

L'ADRÉNOMÉDULLINE, UN PEPTIDE MULTIFONCTIONNEL

Lyne Labrecque

Résidente en biochimie clinique
Programme DEPD, Université de Montréal
Hôpital Notre-Dame du CHUM

INTRODUCTION

L'adrénomédulline (AM) a été isolée en 1993 par un groupe de chercheurs japonais à la recherche d'un peptide responsable de l'augmentation des niveaux d'AMPc plaquettaire dans des extraits de phéochromocytomes humains (1). Elle a par la suite été détectée dans différents tissus tant en conditions physiologiques que pathologiques. Plusieurs fonctions lui ont été depuis attribuées, notamment des actions vasodilatatrices et un rôle régulateur dans la sécrétion hormonale, la fonction rénale et le métabolisme osseux. Le rôle de l'AM dans la biologie du cancer, via principalement ses propriétés angiogéniques, est également bien documenté. Plusieurs études sont présentement en cours dans le but de développer de nouvelles stratégies basées sur l'utilisation de l'AM comme outil pronostique et thérapeutique.

SYNTHÈSE, SÉCRÉTION ET MÉTABOLISME

L'AM humaine est un peptide de 52 aa, qui contient un anneau de 6 aa formé par un pont disulfure entre les résidus 6 et 21 ainsi qu'un résidu tyrosine en C-terminal contenant un groupement amide (-CONH₂). Ces deux caractéristiques structurales sont essentielles à son activité biologique. L'AM₂₂₋₅₂ qui ne possède pas l'anneau intramoléculaire a la capacité de se lier aux récepteurs de l'AM sans induire d'activité et est utilisée comme antagoniste de ces récepteurs. L'AM, présentant une homologie de séquence avec le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), a été intégrée à la famille des peptides calcitonine/CGRP/amyline. Le gène de l'AM est présent sur le chromosome 11 et consiste en 4 introns et 3 exons. Le peptide mature est dérivé de la préproAM de 185 aa, qui est convertie en proAM par le clivage du peptide signal puis en AM mature plus un autre peptide actif, le PAMP (*proadrenomedullin N-terminal 20-peptide*). Un épissage alternatif conduirait à deux formes de préproAM, une conduisant à la formation de AM plus PAMP et une autre de PAMP seulement. Le ratio PAMP/AM va ainsi varier selon les tissus et les types cellulaires, allant de 1-2 % dans le poumon jusqu'à 50 % dans les oreillettes du cœur (2).

Bien que des niveaux élevés d'AM aient été mesurés dans la médullosurrénale, d'où son nom, la plus forte expression d'AM est plutôt associée aux cellules endothéliales et aux cellules vasculaires de muscles lisses (VSMC). Ainsi, bien que l'expression de l'AM soit ubiquitaire, des différences entre les tissus sont observées, reflétant le degré de vascularisation tissulaire (3). L'AM n'est pas emmagasinée dans des granules de sécrétion, sauf dans les cellules du pancréas, et est ainsi immédiatement sécrétée suite à sa synthèse. La plupart des études publiées

rapportent des concentrations plasmatiques chez l'humain comprises entre 2 et 10 pmol/L (3). Les concentrations d'AM dans les fluides biologiques ont pour la plupart été mesurées à l'aide de radioimmunoessais commercialisés principalement par deux compagnies : Peninsula Laboratories (Belmont, CA, USA) et Phoenix Pharmaceuticals (Belmont, CA, USA). Aucune différence significative des taux d'AM n'est observée en fonction de l'âge ou du sexe. La principale forme circulante d'AM (environ 85 %) est en fait une forme immature (iAM) qui sera subseqüemment convertie en AM mature (mAM) par amidation enzymatique. Bien que la plupart des essais mesurent sans distinction les formes immature et mature de l'AM, le ratio iAM/mAM semble constant et aucune étude n'a rapporté de divergence importante entre le mAM et l'AM totale. L'enzyme responsable de l'amidation, la peptidylglycine α -monooxygénase (PAM), est coexprimée avec l'AM dans la plupart des tissus.

Dans le plasma, l'AM peut spécifiquement se lier à l'*adrenomedullin binding protein-1* (AMBP-1), identifiée comme étant le facteur H, un inhibiteur de la voie alterne du complément (2). Cette interaction est d'une grande importance pour l'interprétation des dosages de l'AM plasmatique, car l'AM liée au facteur H n'est pas mesurée par la plupart des immunoessais. La concentration de l'AM plasmatique totale serait donc probablement plus élevée que celle rapportée. De plus, la forte augmentation d'AM observée dans certaines conditions pathologiques, comme le choc septique, pourrait en partie être expliquée par le passage de l'AM de l'état lié à libre dû à une diminution de la concentration du facteur H (4). Le CGRP et le PAMP n'ont pas la capacité de se lier au facteur H.

L'AM circulante est rapidement métabolisée, sa demi-vie étant d'environ 20 minutes (2). Certaines observations suggèrent que les poumons seraient un important site de clairance de l'AM (5). L'AM plasmatique est également librement filtrée au niveau du glomérule rénal pour être ensuite métabolisée par l'endopeptidase neutre (NEP) dans les membranes à bordure en brosse du tubule proximal. Bien que les reins soient impliqués dans la clairance de l'AM, le peptide retrouvé dans l'urine proviendrait davantage de la production rénale locale que de la circulation systémique (2). Les concentrations d'AM dans l'urine sont environ 15 fois supérieures à celles du plasma. En plus du plasma et de l'urine, l'AM a également été détectée dans le lait, le liquide céphalo-rachidien, la salive, le liquide amniotique, la sueur et le sang de la veine ombilicale (3).

Différents stimuli ont été rapportés pour réguler l'expression de l'AM. L'exercice augmente la concentration plasmatique de l'AM en corrélation avec la pression sanguine (6). L'alternance entre basse et haute altitude est associée à une hausse des concen-

trations plasmatiques de l'AM, possiblement en lien avec le degré d'hypoxie expérimenté par le sujet (7). La grossesse et le jeûne peuvent également induire une augmentation de l'AM, respectivement, au niveau de l'utérus et du tractus gastro-intestinal ainsi que de la concentration plasmatique totale (3). Des études *in vitro* dans des cellules endothéliales ou des VSMC de rat ont permis d'identifier différents facteurs de croissance, cytokines et hormones, impliqués dans l'expression de l'AM dont les TNF- α et - β , les interleukines-1 α et -1 β , le cortisol, l'aldostérone, la TSH, la progestérone, l'estradiol, la testostérone, le FGF, l'EGF et le PDGF (3). Le stress oxydatif et plusieurs états pathologiques sont associés à une augmentation de la production d'AM et de ses niveaux plasmatiques (8). Ces hausses semblent cependant être plutôt une conséquence de la maladie qu'une cause.

ACTIVITÉS BIOLOGIQUES ET IMPLICATIONS PATHOLOGIQUES

Bien que les premiers travaux sur l'AM aient surtout décrit ses effets hypotenseurs, plusieurs rôles lui ont depuis été associés dont la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires ainsi que la modulation de la sécrétion hormonale.

Actions vasculaires

L'AM joue un rôle central dans la régulation de la tension artérielle. L'administration chronique ou aiguë d'AM résulte en une baisse significative de la résistance périphérique totale accompagnée d'une chute de la pression sanguine. *In vitro*, l'AM dilate les vaisseaux sanguins de différents lits vasculaires (2). Plusieurs données indiquent que l'AM pourrait médier son effet vasodilatateur via le récepteur CGRP₁ en augmentant les niveaux d'AMPc dans les VSMC (9). Suite à sa sécrétion par les cellules endothéliales, l'AM peut également agir comme facteur de relaxation dérivé de l'endothélium. Dans les cellules endothéliales, l'AM active la synthèse de l'oxyde nitrique (NOS) et inhibe la production d'endothéline (10). Ces effets ont été confirmés dans les modèles animaux. En effet, une surexpression du gène de l'AM est associée à une baisse de la pression sanguine ainsi qu'à une augmentation de l'activité de la NOS rénale et de la concentration de GMPc plasmatique. La pression sanguine est normalisée par l'administration d'un inhibiteur de la NOS suggérant que l'excès d'acide nitrique (NO) est responsable de l'hypotension chez ces animaux. Les souris hétérozygotes AM^{+/-} sont à l'opposé caractérisées par une hypertension artérielle due à une déficience en NO (11).

L'AM plasmatique augmente progressivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale (12). L'hypoxie favorise également l'expression du gène de l'AM, protégeant ainsi le rein des dommages reliés à l'ischémie-reperfusion (13). En accord avec ces observations, l'AM pourrait donc être impliquée dans la protection des organes *via* une augmentation de la synthèse de NO (14). Les concentrations plasmatiques d'AM sont aussi augmentées, en parallèle avec une diminution de l'excrétion urinaire, dans plusieurs types de glomérulonéphrites (2). De plus, l'infusion intrarénale d'AM augmente le volume urinaire et l'excrétion rénale du sodium. Cet effet est principalement associé à une vasodilatation rénale ainsi qu'à une augmentation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire. L'AM inhibe également la réabsorption tubulaire du sodium. De plus, l'administration d'AM augmente l'activité de la rénine plasmatique indépendamment de son activité vasodilatatrice (2).

Une augmentation des niveaux plasmatiques de l'AM est observée dans plusieurs pathologies associées au système cardiovasculaire telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'athérosclérose. Les niveaux plasmatiques d'AM corrént avec l'augmentation de la pression sanguine chez les patients hypertendus (15). Les concentrations d'AM sont également augmentées chez les patients avec insuffisance cardiaque congestive et corrént avec la sévérité de la maladie (16). Un niveau élevé d'AM chez ces patients constitue un indicateur pronostic négatif. De plus, les niveaux plasmatiques d'AM pourraient aider à l'identification des patients pour lesquels une thérapie avec des antagonistes α -adrénergiques seraient favorables puisque les sujets avec des concentrations élevées d'AM répondent mieux à de tels traitements (17). L'AM est détectée dans les macrophages présents dans les plaques athéromateuses. En théorie, l'AM pourrait inhiber l'athérogénèse à cause de son effet inhibiteur sur la migration et la prolifération des VSMC ainsi qu'à l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et de son activité anti-inflammatoire (2). Peu d'études ont cependant été effectuées dans ce sens. De plus, les concentrations plasmatiques d'AM augmentent durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, atteignant leur maximum aux jours 2-3 puis retournant aux niveaux de base après environ 3 semaines (18).

Il a été suggéré qu'une déficience en AM pouvait contribuer au développement de l'hypertension gestationnelle (19). Une diminution de la concentration d'AM dans le sang maternel a été rapportée en présence de prééclampsie par rapport aux gestantes normotensives (20). Tel qu'observée chez des rates gestantes, une infusion d'AM pourrait être en mesure de diminuer la pression sanguine, d'améliorer la croissance intra-utérine et de diminuer la mortalité fœtale (21).

Lors d'un choc septique, les endotoxines bactériennes et les cytokines inflammatoires augmentent l'expression génique de l'AM, et une augmentation marquée de l'AM plasmatique est observée (22,23). L'AM contribue ainsi à la vasodilatation et à l'hypotension associées au choc septique (2). Une diminution des concentrations d'AMBP-1 est également observée, en parallèle avec la progression du choc septique, et est associée à une baisse de la réponse de l'endothélium vasculaire à l'AM. L'administration d'une combinaison d'AM et d'AMBP-1 permet de maintenir l'effet protecteur de l'AM, mais le mécanisme demeure incertain (2).

Prolifération cellulaire et développement tumoral

En conditions physiologiques, l'AM stimule la prolifération de plusieurs types cellulaires dont les fibroblastes, les kératino-cytes, les cellules endothéliales et les ostéoblastes. Cependant, un effet inhibiteur de l'AM sur la croissance a été observé dans les VSMC, les cellules mésangiales et les cellules gliales (2). En plus de son effet antiprolifératif, l'AM peut également inhiber la migration des VSMC. Ces deux effets combinés pourraient ainsi inhiber le remodelage vasculaire. L'AM a d'abord été isolée à partir d'un phéochromocytome, une tumeur humaine de la médullosurrénale. Son expression dans plusieurs lignées de cellules tumorales a par la suite conduit à l'hypothèse que l'AM pourrait également agir comme facteur de croissance autocrine et paracrine dans le développement des tumeurs. De plus, la neutralisation de l'AM par des anticorps spécifiques inhibe la croissance tumorale dans un modèle *in vivo* chez la souris alors que la surexpression de l'AM l'augmente (2). Le rôle de l'AM

dans le développement tumoral est observé à différents niveaux dont principalement lors de l'angiogenèse, tel qu'observé dans un modèle *in vitro* sur des membranes chorioallantoïques d'embryons de poulets (24).

Au cours de l'angiogenèse tumorale, la tumeur en conditions d'hypoxie sécrète des facteurs de croissance impliqués dans divers phénomènes dont la prolifération et la migration des cellules endothéliales des vaisseaux avoisinants, la dégradation de la matrice extracellulaire et la formation d'un nouveau capillaire, permettant ainsi l'oxygénation de la tumeur et sa dissémination métastatique (25). Il a été observé que l'expression de l'AM est fortement induite par l'hypoxie (26). Cette hausse pourrait avoir pour but de permettre un meilleur apport sanguin *via* les propriétés vasodilatatrices de l'AM. Parallèlement, la croissance des cellules endothéliales est augmentée *via* les effets mitogéniques et l'habileté de l'AM à inhiber l'apoptose. Cette hypothèse est supportée par les hauts niveaux d'AM et de ses récepteurs observés dans les cellules tumorales comparativement aux cellules normales provenant des mêmes tissus (27). L'AM est également surexprimée dans le plasma des patients avec cancer du côlon, du poumon, de l'ovaire ou de la prostate, et est associée à un mauvais pronostic. Des patients atteints d'un syndrome de Cushing causé par un adénome hypophysaire présentaient des niveaux plasmatiques élevés d'AM, lesquels revenaient à la normale suite à la résection chirurgicale de la tumeur (28).

En plus des nombreuses études portant sur l'activité angiogénique de l'AM, des données récentes semblent indiquer un rôle encore plus important du fragment N-terminal de la proAM (PAMP) dans ce phénomène. En effet, le PAMP est en mesure d'induire l'angiogenèse à des concentrations beaucoup plus faibles (femtomole vs nanomole) que l'AM ou le VEGF, un facteur angiogénique classique. Le PAMP est impliqué dans la migration des cellules endothéliales et dans la formation de capillaires. Il est également en mesure d'induire l'expression dans les cellules endothéliales de facteurs angiogéniques tels que le VEGF, le PDGF et le bFGF (29). De plus, une inhibition de l'angiogenèse et une diminution de la croissance tumorale ont été observées dans un modèle de xénogreffe suite au traitement de rats avec un antagoniste du récepteur du PAMP (29). Ces données suggèrent que le PAMP pourrait être une cible thérapeutique importante dans le développement de nouvelles thérapies anti-angiogéniques.

Régulation de la sécrétion hormonale et du métabolisme osseux

L'AM serait impliquée dans la régulation de la sécrétion de plusieurs hormones (2). L'administration centrale d'AM stimule ainsi la sécrétion d'oxytocine (30) et inhibe celle de la vasopressine (31) par l'hypophyse postérieure. Au niveau de l'hypophyse antérieure, l'AM inhibe la sécrétion d'ACTH basale et celle induite par la CRH (32). Plusieurs études ont rapporté les effets de l'AM au niveau des glandes surrénales où le peptide est produit en grandes quantités. L'AM est abondante à la fois dans le cortex et la médulla des glandes surrénales, particulièrement dans la zone glomérulée. Elle est impliquée dans la sécrétion de l'aldostérone alors qu'elle inhibe la production d'aldostérone induite par l'angiotensine II. Cet effet est médié par le récepteur CGRP₁ et est associé à une diminution du Ca²⁺ intracellulaire (33). Cependant, l'AM induit la hausse de l'aldostérone basale et la sécrétion induite par l'ACTH, un effet médié par les récepteurs

spécifiques de l'AM, ADM₁ et ADM₂, couplés à l'adénylate cyclase (34). Comparativement à la zone glomérulée, les niveaux d'expression de l'AM sont beaucoup plus faibles dans les zones fasciculée et réticulée (35). En accord avec cette distribution, aucun effet de l'AM sur la sécrétion du cortisol n'a été rapporté (2). Bien qu'elle soit fortement exprimée dans la médulla, l'AM n'a qu'un faible effet stimulateur sur la production des catécholamines (36).

Au niveau du pancréas, l'AM est synthétisée dans les cellules F et ses récepteurs sont exprimés dans les cellules β (2). L'AM exogène inhibe la sécrétion d'insuline basale et celle induite par le glucose, mais n'a aucun effet sur les autres hormones pancréatiques. La présence d'AM dans les îlots du pancréas et son effet inhibiteur sur la sécrétion de l'insuline suggèrent que l'AM puisse être impliquée dans la pathogenèse du diabète mellitus. Dans le diabète de type 1, l'AM n'est cependant augmentée qu'en présence de microangiopathies suggérant que l'augmentation d'AM est une conséquence de la composante angiogénique de la maladie. Une augmentation de l'AM plasmatique maternelle est également observée chez certaines femmes présentant un diabète gestationnel (2).

Des données récentes ont démontré l'effet anabolisant de l'AM sur le tissu osseux. En effet, l'AM stimule la prolifération des ostéoblastes et des chondrocytes. Des analogues tronqués de l'AM tels que l'AM₂₆₋₅₂ et l'AM₃₄₋₅₂ peuvent également induire ces effets alors que, dans la plupart des systèmes, ils agissent plutôt comme antagonistes (37). Ces analogues de l'AM sont produits de façon endogène et pourrait donc être impliqués dans le métabolisme osseux. De plus, l'AM pourrait potentiellement être mise à profit dans le traitement de l'ostéoporose en supplément à la médication couramment utilisée qui, contrairement à l'AM, inhibe la résorption plutôt que de stimuler la formation osseuse (2).

CONCLUSION

Initialement caractérisée comme étant un peptide vasodilatateur et natriurétique, l'AM est maintenant reconnue comme étant un médiateur multifonctionnel impliqué dans divers processus tels que l'embryogenèse, la prolifération cellulaire, le métabolisme osseux et la régulation hormonale. Les niveaux plasmatiques d'AM sont augmentés dans plusieurs pathologies telles que l'hypertension artérielle, les insuffisances rénale et cardiaque, les syndromes coronariens, le développement tumoral et le choc septique. L'AM joue un rôle important dans la pathophysiologie de plusieurs de ces désordres et, pour certains, la mesure de l'AM plasmatique pourrait conduire à des informations pronostiques importantes. Le traitement expérimental avec l'AM s'est révélé bénéfique dans des cas d'hypertension artérielle pulmonaire et systémique, de dommages dus à l'ischémie-reperfusion rénale, de choc septique et dans la prévention de la resténose suite à l'angioplastie. Considérant sa nature peptidique, l'AM doit être administrée par voie parentérale, ce qui limite ses applications potentielles aux états aigus. D'autres types de thérapies telles que la livraison génique locale d'AM, l'inhibition de la NEP et l'administration d'AMBIP-1 sont présentement à l'étude. L'inactivation du système de l'AM pourrait également être mise à profit, par exemple, dans le traitement du cancer ou des rétinopathies prolifératives.

RÉFÉRENCES

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:553-60.
2. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin—what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* 2004;56:5-27.
3. Hinshelwood JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multi-functional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000;21:138-67.
4. Serrano J, Encinas JM, Fernandez AP, Castro-Blanco S, Alonso D, Fernandez-Vizarra P, et al. Distribution of immunoreactivity for the adrenomedullin binding protein, complement factor H, in the rat brain. *Neuroscience* 2003;116:947-62.
5. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Eto T. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci* 1999;64:2505-9.
6. Tanaka M, Kitamura K, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kangawa K, et al. Plasma adrenomedullin in various diseases and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects. *Intern Med* 1995;34:728-33.
7. Toepfer M, Hartmann G, Schlosshauer M, Hautmann H, Tschop M, Fischer R, et al. Adrenomedullin: a player at high altitude? *Chest* 1998;113:1428.
8. Ando K, Ito Y, Kumada M, Fujita T. Oxidative stress increases adrenomedullin mRNA levels in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res* 1998;21:187-91.
9. Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Iwasaki H, Hirata Y. Adrenomedullin is an autocrine/paracrine growth factor for rat vascular smooth muscle cells. *Regul Pept* 2003;112:167-73.
10. Dotsch J, Hogen N, Nyul Z, Hanze J, Knerr I, Kirschbaum M, et al. Increase of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:163-7.
11. Shindo T, Kurihara Y, Nishimatsu H, Moriyama N, Kakoki M, Wang Y, et al. Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene. *Circulation* 2001;104:1964-71.
12. Mukoyama M, Sugawara A, Nagae T, Mori K, Murabe H, Itoh H, et al. Role of adrenomedullin and its receptor system in renal pathophysiology. *Peptides* 2001;22:1925-31.
13. Nagata D, Hirata Y, Suzuki E, Kakoki M, Hayakawa H, Goto A, et al. Hypoxia-induced adrenomedullin production in the kidney. *Kidney Int* 1999;55:1259-67.
14. Shimosawa T, Fujita T. Adrenomedullin and its related peptides. *Endocr J* 2005;52:1-10.
15. Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Ikeda M, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension* 1996;27:102-7.
16. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Tsuji T, et al. Molecular forms of circulating adrenomedullin in patients with congestive heart failure. *J Endocrinol* 1999;160:297-303.
17. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-7.
18. Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwagi T, Ikushima I, et al. Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:676-80.
19. August P. Overview: mechanisms of hypertension: cells, hormones, and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1971-3.
20. Jerat S, Morrish DW, Davidge ST, Kaufman S. Effect of adrenomedullin on placental arteries in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 2001;37:227-31.
21. Makino I, Shibata K, Makino Y, Kangawa K, Kawarabayashi T. Adrenomedullin attenuates the hypertension in hypertensive pregnant rats induced by N(G)-nitro-L-arginine methyl ester. *Eur J Pharmacol* 1999;371:159-67.
22. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:953-7.
23. Shoji H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin in rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:531-7.
24. Zhao Y, Hague S, Manek S, Zhang L, Bicknell R, Rees MC. PCR display identifies tamoxifen induction of the novel angiogenic factor adrenomedullin by a non estrogenic mechanism in the human endometrium. *Oncogene* 1998;16:409-15.
25. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003;3:643-51.
26. Garayoa M, Martinez A, Lee S, Pio R, An WG, Neckers L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) up-regulates adrenomedullin expression in human tumor cell lines during oxygen deprivation: a possible promotion mechanism of carcinogenesis. *Mol Endocrinol* 2000;14:848-62.
27. Martinez A, Vos M, Guedez L, Kaur G, Chen Z, Garayoa M, et al. The effects of adrenomedullin overexpression in breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1226-37.
28. Letizia C, Di Iorio R, De Toma G, Marinoni E, Cerci S, Celi M, et al. Circulating adrenomedullin is increased in patients with corticotropin-dependent Cushing's syndrome due to pituitary adenoma. *Metabolism* 2000;49:760-3.
29. Martinez A, Zudaire E, Portal-Nunez S, Guedez L, Libutti SK, Stetler-Stevenson WG, et al. Proadrenomedullin NH₂-terminal 20 peptide is a potent angiogenic factor, and its inhibition results in reduction of tumor growth. *Cancer Res* 2004;64:6489-94.
30. Serino R, Ueta Y, Hara Y, Nomura M, Yamamoto Y, Shibuya I, et al. Centrally administered adrenomedullin increases plasma oxytocin level with induction of c-fos messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Endocrinology* 1999;140:2334-42.
31. Yokoi H, Arima H, Murase T, Kondo K, Iwasaki Y, Oiso Y. Intracerebroventricular injection of adrenomedullin inhibits vasopressin release in conscious rats. *Neurosci Lett* 1996;216:65-7.
32. Samson WK, Murphy TC, Resch ZT. Proadrenomedullin N-terminal 20 peptide inhibits adrenocorticotropin secretion from cultured pituitary cells, possibly via activation of a potassium channel. *Endocrine* 1998;9:269-72.
33. Andreis PG, Neri G, Prayer-Galetti T, Rossi GP, Gottardo G, Malendowicz LK, et al. Effects of adrenomedullin on the human adrenal glands: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1167-70.

34. Kapas S, Martinez A, Cuttitta F, Hinson JP. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa. *J Endocrinol* 1998;156:477-84.
35. Ziolkowska A, Budzynska K, Trejter M, Tortorella C, Belloni AS, Malendowicz LK. Effects of adrenomedullin and its fragment 22-52 on basal and ACTH-stimulated secretion of cultured rat adrenocortical cells. *Int J Mol Med* 2003;11:613-5.
36. Mazzocchi G, Albertin G, Andreis PG, Neri G, Malendowicz LK, Champion HC, et al. Distribution, functional role, and signaling mechanism of adrenomedullin receptors in the rat adrenal gland. *Peptides* 1999;20:1479-87.
37. Cornish J, Naot D, Reid IR. Adrenomedullin—a regulator of bone formation. *Regul Pept* 2003;112:79-86.

ABRÉVIATIONS

aa	acide aminé
AM	adrénomédulline
AMBP-1	<i>adrenomedullin binding protein-1</i>
ADM _{1,2}	récepteurs spécifiques de l'adrénomédulline
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
CGRP	<i>calcitonin-gene related peptide</i>
CGRP ₁	<i>calcitonin-gene related peptide receptor</i>
CRH	hormone de libération de la corticotrophine
EGF	facteur de croissance de l'épiderme
FGF	facteur de croissance des fibroblastes
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
iAM	adrénomédulline immature
mAM	adrénomédulline mature
NEP	endopeptidase neutre
NO	oxyde nitrique
NOS	synthetase de l'oxyde nitrique
PAM	peptidylglycine α -monooxygénase
PAMP	<i>proadrenomedullin N-terminal 20-peptide</i>
PDGF	facteur de croissance dérivé des plaquettes
TNF	facteur onconécrosant
TSH	hormone thyroïdienne
VEGF	facteur de croissance endothélial vasculaire
VSMC	cellules vasculaires de muscles lisses