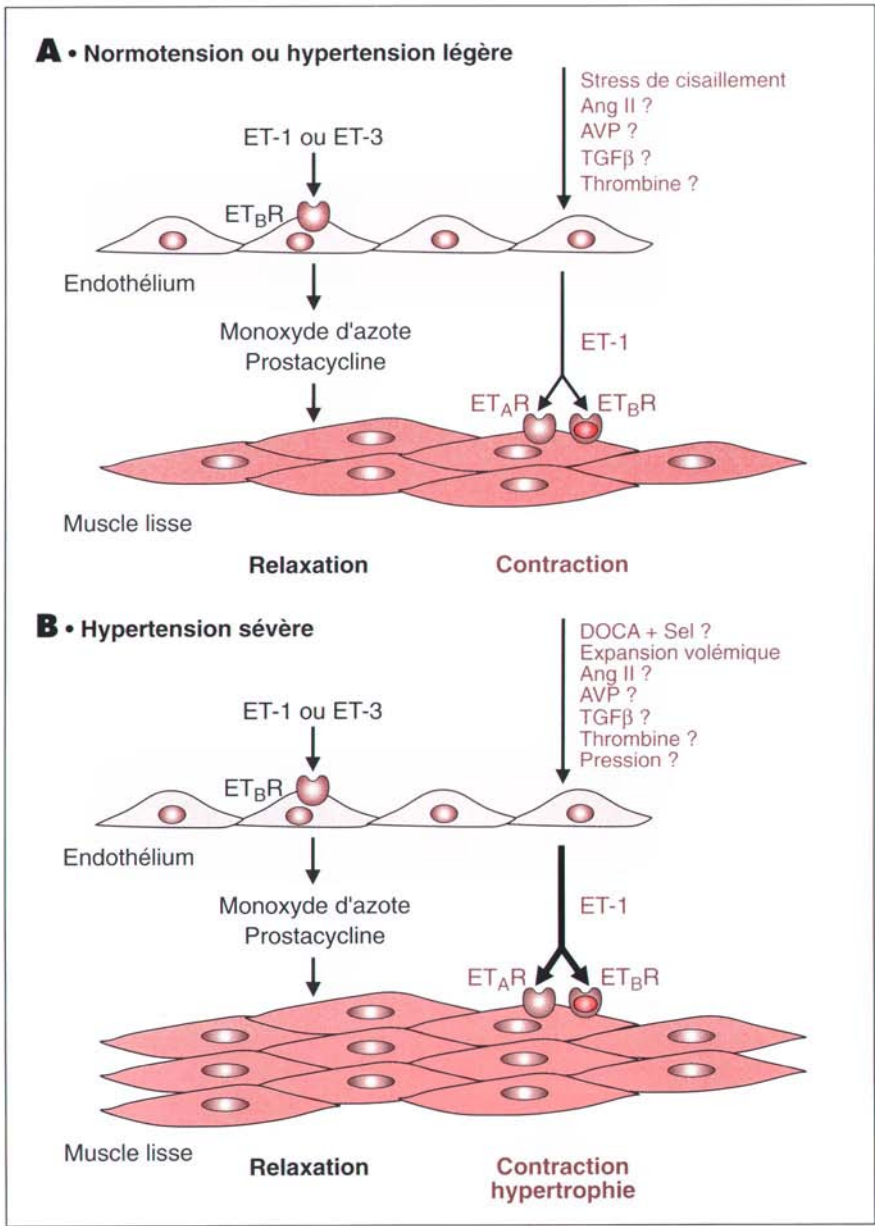


Figure 7. **Schéma de l'action de l'endothéline au niveau de la paroi vasculaire dans le cas de la normotension ou hypertension légère (A) ou dans l'hypertension sévère (B).** A: la sécrétion d'endothéline-1 (ET-1) par l'endothélium est stimulée par différents agents. L'ET-1 d'origine endothéliale et l'ET-1 et l'ET-3 circulantes activent surtout les récepteurs ET_B sur l'endothélium qui, à leur tour, stimulent la libération d'agents vasorelaxants, tels le monoxyde d'azote ou la prostacycline. L'action contractile de l'ET-1 s'exerce par interaction avec les récepteurs ET_A (ET_AR) et ETB (ET_BR) du muscle lisse vasculaire. Les effets contractiles et vasorelaxants sont équilibrés, et la contraction induite par l'ET-1 n'est pas très importante [54, 55]; la relaxation pourrait même être prédominante (selon l'expérience d'inactivation du gène de l'ET-1 chez la souris [56]). B: stimulation de la synthèse de l'ET-1 (induite par DOCA, sel, expansion volémique, pression très élevée, ou peut-être dans certains cas par l'action de l'angiotensine II (Ang II), la vasopressine (AVP), le tumor growth factor β (TGFβ), ou autres stimulus inconnus). La production excessive d'ET-1 dans la paroi vasculaire [30, 31, 35] a pour résultat un effet vasoconstricteur et une hypertrophie exagérée de la couche musculaire lisse (par hypertrophie ou hyperplasie cellulaire) [22, 35], même si cet excès de production d'ET-1 peut avoir réduit le nombre des récepteurs du peptide sur le muscle lisse [21].

Tableau I

RÔLE DE L'ENDOTHÉLINE VASCULAIRE DANS L'HYPERTENSION

Modèle d'hypertension	Réactivité vasculaire	Hypertrophie vasculaire	Expression vasculaire de l'endothéline-1	Réponse aux antagonistes de l'endothéline
Rats hypertendus DOCA-sel	↓	++++	++++	Baisse de la PA Antihypertrophique
SHR	Normal	++	Normal	Aucun
Rats avec hypertension maligne (DOCA-sel SHR)	?	++++	++++	Baisse de la PA Antihypertrophique
Hypertension essentielle humaine	↓	++	Inconnu	Inconnu

PA = pression artérielle
Fondé sur données des références 15, 16, 21-23, 30-35, 46-50, 52, 53

Tableau 1). L'endothéline-1 serait donc surtout impliquée dans l'hypertension sévère lorsqu'il y a synthèse accrue du peptide dans l'endothélium, hypothèse qui est développée dans la figure 7. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir si les endothélines sont impliquées dans l'hypertension essentielle humaine, comme le suggèrent les études préliminaires mentionnées

Summary

Endothelins and arterial hypertension

The endothelins, 21-amino acid peptides produced by the endothelium of blood vessels and many other tissues such as the kidney, brain, endocrine organs, etc, are potent vasoconstrictors, and are also endowed with mitogenic and cell hypertrophic properties. These peptides may be involved in the pathogenesis of hypertension through vascular, renal, endocrine and neural effects. Although many studies have been performed to test the hypothesis that these peptides have a pathophysiologic role in hypertension, it is only recently that evidence has been found of enhanced production of endothelin-1 in some experimental models of hyperten-

sion, particularly in blood vessels of rats rendered hypertensive by administration of salt and the mineralocorticoid deoxycorticosterone (DOCA-salt hypertension). Vascular responses to endothelin-1 have been shown to be normal or depressed in many models of experimental hypertension, and in essential hypertension in humans. In DOCA-salt hypertensive rats, which overexpress the endothelin-1 gene in the endothelium of large and small systemic arteries, chronic treatment with endothelin receptor antagonists blunted the elevation of blood pressure and development of vascular hypertrophy. Spontaneously hypertensive rats do not overexpress

vascular endothelin, and do not exhibit a hypotensive response to chronic endothelin receptor antagonism. Malignant DOCA-salt-treated spontaneously hypertensive rats exhibit vascular overexpression of endothelin-1 and respond to endothelin antagonists with lowering of blood pressure. In human essential hypertension there is as yet little evidence of activation of the endothelin system. A role of endothelins in hypertension is thus becoming increasingly apparent in severe forms of experimental hypertension, but further studies are required to establish whether these peptides are involved in human hypertension.

RÉFÉRENCES

1. D'Orléans-Juste P, Gratton JP, Leduc R, Bkaily G, Claing A. L'endothéline : pharmacologie cardiovasculaire et considérations physiopathologiques. *médecine/sciences* 1996; 12.
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
3. Lotersztajn S. Les endothélines. *médecine/sciences* 1993; 9: 1084-93.
4. Simonson MS, Dunn MJ. Endothelin Peptides and the Kidney. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 249-65.
5. Naruse M, Naruse K, Demura H. Recent advances in endothelin research on cardiovascular and endocrine systems. *Endocrine J* 1994; 41: 491-507.
6. Koseki C, Imai M, Hirata Y, Yanagisawa M, Masaki T. Autoradiographic distribution of binding sites for endothelin: a neuropeptide? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1989; 256: R858-66.
7. Schiffrin EL. Endothelin, potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25: 1135-43.
8. Kohno M, Murakawa KI, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Fukui T, Takeda T. Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 93-100.
9. Yokokawa K, Tahara H, Kohno M, Murakawa KI, Yasunari K, Nakagawa K, Hamada T, Otani S, Yanagisawa M, Takeda T. Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Intern Med* 1991; 114: 213-5.
10. Neild GH. Endothelin plasma levels in hypertension patients with vascular disease. *J Hypertens* 1994; 12: S17-20.
11. Oishi S, Sasaki M, Sato T. Elevated immunoreactive endothelin levels in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens* 1994; 7: 717-22.
12. Edwards BS, Hunt SA, Fowler MB, Valantine HA, Anderson LM, Lerman A. Effect of cyclosporine on plasma endothelin levels in humans after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1991; 9: 782-4.
13. Carlini R, Obialo CI, Rothstein M. Intravenous erythropoietin (rHuEPO) administration increases plasma endothelin and blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 1993; 6: 103-7.
14. Dohi Y, Lüscher TF. Endothelin in hypertensive resistance arteries: intraluminal and extraluminal dysfunction. *Hypertension* 1991; 18: 543-9.
15. Deng LY, Schiffrin EL. Effects of endothelin-1 and vasopressin on resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1992; 5: 817-22.
16. Nguyen PV, Yang X-P, Li G, Deng LY, Flückiger J-P, Schiffrin EL. Contractile responses and signal transduction of endothelin-1 in aorta and mesenteric vasculature of adult spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 473-83.
17. Touyz RM, Tolloczko B, Schiffrin EL. Mesenteric vascular smooth muscle cells from SHR display increased Ca^{2+} responses to angiotensin II but not to endothelin-1. *J Hypertens* 1994; 12: 663-73.
18. Thorin-Trescases N, Hamilton CA, Jardine E, Jeid JL. Signal transduction mechanisms of the vasoconstriction in hypertension. *Eur J Pharmacol* 1994; 268: 199-207.
19. Küng CF, Lüscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension* 1995; 25: 194-200.
20. Pasanisi F, Hamilton CA, Wadsworth R, Pryce C, Nixon G, Reil JL. Phosphoinositide metabolism and aging in aorta from SHR and WKY rats: effects of endothelin-1 and noradrenaline. *Clin Exp Hypertens* 1994; 16: 119-33.
21. Nguyen PV, Parent A, Deng LY, Flückiger JP, Thibault G, Schiffrin EL. Endothelin vascular receptors and responses in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19 (suppl II): 98-104.
22. Deng LY, Schiffrin EL. Effects of endothelin on resistance arteries of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1992; 262: H1782-87.

23. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Morphology of resistance arteries and comparison of effects of vasoconstrictors in mild essential hypertensive patients. *Clin Invest Med* 1993; 16: 177-86.
24. Deng LY, Schiffrin EL. Effect of antihypertensive treatment on response to endothelin of resistance arteries of hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 725-31.
25. Dohi Y, Criscione L, Pfeiffer K, Lüscher TF. Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension: studies in perfused mesenteric resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 372-9.
26. Corvol P, Alhenc-Gélas F, Soubrier F. L'endothélium, site de production et de métabolisme des peptides vaso-actifs. *médecine/sciences* 1993; 9: 1050-61.
27. Seo B, Lüscher TF. ET_A and ET_B receptors mediate contraction to endothelin-1 in renal artery of aging SHR. *Hypertension* 1995; 25: 501-6.
28. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta blocker or converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 83-91.
29. Haynes WG, Hand MF, Johnstone HA, Padfield PL, Webb DJ. Direct and sympathetically mediated venoconstriction in essential hypertension. Enhanced responses to endothelin-1. *J Clin Invest* 1994; 94: 1359-64.
30. Larivière R, Thibault G, Schiffrin EL. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive but not in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 294-300.
31. Larivière R, Day R, Schiffrin EL. Increased expression of endothelin-1 gene in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 916-20.
32. Day R, Larivière R, Schiffrin EL. In situ hybridization shows increased endothelin-1 mRNA levels in endothelial cells of blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Amer J Hypertens* 1995; 8: 294-300.
33. Larivière R, Deng LY, Day R, Sventek P, Thibault G, Schiffrin EL. Increased endothelin-1 gene expression in the endothelium of coronary arteries and endocardium of DOCA-salt hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2123-31.
34. Larivière R, Sventek P, Schiffrin EL. Expression of endothelin-1 gene in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1995; 56: 1889-96.
35. Schiffrin EL, Larivière R, Li JS, Sventek P, Touyz RM. Deoxycorticosterone acetate plus salt induce overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 769-73.
36. Alberts GF, Peifley KA, Johns A, Kleha JF, Winkles JA. Constitutive endothelin-1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. *J Biol Chem* 1994; 269: 10112-8.
37. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Pressure enhances endothelin-1 release from cultured human endothelial cells. *Hypertension* 1995; 25: 449-52.
38. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Inada T, Ohtani S, Fujiwara T, Hosoda K, Nakao K, Sasayama S. Endothelin-1-selective receptor in the arterial intima of patients with hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 288-93.
39. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, Schächinger V, Schaefer HE. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet* 1994; 344: 1405-6.
40. Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, Storer BL, Hart T, Feuerstein GZ, Elliott JD, Ohlstein EH. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. Protective effects of the novel nonpeptide endothelin receptor antagonist SB20970. *Circ Res* 1994; 75: 190-7.
41. McMahon EG, Palomo MA, Brown MA, Bertenshaw ST, Carter JS. Effect of phosphoramidon (endothelin converting enzyme inhibitor) and BQ-123 (endothelin receptor subtype A antagonist) on blood pressure in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1993; 6: 667-73.
42. Bazil MK, Lappe RW, Webb RL. Pharmacologic characterization of an endothelin_A (ET_A) receptor antagonist in conscious rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 940-8.
43. Nishikibe M, Tsuchida S, Okada M, Fukuroda T, Shimamoto K, Yano M, Ishikawa K, Ikemoto F. Antihypertensive effect of newly synthesized endothelin antagonist, BQ-123, in a genetic hypertensive model. *Life Sci* 1993; 52: 717-24.
44. Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal J-M, Fischli W, Gray GA, Hirth G, Löffler, Müller M, Neidhart W, Ramuz H. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993; 365: 759-61.
45. Clozel M, Clozel JP, Hess P. Endothelin receptor antagonism: a new therapeutic approach in experimental hypertension (abstr). *Circulation* 1993; 88 (suppl): I-316.
46. Li J-S, Larivière R, Schiffrin EL. Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in DOCA-salt hypertensive rats. Evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. *Hypertension* 1994; 24: 183-8.
47. Li J-S, Schiffrin EL. Effect of chronic treatment with an endothelin receptor antagonist in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 532-5.
48. Li J-S, Schiffrin EL. Chronic endothelin receptor antagonist treatment of young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension* 1995; 13: 647-52.
49. Schiffrin EL, Sventek P, Li JS, Turgeon A, Reudelhuber T. Antihypertensive effect of bosentan, a mixed ET_A/ET_B endothelin receptor antagonist, in DOCA-salt spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1377-81.
50. Li J-S, Schürch W, Schiffrin EL. Renal and vascular effects of chronic endothelin receptor antagonism in malignant hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1996 (sous presse).
51. Deng LY, Day R, Schiffrin EL. Localization of sites of enhanced expression of endothelin-1 in the kidney of DOCA-salt hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996 (sous presse).
52. Bird JL, Moreland S, Waldron TL, Powell JR. Antihypertensive effects of a novel endothelin-1 receptor antagonist in rats. *Hypertension* 1995; 25: 1191-5.
53. Okada M, Fukuroda T, Shimamoto K, Takahashi R, Ikemoto F, Yano M, Nishikibe M. Antihypertensive effects of BQ-123, a selective endothelin ET_A receptor antagonist, in spontaneously hypertensive rats treated with DOCA-salt. *Eur J Pharmacol* 1994; 259: 339-42.
54. Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994; 344: 852-4.
55. Wenzel RR, Noll G, Lüscher TF. Endothelin receptor antagonists inhibit endothelin in human skin microcirculation. *Hypertension* 1994; 23: 581-6.
56. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, et al (17 auteurs). Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994; 368: 703-10.

Remerciements

Les travaux de l'auteur décrits dans cette revue ont été appuyés financièrement par des octrois du Conseil de recherches médicales du Canada au Groupe multidisciplinaire de recherches en hypertension et par des octrois de la Fondation des maladies du coeur du Québec.

E. L. Schiffrin

Professeur de médecine, docteur en sciences, directeur du Groupe multidisciplinaire de recherches en hypertension, Université de Montréal, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110 ouest, avenue des Pins, Montréal, Québec, H2W 1R7, Canada.

TIRÉS À PART

E.L. Schiffrin.