
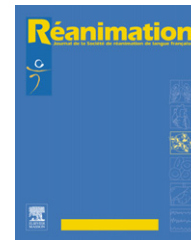




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# L'apéline, une nouvelle molécule prometteuse dans le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ?

*Apeline, a new promising molecule for the treatment of acute heart failure?*

B. Daneault<sup>a,1</sup>, J.-F. Delabre<sup>b,1</sup>, R. Dumaine<sup>b</sup>, B. Hogue<sup>c</sup>,  
F. Chagnon<sup>c</sup>, O. Lesur<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de cardiologie, département de médecine, faculté de médecine et des sciences de la santé, université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>b</sup> Département de physiologie–biophysique, faculté de médecine et des sciences de la santé, université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>c</sup> Unité des soins intensifs médicaux, département de médecine, faculté de médecine et des sciences de la santé, université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

Reçu le 15 décembre 2009 ; accepté le 5 janvier 2010  
Disponible sur Internet le 22 janvier 2010

### MOTS CLÉS

Apéline ;  
Cardiovasculaire ;  
Cardioprotection ;  
Thérapies

### KEYWORDS

Apelin;

**Résumé** L'apéline est un neuropeptide exprimé dans la plupart des organes et tissus humains, incluant le système cardiovasculaire. Les isoformes actifs de l'apéline (–13, –17 et –36), se lient au récepteur spécifique APJ. Impliquée dans différents processus biologiques, l'apéline a un rôle majeur dans l'organogenèse et l'homéostasie du système cardiovasculaire. Des propriétés inotropes, et peut-être lusitropes ou dromotropes, lui sont associées. L'expression de l'apéline est modulée dans l'insuffisance cardiaque chronique, lors de la période post-infarctus et dans le sepsis. Chez l'animal, l'apéline est cardioprotectrice dans un modèle de lésion de reperfusion. Cette mise au point a pour but de faire un bilan des connaissances sur les rôles de l'apéline dans le système cardiovasculaire, incluant un rôle protecteur, et présenter les perspectives thérapeutiques dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, le traitement de l'infarctus et la dysfonction myocardique associée au sepsis.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Apelin is a short neuropeptide expressed in most of human organs and tissues, including the cardiovascular system. Apelin –13, –17 and –36 active isoforms, can bind to the specific APJ receptor. Apelin is involved in various biological processes and is a critical molecule in the regulation of heart organogenesis and cardiovascular homeostasis. Apelin exhibits

\* Auteur correspondant. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 3001, 12<sup>e</sup> avenue Nord, Sherbrooke (Québec) Canada, J1H 5N4.  
Adresse e-mail : [olivier.lesur@USherbrooke.ca](mailto:olivier.lesur@USherbrooke.ca) (O. Lesur).

<sup>1</sup> Les deux auteurs ont contribué également à la rédaction de cet article.

Cardiovascular;  
Cardioprotective  
effect;  
Therapy

inotropic, and possibly lusitropic and dromotropic properties. The expression of apelin is modulated by heart failure, post myocardial infarction and sepsis. Animal models of reperfusion injuries have revealed a cardioprotective role for this neuropeptide. The aim of this short review is to summarize the recent knowledge on multiple functions related to apelin into the cardiovascular system, including a protective role, and to present therapeutic perspectives for heart failure, myocardial infarction and sepsis-induced myocardial dysfunction.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

aa	acide aminé
APJ	récepteur de l'apéline
AT-1	récepteur de type 1 de l'angiotensine II
eNOS	endothelium nitric oxyde synthase (synthase de l'oxyde nitrique endothélial)
FEVD	fraction d'éjection ventriculaire droite
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
K.-O	Knock-Out
NHE	canal échangeur Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup>
NO	oxyde nitrique
NOS	nitric oxyde synthase (synthase de l'oxyde nitrique)
RS	réticulum sarcoplasmique
SOD	superoxyde dismutase

Le pronostic associé à l'insuffisance cardiaque demeure sombre pour de nombreux patients. Depuis les améliorations pronostiques obtenues avec les bloqueurs de l'axe rénine-angiotensine (IECA, ARA et bloqueurs de l'aldostérone) et les bêta-bloqueurs, plusieurs agents prometteurs ont déçu (néséritide, tolvaptan, levosimendan) [1]. Depuis près de dix ans, seuls des traitements non pharmacologiques, tel que le défibrillateur implantable et une thérapie de resynchronisation, ont permis d'améliorer le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique majeure [1]. Les nouveaux agents pharmacologiques n'ont fait qu'optimiser le traitement de la phase aiguë de l'insuffisance cardiaque, et la qualité de vie, chez certains patients. Les progrès sont encore plus lents dans le domaine de l'insuffisance cardiaque avec fonction systolique préservée où aucune thérapie améliorant de façon significative le pronostic des patients n'est encore disponible.

L'insuffisance cardiaque affecte actuellement plus de dix millions de personnes en Europe [1], et les coûts associés aux traitements représentent de 1 à 2 % du budget total des soins de santé [1]. De plus, le pronostic des patients se présentant avec une décompensation cardiaque aiguë demeure sombre avec une mortalité intra-hospitalière variant entre 3 et 10 % selon les registres étudiés, et une mortalité reliée d'environ 30 % à un an [1].

Le traitement spécifique de l'infarctus aigu du myocarde a connu plusieurs développements dans les dernières années, permettant une amélioration significative du pronostic vital des patients atteints. En revanche, certains patients demeurent avec une dysfonction ventriculaire gauche importante malgré une thérapie de reperfusion rapide. Une des hypothèses pour expliquer ces observations est la survenue de lésions de reperfusion. Si le condition-

nement pré-ischémique semble avoir un effet protecteur, un bon nombre de jeunes patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde n'ont jamais eu cette chance ! Plusieurs agents ont été étudiés sans succès pour prévenir ces lésions de reperfusion, particulièrement lorsqu'ils sont administrés après la reperfusion, et une seule petite étude a démontré un bénéfice au conditionnement post-ischémique [2].

La dysfonction myocardique associée au sepsis est une autre entité fréquente dans les services de réanimation, pour laquelle aucun traitement innovant efficace n'a été récemment démontré. Pourtant, la dysfonction myocardique septique systolique est prévalente et documentée dans près de deux tiers des chocs septiques dès les premiers 24–48 heures [3], et elle impacte la prise en charge de façon significative. La dysfonction myocardique diastolique reliée au sepsis est également fréquente et sous-estimée [4]. Les recommandations de prise en charge de la composante cardiocirculatoire du choc septique, préconisent, outre un remplissage volémique agressif et l'adjonction d'un agent vasopresseur pour ajuster une pression de perfusion organique et systémique adéquate, l'ajout d'un traitement de support inotrope lorsque nécessaire [5]. Ce support pharmacologique inotrope recommandé lorsque le débit cardiaque demeure inférieur à 3L/min par mètre carré après optimisation volémique, est essentiellement représenté par la dobutamine [5] ou l'épinéphrine [3]. D'autres agents pharmacologiques comme les inhibiteurs des phosphodiestérases (e.g. milrinone) [6] ou les ouvreurs de canaux potassiques ATPase-dépendants et sensibilisateur au calcium (Ca<sup>2+</sup>) (levosimendan) ont donné des résultats mitigés [7].

De nouvelles voies thérapeutiques sont donc nécessaires dans la prise en charge de la défaillance cardiaque aiguë en réanimation, en plus des traitements spécifiques reliés (reperfusion coronarienne, traitement général du sepsis). L'apéline, un neuropeptide produit par le système nerveux central dans les mêmes neurones que la vasopressine, et en périphérie essentiellement par les cellules endothéliales organiques, est peut être un candidat. En effet, l'apéline et son récepteur APJ, ont démontré dans plusieurs études animales :

- leurs rôles dans l'homéostasie du système cardiovasculaire ;
- des implications et applications potentielles thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque, les lésions de reperfusion, et peut-être dans le choc septique.

Dans cette mise au point, nous présenterons les données actuelles disponibles sur le potentiel d'impact de l'apéline comme agent thérapeutique de support clinique et moléculaire dans la défaillance cardiaque aiguë, incluant celle reliée au sepsis.

## Découverte, structure et expression de l'apéline

En réalisant le clonage du récepteur de la vasopressine en 1993, O'Dowd et al. ont mis en évidence celui du récepteur APJ, nommé ainsi en raison de sa grande homologie avec le récepteur de type 1 à l'AT-1. L'APJ a 31% d'homologie avec le récepteur AT-1, est composé de 380 aa, et appartient à la famille des récepteurs comportant sept segments transmembranaires couplés aux protéines  $G_{i1}$  ou  $G_{i2}$  [8,9]. Malgré cette grande homologie, l'angiotensine II est incapable de lier le récepteur APJ, et ce n'est qu'en 1998 que le ligand naturel du récepteur APJ, l'apéline, a été identifié [10]. Chez l'homme, le gène codant pour l'apéline est situé sur le bras long du chromosome X et permet l'expression d'une pré-pro-apéline de 77aa qui est ensuite clivée en différentes formes actives: les apélines 13 (aa 65-77), 17 (aa 61-77) et 36 (aa 42-77) [11]. Les différentes formes d'apéline sont caractérisées par une très forte homologie des aa situés à l'extrémité c-terminale, qui sont nécessaires pour la liaison au récepteur APJ, tandis que les aa situés en N-terminal participent à la modulation des interactions ligand- récepteur [12]. Les apélines 17, 13, et particulièrement la forme pyroglutaminée de l'apéline ([Pyr<sup>1</sup>]Apelin-13) sont les formes endogènes qui présentent la plus forte activité biologique [10,13]. Tout comme l'angiotensine, les différentes formes d'apéline sont clivées par l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ECA-2) sur leur extrémité c-terminale. Il s'agit du seul mécanisme rapporté de dégradation de l'apéline, et son rôle physiologique est actuellement inconnu [14]. Des observations menées dans le système murin ont permis de démontrer l'expression ubiquitaire de l'apéline dans la plupart des organes, dont :

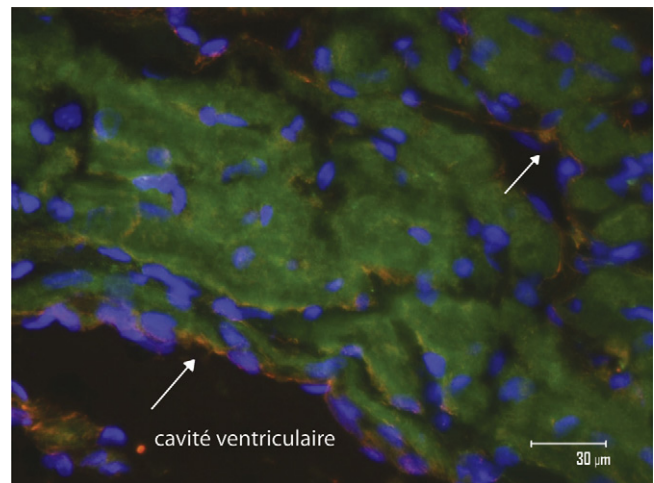
- l'estomac ;
- les poumons ;
- l'axe hypothalamo-hypophysaire et le cerveau ;
- les neurones et les astrocytes ;
- le cœur et les vaisseaux [11,15].

L'expression du récepteur APJ de l'apéline est également largement distribuée chez l'homme, notamment dans les cardiomyocytes, les muscles lisses vasculaires ainsi que dans les cellules endothéliales [11,16].

## Les différentes fonctions connues de l'apéline

### Fonctions générales

L'apéline est impliquée dans de nombreux processus biologiques. Elle intervient dans le fonctionnement du tractus gastro-intestinal avant et après la naissance [17], l'utilisation du glucose chez les souris normales et obèses [18], les fonctions rénales par la régulation de la microcirculation glomérulaire [19], la maturation des follicules dans les ovaires [20], l'angiogenèse rétinienne ou tumorale [21,22],

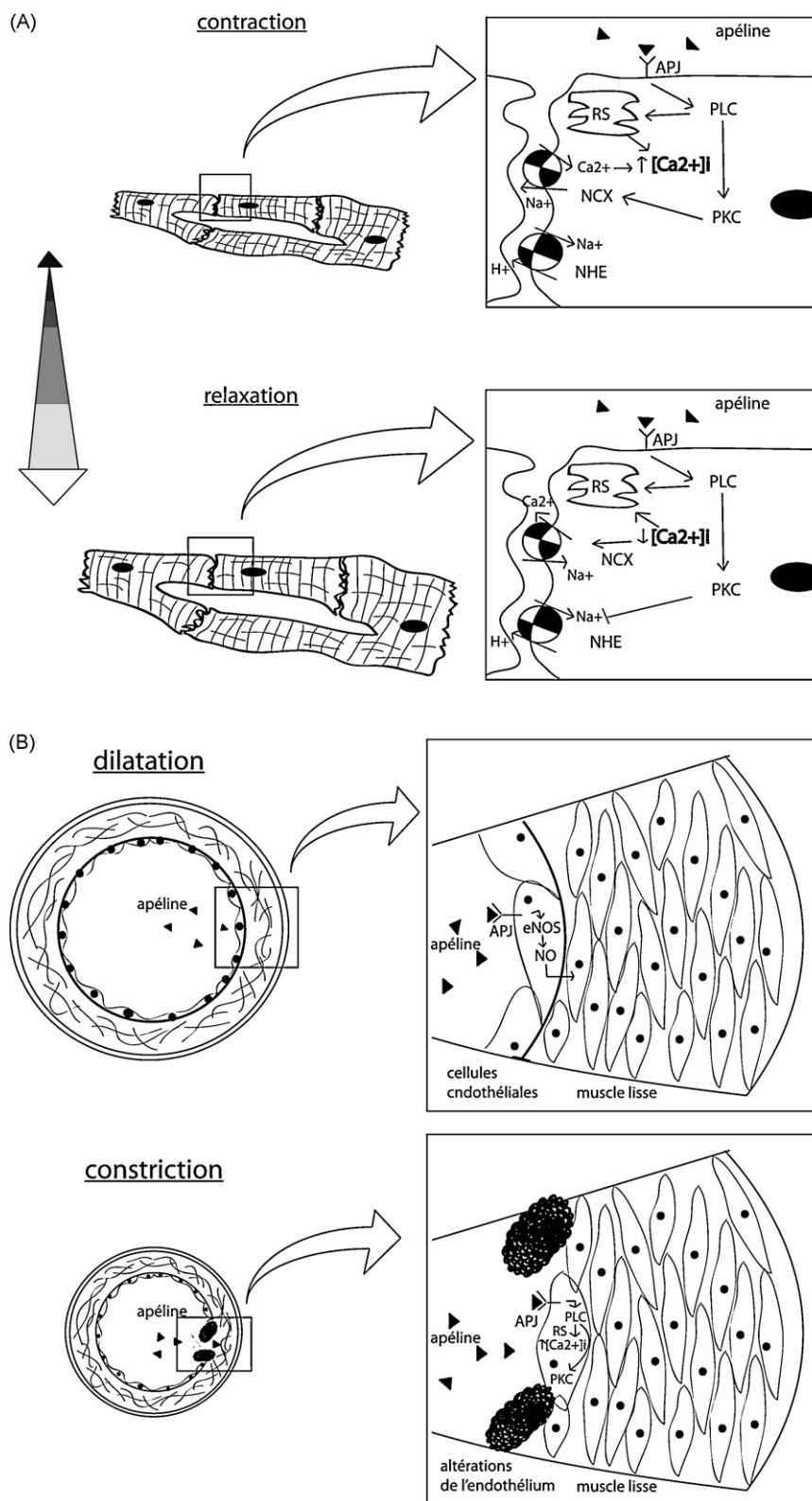


**Figure 1** Immunohistochimie de fluorescence de l'expression d'apéline dans un cœur de rat. L'apéline (en rouge) est exprimée de façon dominante dans les cellules endothéliales de l'endocarde et des vaisseaux intramuraux (flèches blanches). Les cardiomyocytes sont contrastés en vert et les noyaux en bleu.

et la prolifération des ostéoblastes [23]. L'apéline est aussi impliquée dans l'homéostasie hydrique et alimentaire, et aurait un rôle régulateur de la diurèse [24,25], même si ces données restent à confirmer [26].

### Fonctions cardiaques

Plusieurs études ont révélé l'importance de l'apéline dans l'organogenèse et la régulation des fonctions cardiaques, ainsi que dans l'angiogenèse. Son expression protéinique dans les tissus cardiaques est essentiellement localisée dans les cellules endothéliales (endocardiques et du réseau perfusionnel) (Fig. 1), comme son récepteur APJ qui est aussi faiblement exprimé par les cardiomyocytes à l'état basal [27]. La défaillance cardiaque (classes II et III du NYHA) tout comme l'hypoxie sont des régulateurs d'expression de l'apéline et de l'APJ [28,29], et contribuent à réduire les lésions tissulaires et à améliorer la fonction cardiaque [30]. L'apéline possède un potentiel inotrope supérieur de 70% à celui de l'isoprotérénol, qui est une référence [31], et pourrait avoir un impact dromotrope en allongeant la période réfractaire dépendante des canaux sodiques [32]. Chez le rat, l'apéline augmente la contractilité des cardiomyocytes sur cœur entier ex vivo ou des cardiomyocytes isolés, notamment par l'activation du courant calcique transitoire  $[Ca^{2+}]_i$  ou par celle du NHE sarcolemmique, augmentant ainsi à la fois le contenu et la sensibilité du myocarde au  $Ca^{2+}$  [31,33,34]. L'apéline agit sur les cardiomyocytes isolés par l'activation d'une voie indépendante de la protéine kinase C (PKC) qui induit une augmentation transitoire de  $Ca^{2+}$  par relâche de contenu du RS, ou par une voie dépendante de la PKC sans augmentation du courant calcique [33] (Fig. 2A). De plus, l'action inotrope positive de l'apéline s'initie par l'activation de la voie de la phospholipase  $C\beta$  indépendamment des récepteurs AT-1 de l'angiotensine [31]. Cette dernière action reste soutenue en présence d'antagonistes du système adrénergique ou d'inhibiteurs de la NOS [31].



In vivo, la perfusion chronique chez le rat normal entraîne une augmentation de la vélocité du raccourcissement circonférentiel ventriculaire et une augmentation du débit cardiaque mesurés par échocardiographie Doppler, sans toutefois entraîner d'hypertrophie myocardique [35]. L'administration d'apéline en bolus intraveineux, entraîne une diminution de l'aire télédiastolique, une augmentation de la fréquence cardiaque (probablement induite par une réponse sympathique) et une augmentation de l'élastance ventriculaire [35], mais l'effet optimisateur du débit cardiaque semble plus relié à un impact veinodilatateur et de réduction de la précharge [36]. Les effets inotropes de l'apéline en administration chronique sont plus clairement reliés à un effet direct [35]. L'impact lusitrope de l'apéline est quant à lui équivoque sur le cœur sain, mais plus évident après une ischémie/reperfusion myocardique [37] (Fig. 2A).

### Impact de l'inactivation de l'expression de l'apéline et du récepteur APJ

La création de souris n'exprimant pas l'apéline (K.-O) a permis de démontrer l'existence de perturbations de la contractilité cardiaque, survenant avec l'âge, et sans modification histologique du tissu cardiaque [26]. Si la surcharge de pression systolique provoquée par constriction de l'aorte, augmente l'expression de l'apéline dans le cœur des souris normales, l'hypertrophie cardiaque réactionnelle est toutefois notée également chez les souris K.-O pour l'apéline [26]. L'absence d'expression de l'apéline chez la souris n'est donc pas indispensable à certains mécanismes adaptatifs cardiaques et n'est pas létale, alors que celle du récepteur APJ induit des changements dans l'organogenèse cardiaque. Des observations suggèrent également que l'expression du récepteur APJ pourrait être stimulée par d'autres ligands que l'apéline [38]. Les souris K.-O pour l'apéline ou son récepteur APJ ont une légère baisse de la contractilité et de la relaxation myocardique, sans qu'il y ait de modification des mouvements de calcium ( $Ca^{2+}$ ), ce qui évoque un rôle physiologique accessoire à l'apéline et l'APJ sur la fonction cardiaque [38]. En revanche, une très nette baisse de la réponse adaptative cardiaque à l'effort a été notée chez ces deux types de souris mutées [38].

### Fonctions vasculaires

L'administration d'un bolus intraveineux d'apéline entraîne une diminution de la pression artérielle moyenne et une veinodilatation chez le rat [15,36], tandis que l'administration chronique est sans effet sur ces paramètres [35]. L'effet vasodilatateur aigu n'est pas observé chez les rats K.-O pour le gène *APJ*, confirmant l'interaction apéline-APJ dans cette réponse hypotensive. L'administration d'un inhibiteur de la NOS reverse l'hypotension induite par l'administration d'apéline, suggérant que les effets vasculaires de l'apéline sont reliés à une vasodilatation artérielle médiée par le monoxyde d'azote (NO), en particulier via eNOS (Fig. 2B) [11].

Les changements vasculaires observés après un bolus intraveineux d'apéline sont corrélés à une diminution des volumes ventriculaires télédiastoliques ainsi qu'à une diminution de la pression télésystolique [35]. Une autre étude

hémodynamique chez des souris K.-O pour les récepteurs APJ et AT1, confirme le rôle de l'apéline et de son récepteur sur l'homéostasie du tonus vasculaire [11]. Finalement, des études ex vivo sur des veines et artères avec endothélium altéré ont démontré un effet plutôt vasoconstricteur de l'apéline [11]. Cet effet en apparence paradoxal, dénote des impacts différentiels « endothélium-dépendant » de l'apéline, rappelant ceux de l'acétylcholine sur les artères coronaires de patients présentant des facteurs de risque de maladie coronarienne (Fig. 2B) [1], et réfère à la dysfonction endothéliale qui est omniprésente dans la maladie vasculaire athérosclérotique et dans le sepsis. Le point commun entre ces effets vasodilatateurs de l'acétylcholine et l'apéline est probablement médié par la production locale de NO.

Ces expériences animales et ex vivo ont été complétées par une observation effectuée in vivo chez l'homme, révélant une vasodilatation artérielle au niveau des membres supérieurs induite par l'injection intra-artérielle de [Pyr<sup>1</sup>]Apelin-13 ou d'apéline-36, et médiée par la production NO. Aucun effet sur le tonus veineux périphérique n'a toutefois été observé cette fois [39]. Cette étude est probablement une des plus convaincantes pour suggérer un rôle de l'apéline dans le contrôle de l'homéostasie vasculaire chez l'homme. À ce jour, un seul autre essai visant à mieux comprendre les effets vasodilatateurs chez l'homme est actuellement en phase de recrutement (NCT00901888).

### Pathologies cardiovasculaires et apéline

Un taux plasmatique d'apéline inférieur à la normale a été noté chez un petit groupe de patients présentant une fibrillation auriculaire sur cœur sain, et pourrait aussi bien représenter un marqueur de risque de développer cette entité clinique ou simplement être une conséquence du trouble du rythme [40].

Deux jours après un infarctus aigu du myocarde avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure à 40%), le taux plasmatique d'apéline était réduit, mais ne corrélait ni avec celui du NT-proBNP, ni avec la FEVG [41]. Dans cette étude qui randomisait les patients en fonction de la prise d'éplérénone ou de placebo, la prise d'éplérénone était associée à une augmentation significative du taux d'apéline par rapport au groupe placebo [41]. Un autre groupe de plus de 200 patients atteints d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, a démontré une diminution marquée du taux sanguin d'apéline, qui était étroitement corrélée avec celle de la FEVD et avec la  $VO_2$  max [42].

Dans l'ensemble, les publications portant sur l'insuffisance cardiaque chronique constatent plutôt une baisse du taux plasmatique d'apéline [11], et une augmentation chez les patients bénéficiant d'un stimulateur biventriculaire dès neuf mois après l'implantation [43]. Dans ce cas, les concentrations plasmatiques d'apéline sont alors associées à une amélioration de la FEVG et à une réduction des taux sanguins du NT-proBNP [43].

En revanche, l'apéline, ne semble pas être un biomarqueur diagnostique utile dans l'insuffisance cardiaque aiguë. En effet, une étude réalisée auprès de patients admis aux urgences en insuffisance respiratoire aiguë, a permis de



démontrer que le taux sanguin d'apéline n'était pas prédictif pour identifier les patients en insuffisance cardiaque aiguë, contrairement au NT-proBNP [44].

Le taux sanguin d'apéline est également abaissé dans la maladie cardiaque ischémique [45]. Le lien potentiel entre le système APJ-apéline et les lésions de reperfusion est particulièrement intéressant. En effet, la restauration du flux sanguin au niveau des artères épicaardiques lors d'un infarctus avec élévation du segment ST, que ce soit par angioplastie primaire ou par thrombolyse, n'est pas une garantie de reperfusion tissulaire. Plusieurs indices ont été utilisés pour évaluer la reperfusion tissulaire comme le *blush* myocardique (TIMI myocardial perfusion grade ou TMPG) et la normalisation du segment ST. Ces indices semblent être corrélés avec le pronostic des patients et avec la récupération de la fonction ventriculaire. Une des causes proposées pour expliquer l'absence de reperfusion tissulaire en présence d'un flux sanguin normal des coronaires épicaardiques, est la survenue de lésions de reperfusion. Des études animales tendent à démontrer un rôle de l'apéline dans les lésions de reperfusion. Une étude chez le rat a montré l'effet protecteur d'une perfusion d'apéline dans un modèle d'ischémie/reperfusion : le groupe ayant bénéficié de la perfusion d'apéline a recouvré, peu de temps après la reperfusion, une fonction systolique (+dp/dt) et une fonction diastolique (-dp/dt) similaires à l'état pré-ischémique par rapport au groupe non perfusé avec l'apéline [37]. Les pressions télédiastoliques ventriculaires gauches et de perfusion coronarienne étaient également plus élevées dans le groupe n'ayant pas bénéficié de la perfusion d'apéline. Une diminution de la formation de radicaux libres ainsi qu'une augmentation de l'activité de la SOD a également été notée comparativement aux témoins non traités [37]. Ces observations viennent s'ajouter à celle qui avait décrit une diminution de taille de la zone infarctée lorsque l'apéline était perfusée peu de temps avant ou après la reperfusion du tronc commun qui avait été occlus préalablement [46].

### Dysfonction myocardique associée au sepsis

La dysfonction myocardique associée au sepsis est une entité maintenant bien reconnue dans les unités de réanimation. La prévalence de la dysfonction (définie par une FEVG inférieure à 45%) lors de l'admission de patients en sepsis est de 40% alors que la dysfonction plus tardive (24–48 heures post-admission) est observée chez 65% des patients [3]. Cette atteinte est associée à une plus grande morbidité et mortalité [3]. La dysfonction cardiaque associée au sepsis peut être caractérisée par une atteinte de la fonction systolique (liée à l'inotropie), mais également par une atteinte de la fonction diastolique (liée à la lusitropie). Actuellement, le traitement se résume à une réanimation volémique et à l'utilisation d'agent catécholaminergiques. Les taux sanguins d'apéline sont élevés dans les premiers 24 heures d'un stress septique [47,48], et semblent proportionnels à la sévérité du tableau, sans pour autant être prédictif de l'issue [47]. Cependant, dans ce contexte, on ne connaît rien de l'expression du récepteur APJ ni de l'efficacité de la liaison apéline-APJ au niveau des fonctions myocardique et vasculaire, et on ne sait pas si l'élévation du taux san-

guin d'apéline est seulement un marqueur non spécifique de sévérité ou un processus adaptatif spécifique. Des études sont en cours sur les impacts de l'administration systémique d'apéline sur les fonctions cardiovasculaires dans des conditions septiques.

### Applications cliniques futures

Les données actuelles sur l'apéline sont principalement issues de recherches animales et fondamentales, même si des observations chez l'homme commencent à paraître. À notre connaissance, l'apéline n'a été administrée chez l'homme sain afin d'étudier ses effets vaso- et veinodilatateurs, que dans une seule étude [39].

L'utilisation de l'apéline chez les patients défaillants cardiaques en phase aiguë ou encore comme traitement complémentaire dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST afin de limiter les lésions de reperfusion, est encore prématurée, et les données disponibles restent préliminaires quoique prometteuses. La formulation actuelle de l'apéline en administration locale ou systémique est peptidique. Elle est donc susceptible d'être dégradée rapidement et a une demi-vie très courte, ce qui justifie les travaux actuels pour stabiliser sa structure, garantir sa fonction et allonger sa durée d'action. Son application dans le traitement chronique de la dysfonction ventriculaire gauche ou dans le choc septique est encore plus spéculative, particulièrement en ce qui a trait aux effets vasoconstricteurs « paradoxaux » reliés à la dysfonction endothéliale. Ses propriétés cardiaques : inotrope, et potentiellement lusitrope et dromotrope, et vasculaires : dilatatrice, sont toutefois attrayantes dans la perspective de nouvelles voies thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque aiguë en général.

Dans quelques années, les scénarios décrits ci-haut seront probablement applicables chez l'homme. Il restera à espérer que les liens avec l'axe rénine-angiotensine-aldostérone seront assez forts pour que l'apéline puisse, à son tour, être utile aux patients souffrants de diverses pathologies cardiaques.

Les volets de protection contre les lésions de reperfusion et de dysfonction myocardique associée au sepsis sont également des voies de recherche intéressantes.

### Conclusion

Le profil cardiovasculaire original du système APJ-apéline en fait une cible de recherche intéressante pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, dans le domaine des lésions de reperfusion et possiblement pour le traitement de la dysfonction myocardique associée au sepsis. Des études animales in vivo et ex vivo ont démontré un effet vasodilatateur combiné avec un effet inotrope puissant, ainsi qu'un effet lusitrope lors d'ischémie-reperfusion, permettant une limitation de la zone infarctée. Tandis que ces expérimentations se poursuivent, les premiers essais chez l'homme sont en cours d'initiation.

### Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th edition Saunders Elsevier; 2008.
- [2] Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–8.
- [3] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701–6.
- [4] Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441–7.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
- [6] Lindgren S, Almqvist P, Arvidsson D, Montgomery A, Andersson KE, Haglund U. Lack of beneficial effects of milrinone in severe septic shock. *Circ Shock* 1990;31:365–75.
- [7] Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C, Westphal M. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:168–77.
- [8] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136:355–60.
- [9] Masri B, Morin N, Pedeberrade L, Knibiehler B, Audigier Y. The apelin receptor is coupled to Gi1 or Gi2 protein and is differentially desensitized by apelin fragments. *J Biol Chem* 2006;281:18317–26.
- [10] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471–6.
- [11] Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008;75:1882–92.
- [12] Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005;146:231–6.
- [13] Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009;54:598–604.
- [14] Warner FJ, Smith AI, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2704–13.
- [15] Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000;74:34–41.
- [16] Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005;126:233–40.
- [17] Wang G, Kundu R, Han S, Qi X, Englander EW, Quertermous T, et al. Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009;158:32–9.
- [18] Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008;8:437–45.
- [19] Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int* 2008;74:486–94.
- [20] Schilffarth S, Antoni B, Schams D, Meyer HH, Berisha B. The expression of apelin and its receptor APJ during different physiological stages in the bovine ovary. *Int J Biol Sci* 2009;5:344–50.
- [21] Sorli SC, Le Gonidec S, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis. *Oncogene* 2007;26:7692–9.
- [22] Kasai A, Shintani N, Kato H, Matsuda S, Gomi F, Haba R, et al. Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1717–22.
- [23] Tang SY, Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, et al. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNKs and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides* 2007;28:708–18.
- [24] Valle A, Hoggard N, Adams AC, Roca P, Speakman JR. Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *J Neuroendocrinol* 2008;20:79–84.
- [25] Rberts EM, Newson MJ, Pope GR, Landgraf R, Lolait SJ, O'Carroll AM. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol* 2009;202:453–62.
- [26] Kuba K, Zhang L, Imai Y, Arab S, Chen M, Maekawa Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res* 2007;101:e32–42.
- [27] Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept* 2004;118:119–25.
- [28] Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:480–5.
- [29] Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hänninen SL, Leskinen H, Ruas JL, Pereira T, et al. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J* 2007;21:1821–30.
- [30] Falcao-Pires I, Gonçalves N, Henriques-Coelho T, Moreira-Gonçalves D, Roncon-Albuquerque Jr R, Leite-Moreira AF. Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H2007–14.
- [31] Szokodi I, Tavi P, Földes G, Vuolteenaho M, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002;91:434–40.
- [32] Chamberland C, Barajas-Martinez H, Haufe V, Fecteau MH, Delabre JF, Lesur O, et al. Beneficial effects of apelin in heart linked to modulation of the cardiac sodium current. *J Mol Cell Cardiol* 2010, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.12.011>.
- [33] Wang C, Du JF, Wu F, Wang HC. Apelin decreases the SR Ca<sup>2+</sup> content but enhances the amplitude of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2540–6.
- [34] Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppin SR, Siedlecka U, Lee J, Soppa GK, et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:889–95.
- [35] Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potentially improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005;65:73–82.
- [36] Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004;110:II187–93.
- [37] Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, Lu LQ, Ma LQ, Tang CS. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009;30:1144–52.

- [38] Charo DN, Ho M, Fajardo G, Kawana M, Kundu RK, Sheikh AY, et al. Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1904–13.
- [39] Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:908–13.
- [40] Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:222–6.
- [41] Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009;11:551–8.
- [42] Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:355–60.
- [43] Francia P, Salvati A, Balla C, De Paolis P, Pagannone E, Borro M, et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotropic apelin. *Eur J Heart Fail* 2007;9:306–9.
- [44] van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1217–24.
- [45] Li Z, Bai Y, Hu J. Reduced apelin levels in stable angina. *Intern Med* 2008;47:1951–5.
- [46] Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, Lim SY, Wynne AM, Smith CC. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007;102:518–28.
- [47] Chen XY, Liu XM, Feng LL, Tang CS. Changes and clinical significance of serum Apelin in patients with severe sepsis and septic shock. *Acta Acad Med Sinic* 2008;30:131–5.
- [48] Lesur O. Réponse neuro-corticotrope au stress d'admission en réanimation : comparaison « sepsis vs non-sepsis ». *Reanimation* 2010;19(1): S10-S11.