

THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES VÉTÉRINAIRES

Résumé

Orientation :	Médecine vétérinaire
Titre de la thèse en français :	Contribution à l'étude de la pathophysiologie de la régulation neurohumorale dans la cardiomyopathie dilatée expérimentale
Titre de la thèse en anglais :	Pathophysiology of neurohumoral regulation in experimental dilated cardiomyopathy
Candidat :	Sophie Motte
Promoteur :	Dr. Kathleen Mc Entee
Co-promoteur :	Dr. Cécile Clercx
Département et Service :	Service de Sémiologie et Clinique médicale des petits Animaux.
Date de la défense publique :	le 6 mars 2006
Composition du Jury:	<i>Membres extérieurs à la faculté :</i> Philippe Van de Borne (ULB), Daniel Soyeur (ULG). <i>Membres internes à la faculté de Médecine vétérinaire :</i> H. Amory , T. Art , P. Gustin , F. Bureau , D. Desmecht

DESCRIPTION DU SUJET DE RECHERCHE ABORDÉ

Dans les pays développés, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité malgré l'amélioration des traitements. Dès lors, la recherche visant à approfondir les connaissances et la compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque s'avère indispensable afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'insuffisance cardiaque est aujourd'hui considérée comme un syndrome évolutif impliquant la mise en jeu de nombreux systèmes neurohumoraux. Le rôle de ces derniers est souligné par le fait que les taux plasmatiques des variables humorales telles que la norépinephrine et l'endothéline-1 (ET-1) au cours de l'insuffisance cardiaque ont une valeur pronostique importante

(Cohn *et al.*, 1984 ; Cody *et al.*, 1992).

De plus, les traitements ciblant ces mécanismes tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les β -bloquants ont permis de réduire la morbidité et la mortalité (CONSENSUS study, 1987 ; CIBIS II study, 1999).

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à décrire le profil de deux systèmes neurohumoraux impliqués dans le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque, le système de l'endothéline et le système nerveux autonome. Nous avons utilisé un modèle canin de tachycardiomyopathie permettant d'obtenir en 7 semaines les différents stades de l'insuffisance cardiaque.

L'endothéline-1, peptide dont la biosynthèse nécessite une enzyme de conversion (ECE-1), exerce par l'in-

termédiaire de deux types de récepteurs (récepteurs ETA et ETB) une puissante activité vasoconstrictrice. L'endothéline-1, également impliquée dans la régulation de multiples processus de remodelage tissulaire, peut stimuler la sécrétion de diverses neurohormones, ou encore participer au phénomène de rétention hydrosodée, être pro-arythmique ou avoir une action inotrope négative chez les patients insuffisants cardiaques. Alors que ses propriétés suggèrent son implication dans le développement des maladies cardiovasculaires, le traitement des patients en insuffisance cardiaque avec des antagonistes des récepteurs de l'ET-1 sont décevants (Motte *et al.*, 2005a). Le rôle de l'ET-1 dans l'insuffisance cardiaque est encore mal compris, et la séquence d'activation de ce système dans les dif-

férents stades de l'insuffisance cardiaque n'est pas clairement établie. Dès lors, à partir de biopsies myocardiques itératives, l'évolution temporelle du système de l'ET-1 a été étudiée et ses relations avec les paramètres fonctionnels ont été déterminées.

L'adaptation de l'activité cardiaque aux besoins de l'organisme par le système nerveux autonome est fonction de ses efférences sympathiques et vagales. L'activation d'une branche est accompagnée dans la majorité des conditions physiologiques par l'inhibition de l'autre dont les actions sont opposées. Cette régulation réciproque est à l'origine du concept de balance sympatho-vagale (Malliani, 2005). Lors de la progression de l'insuffisance cardiaque, un déséquilibre en faveur du système nerveux sympathique se produit. Ce dernier joue un rôle majeur dans la physiopathologie de cette maladie. En effet, cette activation bénéfique au stade aigu de l'insuffisance cardiaque devient délétère. Dans ce contexte, nous avons évalué la balance sympatho-vagale par l'analyse spectrale de la fréquence cardiaque ainsi que ses relations avec les paramètres hémodynamiques et neurohumoraux dans un modèle expérimental de défaillance cardiaque.

RÉSULTATS

Le modèle canin de tachycardiomyopathie utilisé dans ce travail est provoqué par l'activation d'un pacemaker implanté à des fréquences croissantes de stimulation (de 180 à 240 battements par minute). Ce protocole permet d'induire en 7 semaines le développement progressif d'une cardiomyopathie dilatée depuis son stade subclinique jusqu'au stade de décompensation. Cliniquement, les chiens augmentent progressivement leur fréquence cardiaque et respiratoire, alors

que la pression artérielle systémique systolique diminue. Les signes de décompensation cardiaque congestive (ascite et œdème pulmonaire) apparaissent entre la 5^e et la 7^e semaine de stimulation. Par ailleurs, les mesures échocardiographiques montrent une altération de la fonction systolique et diastolique dès la première semaine de protocole. La morphologie cardiaque s'altère progressivement : le ventricule gauche et l'oreillette gauche se dilatent alors que les parois du septum interventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche s'amincissent. La pression artérielle pulmonaire évaluée par un cathéter de Swan-Ganz s'élève progressivement à partir de la 4^e semaine jusqu'à atteindre à la dernière semaine de protocole des valeurs en accord avec la définition d'une hypertension pulmonaire.

En ce qui concerne les mesures endocriniennes, la stimulation ventriculaire rapide induit une augmentation dès la 2^e semaine de protocole des concentrations plasmatiques du facteur natriurétique atrial et de la norépinéphrine et à partir de la 4^e semaine une augmentation de l'ET-1 circulante. L'expression myocardique des gènes du système de l'ET-1 a été quantifiée par PCR en temps réel sur des biopsies de septum interventriculaire prélevées itérativement au cours du protocole canin d'insuffisance cardiaque expérimentale. L'expression relative du gène de l'ET-1 présente une séquence d'activation précoce atteignant un maximum à la 4^e et 5^e semaine de tachycardie. Cette activation maximale revient à des niveaux d'activation plus faibles au cours des 2 dernières semaines de protocole qui correspondent cliniquement à des stades avancés de décompensation cardiaque. Ce travail a mis en évidence jusqu'à la 5^e semaine de protocole une relation étroite entre

l'expression relative de l'ET-1 et l'altération de la fonction et du volume cardiaque lors de la progression de l'insuffisance cardiaque. L'analyse postmortem des niveaux peptidiques d'ET-1 par dosage radioimmunologique dans les différentes parois cardiaques montre une élévation de ce peptide après 5 semaines de protocole de stimulation ventriculaire rapide. Par ailleurs, les niveaux peptidiques d'ET-1, évalués par immunohistochimie corroborent les résultats d'expression rapportés pour ce gène. En effet, l'immunomarquage de ce peptide chez les chiens aux stades modérés de l'insuffisance cardiaque (5 semaines d'un protocole de stimulation ventriculaire) est plus élevé que dans le cœur de chiens sains ou soumis à un protocole de tachycardiomyopathie de plus longue durée (7 semaines). En ce qui concerne l'expression dans les biopsies septales des autres composants du système de l'ET-1, l'expression des gènes ETA et ETB est diminuée à partir de la 3^e semaine de tachycardie tandis que celle de l'ECE-1 n'est pas modifiée.

La réponse du cœur à la régulation sympathique et parasympathique a été évaluée par l'analyse spectrale de la variabilité de l'intervalle entre les ondes R du complexe QRS de l'ECG après désactivation temporaire des pacemakers. L'utilisation des méthodes d'analyse spectrale permet de décrire la variabilité de la fréquence cardiaque en fonction des oscillations qui la composent (Task force, 1996). Au sein de la variabilité à court terme de la fréquence cardiaque (endéans quelques minutes) on distingue principalement des variations spontanées de basse (LF) et de haute fréquences (HF) caractérisées par une fréquence et une amplitude. Cette dernière peut s'exprimer en valeurs absolues

(msec²) et en unités normalisées. Lorsqu'elles sont exprimées en unités normalisées, elles correspondent à la contribution d'une oscillation de fréquence caractéristique par rapport à l'énergie spectrale totale du signal. Les oscillations de haute fréquence, centrées sur le rythme respiratoire, sont considérées comme étant liées à l'activité parasympathique, tandis que l'augmentation des oscillations de basse fréquence est souvent due à l'activation du système nerveux sympathique, malgré une origine à la fois sympathique et parasympathique de ce type d'oscillation. Le calcul du rapport LF/HF a été proposé comme index de la balance sympatho-vagale au niveau cardiaque. L'analyse spectrale montre une réduction précoce (semaine 1) et drastique de la variabilité globale de la fréquence cardiaque. Cette dernière est intimement corrélée à la diminution des valeurs absolues de la composante HF suggérant une prédominance du système nerveux parasympathique dans la modulation de la fréquence cardiaque. La valeur absolue de la composante LF de l'intervalle RR diminue à la dernière semaine de protocole. La composante relative (ou normalisée) de la HF de l'intervalle RR se réduit progressivement à partir de la 2^e semaine de tachycardie, mais reste stable au cours des 2 dernières semaines de protocole. Quant à la composante relative de basse fréquence de l'intervalle RR, celle-ci augmente (semaine 1), tout comme le ratio LF/HF (semaine 2) indiquant un déséquilibre de la balance sympatho-vagale en faveur du système nerveux sympathique. Cependant, notre étude de l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque montre que la composante relative de basse fréquence présente une évolution biphasique dans ce modèle canin d'in-

suffisance cardiaque. En effet, l'augmentation initiale de celle-ci est suivie par une diminution tardive entre la semaine 5 et 7. Cette composante disparaît même chez 2 des 16 chiens à la dernière semaine de protocole. Notre étude permet également de mettre en évidence la relation existant entre d'une part la variabilité de haute fréquence exprimée en valeurs absolues et d'autre part les altérations progressives de la fonction systolique et diastolique ventriculaire, l'hémodynamique pulmonaire et les concentrations plasmatiques de norepinéphrine et du facteur natriurétique atrial.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les principaux résultats rapportés dans ce travail concernent l'évolution temporelle de la dysrégulation du système de l'endothéline (Motte *et al.*, 2003) et de la balance sympatho-vagale (Motte *et al.*, 2005b) aux différents stades de l'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque induite par tachycardiomyopathie reproduit sur quelques semaines le développement de la cardiomyopathie dilatée depuis les stades subcliniques jusqu'aux stades sévères de la pathologie. Les parois ventriculaires s'amincissent, les cavités cardiaques se dilatent et les fonctions systolique et diastolique se dégradent. Ce modèle permet d'obtenir une insuffisance cardiaque ayant une bonne reproductibilité et présentant comme dans la pathologie naturelle, des altérations hémodynamiques, des activations neurohumorales et une rétention hydro-sodée. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la hausse du contenu myocardique en peptide ET-1 chez les animaux aux stades modérés de l'insuffisance cardiaque. Elle peut être la conséquence d'une augmentation

de la transcription de l'ET-1, puisque après seulement une semaine de stimulation ventriculaire rapide, son expression myocardique est augmentée. L'accroissement de la conversion de la forme immature en ET-1 mature par l'ECE-1 peut également être envisagée. L'expression cardiaque du gène de l'ECE-1 même inchangée n'exclue pas cette possibilité, puisque l'activité de l'enzyme pourrait être modifiée. Finalement, une diminution de la clairance cardiaque de l'ET-1 peut également induire une augmentation du peptide ET-1 dans le tissu. Dans nos expériences, l'expression du gène du récepteur ETB, connu pour son implication dans la clairance de l'ET-1, est progressivement diminuée, ce qui va dans le sens de cette hypothèse. Aux stades sévères de l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du marquage peptidique de l'endothéline-1 sur coupes immunohistochimiques n'est plus mise en évidence, suggérant que l'activation de l'ET-1 s'essouffle dans les stades avancés de la maladie. Quelques études (Kaddoura *et al.*, 1996 ; Ito *et al.*, 1994 ; Oie *et al.*, 1997 ; Tonnessen *et al.*, 1997) rapportent dans d'autres modèles d'insuffisance cardiaque, une normalisation dans le temps du contenu cardiaque du peptide de l'endothéline-1. Le nombre réduit d'études rapportant cet épuisement de l'activation de l'ET-1 est probablement lié au fait que la majorité des travaux évaluent l'activation du système à un moment précis de la pathologie. L'activation modeste de l'expression d'ET-1 aux stades sévères de l'insuffisance cardiaque par rapport à l'activation lors des stades modérés pourrait être liée soit à l'épuisement spontané du mécanisme responsable de l'accroissement de l'ET-1 cardiaque soit à la suppression de sa transcription par des niveaux élevés d'hor-

mones contre-régulatrices.

Les niveaux peptidiques d'ET-1 au sein du myocarde et de la circulation ne suivent pas la même évolution temporelle lors du développement d'une insuffisance cardiaque expérimentale. En effet les concentrations plasmatiques d'endothéline-1 continuent de s'élever dans les stades décompensés de la maladie alors que le contenu cardiaque en ET-1 se normalise. Ces observations suggèrent que les systèmes cardiaque et circulant de l'ET-1 pourraient être issus d'une régulation différentielle. L'élévation des taux circulants d'ET-1 peut avoir différentes origines : augmentation de sa synthèse, augmentation de la conversion de la big-ET-1 en ET-1 (Ergul *et al.*, 2001 ; von Lueder *et al.*, 2004), et/ou diminution de sa clairance (Dupuis *et al.*, 1998). Etant donné le profil d'activation biphasique de l'expression cardiaque de l'ARNm de l'ET-1, il est peut probable que cette activation soit à l'origine d'une élévation progressive et continue des taux plasmatiques en ET-1. D'autres tissus que le myocarde, tels que les poumons (Luchner *et al.*, 2000) ou les vaisseaux (Yang *et al.*, 2005) sont probablement impliqués dans l'augmentation des concentrations plasmatiques en ET-1. En effet, de nombreuses études ont démontré l'augmentation de l'ARNm et du peptide de l'ET-1 au sein des poumons au cours de l'hypertension pulmonaire. De même, la diminution de la clairance de ce peptide par le récepteur ETB dans le poumon est rapportée (Dupuis *et al.*, 1998). Dans ce contexte, il apparaît que l'élévation des concentrations circulantes en ET-1 pourrait être en relation avec le développement de l'hypertension pulmonaire développée par les chiens dans les stades sévères de la maladie. Par ailleurs, l'augmentation de l'activité

de l'ECE-1 lors de congestion pulmonaire semble constituer un mécanisme fondamental à l'élévation de la synthèse pulmonaire d'ET-1 et ainsi contribuerait à l'augmentation d'ET-1 dans la circulation systémique (von Lueder *et al.*, 2004).

Même si le rôle de l'ET-1 dans l'insuffisance cardiaque est encore mal compris, les résultats de cette étude suggèrent que le blocage de l'ET-1 par des antagonistes pourrait avoir des effets cardiaques plus importants dans les stades d'insuffisance cardiaque précoce et/ou modérée que dans les stades tardifs caractérisés par l'absence d'élévation du niveau peptidique en ET-1.

L'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque montre que dans les stades précoces de l'insuffisance cardiaque, la puissance spectrale totale ainsi que la variabilité absolue de la composante de haute fréquence sont diminuées de manière importante. Ceci suggère que la diminution de la modulation par le système nerveux parasympathique du contrôle autonome cardiaque contribue significativement à la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque précoce. La composante spectrale de haute fréquence continue à diminuer avec la progression de l'insuffisance cardiaque, alors que la composante relative de basse fréquence comme le ratio LF/HF, la fréquence cardiaque sinusale et les concentrations plasmatiques de norépinéphrine augmentent graduellement, suggérant un déséquilibre en faveur du système nerveux sympathique dans cette pathologie. Cependant, dans la présente étude, alors que les stades les plus sévères sont effectivement associés à une tachycardie et à une élévation des taux plasmatiques de norépinephrine, une diminution paradoxale voire une disparition de la

composante normalisée de basse fréquence de l'intervalle RR est mise en évidence. Ces résultats sont en accord avec la disparition de cette composante chez des patients en insuffisance cardiaque avancée, et présentent des implications pronostiques négatives (La Rovere *et al.*, 2003 ; Galinier *et al.*, 2000). Malgré une activation sympathique marquée, la composante de basse fréquence de l'intervalle RR tend à disparaître. Ceci est probablement lié au fait que les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque sont influencés non seulement par la régulation de l'activité du système nerveux autonome, mais aussi par la capacité de réponse du cœur à ces stimuli (Malik et Camm, 1993). Or les stades sévères de l'insuffisance cardiaque sont caractérisés par une diminution des récepteurs β -adrénergiques du myocarde (Bristow *et al.*, 1982), par une réduction du contenu myocardique en catécholamines (Eisenhofer *et al.*, 1996), par un dysfonctionnement du baroréflexe (Ferguson *et al.*, 1984), ou encore par une altération centrale de la régulation de l'activité nerveuse sympathique (van de Borne *et al.*, 1997). Par ailleurs, dans cette étude, la composante de haute fréquence (ms^2) de l'intervalle RR était mieux corrélée que la composante de basse fréquence aux perturbations échocardiographiques et hémodynamiques de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'aux concentrations plasmatiques en facteur natriurétique atrial et en norépinéphrine. Ces résultats suggèrent que les oscillations de haute fréquence de l'intervalle RR d'origine parasympathique constituent un meilleur indicateur de la sévérité de l'insuffisance cardiaque congestive que la composante de basse fréquence qui reflète d'avantage le versant sympathique du système nerveux autonome. Par

conséquent, l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque des insuffisants cardiaques doit prendre en compte non seulement le versant sympathique mais aussi parasympathique de l'analyse spectrale.

En conclusion, ce travail a permis de démontrer la présence, au cours de la progression de l'insuffisance cardiaque, d'une régulation différentielle des versants cardiaque et systémique et ce tant pour le système endothéline

que pour la balance sympatho-vagale. Ce travail met également en évidence les relations étroites entre d'une part l'évolution des altérations fonctionnelles et d'autre part l'activation cardiaque précoce de l'endothéline-1 et la diminution de la modulation par le système nerveux parasympathique du contrôle autonome cardiaque. Enfin, ce travail démontre également que le stade de décompensation cardiaque est associé à une chute de l'activation et/ou de la réponse neurohu-

morale tissulaire.

Ces résultats impliquent que le choix de la fenêtre thérapeutique pour les médicaments à tropisme neurohumoral doit tenir compte non seulement de la régulation systémique de ces systèmes mais également de l'activation tissulaire et/ou de la réponse tissulaire à l'activation de ces systèmes. De plus, l'activation neurohumorale résiduelle au stade de décompensation cardiaque pourrait redevenir adaptative.

REFERENCES

- CIBIS II INVESTIGATORS The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 9-13.
- CODY RJ., HAAS GJ., BINKLEY PF., CAPERS Q., KELLEY R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1992, **85**, 504-509.
- COHN JN., LEVINE TB., OLIVARI MT., GARBERG V., LURA D., FRANCIS GS., SIMON AB., RECTOR T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 819-823.
- CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 1429-1435.
- DUPUIS J., MOE GW., CERNACEK P. Reduced pulmonary metabolism of endothelin-1 in canine tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 1998, **39**, 609-616.
- ITO H., HIROE M., HIRATA Y., FUJISAKI H., ADACHI S., AKIMOTO H., OHTA Y., MARUMO F. Endothelin ETA receptor antagonist blocks cardiac hypertrophy provoked by hemodynamic overload. *Circulation*, 1994, **89**, 2198-2203.
- KADDOURA S., FIRTH JD., BOHELER KR, SUDGREN PH., POOLE-WILSON PA. Endothelin-1 is involved in epinephrine-induced ventricular hypertrophy in vivo. *Circulation*, 1996, **93**, 2068-2079.
- LA ROVERE MT., PINNA GD., MAESTRI R., MORTARA A., CAPOMOLLA S., FEBO O., FERRARI R., FRANCHINI M., GNEMMI M., OPASICH C., RICCARDI P.G., TRAVERSI E., COBELLI F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 2003, **107**, 565-570.
- LUCHNER A., JOUGASAKI M., FRIEDRICH E., BORGESON DD., STEVENS TL., REDFIELD M.M., RIEGGER GA., BURNETT JC JR. Activation of cardiorenal and pulmonary tissue endothelin-1 in experimental heart failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000, **279**, R974-979.
- MALLIANI A. Heart rate variability: from bench to bedside. *Eur. J. Intern. Med.*, 2005, **16**, 12-20.
- MALIK M., CAMMA J. Components of heart rate variability-what they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.*, 1993, **72**, 821-822.
- MOTTE S., VAN BENEDEN R., MOTTET J., RONDELET B., MATHIEU M., HAVAUX X., LAUSE P., CLERCX C., KETELSLEGERS JM., NAEIJE R., MCENTEE K. Early activation of cardiac and renal endothelin systems in experimental heart failure. *Am. J. Physiol.*, 2003, **285**, H2482-H2491.
- MOTTE S., MATHIEU M., BRIMIOULLE S., PENSIS A., RAY L., KETELSLEGERS JM., MONTANO N., NAEIJE R., VAN DE BORNE P., MCENTEE K. Respiratory-related heart rate variability in progressive experimental heart failure. *Am. J. Physiol.*, 2005, **289**, H1729-H1735.
- MOTTE S., MCENTEE K., NAEIJE R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol. Ther.*, 2006, **110**, 386-414.
- OIE E., VINGE LE., TONNESSEN T., GROGAARD HK., KJEKSHUS H., CHRISTENSEN G., SMISETH OA., ATTRAMADAL H. Transient, isopeptide-specific induction of myocardial endothelin-1 mRNA in congestive heart failure in rats. *Am. J. Physiol.*, 1997, **273**, H1727-1736.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur.*

Heart J., 1996, **17**, 354-381.

- TONNESSEN T., CHRISTENSEN G., OIE E., HOLT E., KJEKSHUS H., SMISETH OA., SEJERSTED OM., ATTRAMADAL H. Increased cardiac expression of endothelin-1 mRNA in ischemic heart failure in rats. *Cardiovasc. Res.*, 1997, 601-610.
- VON LUEDER TG., KJEKSHUS H., EDVARSEN T., OIE E., URHEIM S., VINGE LE., AHMED MS., SMISETH OA., ATTRAMADAL H. Mechanisms of elevated plasma endothelin-1 in CHF: congestion increases pulmonary synthesis and secretion of endothelin-1. *Cardiovasc. Res.*, 2004, **63**, 41-50.
- WANG Y.Z., GOETZE J.P., VIDEBAEK R., REHFELD JF., KASTRUP J. Increased circulating endothelins are not of cardiopulmonary origin in heart failure patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2005, **65**, 341-347.

PUBLICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DE THÈSE

- MOTTE S., VAN BENEDEN R., MOTTET J., RONDELET B., MATHIEU M., HAVAUX X., LAUSE P., CLERCX C., KETELSLEGERS JM., NAEIJE R., MC ENTEE K. Early activation of cardiac and renal endothelin systems in experimental heart failure. *Am. J. Physiol.*, 2003, **285**, H2482-H2491.
- MOTTE S., MATHIEU M., BRIMIOULLE S., PENSIS A., RAY L., KETELSLEGERS JM., MONTANO N., NAEIJE R., VAN DE BORNE P., MC ENTEE K. Respiratory-related heart rate variability in progressive experimental heart failure. *Am. J. Physiol.*, 2005, **289**, H1729-H1735.
- MOTTE S., MCENTEE K., NAEIJE R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol. Ther.*, 2006, **110**, 386-414.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les sources de financement ayant donné les moyens de mener les travaux présentés dans cette thèse. Ont participé le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS, Grant 3.4516.02), la Fondation pour la Chirurgie cardiaque (Belgique), la compagnie Guidant, Intervet et CEVA Santé animale. Sophie Motte a été aspirant FNRS, Myrielle Mathieu a été subventionnée par la Fondation pour la Chirurgie cardiaque.